Die übergangsmetallkatalysierte Michael-Reaktion: Enantioselektivität und vinyloge Donoren

vorgelegt von
Diplom-Chemiker
Alexander Mann
aus Berlin

Vom Fachbereich 5 - Chemie -
der Technischen Universität Berlin
zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Naturwissenschaften
Dr. rer. nat.

genehmigte Dissertation

Promotionsausschuß:

Vorsitzender:	Prof. Dr. rer. nat. Jörn Müller
Berichter:	Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Jens Christoffers
	Prof. Dr. rer. nat. Siegfried Blechert

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Januar 2001

Berlin 2001
D 83

Abstract

Mann, Alexander

Die übergangsmetallkatalysierte Michael-Reaktion: Enantioselektivität und vinyloge Donoren

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wird die Synthese von potentiell dreizähnigen Oxazolinliganden für asymmetrische übergangsmetallkatalysierte Michael-Reaktionen von β-Ketoestern und Enonen beschrieben. Die Liganden wurden aus natürlichen α-Aminosäuren hergestellt und besitzen neben dem Oxazolinsystem eine Heteroaryl- und eine Thioethereinheit als weitere Donorfunktionalitäten. Die Eignung der Liganden für asymmetrische übergangsmetallkatalysierte Michael-Reaktionen wurde unter Verwendung einer kombinatorischen Strategie anhand eines Parallel-Screenings untersucht. Dadurch konnte eine Ligand-Metallsalz-Kombination identifiziert werden, die die betrachtete Testreaktion mit deutlicher Stereoselektivität katalysierte.

Der zweite Teil der Arbeit befaßt sich mit der Entwicklung einer neuen Klasse von chiralen Auxiliaren für asymmetrische übergangsmetallkatalysierte Michael-Reaktionen von 1,3-Dicarbonylverbindungen mit Enonen. Wiederum unter Verwendung kombinatorischer Methoden wurden aus natürlichen α-Aminosäuren Auxiliare synthetisiert, die neben einer primären Aminogruppe ein tertiäres Amin, einen Thioether oder ein Amid als weitere Donoreinheit besitzen. Im Rahmen eines Primärscreenings mit verschiedenen Metallsalzen konnten die α-Aminosäureamide in Gegenwart von $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ als Katalysator als außerordentlich effektive Auxiliare für die untersuchte Modellreaktion eines cyclischen β-Ketoesters mit einem Enon identifiziert werden. Nach Optimierung der Reaktionsparameter konnten für eine Reihe von sowohl cyclischen als auch offenkettigen Michael-Donoren bei befriedigenden bis guten Ausbeuten Selektivitäten von 90–99% *ee* bei Raumtemperatur und unter Vermeidung von Inertbedingungen erzielt werden. Ferner gelang ein Upscaling des Verfahrens unter nahezu vollständiger Reisolierung des Auxiliars.

Im letzten Teil der Arbeit wurden Studien zur Synthese von funktionalisierten Biarylverbindungen durch den $FeCl_3 \cdot 6\ H_2O$-katalysierten sequentiellen Prozeß der vinylogen Michael-Reaktion durchgeführt. Als formal vinyloge Michael-Donoren kamen 2-Akzeptor-substituierte Cycloalkenone und als Michael-Akzeptoren unterschiedliche Chinonderivate zum Einsatz. Während *p*-Benzochinone und 1,4-Naphthochinone ein außerordentlich komplexes und teilweise unerwartetes Reaktionsverhalten zeigten, konnte durch die Verwendung von 1,2-Naphthochinon ein neues zweistufiges Verfahren zur Synthese von Biarylen entwickelt werden: Zunächst führt eine formal vinyloge Michael-Reaktion zwischen einem 2-Akzeptor-substituierten Cycloalkenon als Donor und dem Chinon als Akzeptor in einer Kaskadenreaktion zu 1,2-Naphthochinonderivaten, die im zweiten Schritt mit verschiedenen Methoden zu Biarylsystemen reduziert werden können. Die vinyloge Michael-Reaktion läuft unter Fe(III)-Katalyse in Gegenwart von Luftsauerstoff und Wasser ab. Das Verfahren kann daher als attraktive Perspektive zur Synthese von Biarylverbindungen betrachtet werden.

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Priv.-Doz. Dr. Jens Christoffers in der Zeit von April 1998 bis November 2000 am Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Berlin angefertigt.

Herrn Priv.-Doz. Dr. Jens Christoffers danke ich für die interessante Themenstellung, die Gewährung großer Freiheiten und für die stets freundliche und engagierte Betreuung dieser Arbeit. Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Siegfried Blechert für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die Bereitstellung hervorragender Arbeitsbedingungen und die Übernahme der zweiten Berichterstattung.

Desweiteren danke ich Herrn Prof. Dr. Joachim Pickardt für die Anfertigung der Röntgenstrukturanalyse.

Bei allen Mitgliedern beider Arbeitskreise möchte ich mich für das angenehme Arbeitsklima und die sehr gute Zusammenarbeit bedanken, insbesondere bei Dirk Eisele, Victor Garcia, Simon Gessler, Marco Jonas, Heiko Oertling, Thomas Peglow, Ulrich Rößler, Yvonne Schulze, Thomas Werner und Monika Ulrich. Für die sorgfältige Korrektur dieser Arbeit danke ich Harald Kratz und Christian Stapper.

Ferner danke ich allen Praktikanten für ihr Engagement und ihre Einsatzbereitschaft, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt Neclâ und meiner Mutter, ohne deren großartige Unterstützung die Erstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Inhaltsverzeichnis

I Einleitung und Grundlagen

1 Einleitung 1

2 Die Michael-Reaktion 2
2.1 Die basenkatalysierte Michael-Reaktion 2
2.2 Die metallkatalysierte Michael-Reaktion 4
2.3 Die asymmetrische Michael-Reaktion 6
2.3.1 Asymmetrische metallkatalysierte Michael-Reaktionen 6
2.3.2 Aufbau quartärer Stereozentren durch Auxiliar-vermittelte Michael-Reaktion 11
2.4 Die vinyloge Michael-Reaktion 14

II Allgemeiner Teil

3 Zielsetzung 16
3.1 Synthese von Oxazolin-Liganden 16
3.2 Entwicklung einer neuen Klasse von Auxiliaren 17
3.3 Synthese von Biarylverbindungen durch vinyloge Michael-Reaktion 18

4 Synthese und Screening von Oxazolin-Liganden 20
4.1 Synthese 20
4.2 Screening 22
4.3 Strukturelle Untersuchung eines Cu(II)-Oxazolin-Komplexes 24
4.4 Zusammenfassung 26

5 Entwicklung von Auxiliaren für asymmetrische Michael-Reaktionen 27
5.1 Synthesekonzept 27
5.2 Synthese der Diamino- und Thioetherderivate **29a**–**d** 27
5.3 Synthese der α-Aminosäureamide **29e**–**p** 29
5.4 Synthese von Michael-Donoren 32
5.5 Synthese der Enamine **44** und **45** 33
5.5.1 2-Cyclohexanoncarbonsäureethylester als Michael-Donor 33
5.5.2 Verwendung weiterer Michael-Donoren 35
5.6 Parallel-Screening der Auxiliare 38
5.6.1 Screening der Auxiliare **29a**–**d** und **34** 39
5.6.2 Screening der α-Aminosäureamide **29e**–**p** 42
5.6.3 Umsetzung weiterer Michael-Donoren 46
5.6.4 Enantiomerenanalytik 49
5.7 Ein mechanistisches Modell der Cu(II)-Katalyse 53

5.8 Verwendung weiterer Michael-Akzeptoren 58
5.9 Zusammenfassung 62

6 Synthese von Biarylverbindungen durch vinyloge Michael-Reaktion 64
6.1 Synthese von 2-Akzeptor-substituierten Cyclohexenonen 64
6.2 Synthese und Oxidation des Dimers **60** 70
6.3 Verwendung von Chinonderivaten als Michael-Akzeptoren 71
6.3.1 Verwendung von *p*-Benzochinonen 72
6.3.2 Verwendung von 1,4-Naphthochinonen 74
6.3.3 Verwendung von 1,2-Naphthochinon 80
6.4 Zusammenfassung 84

7 Zusammenfassung und Ausblick 86

III Experimenteller Teil

8 Allgemeines 92
8.1 Analytik 92
8.2 Chromatographische Verfahren 93
8.3 Lösungsmittel und Chemikalien 93

9 Versuchsvorschriften und spektroskopische Daten 94
9.1 Vorschriften zu Kapitel 4 94
9.2 Vorschriften zu Kapitel 5.2 105
9.3 Vorschriften zu Kapitel 5.3 113
9.4 Vorschriften zu Kapitel 5.4 131
9.5 Vorschriften zu Kapitel 5.5 134
9.6 Vorschriften zu Kapitel 5.6 167
9.7 Vorschriften zu Kapitel 5.7 179
9.8 Vorschriften zu Kapitel 5.8 180
9.9 Vorschriften zu Kapitel 6 182

IV Anhang

10 Daten zur Kristallstrukturanalyse von 37 215
11 Abkürzungsverzeichnis 222
12 Literaturverzeichnis 223
13 Liste der numerierten Verbindungen 231

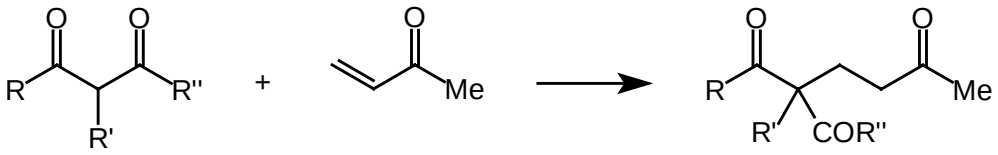
1 Einleitung

Die Organische Chemie hat in den letzten zwanzig Jahren eine rasante Entwicklung durchlaufen. Nirgends wird dies deutlicher als bei der Synthese von immer größeren und komplexeren Naturstoffen: So sind mittlerweile Zielmoleküle wie Palytoxin, Taxol oder Brevetoxin B synthetisch zugänglich.[1] Ermöglicht wurden diese Erfolge hauptsächlich durch die Vergrößerung und Verbesserung des Repertoires an Transformationen, das dem organischen Chemiker zur Verfügung steht. Insbesondere auf den Gebieten der Chemoselektivität und der Stereoselektivität wurden bedeutende Fortschritte erzielt. Weitere Anforderungen, die heute an einen chemischen Prozeß gestellt werden, sind Effizienz, Atomökonomie und Umweltverträglichkeit.[2] Alle diese Begriffe spielen bei der Optimierung bestehender Verfahren eine ebenso wichtige Rolle wie bei der Etablierung neuer Reaktionen.
Besonders attraktiv im Hinblick auf die genannten Anforderungen sind metallkatalysierte Prozesse, die inzwischen nicht nur einen unverzichtbaren Bestandteil sondern auch das am stärksten expandierende Gebiet der organischen Synthese darstellen.[3] Dies zeigt sich gerade an der Weiterentwicklung klassischer Reaktionen, die in Gegenwart von Metallkatalysatoren oft mit höherer Selektivität und Effizienz und unter wesentlich milderen Bedingungen erfolgen können. Zur Entwicklung derartiger Systeme wird in jüngster Zeit verstärkt auf kombinatorische Ansätze zurückgegriffen,[4] die bisher hauptsächlich in der Wirkstofforschung Anwendung fanden. Zusammen mit Hochdurchsatz-Screening-Techniken eröffnen sich damit neue Perspektiven für die Identifizierung von Katalysatorsystemen. Ein entscheidendes Merkmal der Metallkatalyse ist ferner die Möglichkeit einer asymmetrischen Reaktionsführung durch Verwendung chiraler Liganden.[5] Von besonderer Bedeutung für den synthetisch arbeitenden Chemiker sind dabei Verfahren, die den stereoselektiven Aufbau von C-C-Bindungen ermöglichen.[6] Nach wie vor besteht hier ein großer Bedarf sowohl an neuen als auch an der Verbesserung vorhandener Methoden. Mit der vorliegenden Arbeit soll ein Beitrag zur Weiterentwicklung dieses Gebietes geleistet werden.

2 Die Michael-Reaktion

2.1 Die basenkatalysierte Michael-Reaktion

In den Jahren 1883 und 1887 beschrieben *Komnenos* und *Claisen* eine neue Reaktion zur Knüpfung von C-C-Bindungen.[7] Diese Reaktion trägt heute den Namen ihres Wegbereiters *Arthur Michael*, der sie systematisch untersuchte und zu einer präparativen Methode entwickelte: die Michael-Reaktion.[8] Methoden, die den selektiven Aufbau neuer C-C-Bindungen ermöglichen, sind in der organischen Synthese von herausragender Bedeutung. So hat sich die Michael-Reaktion als eines der wichtigsten Verfahren zur Synthese von Kohlenstoffgerüsten etabliert.[9] Als Michael-Reaktion bezeichnet man die konjugierte Addition einer C-H-aciden Verbindung (Michael-Donor **1**) an eine aktivierte C-C-Doppelbindung (Michael-Akzeptor **2**); die Michael-Produkte **3** besitzen eine 1,5-Dioxo-konstitution (Schema 1).



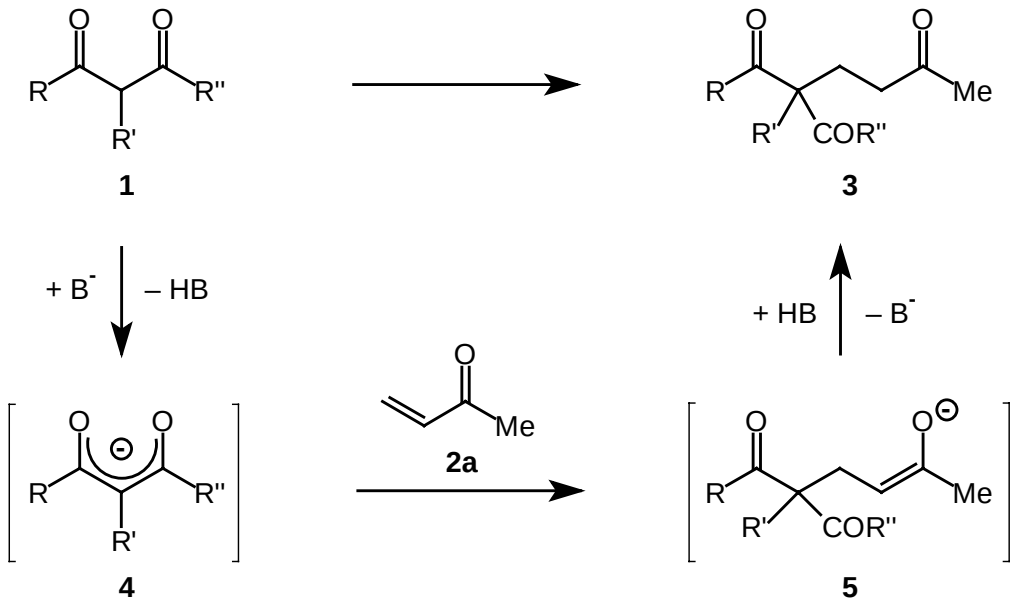
1 **2a** **3**

Schema 1 Die Michael-Reaktion

Als besonders reaktive Michael-Donoren **1** werden allgemein 1,3-Dicarbonylverbindungen wie Malonesterderivate, β-Ketoester oder 1,3-Diketone verwendet, als Michael-Akzeptoren **2** dienen meist α,β-ungesättigte Carbonylverbindungen wie Methylvinylketon (MVK, **2a**) oder Acrylsäurederivate. Die klassische Michael-Reaktion wird durch starke Basen wie Alkalimetallalkoholate und -hydroxide oder tertiäre Amine katalysiert. Nach Deprotonierung des Michael-Donors **1** addiert das resultierende Enolat-Ion **4** konjugiert an das akzeptor-aktivierte Olefin **2** (Schema 2). Das Intermediat **5** wird durch die konjugierte Säure des Katalysators reprotoniert, und man erhält das Produkt **3**.

Bei ausreichender Produktselektivität liefert die Michael-Reaktion in der Regel sehr gute Ausbeuten. Die basischen Reaktionsbedingungen können jedoch eine Reihe von Neben- und Folgereaktionen bewirken, die die Chemoselektivität der Reaktion entscheidend vermindern:[10] Da das Michael-Produkt **3** eine enolisierbare CH-Funktionalität besitzt, kann

es intramolekulare Aldolreaktionen eingehen, die zu cyclischen Nebenprodukten führen. Diese Sequenz aus Michael- und Aldol-Reaktion wird synthetisch in der Robinson-Anellierung genutzt.[11]



Schema 2 Mechanismus der basenkatalysierten Michael-Reaktion

Ferner können Zersetzungsprodukte als Folge einer Säurespaltung (Retro-Claisen-Reaktion) der nicht-enolisierbaren β-Ketoestereinheit in **3** auftreten. Bei Verwendung von Ketoestern oder Malonaten als Michael-Donoren muß unter wasserfreien Bedingungen gearbeitet werden, da es sonst zur Esterhydrolyse und anschließenden Decarboxylierung kommen kann. Ein weiterer Nachteil der basischen Reaktionsbedingungen ist die Inkompatibilität mit basenlabilen Funktionalitäten in den Edukten und Produkten.

In der Vergangenheit wurden große Anstrengungen unternommen, um die Einschränkungen und Nachteile der Basenkatalyse zu umgehen. Verfahren, die unter sehr milden Reaktionsbedingungen ablaufen oder mit schwachen Brönstedt-Basen auskommen, wurden entwickelt (Verwendung von $Ba(OH)_2$,[12a] Alkalimetallfluoriden,[12b–d] Aluminiumoxid,[12e–f] basischen Zeolithen,[12g] Phasentransferkatalysatoren[12h] oder auch Immobilisierung der Base[12i–j]). Auch über den Einsatz von Trifluormethansulfonsäure als einem stark sauren Katalysator für die Umsetzung von β-Ketoestern wurde berichtet.[13] Für die Reaktion von 1,3-Dicarbonylverbindungen als Michael-Donoren mit verschiedenen Akzeptoren stellt die Katalyse durch Übergangsmetalle bzw. durch Lanthanide die wichtigste Alternative dar.

Neben neutralen Reaktionsbedingungen besteht hier zudem die Möglichkeit einer asymmetrischen Reaktionsführung durch den Einsatz von chiralen Liganden.

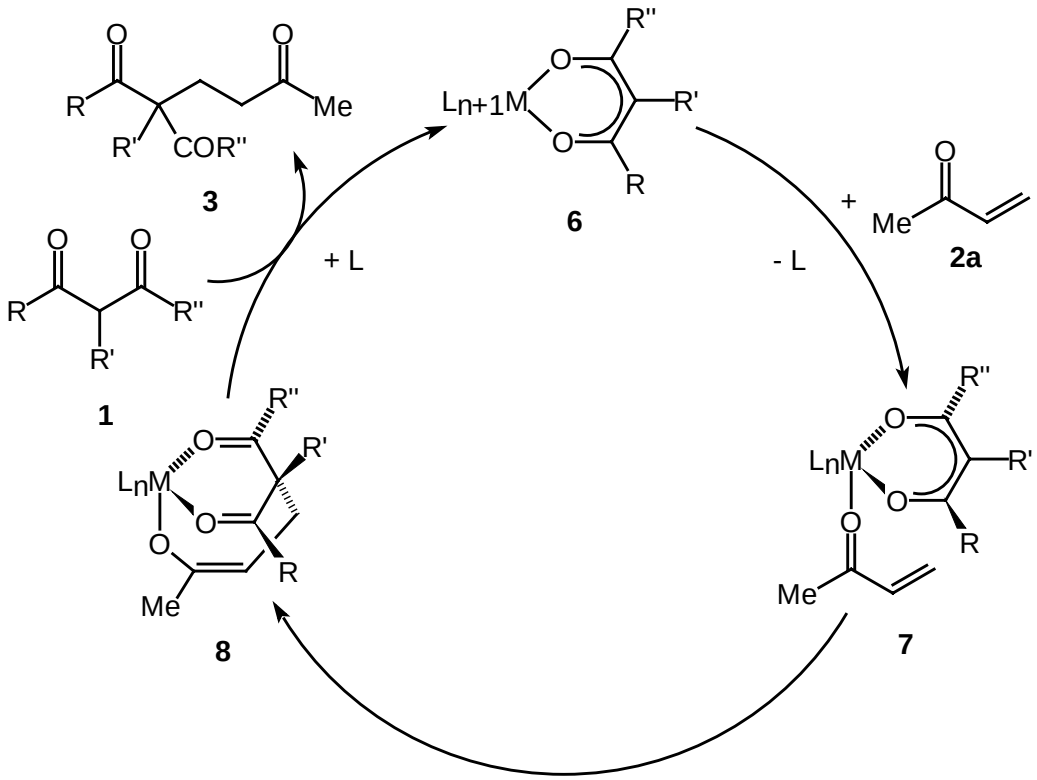
2.2 Die metallkatalysierte Michael-Reaktion

Erstmals wurde 1972 von *Saegusa et al.* über eine kupferkatalysierte Michael-Reaktion von 1,3-Dicarbonylverbindungen berichtet.[14] In der Folge beschäftigten sich mehrere Arbeitsgruppen mit diesem Thema. Insbesondere die systematischen Arbeiten von *Nelson* und *Watanabe*, die $Co(OAc)_2$, $Ni(OAc)_2$ und $Ni(acac)_2$ verwendeten, demonstrierten die allgemeine Anwendbarkeit der Methode für unterschiedliche Michael-Donoren und -Akzeptoren.[15] Seitdem wurden verschiedene Katalysatorsysteme für die Umsetzung von 1,3-Dicarbonylverbindungen meist mit α,β-ungesättigten Carbonylkomponenten publiziert und das Spektrum der einsetzbaren Substrate kontinuierlich vergrößert, wobei jedoch quantitative Umsätze in den meisten Fällen nur bei erhöhten Temperaturen erzielt werden konnten.[16] Auch die Verwendung von Lanthanid-Katalysatoren wie $EuCl_3$ wurde mittlerweile beschrieben.[17] In diesem Zusammenhang müssen auch die Arbeiten von *Feringa* erwähnt werden, der mit $Yb(OTf)_3$ in Wasser als Lösungsmittel quantitative Umsätze erreichen konnte, allerdings bei dreifachem Überschuß des Michael-Akzeptors.[18] Hervorzuheben sind ferner Versuche, die Katalysatoren an polymeren Trägermaterialien zu immobilisieren.[16c]

Die Einführung von $FeCl_3 \cdot 6\ H_2O$ als Katalysator durch *Christoffers* im Jahr 1997 setzte den derzeitigen Standard der Entwicklung.[19a] Erstmals konnten quantitative Umsätze bei Raumtemperatur in Gegenwart von Luftsauerstoff und Wasser mit nur 1 bis 5 mol% des Katalysators realisiert werden. Zudem ist die Chemoselektivität außerordentlich hoch,[19b–c] wodurch die Aufarbeitung wesentlich vereinfacht wird. Die hohe Effizienz ermöglicht sogar Poly-Michael-Reaktionen.[20] Teilweise kann lösungsmittelfrei gearbeitet werden, was die Attraktivität dieses ohnehin ökologisch und ökonomisch weitgehend unbedenklichen Katalysators noch steigert.[21] Ein vergleichbar leistungsfähiges System wurde 1999 mit $CeCl_3 \cdot 7\ H_2O$/NaI von *Bartoli* eingeführt.[22]

Ein anerkannter Mechanismus für die Übergangsmetallkatalyse der Michael-Reaktion ist am Beispiel der Fe(III)-Katalyse in Schema 3 dargestellt.[10] Entscheidend für die katalytische Aktivität eines Metalls ist seine Fähigkeit, mit dem Michael-Donor **1** einen 1,3-Dionato-komplex **6** zu bilden. Derartige oktaedrische Fe(III)-Komplexe bilden sich spontan unter neutralen oder sogar schwach sauren Bedingungen, was die Effizienz der Fe(III)-Katalyse

erklärt. Komplex **6** weist zugleich hohe thermodynamische Stabilität durch Delokalisierung der π-Elektronen und große kinetische Labilität (17 Valenzelektronen) auf. Durch Ligandenaustausch kann daher der Michael-Akzeptor **2a** an das Zentralatom koordinieren (Spezies **7**) und wird dadurch nicht nur in räumlicher Nähe des Dionato-Liganden fixiert, sondern gleichzeitig durch die Lewis-Acidität des Metallatoms aktiviert. Aufgrund des nucleophilen Charakters von Metall-β-Diketonat-Komplexen[23] kommt es im folgenden Schritt zur Alkylierung des Dionato-Liganden durch **2a**. Die resultierende Zwischenstufe **8** kann nicht mehr durch π-Delokalisierung stabilisiert werden, daher wird das Michael-Produkt **3** durch Ligandenaustausch mit **1** freigesetzt und der Katalysecyclus durch Regeneration von **6** geschlossen. Bei dem beschriebenen Mechanismus handelt es sich um eine Einzentren-Templatreaktion: Beide Eduktkomponenten werden am Metallatom fixiert, die Reaktion findet in der Koordinationssphäre des Metalls statt.



Schema 3 Mechanismusvorschlag; M = Fe(III), L = Coliganden

Das mechanistische Modell macht deutlich, daß cyclische Enone, Enone mit *Z*-Substituenten oder Alkinone in der Fe(III)-Katalyse nicht umgesetzt werden können. Eine notwendige Voraussetzung ist eine s-*cis*-Konformation des Akzeptors, ohne die die Reaktion nicht

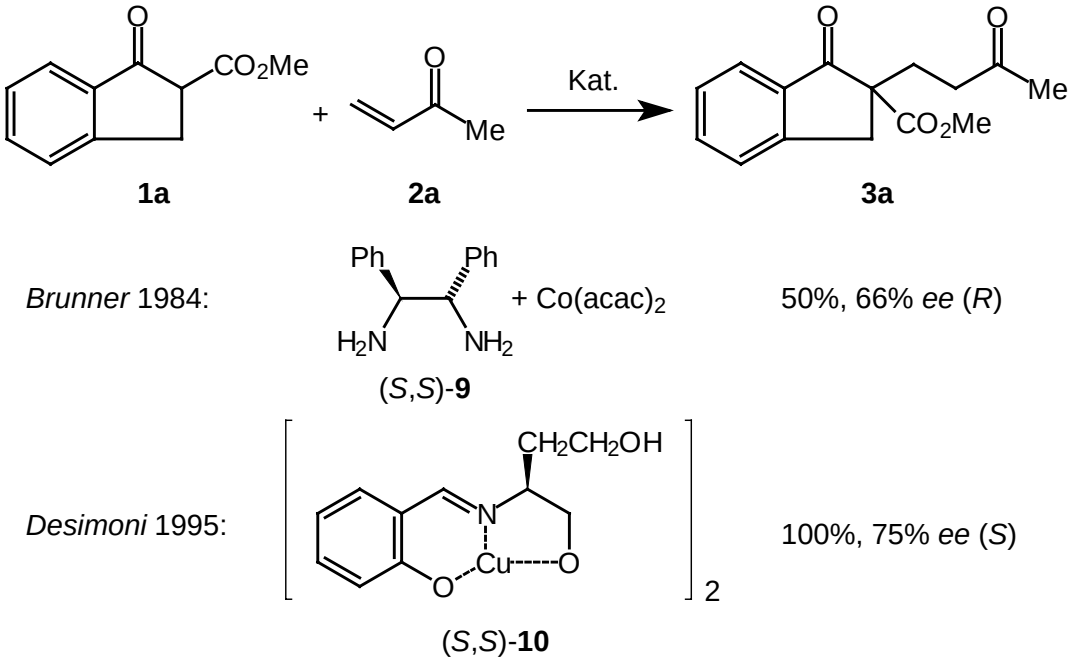
ablaufen kann. Der dargestellte Mechanismus kann direkt auf die meisten Übergangsmetalle sowie einige Lanthanide übertragen werden.

2.3 Die asymmetrische Michael-Reaktion

Prinzipiell lassen sich vier verschiedene Ansätze zur Durchführung von asymmetrischen Michael-Reaktionen unterscheiden:[24] Mukaiyama-Michael-Reaktionen von Silylenolethern in Gegenwart von chiralen Lewis-Säuren,[25a–c] die Verwendung von chiralen Basen bzw. Ammoniumsalzen (insbesondere *Wynberg* 1975, *Cram* 1981, *Yamaguchi* 1993, *Corey* 1998),[25d–k] der Einsatz von chiralen Katalysatoren und die Reaktionsvermittlung durch chirale Auxiliare. Die beiden letztgenannten Methoden sind für die vorliegende Arbeit von wesentlicher Bedeutung und werden im folgenden kurz erläutert.

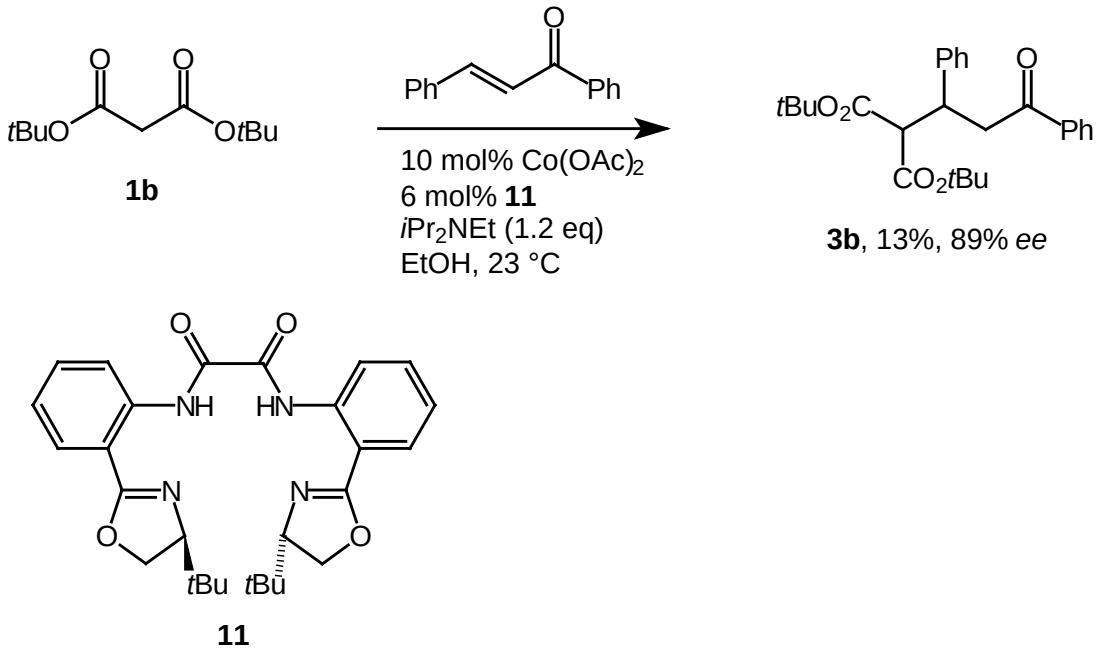
2.3.1 Asymmetrische metallkatalysierte Michael-Reaktionen

Über die erste asymmetrische Übergangsmetallkatalyse der Michael-Reaktion wurde im Jahr 1984 von *Brunner* berichtet.[26] Der Aufbau des quartären Stereozentrums in (*R*)-**3a** erfolgte durch Einsatz von $Co(acac)_2$ und (*S*,*S*)-1,2-Diphenyl-1,2-ethandiamin (**9**) bei –50 °C mit 66% *ee* (Schema 4).



Schema 4 Übergangsmetallkatalyse nach *Brunner* und *Desimoni*

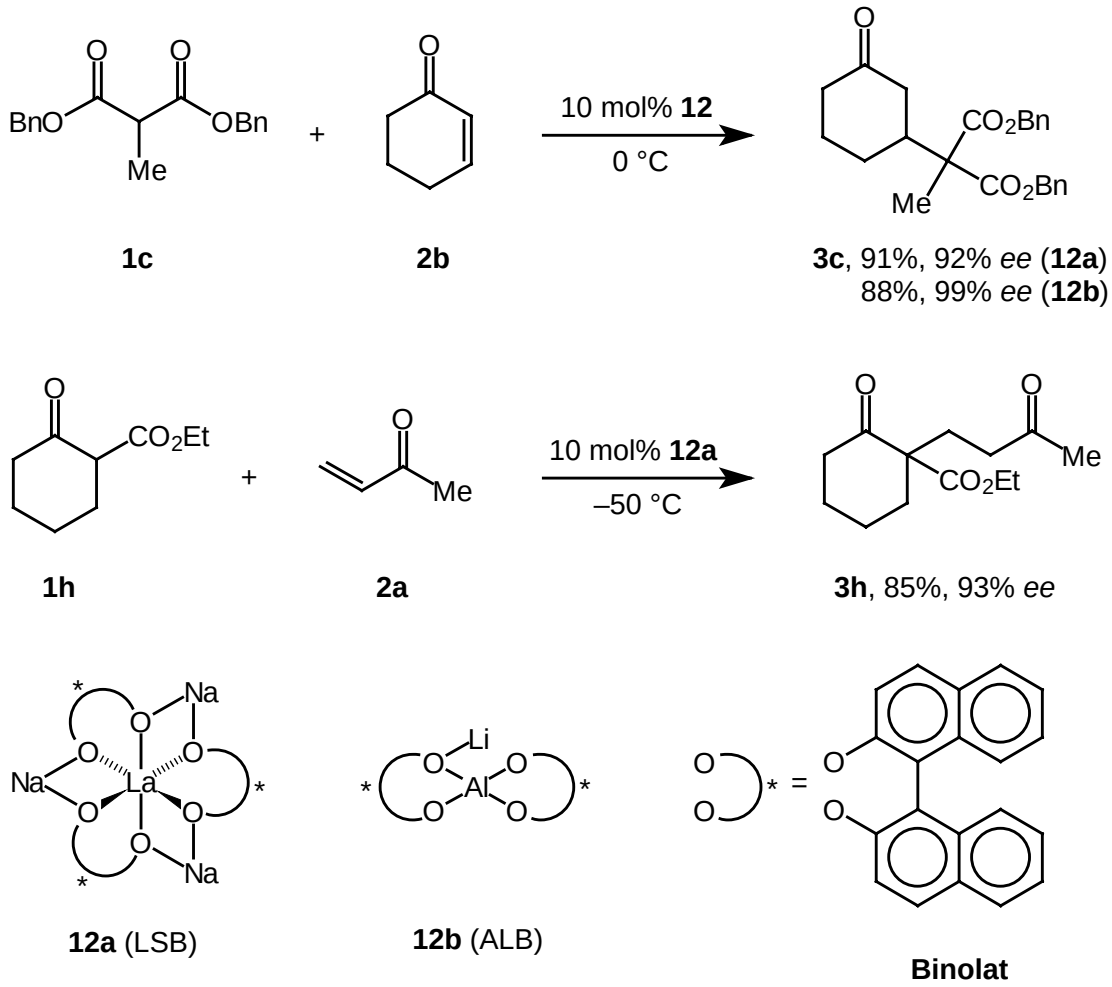
Die in den folgenden Jahren von *Botteghi* entwickelten chiralen Ni(II)- und Co(II)-Salicylimin- und Diamin-Systeme brachten keine Verbesserungen.[27] Eine weitere Steigerung der Enantioselektivität gelang erst 1990 durch die Arbeitsgruppe um *Desimoni*, die (*S*)-**3a** mit 70 % *ee* bei –20 °C durch Verwendung eines Cu(II)-Salicylimin-Katalysators synthetisierte.[28a–b] Dieselbe Arbeitsgruppe konnte die Selektivität im Jahr 1995 durch das leicht modifizierte Katalysatorsystem **10** auf 75% *ee* steigern.[28c] Die Umsetzung von Cyanessigsäureestern als Michael-Donoren mit Acrolein oder Vinylketonen katalysiert durch $RhH(CO)(PPh_3)_3$ in Kombination mit dem Diphosphanliganden (*S*,*S*)-(*R*,*R*)-PhTRAP mit bis zu 93% *ee* wurde von *Ito* 1994 publiziert,[29] die Verwendung von Nitroolefinen als Akzeptoren in Gegenwart von $Mg(OTf)_2$ und chiralen Bisoxazolinen im Jahr 1999 von *Ji, Barnes et. al.*[30]



Schema 5 Verwendung C_2-symmetrischer Chelatliganden nach *Pfaltz*

Chirale C_2-symmetrische Ligandensysteme wurden 1998 von *Pfaltz* eingeführt (Schema 5). Beim Aufbau des tertiären Stereozentrums in **3b** konnten 89% *ee* bei Raumtemperatur erzielt werden.[31] Als Katalysator für die Addition des Malonates **1b** an Chalcon diente ein System aus $Co(OAc)_2$, dem Bisoxazolinyloxaldiamid **11** und einer stöchiometrischen Menge Diisopropylethylamin. Die Ausbeute betrug jedoch nur 13%, und zudem sind die Reaktionsbedingungen stark basisch. Kürzlich wurde über einen weiteren C_2-symmetrischen Katalysator, ein kationisches Bisoxazolin-Pd(II)-System, für die Umsetzung von Cyanessigsäureestern mit Methylvinylketon und Acrylnitril mit bis zu 34% *ee* berichtet.[32]

Der Durchbruch auf dem Gebiet der asymmetrischen Michael-Reaktion gelang jedoch *Shibasaki* und Mitarbeitern mit der Einführung von heterobimetallischen Systemen, die eine Vielzahl von unterschiedlichen Reaktionen katalysieren können: Nachdem bereits 1994 ein alkalimetallfreier La-BINOL-Katalysator für die Umsetzung von Malonaten mit cyclischen Enonen mit bis zu 95% *ee* vorgestellt wurde,[33a] konnte das Michael-Produkt **3c** im Jahr 1995 unter Verwendung des LSB-Katalysators **12a** (Lanthan-Natrium-Binolat) mit 92% *ee*[33b] bzw. 1996 durch den ALB-Katalysator **12b** (Aluminium-Lithium-Binolat) mit 99% *ee*[33c–d] synthetisiert werden (Schema 6). Auch cyclische Michael-Donoren wie der β-Ketoester **1h** konnten abhängig von der Ringgröße mit Selektivitäten von bis zu 93% *ee* umgesetzt werden.[34]

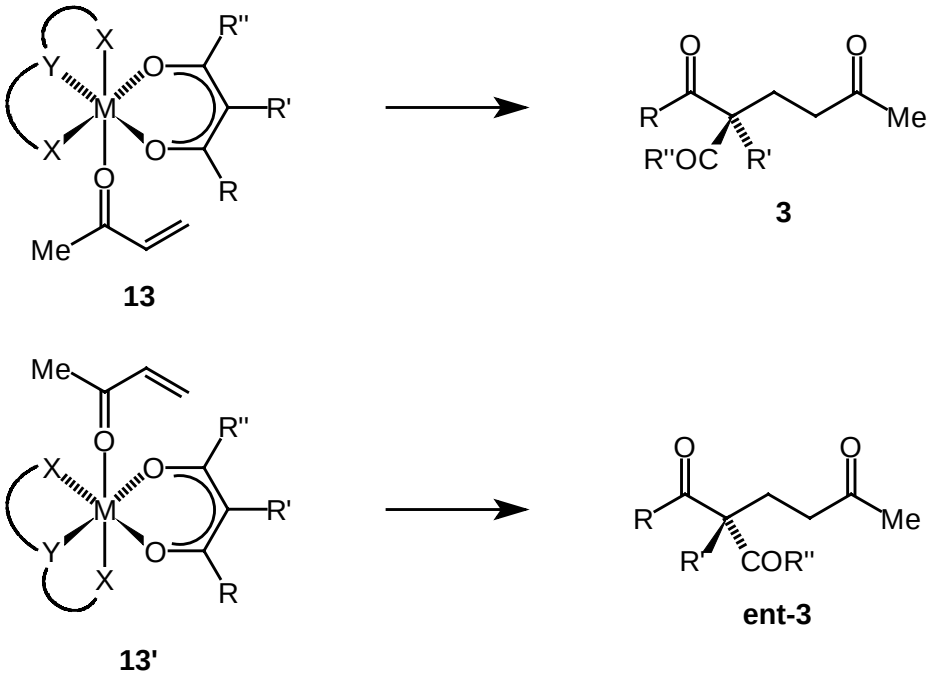


Schema 6 Heterobimetallkatalyse nach *Shibasaki*

Die Entwicklung ähnlicher heterobimetallischer Systeme brachte keine weiteren Selektivitätsverbesserungen. Ein zu **12b** strukturell analoger GaSB-Komplex (Gallium-Natrium-Binolat) zeigte ähnliche Selektivität bei geringerer Reaktivität.[33g] *Feringa* demonstrierte 1997, daß der ALB-Katalysator auch für Michael-Reaktionen von α-Nitroestern als Donoren eingesetzt werden kann.[35]

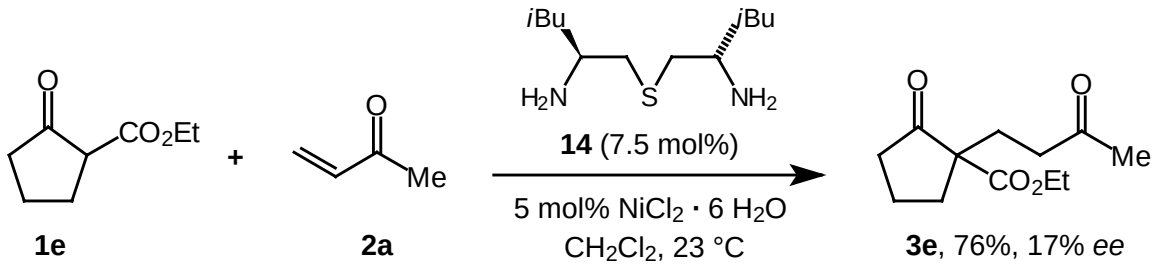
Trotz ihrer hohen Selektivität und Multifunktionalität weisen die von *Shibasaki* entwickelten Heterobimetall-Systeme einige Nachteile auf: Ihr Reaktionsverhalten beruht auf ihrem gleichzeitig Brönstedt-basischen und Lewis-sauren Charakter. Die Reaktionsbedingungen sind damit nicht neutral, sondern basisch. Insbesondere für cyclische Michael-Donoren sind sehr tiefe Reaktionstemperaturen erforderlich. Die benötigte Menge der kostenintensiven Katalysatoren ist mit 10 bis 20 mol% (entspricht 30 bis 60 mol% BINOL bei dem LSB-Kat.) vergleichsweise groß. Diese Einschränkung wurde kürzlich durch die Einführung eines neuen, ALB-analogen, reisolierbaren Katalysators teilweise aufgehoben.[36] Für cyclische Michael-Donoren und acyclische Akzeptoren wurden jedoch deutliche Selektivitätsverluste beobachtet. So konnte das Michael-Produkt **3h** mit diesem System nur mit einer unbefriedigenden Selektivität von 75% *ee* bei –30 °C synthetisiert werden.

Die vorgestellten Verfahren basieren zum Teil auf gänzlich unterschiedlichen mechanistischen Vorstellungen. Ein aktueller Ansatz zur Entwicklung von Übergangsmetallkatalysatoren, der von *Christoffers* beschrieben wurde,[10] versucht, das mechanistische Modell der Fe(III)-katalysierten Umsetzung von 1,3-Dicarbonylverbindungen und Enonen (Kap. 2.2) auf asymmetrische Michael-Reaktionen zu übertragen: In Analogie zu dem 1,3-Dionatokomplex **7** (Schema 3) können die diastereomeren Koordinationsoktaeder **13** und **13'** betrachtet werden, in denen ein chiraler, hier dreizähniger Coligand drei faciale Koordinationsstellen besetzt (Schema 7). Dadurch werden die beiden Halbräume ober- und unterhalb der diastereotopen Seiten des planaren Dionato-Liganden differenziert: Der achirale Michael-Akzeptor kann sich entweder im *Re*- oder im *Si*-Halbraum befinden, eine diastereofaciale Differenzierung findet statt. Die diastereomeren Zwischenstufen **13** und **13'** führen zu den Enantiomeren **3** und **ent-3** (Schema 7). Idealerweise werden Liganden mit hoher Symmetrie verwendet, um die Anzahl der möglichen konstitutionsisomorphen Übergangszustände zu minimieren.



Schema 7 Diastereofaciale Differenzierung bei der Übergangsmetallkatalyse

Basierend auf diesem Modell wurden C_2-symmetrische Diaminothioether wie Verbindung **14** als chirale dreizähnige Liganden synthetisiert[37] und in metallkatalysierten Michael-Reaktionen eingesetzt. Auf diese Weise gelang die Synthese von **3e** durch Umsetzung des Oxoesters **1e** mit **2a** katalysiert durch $NiCl_2 \cdot 6\,H_2O$ bei Raumtemperatur mit 17% *ee* und 76% Ausbeute (Schema 8).[38a] Ferner wurde die Eignung von Dipeptiden aus Methionin und S-Methylcystein als potentiell dreizähnigen Liganden für metallkatalysierte Michael-Reaktionen untersucht: In diesem Fall konnte **3e** mit 18% *ee* unter Verwendung eines Dipeptids aus zwei Methionineinheiten und katalysiert durch $FeCl_3 \cdot 6\,H_2O$ synthetisiert werden.[38b]

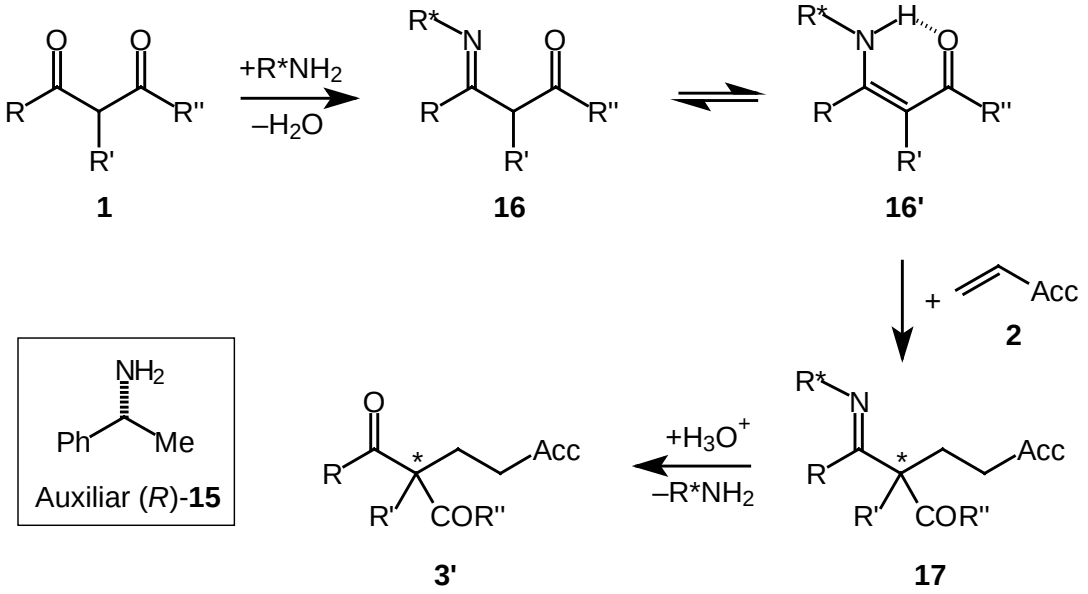


Schema 8 Verwendung C_2-symmetrischer Liganden nach *Christoffers*

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß bislang keine Übergangsmetall-Katalysatoren entwickelt werden konnten, die zugleich hohe Selektivitäten und befriedigende Ausbeuten liefern. Daher besteht nach wie vor großer Bedarf zur Entwicklung von einfachen, effizienten, auf Übergangsmetallen basierenden Katalysatoren.

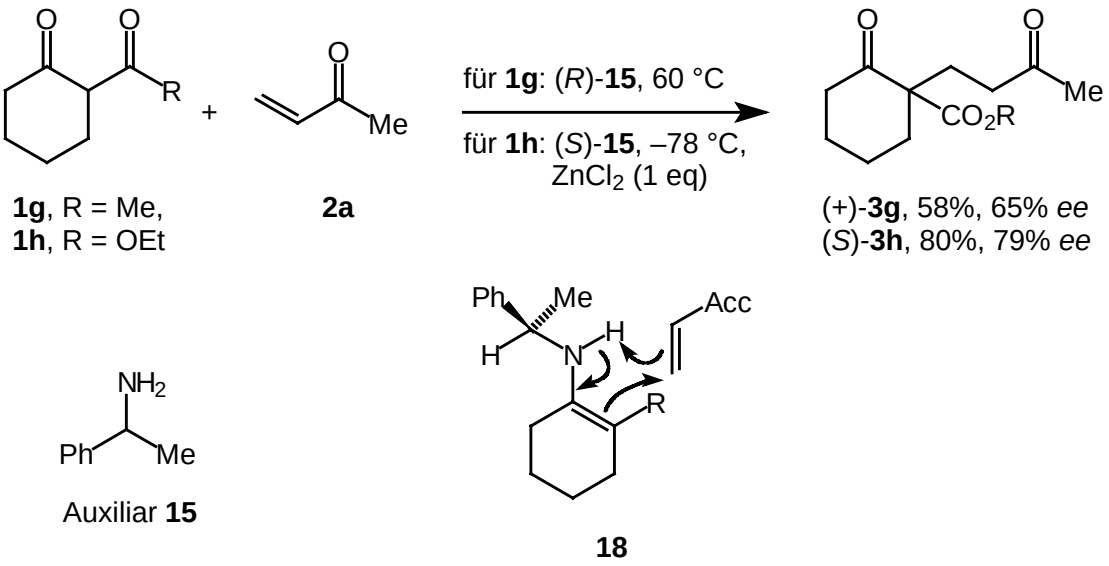
2.3.2 Aufbau quartärer Stereozentren durch Auxiliar-vermittelte Michael-Reaktionen

Eine wichtige Alternative zur Übergangsmetallkatalyse ist die Verwendung von chiralen Auxiliaren.[39] Die chirale Information wird dabei nicht in katalytischer sondern in stöchiometrischer Menge zur Verfügung gestellt. Als Auxiliare werden prinzipiell chirale Amine eingesetzt. Nach Derivatisierung des Michael-Donors **1** zu einem Imin **16** erfolgt aus der tautomeren Enaminform **16'** eine Enamin-Michael-Reaktion mit einem Akzeptor-aktivierten Olefin **2** (Schema 9). Für 1,3-Diketone oder β-Ketoester als Donoren befindet sich das Tautomerengleichgewicht vollständig auf der Seite des Enamins **16'**. Nach säurekatalysierter Abspaltung des Auxiliars wird das eigentliche Michael-Produkt **3'** aus **17** freigesetzt.[40] Derartige Reaktionen laufen oft unter sehr milden und neutralen Bedingungen ab. Nachdem *Yamada* bereits 1969 Prolinester verwendet hatte,[41] stellten *Pfau* und *d´Angelo* im Jahr 1985 Phenylethylamin **15** als universell einsetzbares Auxiliar vor.[42] Verbindung **15** ist außerordentlich flexibel hinsichtlich verschiedener Donoren und Akzeptoren.



Schema 9 Prinzip der asymmetrischen Michael-Reaktion durch chirale Auxiliare

Im Laufe der letzten 15 Jahre wurde über eine ganze Reihe von unterschiedlichen Substraten berichtet, wobei vor allem 1,3-Dicarbonylverbindungen als Donoren von besonderem Interesse sind. Dabei zeigt sich, daß Selektivitäten über 80% *ee* nur mit sterisch anspruchsvollen Elektrophilen erreicht werden können.[40] Einfache Akzeptoren wie MVK (**2a**) geben nur unbefriedigende Resultate (Schema 10).[43a–b] Bei Verwendung von β-Ketoester-Donoren muß zudem bei tiefen Temperaturen und in Gegenwart einer stöchiometrischen Menge an Lewis-Säure oder unter erhöhtem Druck gearbeitet werden, um akzeptable Ausbeuten und Selektivitäten zu erzielen.[43c] Detaillierte mechanistische Untersuchungen ergaben, daß die Reaktion über einen cyclischen, sesselförmigen, einer Aza-En-Reaktion ähnlichen Übergangszustand **18** verläuft, wodurch die Konfiguration der Produkte vorhergesagt werden kann.[40,44]

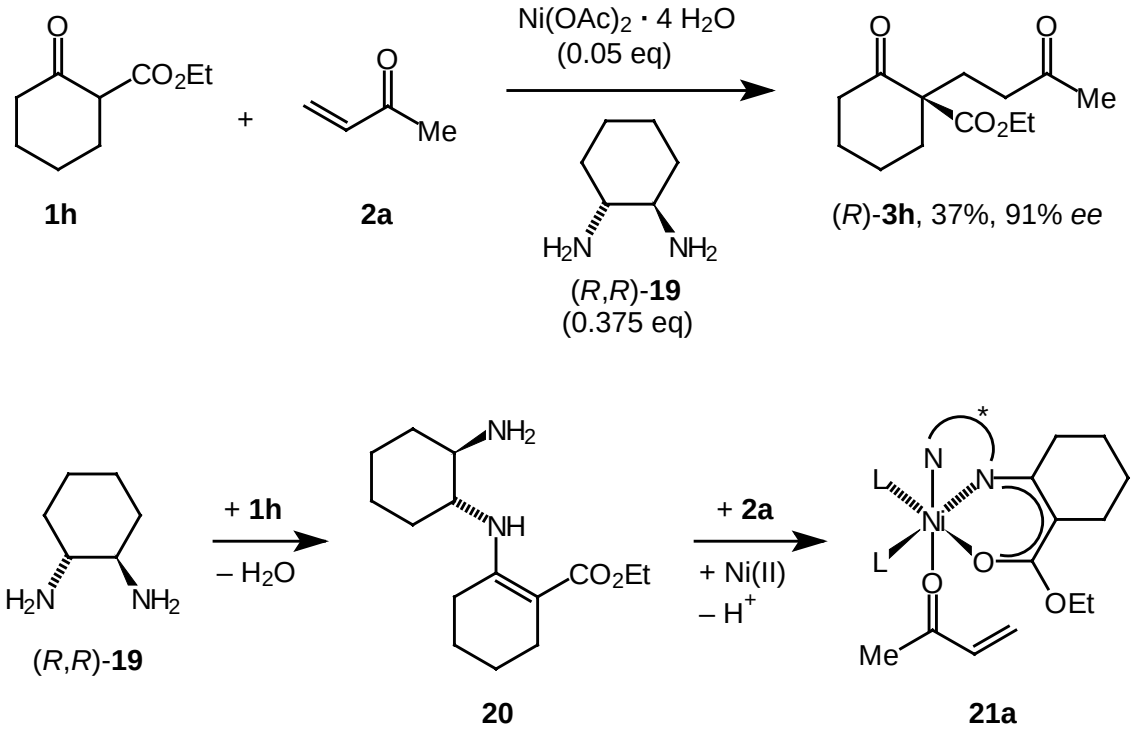


Schema 10 Auxiliar-vermittelte Michael-Reaktionen

Ein ähnliches Konzept wurde von *Koga* verfolgt: Mit *L*-Valin-*tert.*-butylester als Auxiliar konnte (*R*)-**3h** mit 90% *ee* bei –100 °C synthetisiert werden.[45] Bei dieser Methode muß das Enamin jedoch zunächst unter Inertbedingungen mit einer stöchiometrischen Menge LDA deprotoniert werden. Die eigentliche Reaktion erfolgt in Gegenwart von TMSCl im Überschuß. Interessanterweise kann die Konfiguration des Produktes durch Zusatz von HMPA umgekehrt werden.[46] Auch von *Enders* und Mitarbeitern wurde über Auxiliar-vermittelte konjugierte Additionen basierend auf der SAMP/RAMP-Hydrazon-Methode berichtet. So können Michael-Donoren zu entsprechenden Hydrazonen umgesetzt werden und nach Deprotonierung mit LDA Reaktionen mit Acrylsäurederivaten eingehen. Nach

Abspaltung des Auxiliars durch Ozonolyse erhält man die entsprechenden Michael-Produkte mit sehr guten Selektivitäten.[40b,47] Dieselbe Gruppe berichtete kürzlich auch über die Verwendung von γ-Lactamen als Michael-Donoren. Als Auxiliar diente in diesem Fall ein über das Lactam-N-Atom fixiertes Prolinolderivat (SEP).[48]

Im Rahmen eines kombinatorischen Ansatzes zur Entwicklung von neuen chiralen Übergangsmetallkatalysatoren für Michael-Reaktionen gelang *Christoffers* kürzlich die Synthese von **3h** in Gegenwart von *trans*-1,2-Diaminocyclohexan (**19**) und $Ni(OAc)_2 \cdot 4\ H_2O$ mit 91% *ee* und 37% Ausbeute jeweils für beide Enantiomere von **3h** (Schema 11).[49] Die Reaktion erfolgt ohne Feuchtigkeitsausschluß bei Raumtemperatur an Luftsauerstoff und ist damit hinsichtlich der Reaktionsbedingungen und der Selektivität den meisten Auxiliar-vermittelten und übergangsmetallkatalysierten Methoden überlegen. Wie gezeigt werden konnte, bilden der Michael-Donor **1h** und das Diamin **19** in situ das Enamin **20** (Schema 11). Verbindung **19** fungiert damit als Auxiliar, was auch an der Ausbeute von **3h** deutlich wird, die mit der eingesetzten Menge des Diamins korrespondiert. Als Reaktionsmechanismus wurde in Analogie zu Kapitel 2.3.1 (Schema 7) eine Templatreaktion vorgeschlagen, in der das Enamin **20** ein Ni(II)-Zentrum als dreizähniger Azadionato-Ligand facial koordiniert und so eine diastereofaciale Differenzierung bewirkt (Komplex **21a**). Nach Reaktion mit Methylvinylketon und Abspaltung des Auxiliars wird das Michael-Produkt **3h** freigesetzt.

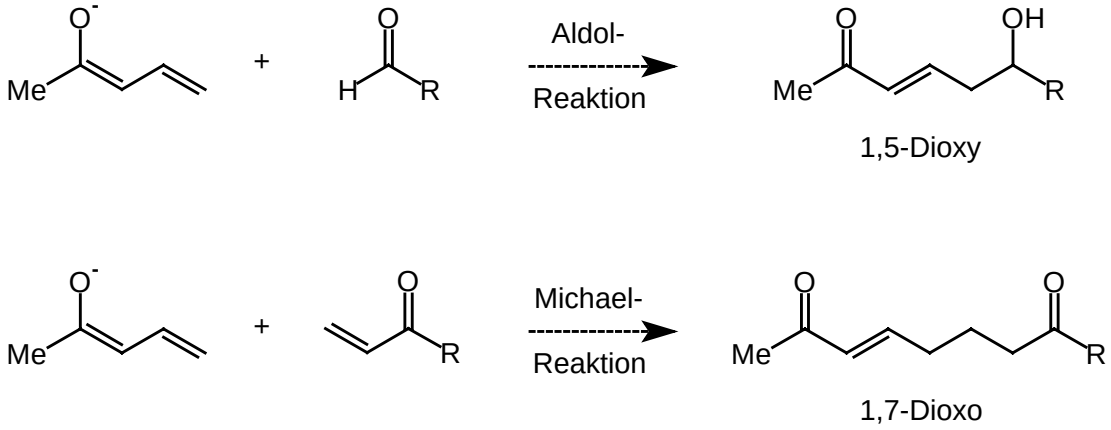


Schema 11 *trans*-Diaminocyclohexan als Auxiliar

Das mit dem Donor **1h** erzielte Resultat konnte jedoch nicht auf andere cyclische β-Ketoester-Donoren übertragen werden. Ferner ist die Ausbeute der Reaktion ungeachtet der guten Selektivität eher unbefriedigend. Eine Erhöhung der Auxiliarmenge hat den Verlust von Selektivität zur Folge. Es wurde vermutet, daß die freie Aminogruppe im Enamin **20** die Effizienz des Prozesses beeinträchtigt, da sie mit dem Akzeptor **2a** eine reversible Aza-Michael-Reaktion eingehen kann. Daher wurde ein *N,N*-Dimethylderivat von **19** hergestellt, *trans*-1-Amino-2-dimethylaminocyclohexan, und ebenfalls in der Umsetzung von **1h** und **2a** verwendet.[50] Die mit **19** erzielten Ergebnisse konnten jedoch bezüglich Ausbeute und Selektivität bislang nicht übertroffen werden. Insgesamt stellen asymmetrische Enamin-Michael-Reaktionen eine sehr milde Methode zum enantioselektiven Aufbau von C-C-Bindungen dar, was sich in zahlreichen Literaturbeispielen zu Naturstoffsynthesen widerspiegelt.[40]

2.4 Die vinyloge Michael-Reaktion

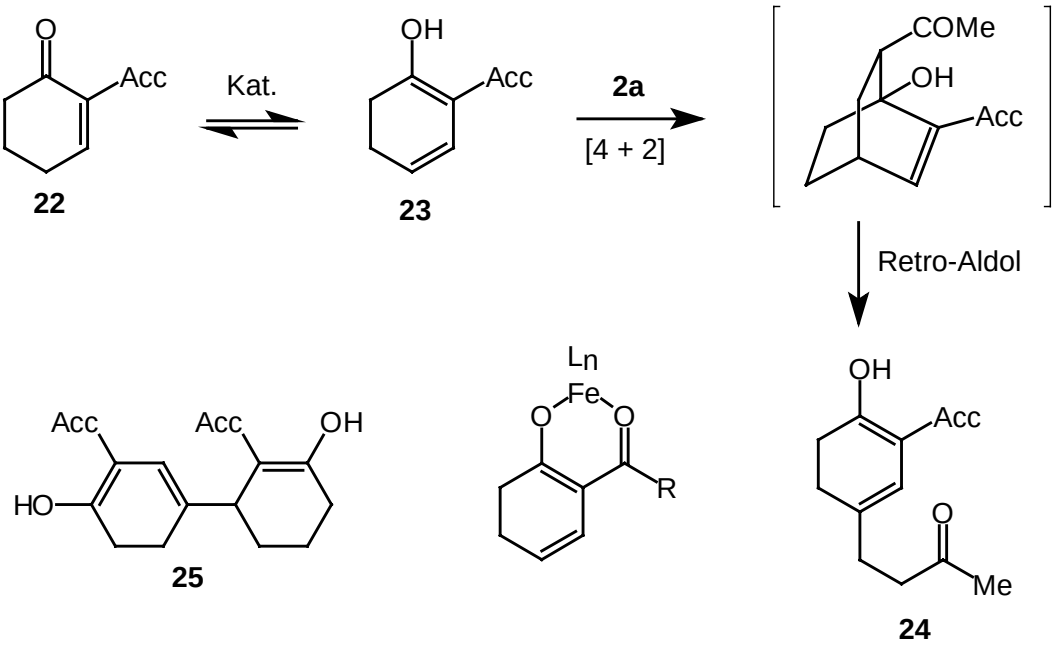
Während bei der Aldol-Reaktion vinyloge Donoren seit 1999 durch die Arbeiten von *Yamamoto* etabliert sind,[51] konnte ein derartiges Reaktionsmuster bei der Michael-Reaktion erstmals im Jahr 1998 beobachtet werden. Im Gegensatz zu vinylogen Aldol-Reaktionen, die zu 1,5-Dioxy-Produkten führen, erhält man durch vinyloge Michael-Reaktionen Produkte mit 1,7-Dioxo-Konstitution (Schema 12).[10]



Schema 12 Vinyloge Donoren in Aldol- und Michael-Reaktion

Wie *Christoffers* zeigen konnte, reagieren 2-Akzeptor-substituierte Cycloalkenone **22** unter Fe(III)-Katalyse als vinyloge Donoren.[52a] Verbindung **22** unterliegt einer ungewöhnlichen Enon-Dienol-Tautomerie, die durch Brönstedt-Säuren oder -Basen katalysiert werden kann

(Schema 13). In Gegenwart des Fe(III)-Katalysators verhält sich die Dienolform **23** formal als vinyloger Donor in der γ-Position und reagiert mit Akzeptoren wie **2a** an deren β-Position. Die Reaktion verläuft vermutlich über eine Sequenz aus Enon-Dienol-Tautomerisierung, [4 + 2]-Cycloaddition zwischen dem Dienoltautomer und dem Akzeptor und anschließender Retro-Aldol-Reaktion des primären bicyclischen Intermediats zu dem Produkt **24**. Die Reaktion kann nicht durch Brönstedt-Basen katalysiert werden.



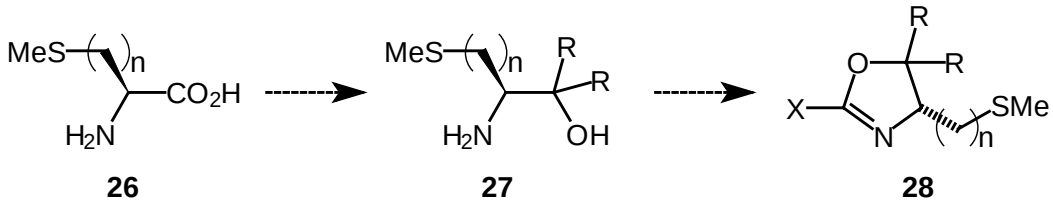
Schema 13 Die vinyloge Michael-Reaktion

Dieser mechanistische Vorschlag wird durch die Tatsache gestützt, daß der Bicyclus in Einzelfällen als Nebenprodukt isoliert werden kann. Die Rolle von Eisen beinhaltet vermutlich neben der Lewis-sauren Aktivierung des Enons und der Katalyse der Tautomerie zwischen **22** und **23** auch die Stabilisierung des als Dien fungierenden Dienoltautomers **23** durch Komplexierung des Fe(III)-Zentrums als Dionatoligand. In Abwesenheit eines elektrophilen Olefins kann das Enon-Tautomer **22** selbst als Dienophil in der Cycloaddition reagieren, und es werden dimere Produkte wie **25** erhalten,[52b] die vielversprechende Vorläufer für Biarylverbindungen darstellen. Die vinyloge Michael-Reaktion bietet einen neuen Zugang zu 1,7-Dioxo-funktionalisierten Verbindungen und ist damit komplementär zur klassischen Michael-Reaktion (1,5-Dioxo-Produkte) und zur Aldol-Reaktion (1,3-Dioxy-Produkte).

3 Zielsetzung

3.1 Synthese von Oxazolin-Liganden

Ein Ziel dieser Arbeit bestand in der Synthese einer Bibliothek von neuen potentiell dreizähnigen Chelatliganden mit einer Oxazolin-Einheit. Derartige Verbindungen sollten in der Lage sein, in einem Koordinationsoktaeder **13** (Kap. 2.3.1, Schema 7) eine diastereofaciale Differenzierung vorzunehmen. Wie kaum eine andere Klasse von Liganden haben Oxazoline, insbesondere C_2-symmetrische Vertreter, in den vergangenen Jahren ihre breite Anwendbarkeit für unterschiedliche katalytische Prozesse unter Beweis gestellt.[24a,c] Derartige Verbindungen wurden jedoch bisher nicht in asymmetrischen Michael-Reaktionen getestet, abgesehen von chiralen Lewis-sauren Katalysatoren für die Mukaiyama-Variante.[24a-c] Im Laufe dieser Arbeit berichtete erstmals *Pfaltz* über einen Bisoxazolin-Liganden für Co(II)-katalysierte Michael-Reaktionen (siehe Kap. 2.3.1).[31]

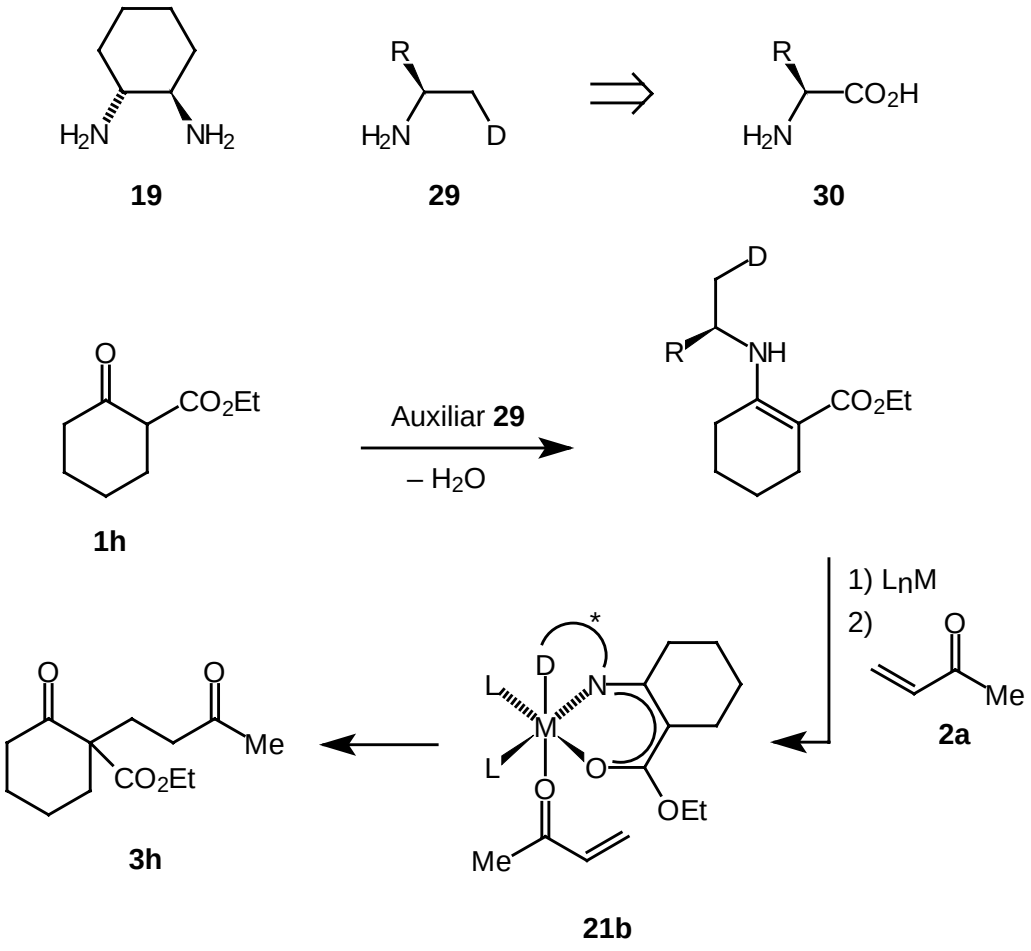


Schema 14 Dreizähnige Oxazolin-Liganden mit einer Heteroaryleinheit X; R = H, Ph

Aufbauend auf eigenen Vorarbeiten[53] sollten die Oxazoline der allgemeinen Struktur **28** aus den Aminoalkoholen **27** synthetisiert werden, die durch Standardtransformationen aus den natürlichen α-Aminosäuren Methionin und Cystein (bzw. S-Methylcystein) **26** zugänglich sind, wodurch ein Zugang über den *chiral pool* gewährleistet ist (Schema 14).[54] Als weitere Donoreinheit weisen die Liganden eine Heteroarylfunktionalität X auf, für die eine Thiophen- bzw. eine Pyridineinheit vorgesehen war. Ähnliche Systeme wurden in der Vergangenheit von *Williams*[55] und insbesondere von *Brunner*[56] beschrieben. Die Anwendbarkeit der Liganden für metallkatalysierte Michael-Reaktionen sollte anschließend in einem kombinatorischen Screening anhand einer Testreaktion untersucht und gegebenenfalls optimiert werden.

3.2 Entwicklung einer neuen Klasse von Auxiliaren

Im zweiten Teil der Arbeit sollte basierend auf den Arbeiten von *Christoffers*[49,50] eine neue Klasse von chiralen Auxiliaren für übergangsmetallkatalysierte Michael-Reaktionen entwickelt werden (siehe Kap. 2.3.2). Für die unbefriedigenden Ausbeuten, die mit *trans*-1,2-Diaminocyclohexan (**19**) als Auxiliar erzielt wurden, wurde die freie Aminogruppe des Enamins **20** (Schema 11) verantwortlich gemacht: Diese kann eine reversible Aza-Michael-Reaktion mit dem Michael-Akzeptor **2a** eingehen. Befindet sich das Gleichgewicht dieser Reaktion auf der Produktseite, so kann man davon ausgehen, daß aufgrund von sterischer Hinderung in dem Enamin-MVK-Addukt die eigentliche Enamin-Michael-Reaktion unterbunden wird.



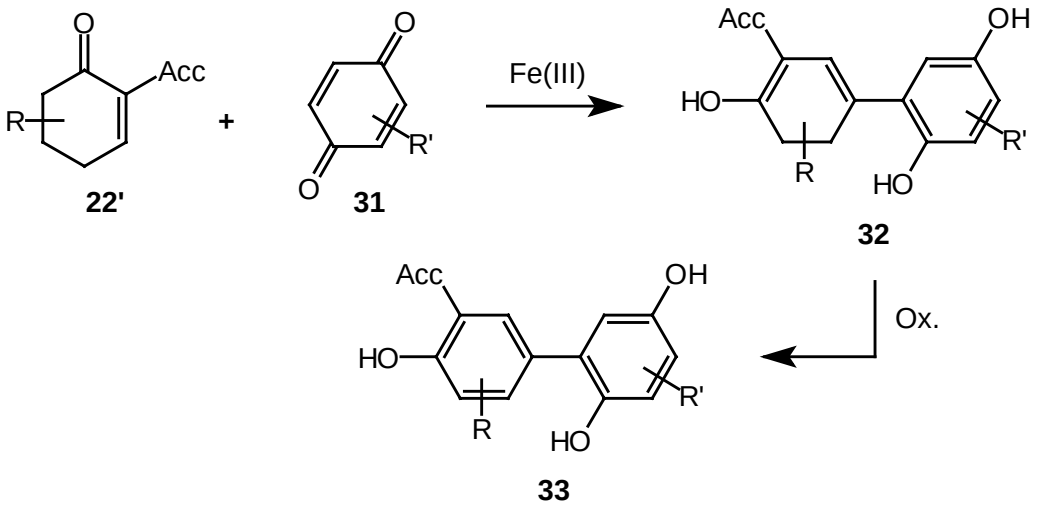
Schema 15 Synthese- und Screeningkonzept, D = Donorfunktionalität

Das Ziel bestand daher in der Entwicklung von Auxiliaren **29**, die ebenfalls eine primäre Aminofunktion aufweisen, aber anstelle einer zweiten Aminogruppe eine Donoreinheit D besitzen. Diese sollte so gewählt werden, daß eine Koordination an ein Zentralmetall in einem zu **21a** analogen Komplex **21b** ermöglicht wird, zugleich aber eine Reaktion mit dem Michael-Akzeptor ausgeschlossen werden kann.
Die Grundstruktur der Auxiliare **29** ist in Schema 15 gezeigt. Derartige Verbindungen können leicht aus natürlichen α-Aminosäuren **30** durch eine Reihe von einfachen Syntheseschritten dargestellt werden. Als zusätzliche Donoreinheit D waren ein tertiäres Amin, eine Thioether- und eine Amidfunktionalität vorgesehen. Dieser Zugang gewährleistet eine hinreichend große Variationsbreite für die Reste R und D. Nach Kondensation mit **1h** zu den entsprechenden Enaminen sollten die Auxiliare in einem Primärscreening anhand einer Testreaktion in Gegenwart verschiedener Metallsalze mit **2a** zu **3h** umgesetzt werden. Die Selektivität der Reaktion sollte durch Gaschromatographie an chiraler stationärer Phase analysiert werden. Bei positiven Resultaten bezüglich des *ee*-Wertes war eine weitere Optimierung durch Variation der Reaktionsbedingungen und gegebenenfalls der Auxiliarstruktur geplant. Im Anschluß sollte versucht werden, die optimierten Ergebnisse auf andere Michael-Donoren und -Akzeptoren zu übertragen.

3.3 Synthese von Biarylverbindungen durch vinyloge Michael-Reaktion

Das Prinzip der vinylogen Michael-Reaktion[52] sollte dazu benutzt werden, in wenigen Schritten ausgehend von 2-Akzeptor-substituierten Cycloalkenonen **22'** hochsubstituierte Biarylverbindungen zu synthetisieren. Biaryle stellen wichtige Struktureinheiten in Naturstoffen und atropisomeren Liganden dar,[57] die meist durch Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen oder auch durch Ullmann-Kupplung synthetisiert werden.[58] Zur Darstellung der Edukte **22'** existieren verschiedene etablierte Methoden, auf die zurückgegriffen werden konnte. Als Michael-Akzeptoren bzw. Dienophile waren Chinonderivate wie **31** vorgesehen (Schema 16), da diese bewährte Dienophile in [4 + 2]-Cycloadditionen und substituierte Derivate zudem relativ leicht zugänglich sind.
Nach erfolgter vinyloger Michael-Reaktion und anschließender Tautomerisierung der 1,4-Diketoeinheit wurden Verbindungen des Typs **32** erwartet, die durch geeignete Methoden in die Biarylverbindungen **33** überführt werden sollten. Ein interessanter Aspekt ist hierbei das Redox-Verhalten des Chinon-Edukts, das unter Umständen für eine derartige oxidative Aromatisierung ausgenutzt werden kann. Ferner sollte untersucht werden, ob sich die

Dimerisierungsprodukte **25** (Kap. 2.4, Schema 13) ebenfalls als Vorläufer für Biarylsysteme eignen.



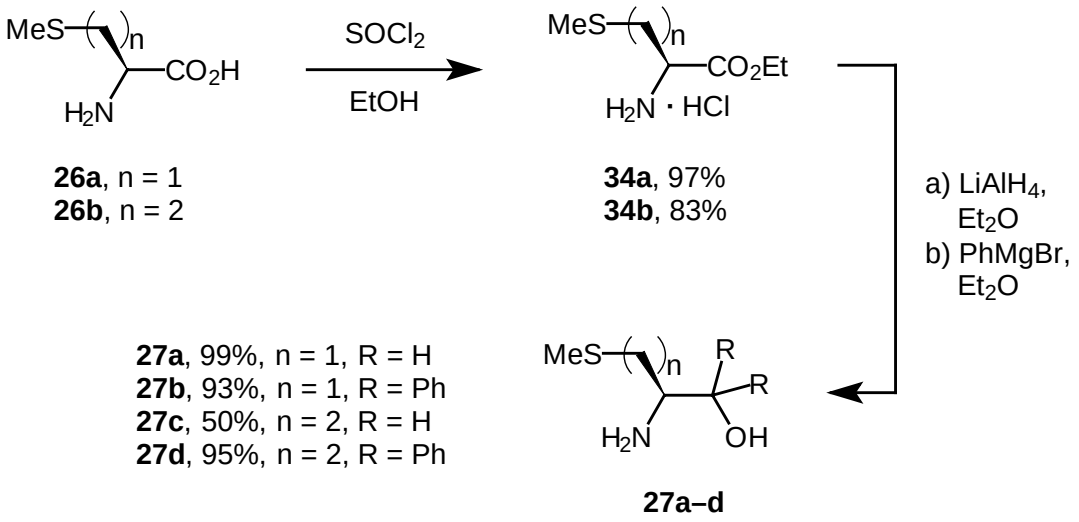
22' **31** **32** **33**

Schema 16 Biarylverbindungen durch vinyloge Michael-Reaktion

4 Synthese und Screening von Oxazolin-Liganden

4.1 Synthese

Die Synthese der Oxazolin-Liganden **28** ging von den Aminoalkoholen **27** aus. Diese wurden aus den natürlichen α-Aminosäuren *L*-Cystein (bzw. dem S-Methyl-Derivat **26a**) und *L*-Methionin (**26b**) nach Veresterung zu den Ethylestern **34a** und **34b**[59] durch Reduktion mit $LiAlH_4$ (a: **27a**, **c**) oder Phenylmagnesiumbromid (b: **27b**, **d**) erhalten (Schema 17).[28c] Während die phenylsubstituierten Derivate nach Chromatographie in sehr guten Ausbeuten zugänglich waren, kam es bei der Reinigung des unsubstituierten Aminoalkohohls **27c** durch Kugelrohrdestillation zu Verlusten durch Zersetzung. Verbindung **27a** konnte dagegen direkt ohne destillative Reinigung verwendet werden.

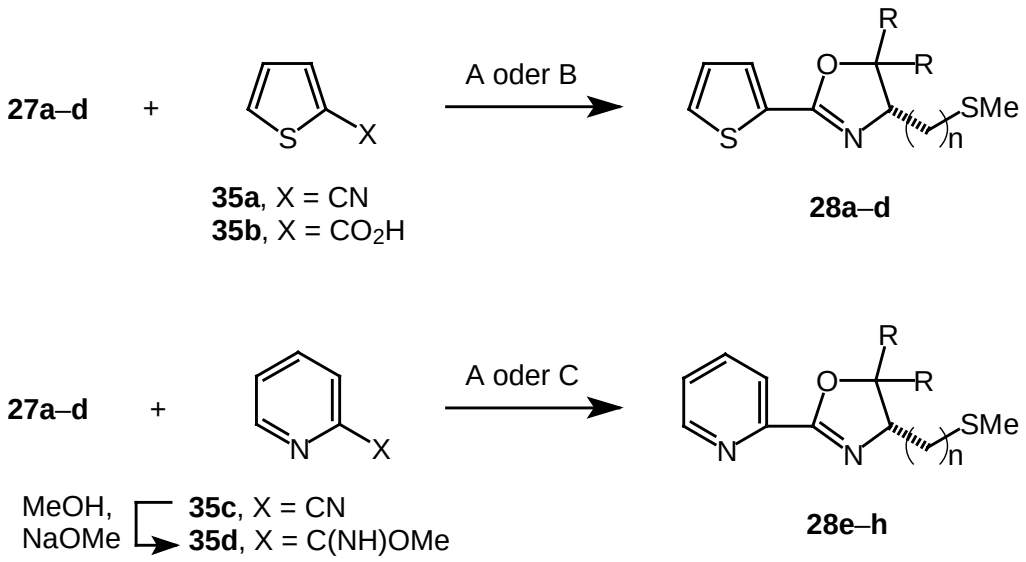


Schema 17 Synthese der Aminoalkohole **27**

Für die Darstellung der Oxazoline **28** unter gleichzeitiger Einführung der Heteroarylfunktionalität durch Kondensation der Aminoalkohole **27** mit den Carbonsäurederivaten **35** konnte auf literaturbekannte Verfahren zurückgegriffen werden (Schema 18). Als zusätzliche Donorfunktionalitäten wurden ein Thiophen- (**28a**–**d**) und ein Pyridinsystem (**28e**–**h**) gewählt.

Die Verbindungen **28a**,[53] **28c** und **28e** wurden mit der Methode von *Witte* und *Seeliger*[60] synthetisiert (Methode A, Tabelle 1): Dabei werden die Edukte in Chlorbenzol in Gegenwart einer katalytischen Menge $ZnCl_2$ umgesetzt. Während die Ausbeuten der Thiophenderivate

28a und **28c** vergleichbar mit Literaturangaben von thiophensubstituierten Oxazolinen sind,[55c] verläuft die Reaktion zu dem Pyridinderivat **28e** mit 36% eher unbefriedigend. Ferner zeigte es sich, daß die phenylsubstituierten Oxazolinsysteme mit dieser Methode nicht zugänglich waren. Daher wurden die Liganden **28b** und **28d** durch ein von *Vorbrüggen* und *Krolikiewicz* entwickeltes Verfahren hergestellt, bei dem die Carbonsäureeinheit von **35b** vor der Reaktion mit dem Aminoalkohol **27** in situ durch PPh_3-CCl_4 als Säurechlorid aktiviert wird.[61]



Schema 18 Synthese der Oxazoline **28**; A: kat. $ZnCl_2$, PhCl, 135 °C; B: 3eq PPh_3, 4 eq CCl_4, 4 eq NEt_3, CH_3CN-Pyridin, RT; C: kat. HCl, PhCl, 80 °C.

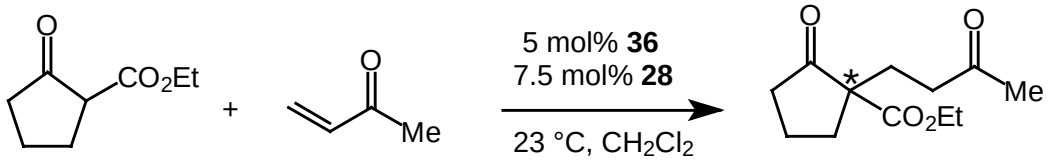
Tabelle 1 Synthese der Oxazoline **28**, Ausbeuten

Oxazolin	Edukte		n	R	Methode	Ausbeute / %
28a[53]	**27a**	**35a**	1	H	A	67
28b	**27b**	**35b**	1	Ph	B	44
28c	**27c**	**35a**	2	H	A	62
28d	**27d**	**35b**	2	Ph	B	62
28e	**27a**	**35c**	1	H	A	36
28f	**27b**	**35d**	1	Ph	C	65
28g[56b]	**27c**	**35d**	2	H	C	55
28h	**27d**	**35d**	2	Ph	C	53

Die Ausbeuten sind mit 44% bzw. 62% akzeptabel und befinden sich im Bereich vergleichbarer Literaturwerte (Methode B, Tabelle 1).[56] Ein weiteres gängiges Verfahren zur Darstellung von Oxazolinen ist die Umsetzung von Imidoestern mit Aminoalkoholen katalysiert durch konzentrierte Salzsäure.[56b] Auf diese Weise konnten die pyridinsubstituierten Oxazoline **28f**–**h** durch Umsetzung mit **35d** in 53% bis 65% Ausbeute erhalten werden (Methode C, Tabelle 1). Über die Synthese von **28g** wurde bereits von *Brunner et al.* berichtet.[56b] Die spektroskopischen Daten und der Drehwert stimmen mit den Literaturangaben überein. Der Imidoester **35d** ist aus dem Nitril **35c** durch NaOMe-katalysierte Umsetzung mit MeOH in nahezu quantitativer Ausbeute auch in größerem Maßstab zugänglich.[62]

4.2 Screening

Die Untersuchung der Oxazoline **28** auf ihre Verwendbarkeit als Liganden in metallkatalysierten Michael-Reaktionen zum Aufbau von quartären Stereozentren erfolgte durch die in Schema 19 dargestellte Testreaktion.[38a] In einer kombinatorischen Vorgehensweise wurde die Umsetzung des Donors **1e** mit MVK (**2a**) in Gegenwart der Metallsalze **36** und der Liganden **28** durchgeführt (14 x 8 Einzelansätze einschließlich Blindversuche).



1e **2a** **3e**

36a	AgOAc	**36f**	$FeCl_3 \cdot 6\ H_2O$	**36k**	$RhCl_3 \cdot 3\ H_2O$
36b	$CoCl_2 \cdot 6\ H_2O$	**36g**	$Mn(OAc)_2 \cdot 4\ H_2O$	**36l**	$SnCl_2$
36c	$Co(OAc)_2 \cdot 4\ H_2O$	**36h**	$NiCl_2 \cdot 6\ H_2O$	**36m**	$ZnCl_2$
36d	$CrCl_3 \cdot 6\ H_2O$	**36i**	$Ni(OAc)_2 \cdot 4\ H_2O$		
36e	$Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$	**36j**	$Pb(OAc)_2 \cdot 3\ H_2O$		

Schema 19 Screening der Oxazolin-Liganden **28**

Ferner wurde durch Blindversuche sichergestellt, daß die Liganden **28** ohne Metallsalz die Michael-Reaktion von **1e** mit **2a** nicht oder nur mit vernachlässigbaren Selektivitäten katalysieren. Die Auswahl der Metallsalze erfolgte anhand von eigenen Vorarbeiten (die Verbindungen **36** sind alle in der Lage, die Testreaktion ohne zusätzliche Liganden mit

meßbaren Umsätzen zu katalysieren).[10,38a] Alle Reaktionen wurden ohne Ausschluß von Luftsauerstoff und Feuchtigkeit durchgeführt. Die eigentlich katalytisch aktive Spezies wurde in situ generiert: Dazu wurden der Donor **1e** (1 eq), Metallsalz **36** (0.05 eq) und Ligand **28** (0.075 eq) in CH_2Cl_2 für ca. 1 h gerührt. Nach erfolgter Gleichgewichtseinstellung wurde **2a** (1.5–2.0 eq) zugegeben und das Reaktionsgemisch für ca. 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte durch Filtration des Ansatzes über Kieselgel. Auf diese Weise wurden alle metallhaltigen Komponenten entfernt, die die anschließende Enantiomeren-Analytik beeinträchtigen konnten. Der *ee*-Wert von **3e** wurde direkt aus dem Rohprodukt durch Gaschromatographie an chiraler Phase ermittelt. Die Ausbeuten wurden zunächst nicht bestimmt.

Durch dieses Screening wurde die Untersuchung einer großen Anzahl von Ligand-Metall-Kombinationen in verhältnismäßig kurzer Zeit ermöglicht. Die Existenz mehrerer katalytisch aktiver Komplexe in der Reaktionslösung wurde dabei bewußt in Kauf genommen. Ausgewählte Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt, die absolute Konfiguration von **3e** konnte durch Literaturvergleich der Retentionszeiten bestimmt werden.[49]

Tabelle 2 Ausgewählte Screening- und Optimierungsresultate

Metallsalz **36**	Ligand **28**	Verh. **36** / **28**	Temp. / °C	*ee* (**3e**) / %	Konfiguration
36c	**28h**	1 / 1.5	25	10	*S*
36c	**28h**	1 / 1.5	0	8	*S*
36i	**28h**	1 / 1.5	40	17	*S*
36i	**28h**	1 / 1.5	25	19[a]	*S*
36i	**28h**	1 / 1.5[b]	25	8	*S*
36i	**28h**	1 / 1.5	10	8	*S*
36i	**28h**	1 / 1.5	0	6	*S*
36i	**28h**	1 / 1	25	13	*S*
36i	**28h**	1 / 3	25	9	*S*
36j	**28g**	1 / 1.5	25	11	*R*

[a] Ausbeute **3e**: 92%; [b] Zusatz von 12 mol% *i*Pr_2NEt.

Die Testergebnisse der Thiophenderivate **28a**–**d** und der Pyridinderivate **28e** und **28f** wurden nicht in Tabelle 2 aufgenommen, da in keinem Fall Selektivitäten von mehr als 3–4% *ee* detektiert werden konnten. Eine deutliche chirale Induktion wurde lediglich mit den Liganden **28g** und **28h** erzielt. Während **28g** nur in Kombination mit einem Hauptgruppenmetallsalz, $Pb(OAc)_2 \cdot 3\ H_2O$ (**36j**), einen Effekt von 11% *ee* zeigte, lieferte die Verwendung von **28h**

zusammen mit den Übergangsmetallen Co(II) (**36c**) und Ni(II) (**36i**) höhere *ee*-Werte von bis zu 19% bei 92% Ausbeute an **3e**. Bemerkenswerterweise wird im ersten Fall das *R*-Enantiomer im zweiten dagegen das *S*-Enantiomer gebildet. Für die Kombination **28h**–**36i** (19% *ee*) wurde versucht, durch Variation des Ligand-Metallsalz-Verhältnisses und der Reaktionstemperatur die Selektivität zu optimieren (Tabelle 2). Dabei erwiesen sich die anfangs gewählten Standardbedingungen bezüglich Stöchiometrie und Temperatur als optimal. Da alle drei Metallsalze in Tabelle 2 Acetat als Gegenion besitzen, schien die Basizität des Katalysator-Systems eine wichtige Rolle zu spielen. Daher war es von Interesse, ob der gezielte Zusatz einer Base (iPr$_2$NEt) die Selektivität positiv beeinflussen kann. Dies war nicht der Fall, statt dessen verschlechterte sich der *ee*-Wert. Auf die Optimierung weiterer Parameter wurde aufgrund der geringen Selektivitäten verzichtet.

4.3 Strukturelle Untersuchung eines Cu(II)-Oxazolin-Komplexes

Zur Interpretation des Screenings ist es unerläßlich, einen Einblick in das Koordinationsverhalten der Liganden und damit einen Hinweis auf die katalytisch aktive Spezies zu erhalten: Die Oxazoline **28** können als dreizähnige Liganden fungieren und ein Übergangsmetall entweder facial koordinieren, was zu einem Koordinationsoktaeder **13** (Kap. 2.3.1, Schema 7) führt, oder aber meridional, was nach der Modellvorstellung in keiner oder verminderter chiraler Induktion resultiert. Zudem können sich auch mehrkernige verbrückte Spezies bilden. Für das Thiophenderivat **28a** konnten Einkristalle eines Cu(II)-Komplexes erhalten werden. Das Bisoxazolinkupfer(II)-tetrafluoroborat **37** (Abb. 1) wurde durch langsame Diffusion von Hexan in eine ethanolische Lösung von **28a** und Cu(BF$_4$)$_2$ Hydrat synthetisiert.

Wie die Röntgenstrukturanalyse in Abb. 1 zeigt, wird das Cu(II)-Atom von zwei Oxazolinliganden quadratisch-planar durch die Oxazolin- und die Thioethereinheiten koordiniert. Die Summe der Winkel zwischen Kupfer und den Donor-Atomen beträgt 360.7° (siehe Anhang, Kap. 10). Die Thiophenringe haben hingegen keinen Kontakt zu dem Zentralmetall, Verbindung **28a** ist ein nur zweizähniger Chelatligand. Die beiden Tetrafluoroborat-Gegenionen koordinieren vermutlich ebenfalls schwach an das Zentralmetall, wodurch um das Kupferzentrum ein stark Jahn-Teller-verzerrter Oktaeder erzeugt wird.

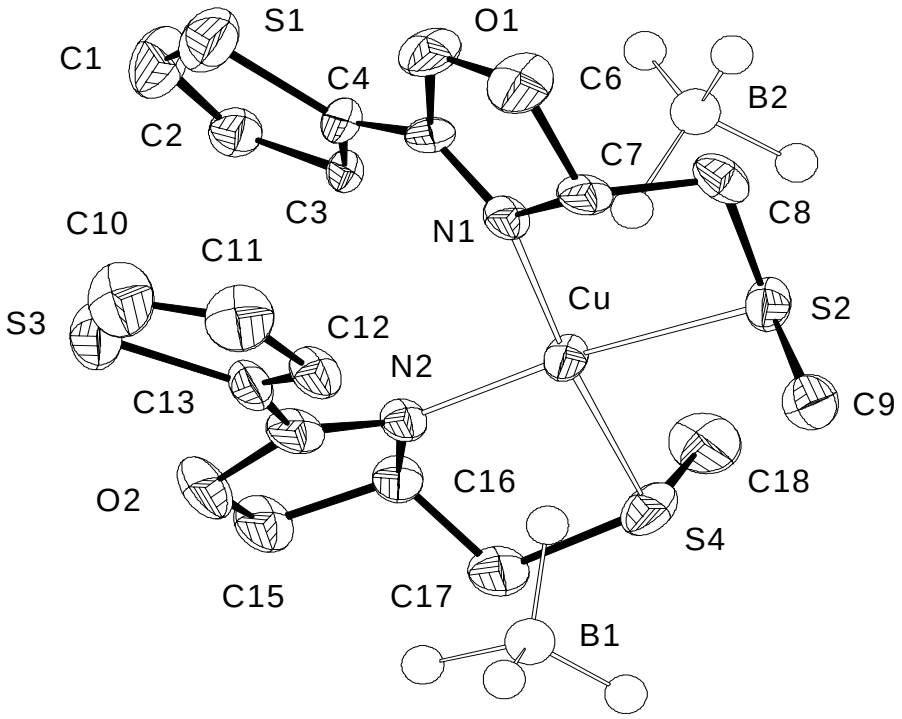


Abbildung 1 Struktur des Cu(II)-Komplexes **37** im Festkörper

Auf den ersten Blick scheinen die Liganden eine sterisch ungünstige Position einzunehmen: Abbildung 1 zeigt das *cis*-Isomer, in dem die Thiophenreste versetzt übereinander liegen. Die scheinbar günstigere *trans*-Anordnung, bei der sich die Reste auf entgegengesetzten Seiten befinden, wird nicht beobachtet. Das *cis*-Isomer wird bevorzugt, da nur in dieser Konformation ein *trans*-Effekt auftreten kann:[63] Die S-Zentren (π-Akzeptoren) stehen *trans* zu den N-Zentren (σ-Donoren). Die Oxazolin- und Thiophenringe sind nahezu coplanar, die C-C-Bindung zwischen ihnen ist im Vergleich zu einer C-C-Einfachbindung deutlich verkürzt [d(C4-C5) = 1.453 Å]. Die Ringe stehen antiperiplanar zueinander, d.h. das S-Atom der Thiopheneinheit und das N-Atom der Oxazolineinheit befinden sich auf gegenüberliegenden Seiten. Dieser strukturelle Befund macht deutlich, daß die Thiophenderivate nicht als dreizähnige Chelatliganden für übergangsmetallkatalysierte Michael-Reaktionen geeignet sind. Die Liganden **28a**–**d** können keinen Koordinationsoktaeder **13** erzeugen, was zumindest teilweise das Ausbleiben jeglicher chiraler Induktion erklärt.

Für die Pyridinliganden **28e**–**h** konnten keine einkristallinen Komplexverbindungen erhalten werden. Aufgrund zahlreicher Literaturbeispiele kann jedoch davon ausgegangen werden, daß diese Verbindungen als dreizähnige Liganden koordinieren (Pyridineinheiten sind gebräuch-

liche Donoren in einer Vielzahl von Liganden),[5,64] was auch durch die erzielten Selektivitäten unterstützt wird.

4.4 Zusammenfassung

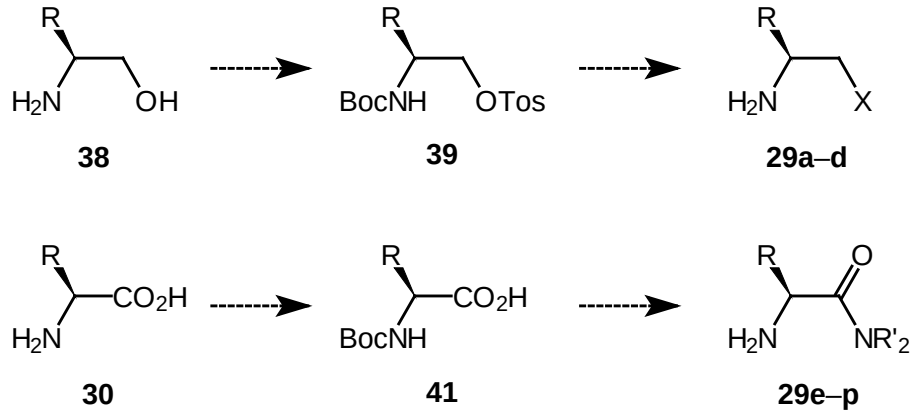
Mit den erläuterten Transformationen konnten die Oxazoline **28** in wenigen Stufen aus einfachen Substraten dargestellt werden. Die Stereoinformation wird aus dem *chiral pool* erhalten. Der modulare Aufbau der Verbindungen gewährleistet Variabilität bezüglich der Heteroaryleinheit. Durch Anwendung eines Parallel-Screenings konnte eine Ligand-Metallsalz-Kombination identifiziert werden, die die Testreaktion mit deutlicher Stereoselektivität katalysiert.[65]

Anhand einer Röntgenstrukturanalyse konnte gezeigt werden, daß die Thiophen-substituierten Systeme die Anforderungen der mechanistischen Modellvorstellung nicht erfüllen können und damit als Liganden gänzlich ungeeignet sind. Über die Koordinationsgeometrie der Pyridinliganden kann keine Aussage gemacht werden. Aufgrund der Testergebnisse scheinen diese aber erfolgversprechende Kandidaten für weitere strukturelle Variationen auf der Grundlage der Konstitution von **28h** zu sein.

5 Entwicklung von Auxiliaren für asymmetrische Michael-Reaktionen

5.1 Synthesekonzept

Die Auxiliare **29** leiten sich von natürlichen α-Aminosäuren bzw. den entsprechenden Aminoalkoholen ab. Auf diese Weise wird auch hier ein Zugang über den *chiral pool* erreicht. Die Synthesestrategie beeinhaltet ausschließlich einfache Standardtransformationen. Die Diamino- und die Aminothioetherderivate **29a**–**d** wurden aus den Aminoalkoholen **38** durch eine Sequenz aus Schützen der Aminogruppe als Carbamat, Aktivierung der Hydroxygruppe als Tosylat (**39**), nucleophiler Substitution zur Einführung der Donorfunktionalität und anschliessendem Entschützen synthetisiert (Schema 20).



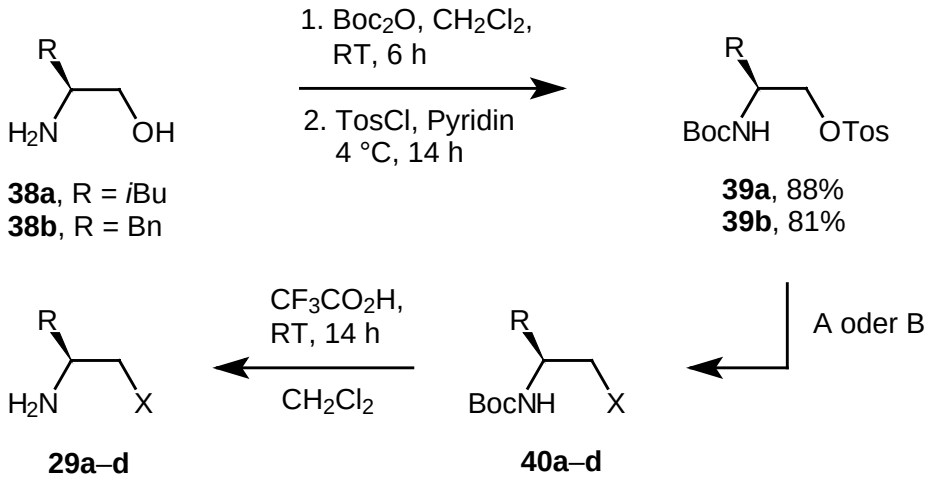
Schema 20 Konzept zur Darstellung der Auxiliare **29**

Die α-Aminosäureamide **29e**–**p** wurden aus den Aminosäuren **30** durch Schützen der Aminogruppe, Aktivierung der Carbonsäure und Umsetzung mit geeigneten sekundären Aminen und anschließendem Entschützen erhalten.

5.2 Synthese der Diamino- und Aminothioetherderivate 29a–d

Die Synthese der Tosylate **39** erfolgte aus den Aminoalkoholen (*S*)-Leucinol **38a** und (*S*)-Phenylalaninol **38b**. Zunächst mußte die Boc-Schutzgruppe eingeführt werden. Die Reaktion von Aminoalkoholen mit Boc_2O in Dichlormethan ist eine Standardmethode und verlief erwartungsgemäß mit quantitativen Ausbeuten.[66] Die entsprechenden Carbamate konnten nach Abtrennung von *t*BuOH im Hochvakuum ohne weitere Reinigung durch

Behandlung mit Tosylchlorid in Pyridin in guten Ausbeuten zu den Tosylaten **39** umgesetzt werden (Schema 21).[53]



Schema 21 Synthese der Auxiliare **29**; A: $HNMe_2$ (7 eq), Pyridin, RT, 14h; B: NaSEt (1.5 eq), DMF, 0 °C → RT, 14 h.

Die Tosylate **39** wurden durch Reaktion mit Dimethylamin mit sehr guten Ausbeuten nach Chromatographie in die Boc-geschützten Diamine **40a** und **40c** überführt (Schema 21, Methode A; Tabelle 3).[67] Als Lösungsmittel diente Pyridin. Zuvor angestellte Optimierungsversuche hatten ergeben, daß die Verwendung anderer Solventien in geringeren Ausbeuten resultierte [z. B. **40a**: 70% (DMF), **40c**: 68% (CH_2Cl_2)].

Tabelle 3 Synthese von **40**, Ausbeuten

Verbindung **40**	R	X	Methode	Ausbeute / %
40a	*i*Bu	NMe_2	A	94
40b	*i*Bu	SEt	B	93
40c	Bn	NMe_2	A	82
40d	Bn	SEt	B	93

Die Boc-geschützten Aminothioether **40b** und **40d** konnten unter Anwendung einer im Arbeitskreis etablierten Vorschrift[68] durch Umsetzung der Tosylate **39** mit NaSEt in DMF synthetisiert werden (Schema 21, Methode B). Dabei wurde NaSEt in DMF vorgelegt und unter Eiskühlung mit einer Lösung von **39** in DMF versetzt. Nach chromatographischer Reinigung konnten die Zielverbindungen in sehr guten Ausbeuten isoliert werden (Tabelle 3).

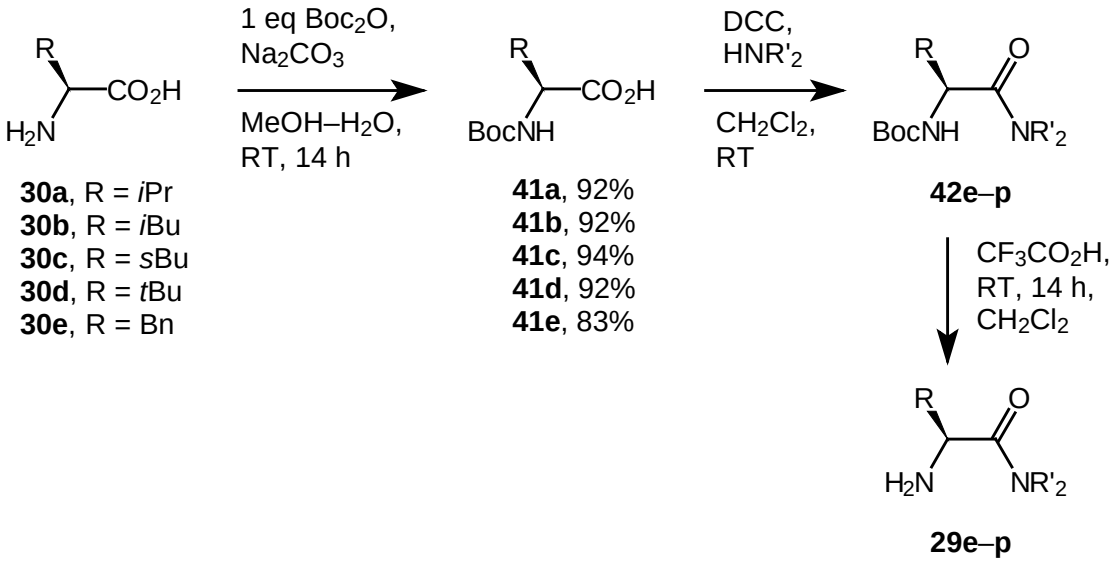
Tabelle 4 Abspaltung der Carbamat-Schutzgruppe, Ausbeuten

Auxiliar **29**	R	X	Ausbeute / %
29a	*i*Bu	NMe_2	83
29b	*i*Bu	SEt	78
29c	Bn	NMe_2	98
29d	Bn	SEt	99

Die saure Abspaltung der Schutzgruppe zur Freisetzung der Auxiliare **29** verlief unproblematisch. Nach Behandlung mit Trifluoressigsäure und anschließender basischer Aufarbeitung wurden die Verbindungen **29a**–**d** in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten (Schema 21, Tabelle 4).[66] Die Verbindungen **29c**[69] und **29d** fielen in so hoher Reinheit an, daß auf eine zusätzliche Reinigung durch Kugelrohrdestillation, die im Fall von **29a** und **29b** durchgeführt wurde, verzichtet werden konnte. Die Amine **29a**–**d** sind hygroskopisch und CO_2-empfindlich. Soweit möglich wurden sie daher unter Stickstoff gelagert und gehandhabt.

5.3 Synthese der α-Aminosäureamide 29e–p

Die Synthese der Aminosäureamide **29e**–**p** ging von den Aminosäuren *L*-Valin (**30a**), *L*-Leucin (**30b**), *L*-Isoleucin (**30c**), *L-tert.*-Leucin (**30d**) und *L*-Phenylalanin (**30e**) aus. Zunächst wurde die Schutzgruppe durch Umsetzung mit Boc_2O in H_2O–MeOH in Gegenwart von Na_2CO_3 eingeführt (Schema 22, Verbindungen **41**). In der Literatur wird diese Reaktion meist DMAP-katalysiert [4-(Dimethylamino)pyridin] beschrieben.[66] Da in Gegenwart von DMAP jedoch die Gefahr einer Racemisierung am C-H-aciden α-Kohlenstoffzentrum besteht, wurde hier auf den Zusatz von DMAP verzichtet. Ein Unterschied in der Ausbeute konnte dabei im Vergleich zu Literaturangaben nicht festgestellt werden. Die *N*-Boc-geschützten Aminosäuren **41a**–**e** wurden in sehr guten Ausbeuten und hoher Reinheit (^{1}H- und ^{13}C-NMR-spektroskopisch rein) erhalten, eine zusätzliche Reinigung war daher nicht erforderlich.



Schema 22 Synthese der Auxiliare **29e**–**p**

Die Überführung der Carbonsäuren **41** in die *N*-Boc-geschützten Aminosäureamide **42**[70] wurde durch Aktivierung der Säure mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und anschließende Umsetzung mit den entsprechenden sekundären Aminen erreicht (Schema 22).[71] DCC stellt das wohl etablierteste Aktivierungsreagenz zur Synthese von Amiden aus Carbonsäuren dar.

Tabelle 5 Synthese der *N*-Boc-geschützten Aminosäureamide **42**

Amid **42**	Edukte			Ausbeute / %
	41	R	R'	
42e[70a]	**41a**	*i*Pr	Me	83
42f	**41a**	*i*Pr	Et	64
42g	**41a**	*i*Pr	Allyl	93
42h[70b]	**41a**	*i*Pr	–$(CH_2)_5$–	62
42i[70a]	**41b**	*i*Bu	Me	65
42j[70c]	**41b**	*i*Bu	–$(CH_2)_4$–	61
42k[70d]	**41c**	*s*Bu	Me	87
42l	**41c**	*s*Bu	–$(CH_2)_4$–	70
42m[70d]	**41c**	*s*Bu	–$(CH_2)_5$–	71
42n	**41d**	*t*Bu	Me	69
42o	**41d**	*t*Bu	Et	63
42p[70e]	**41e**	Bn	Me	55

Es ist bekannt, daß die Reaktion insbesondere mit sterisch anspruchsvolleren bzw. weniger reaktiven Aminen oft nur mit mäßigen Ausbeuten abläuft oder ganz ausbleibt. So zeigt Diisopropylamin in Gegenwart einer DCC-aktivierten Säure in der Regel keine Reaktivität.[71] Dieser Nachteil spiegelt sich auch in den Ausbeuten von **42e**–**p** wider (Tabelle 5). Da die Reaktion aber problemlos in großem Maßstab erfolgen kann und die Edukte leicht zugänglich sind, wurde aus ökonomischen Gründen auf die Verwendung effektiverer Aktivierungsreagenzien verzichtet. Auch die Synthese der Amide wurde entgegen den meisten Literaturvorschriften ohne Zusatz von DMAP durchgeführt,[71] um eine Racemisierung der enantiomerenreinen Substrate auszuschließen. In Gegenwart katalytischer Mengen DMAP konnte z. B. bei der Umsetzung der Isoleucinderivate **41c** bei längerer Reaktionszeit (1–2 d, RT) eine deutliche Epimerisierung am α-Kohlenstoffzentrum festgestellt werden. Die Ausbeuten mit und ohne DMAP unterschieden sich nicht wesentlich.

Nach Abspaltung der Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure[66] (Schema 22) erhielt man die Auxiliare **29e**–**p**[70,72] nach Kugelrohrdestillation in guten bis befriedigenden Ausbeuten als hygroskopische und CO_2-empfindliche Substanzen (Tabelle 6).

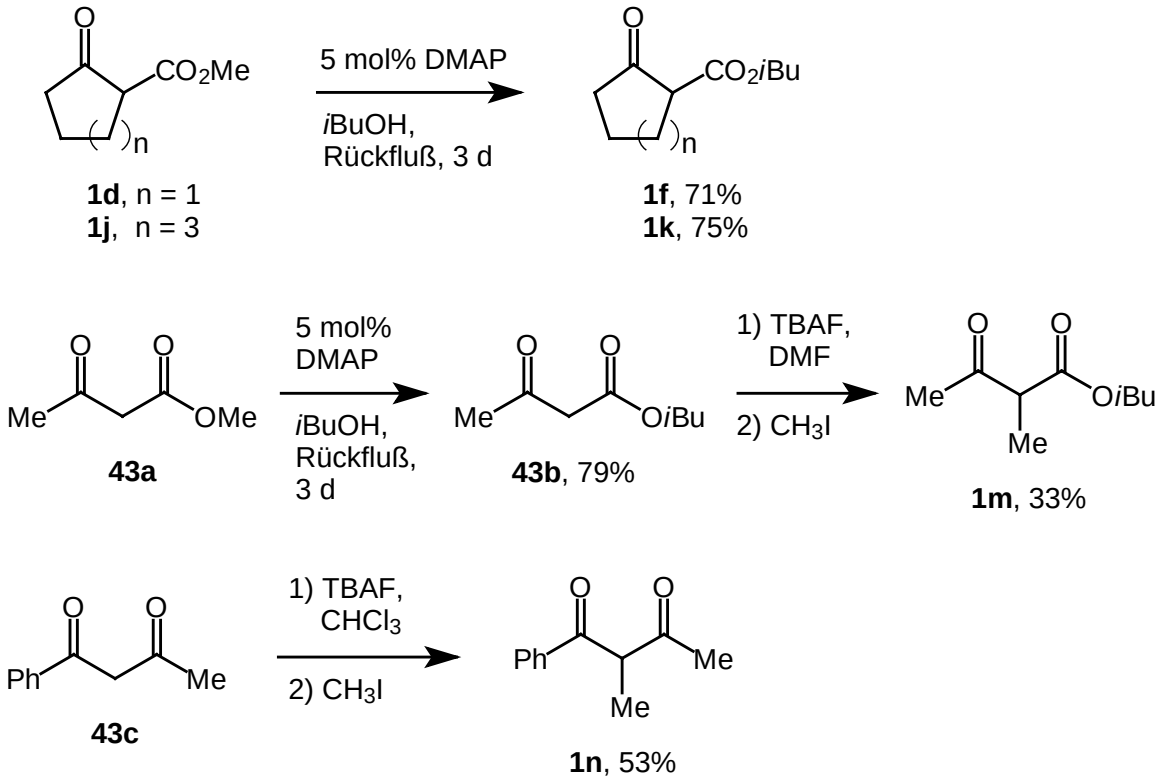
Tabelle 6 Abspaltung der Carbamat-Schutzgruppe, Ausbeuten

Auxiliar **29**	R	R'	Ausbeute / %
29e[72a]	*i*Pr	Me	65
29f[72b]	*i*Pr	Et	83
29g	*i*Pr	Allyl	70
29h[72c]	*i*Pr	$-(CH_2)_5-$	90
29i[70a]	*i*Bu	Me	88
29j[72d]	*i*Bu	$-(CH_2)_4-$	99
29k[70d]	*s*Bu	Me	75
29l[72e]	*s*Bu	$-(CH_2)_4-$	79
29m[70d]	*s*Bu	$-(CH_2)_5-$	60
29n	*t*Bu	Me	96
29o	*t*Bu	Et	85
29p[72f]	Bn	Me	60

5.4 Synthese von Michael-Donoren

Da nicht alle der für das Screening vorgesehenen Michael-Donoren kommerziell erhältlich waren, mußten die entsprechenden Verbindungen zunächst synthetisiert werden. Von besonderem Interesse für das Screening waren β-Ketoester und aufgrund von Vorarbeiten[49] speziell die Isobutylester **1f**[73] und **1k**[19c] (siehe 5.6.3), die durch einfache DMAP-katalysierte Umesterung aus den Methylestern **1d** und **1j** zugänglich waren (Schema 23).

Die Verbindungen **1m**[74] und **1n**[75b] wurden durch Methylierung des Ketoesters **43b** und des Diketons **43c** mit Methyliodid unter Verwendung von Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) als Base erhalten.[75] Dieses Verfahren besitzt gegenüber anderen basenkatalysierten Alkylierungen den Vorteil, daß keine doppelt alkylierten Produkte auftreten. Dadurch kann das Alkylierungsmittel im Überschuß eingesetzt werden, die Ausbeuten werden verbessert, und die Aufarbeitung vereinfacht sich, da keine Produktgemische entstehen. Der Ketoester **43b** wurde analog zu **1f** und **1k** durch Umesterung des Methylesters **43a** dargestellt.

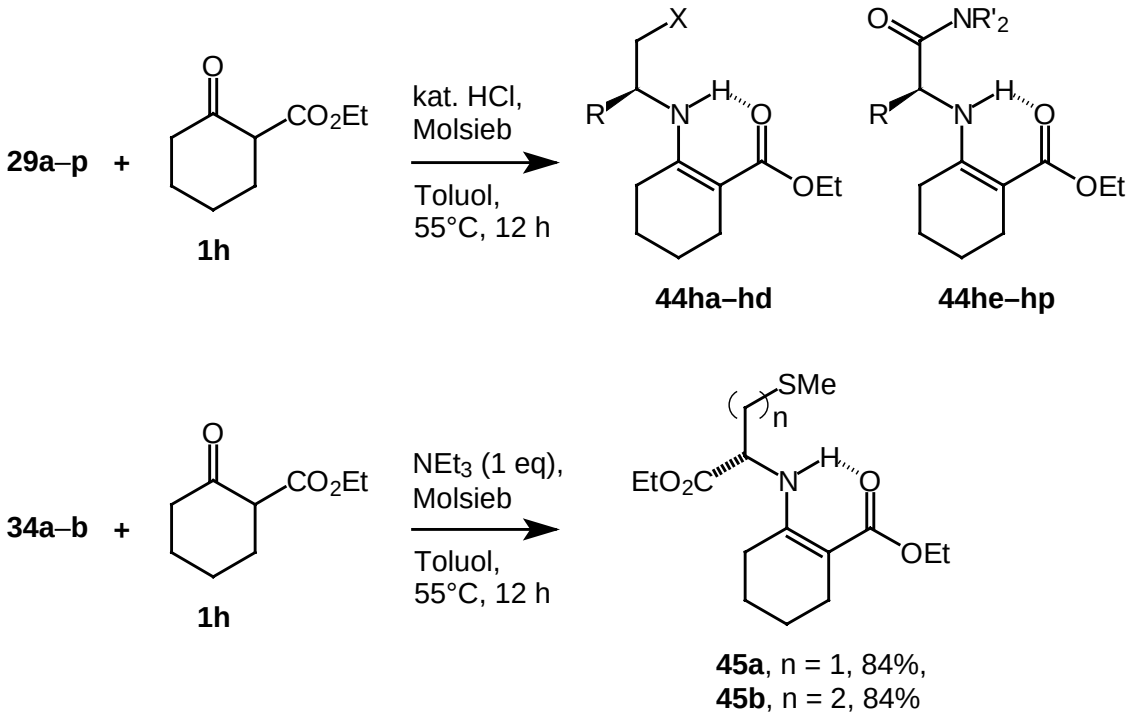


Schema 23 Synthese von Michael-Donoren

5.5 Synthese der Enamine 44 und 45

5.5.1 2-Cyclohexanoncarbonsäureethylester als Michael-Donor

Um die Verbindungen **29** auf ihre Eignung als Auxiliare zu untersuchen, wurde ein primäres Screening mit 2-Cyclohexanoncarbonsäureethylester (**1h**) als Michael-Donor durchgeführt. Dazu wurde **1h** mit **29a**–**p** (außer **29m**) zu den Enaminen **44ha**–**44hp** umgesetzt (Schema 24).



Schema 24 Synthese der Enamine **44** und **45**

Bei allen Enaminen **44** gibt der erste Buchstabe den eingesetzten Donor **1** an, der zweite steht für das verwendete Amid **29**. Als Produkte der säurekatalysierten Umsetzung des Donors **1h** mit den Verbindungen **29** wurden ausschließlich die Enamine **44** isoliert, die tautomere Iminform konnte nicht beobachtet werden (siehe Kap. 2.3.2, Schema 9). Laut ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektren befindet sich das Gleichgewicht vollständig auf der Enaminseite.[40] Die Enaminform wird durch eine H-Brücke zwischen Enamin-H und der Ethylestereinheit stabilisiert, die in allen Fällen ^{1}H-NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden kann [δ(N-H) ~ 9–15 ppm]. Die Kondensationsreaktion wurde katalysiert durch konzentrierte Salzsäure in Toluol durchgeführt. Das entstandene Wasser wurde durch Molekularsieb (4 Å) aus dem Reaktionsgemisch entfernt. Man erhielt die Enamine in guten bis befriedigenden

Ausbeuten, wobei nicht alle Umsetzungen hinsichtlich Reaktionsdauer und -temperatur optimiert wurden (Tabelle 7). Wird die Reaktion in größerem Maßstab und unter optimierten Bedingungen durchgeführt, so erhält man jedoch in der Regel gute bis sehr gute Ausbeuten (z. B. **44hf**, 91%, Ansatzgröße: 15 mmol **1h**, Tabelle 7). Die Angaben in Tabelle 7 für **44ha**–**hd** beziehen sich auf die isolierten Rohprodukte nach Filtration und Entfernung aller flüchtigen Anteile im Hochvakuum. Da diese spektroskopisch nahezu rein anfielen, wurde auf eine chromatographische Reinigung wie im Fall von **44he**–**hp** verzichtet. Die Enamine **44he**–**hp** sind labil gegenüber Säuren, die säulenchromatographische Reinigung erfolgte daher an basischem Aluminiumoxid.

Desweiteren wurden S-Methyl-*L*-cystein- (**34a**) und *L*-Methioninethylester Hydrochlorid (**34b**) als Auxiliare eingesetzt. Die Enamine **45a** und **45b** wurden in Gegenwart einer äquimolaren Menge Triethylamin synthetisiert. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf die isolierten Rohprodukte. Wie **44ha**–**hd** wurden die Enamine **45** ohne weitere Reinigung in das Screening einbezogen.

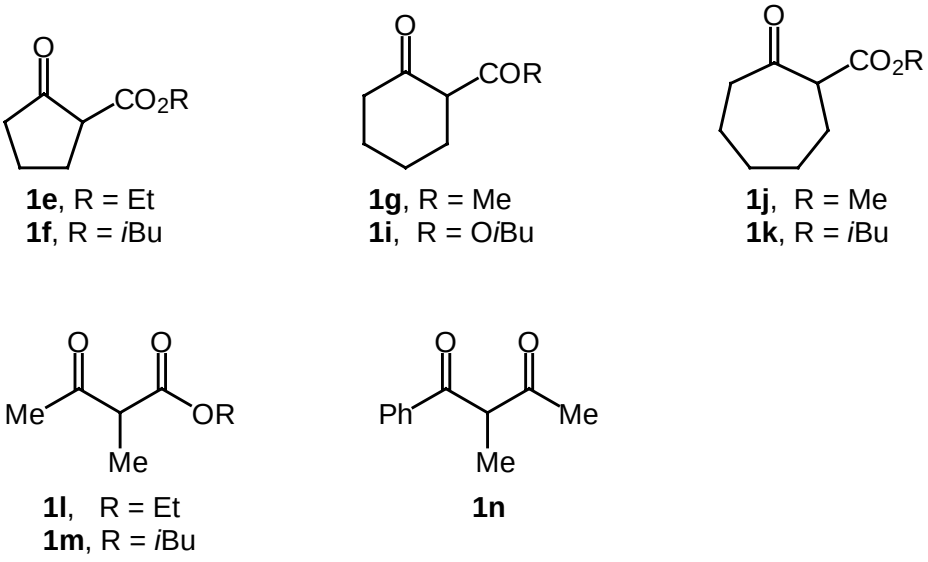
Tabelle 7 Synthese der Enamine **44** (vergleiche Schema 24)

Enamin **44**	Auxiliar **29**	R	R'	X	Ausbeute / %
44ha	**29a**	*i*Bu	–	NMe_2	86
44hb	**29b**	*i*Bu	–	SEt	98
44hc	**29c**	Bn	–	NMe_2	85
44hd	**29d**	Bn	–	SEt	84
44he	**29e**	*i*Pr	Me	–	84
44hf	**29f**	*i*Pr	Et	–	91
44hg	**29g**	*i*Pr	Allyl	–	34
44hh	**29h**	*i*Pr	$–(CH_2)_5–$	–	90
44hi	**29i**	*i*Bu	Me	–	68
44hj	**29j**	*i*Bu	$–(CH_2)_4–$	–	87
44hk	**29k**	*s*Bu	Me	–	71
44hl	**29l**	*s*Bu	$–(CH_2)_4–$	–	51
44hn	**29n**	*t*Bu	Me	–	62
44ho	**29o**	*t*Bu	Et	–	84
44hp	**29p**	Bn	Me	–	87

Die Enamine **44** und **45** wurden überwiegend als Feststoffe (in Einzelfällen als Harze) erhalten, die problemlos für mehrere Wochen an Luft und bei Raumtemperatur gelagert werden konnten.

5.5.2 Verwendung weiterer Michael-Donoren

Da sich die α-Aminosäureamide **29e**–**p** im weiteren Verlauf der Arbeit in einem primären Screening der Enamine **44ha**–**44hp** (siehe Kap. 5.6) als ausgezeichnete Auxiliare erwiesen hatten, wurden weitere Michael-Donoren **1** in die Untersuchungen einbezogen (siehe Kap. 5.4, Schema 23), um die allgemeine Anwendbarkeit der Verbindungen **29** zu zeigen.
Die in Abbildung 2 gezeigten Michael-Donoren **1** wurden mit den Auxiliaren **29e**–**p** zu den entsprechenden Enaminen umgesetzt (Tabelle 8). Die Reaktionen wurden analog zu der in Schema 24 gezeigten Reaktion durchgeführt. Nach säurekatalysierter Umsetzung in Gegenwart von Molekularsieb in Toluol konnten die säurelabilen Enamine nach Chromatographie an basischem Aluminiumoxid analytisch rein erhalten werden. Wie **44ha**–**hp** sind die Enamine stabil an Luft und zeigen auch nach mehrwöchiger Lagerung bei Raumtemperatur keine Anzeichen von Zersetzung.



1e, R = Et
1f, R = *i*Bu

1g, R = Me
1i, R = O*i*Bu

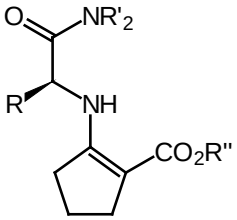
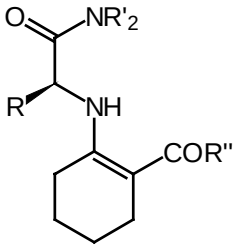
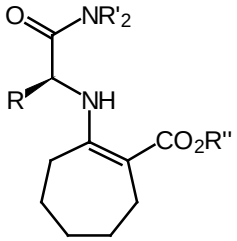
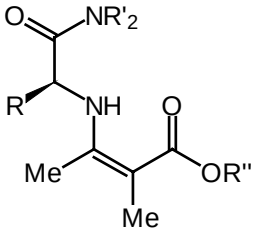
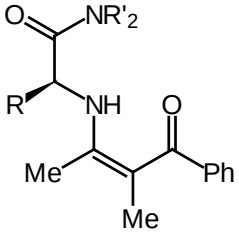
1j, R = Me
1k, R = *i*Bu

1l, R = Et
1m, R = *i*Bu

1n

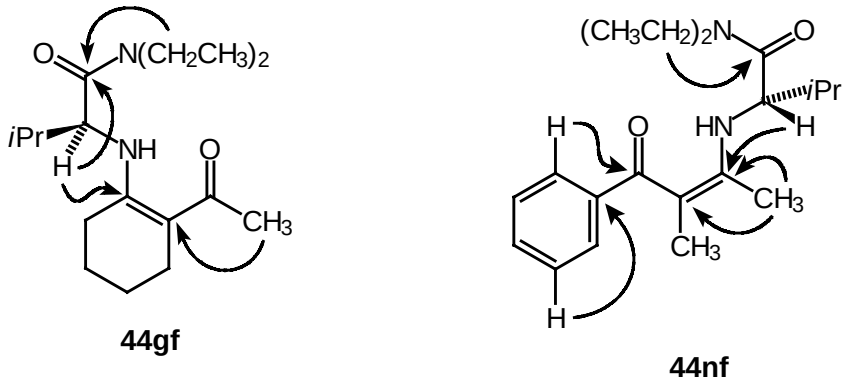
Abbildung 2 Michael-Donoren

Tabelle 8 Synthese der Enamine **44**

Enamin **44**		Donor **1**	R''	Auxiliar **29**	R	R'	Ausbeute / %
	**44ef**	**1e**	Et	**29f**	*i*Pr	Et	77
	44em	**1e**	Et	**29m**	*s*Bu	–$(CH_2)_5$–	79
	44en	**1e**	Et	**29n**	*t*Bu	Me	46
	44ff	**1f**	*i*Bu	**29f**	*i*Pr	Et	64
	**44gf**	**1g**	Me	**29f**	*i*Pr	Et	45
	44gm	**1g**	Me	**29m**	*s*Bu	–$(CH_2)_5$–	77
	44go	**1g**	Me	**29o**	*t*Bu	Et	23
	44if	**1i**	O*i*Bu	**29f**	*i*Pr	Et	43
	**44jh**	**1j**	Me	**29h**	*i*Pr	–$(CH_2)_5$–	33
	44jn	**1j**	Me	**29n**	*t*Bu	Me	22
	44jo	**1j**	Me	**29o**	*t*Bu	Et	25
	44kf	**1k**	*i*Bu	**29f**	*i*Pr	Et	39
	**44lf**	**1l**	Et	**29f**	*i*Pr	Et	43
	44lo	**1l**	Et	**29o**	*t*Bu	Et	61
	44mf	**1m**	*i*Bu	**29f**	*i*Pr	Et	62
	**44nf**	**1n**	–	**29f**	*i*Pr	Et	50

Die in Tabelle 8 angegebenen Ausbeuten sind nicht optimiert. Erwartungsgemäß sinken sie mit zunehmender sterischer Hinderung in den Michael-Donoren: So konnten die Isobutylester **1f**, **i**, **k** und **m** nur mit Ausbeuten von 40 bis 65% umgesetzt werden, wobei höhere Temperaturen (bis 80 °C) und längere Reaktionszeiten erforderlich waren. Auch die Ringgröße des Donors zeigte einen deutlichen Einfluß. Im Vergleich zu den 6-Ring-Enaminen (**44ha**–**hp**) wurden die 7- und 5-Ring-Enamine in wesentlich schlechteren Ausbeuten isoliert. Dies kann durch einen ungünstigen sterischen Verlauf der Reaktion erklärt werden, da bei einem nucleophilen Angriff der Carbonylgruppe von Cyclopentanonen bzw. Cycloheptanonen unter Hybridisierungswechsel des Reaktionszentrums von sp^2 nach sp^3 stets Torsionsspannung durch Zunahme von ekliptischen Wechselwirkungen auftritt.[76]

Bei den Umsetzungen von **1g** und **1n** sind theoretisch zwei konstitutionsisomere Reaktionsprodukte zu erwarten, da diese Donoren zwei reaktive Carbonylgruppen aufweisen (**44gf**, **gm**, **go** und **44nf**). Wie anhand der NMR-Spektren jedoch eindeutig bewiesen wird, wurden in allen Fällen einheitliche Produkte erhalten. Die Konstitutionen der Enamine **44gf**, **gm**, **go** und **44nf** wurden NMR-spektroskopisch durch HMQC- und HMBC-Experimente (C-HKorrelation) ermittelt (Abbildung 3).



44gf **44nf**

Abbildung 3 Ausgewählte C-H-Korrelationen (HMBC)

Wie die HMBC-Korrelationen in Abbildung 3 zeigen, erfolgt bei der Umsetzung von **1g** der nucleophile Angriff des Auxiliars **29f** ausschließlich an der Cyclohexanon-Carbonylfunktion; es resultiert das Enamin **44gf** mit einer endocyclischen Doppelbindung (stellvertretend für **44gm** und **44go** ist nur **44gf** dargestellt). Diese Regioselektivität ist typisch für Sechsringe, da der Angriff der Carbonylfunktion in Cyclohexanonen aufgrund des Abbaus von Torsionsspannung durch den Übergang von sp^2- zu sp^3-Hybridisierung begünstigt ist.[76]

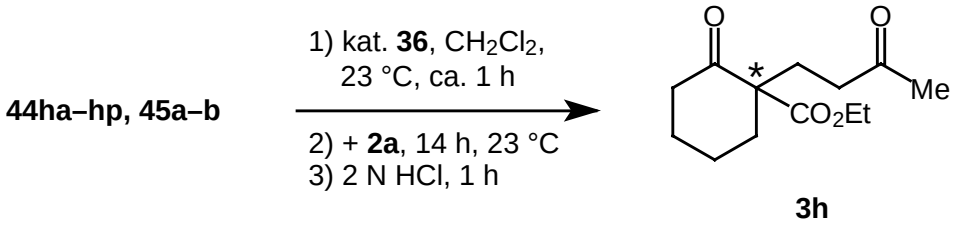
Eine vergleichbare Selektivität konnte bei der Umsetzung von 2-Acetylcyclopentanon als Michael-Donor nicht beobachtet werden, da für Fünfringe das genaue Gegenteil zutrifft.[76]

Erwartungsgemäß wurde eine Mischung (ca. 1:1) der beiden Konstitutionsisomeren erhalten, die auch durch mehrmalige Chromatographie nicht hinreichend getrennt werden konnten. Die Variation der Reaktionstemperatur zeigte keinen Einfluß. Daher wurde darauf verzichtet, die im Gemisch vorliegenden Enamine in das Screening einzubeziehen.

Die Reaktion zu Verbindung **44nf** erfolgte ebenfalls vollkommen regioselektiv. In diesem Fall ist die benzylische Carbonylgruppe weniger reaktiv, da sie sterisch stärker abgeschirmt ist und sich in Konjugation mit dem aromatischen System befindet.

5.6 Parallel-Screening der Auxiliare

Zunächst wurde ein primäres Screening der Auxiliare **29** und **34** zusammen mit Donor **1h** bzw. der entsprechenden Enamine **44ha**–**44hp** und **45** durchgeführt. Dabei wurde das bei der Untersuchung der Oxazolinliganden erprobte kombinatorische Konzept verwendet: Die Enamine wurden in einer Standardreaktion mit einem Michael-Akzeptor (MVK, **2a**) in Gegenwart unterschiedlicher Metallsalze umgesetzt. Die resultierenden Michael-Produkte wurden durch Gaschromatographie an chiraler Phase gegebenenfalls nach Derivatisierung bezüglich Selektivität analysiert.[49] Dieses Primärscreening bildete die Basis für weitere Untersuchungen.



3h

36a	AgOAc	**36i**	$Ni(OAc)_2 \cdot 4\ H_2O$	**36p**	$CuSO_4 \cdot 5\ H_2O$
36b	$CoCl_2 \cdot 6\ H_2O$	**36j**	$Pb(OAc)_2 \cdot 3\ H_2O$	**36q**	$EuCl_3 \cdot 6\ H_2O$
36c	$Co(OAc)_2 \cdot 4\ H_2O$	**36k**	$RhCl_3 \cdot 3\ H_2O$	**36r**	$FeCl_3$
36d	$CrCl_3 \cdot 6\ H_2O$	**36l**	$SnCl_2$	**36s**	$MgBr_2$
36e	$Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$	**36m**	$ZnCl_2$	**36t**	$NiCl_2$
36f	$FeCl_3 \cdot 6\ H_2O$	**36n**	$CuCl_2 \cdot H_2O$	**36u**	$Sc(OTf)_3$
36g	$Mn(OAc)_2 \cdot 4\ H_2O$	**36o**	$Cu(OTf)_2$	**36v**	$ZnBr_2$
36h	$NiCl_2 \cdot 6\ H_2O$				

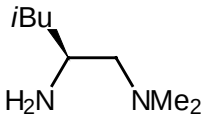
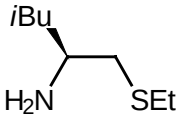
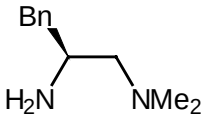
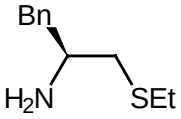
Schema 25 Primärscreening der Enamine

Die Standardreaktion und die verwendeten Metallsalze sind in Schema 25 dargestellt. Das Spektrum der Metallsalze wurde im Vergleich zum Screening der Oxazolin-Liganden erweitert. In Parallelansätzen wurden die Enamine in CH_2Cl_2 vorgelegt und mit einer katalytischen Menge Metallsalz **36** (zunächst 0.05 eq.) versetzt. Man beließ die Mischung für ca. 1 h bei Raumtemperatur und gab dann MVK zu (teilweise gingen die Metallsalze nicht vollständig oder erst nach MVK-Zugabe in Lösung). Nach 14 h bei Raumtemperatur wurden alle flüchtigen Anteile im Hochvakuum entfernt und der Rückstand mit Salzsäure (2 N) hydrolysiert. Das nach extraktiver Aufarbeitung erhaltene Material wurde über Kieselgel filtriert und anschließend direkt durch Gaschromatographie an chiraler Phase analysiert.
Da dieses erste Screening nur dem Auffinden geeigneter Auxiliar-Katalysator-Kombinationen diente, wurden keine Ausbeuten bestimmt. Alle Ansätze wurden im gleichen Maßstab durchgeführt (ca. 0.2 mmol). Um eine Aussage über den Einfluß der Metallsalze machen zu können, wurden alle Enamine auch ohne Metallsalz mit **2a** umgesetzt.

5.6.1 Screening der Auxiliare 29a–d und 34

Zunächst wurden die Diamine **29a** und **29c**, die Aminothioether **29b** und **29d**, S-Methyl-*L*-cystein (**34a**) und *L*-Methionin (**34b**) bzw. die korrespondierenden Enamine (**44ha**–**hd**, **45a**–**b**) dem Screening unterzogen. Ausgewählte Ergebnisse für **29a**–**d** sind in Tabelle 9 zusammengefaßt. Es wird deutlich, daß sich die Selektivität der Enamin-Michael-Reaktion durch Zugabe von Metallsalzen merklich steigern läßt. Dabei unterschieden sich die Metallsalze jedoch kaum: In fast allen Fällen wurden die Werte um 3 bis 10% *ee* verbessert. Bemerkenswerterweise entstanden stets die *R*-Isomere als Hauptenantiomere. Selektivitäten über 50% konnten nur mit dem Auxiliar **29c** erzielt werden, das damit für weitere Optimierungen geeignet schien. Aufgrund der im weiteren Verlauf der Arbeit erhaltenen Ergebnisse wurde an dieser Stelle jedoch auf weitere Untersuchungen verzichtet.
Das Screening der Auxiliare **34a** und **34b** ergab, daß S-Methyl-*L*-cystein (**34a**) nur eine sehr geringe asymmetrische Induktion bewirkt, während die Selektivität bei Methionin durch Zusatz von Metallsalzen stark beeinflußt werden kann (Tabelle 10).

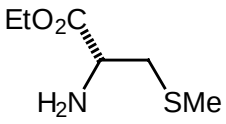
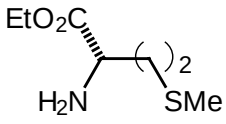
Tabelle 9 Screeningergebnisse für **29a**–**d** (vergl. Schema 25)

Enamin	Auxiliar	Metallsalz		Menge / mol%	*ee* (**3h**)[a] / %
44ha	 **29a**	–		–	20
		$Ni(OAc)_2 \cdot 4\ H_2O$	**36i**	5	23
		$SnCl_2$	**36l**	17.5	23
		$FeCl_3$	**36r**	5	21
		$NiCl_2$	**36t**	5	23
44hb	 **29b**	–		–	29
		$SnCl_2$	**36l**	17.5	35
		$FeCl_3$	**36r**	5	32
		$NiCl_2$	**36t**	5	37
44hc	 **29c**	–		–	49
		$Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$	**36e**	5	56
		$SnCl_2$	**36l**	5	52
		$FeCl_3$	**36r**	5	53
44hd	 **29d**	–		–	17
		$Ni(OAc)_2 \cdot 4\ H_2O$	**36i**	5	30
		$SnCl_2$	**36l**	5	21
		$FeCl_3$	**36r**	5	27
		$NiCl_2$	**36t**	5	27

[a] *R*-Enantiomer

Eine deutliche Steigerung der Selektivität wurde jedoch nur in Gegenwart von $SnCl_2$ (**36l**) beobachtet. Durch Variation der Reaktionsbedingungen und der eingesetzten Katalysatormenge konnte der *ee*-Wert noch einmal deutlich auf über 50% *ee* gesteigert werden (Tabelle 11). Obwohl die benötige $SnCl_2$-Menge mit 15 mol% in diesem Fall recht groß ist, zeigt dieses Ergebnis, daß durch den gewählten kombinatorischen Ansatz mit nachfolgender Optimierung geeignete Auxiliar-Metallsalz-Kombinationen gefunden werden können.

Tabelle 10 Screeningergebnisse für **34a** und **34b** (vergl. Schema 25)

Enamin **45**	Auxiliar **34**	Metallsalz **36**[a]		*ee* (**3h**)[b] / %
45a	 **34a**	–		2
		$FeCl_3 \cdot 6\ H_2O$	**36f**	4
		$Ni(OAc)_2 \cdot 4\ H_2O$	**36i**	6
45b	 **34b**	–		33
		AgOAc	**36a**	25
		$CoCl_2 \cdot 6\ H_2O$	**36b**	3
		$CrCl_3 \cdot 6\ H_2O$	**36d**	34
		$Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$	**36e**	20
		$FeCl_3 \cdot 6\ H_2O$	**36f**	17
		$Mn(OAc)_2 \cdot 4\ H_2O$	**36g**	14
		$Ni(OAc)_2 \cdot 4\ H_2O$	**36i**	21
		$Pb(OAc)_2 \cdot 3\ H_2O$	**36j**	24
		$SnCl_2$	**36l**	39
		$ZnCl_2$	**36m**	21
		$EuCl_3 \cdot 6\ H_2O$	**36q**	20
		$FeCl_3$	**36r**	29
		$MgBr_2$	**36s**	4
		$NiCl_2$	**36t**	26

[a] 5 mol%; [b] *R*-Enantiomer

Tabelle 11 Ausgewählte Optimierungsversuche für *L*-Methionin (**34b**) als Auxiliar

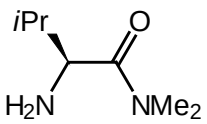
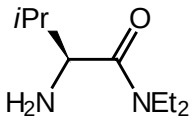
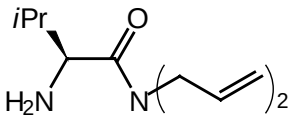
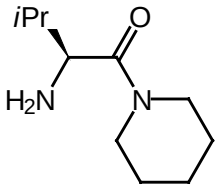
Menge $SnCl_2$ / mol%	Temperatur / °C	Bemerkungen	*ee* (**3h**)[a] / %
10	23	–	43
15	23	–	44
15	23	unter N_2	50
15	0	unter N_2	52
20	23	–	46
20	0	unter N_2	51
30	23	–	36
40	23	–	30

[a] *R*-Enantiomer

5.6.2 Screening der α-Aminosäureamide 29e–p

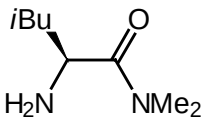
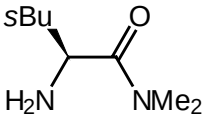
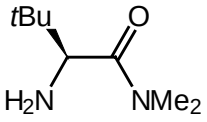
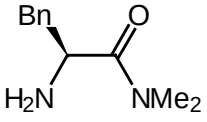
Ein erstes Screening der Verbindungen **29e**–**p** mit der in Schema 25 dargestellten Testreaktion zeigte, daß die α-Aminosäureamide wesentlich effektivere Auxiliare als die zuvor getesteten Verbindungen sind: Auf Anhieb konnten Selektivitäten über 75% *ee* erzielt werden. Ausgewählte Ergebnisse sind in Tabelle 12 dargestellt. Die Selektivitäten variieren erwartungsgemäß in Abhängigkeit des Aminosäurerestes in einem Bereich von 25% *ee*. In fast allen Fällen werden die *ee*-Werte durch Zugabe eines Metallsalzes **36** verbessert. Die deutlichste Steigerung erfolgt jeweils in Gegenwart von $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ (**36e**).

Tabelle 12 Ausgewählte Screeningergebnisse der α-Aminosäureamide **29e–p**; Lösungsmittel: CH_2Cl_2 (vergl. Schema 25)

Enamin **44**	Auxiliar **29**	Metallsalz **36**		Menge / mol%	*ee* (**3h**)[a] / %
44he	 **29e**	–		–	56
		$Ni(OAc)_2 \cdot 4\ H_2O$	**36i**	5	56
		$SnCl_2$	**36l**	5	56
		$FeCl_3$	**36r**	5	56
44hf	 **29f**	–		–	35
		$NiCl_2$	**36t**	5	40
44hg	 **29g**	–		–	28
		$Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$	**36e**	5	54
		$Ni(OAc)_2 \cdot 4\ H_2O$	**36i**	5	30
		$SnCl_2$	**36l**	5	43
		$FeCl_3$	**36r**	5	36
44hh	 **29h**	–		–	47
		$Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$	**36e**	5	57
		$Ni(OAc)_2 \cdot 4\ H_2O$	**36i**	5	49
		$SnCl_2$	**36l**	5	53
		$FeCl_3$	**36r**	5	59

Fortsetzung S. 43

Fortsetzung Tabelle 12

Enamin **44**	Auxiliar **29**	Metallsalz **36**		Menge / mol%	*ee* (**3h**)[a] / %
44hj	 **29j**	–		–	72
		$Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$	**36e**	5	76
		$Ni(OAc)_2 \cdot 4\ H_2O$	**36i**	5	72
		$SnCl_2$	**36l**	5	73
		$FeCl_3$	**36r**	5	77
44hk	 **29k**	–		–	66
		$Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$	**36e**	5	75
		$Ni(OAc)_2 \cdot 4\ H_2O$	**36i**	5	67
		$SnCl_2$	**36l**	5	70
		$FeCl_3$	**36r**	5	74
44hn	 **29n**	–		–	78
		$Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$	**36e**	5	79
		$Ni(OAc)_2 \cdot 4\ H_2O$	**36i**	5	77
		$SnCl_2$	**36l**	5	75
		$FeCl_3$	**36r**	5	79
44hp	 **29p**	–		–	49
		$Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$	**36e**	5	56
		$SnCl_2$	**36l**	5	53
		$FeCl_3$	**36r**	5	52

[a] *R*-Enantiomer

Auf der Grundlage dieser Ergebnisse wurde eine Optimierung der Cu(II)-katalysierten Reaktionen durch Veränderung des Lösungsmittels (zunächst CH_2Cl_2) angestrebt. Wie sich rasch zeigte, stellte Aceton das optimale Reaktionsmedium dar. Mit Aceton als Lösungsmittel konnten in Gegenwart katalytischer Mengen von $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ Selektivitäten von bis zu 99% *ee* erzielt werden (Tabelle 13). Alle übrigen Parameter wie Ansatzgröße und Reaktionszeit blieben unverändert. Die *ee*-Werte wurden auch hier gaschromatographisch bestimmt. Selektivitäten über 95% *ee* wurden nach Derivatisierung von **3h** ermittelt (Derivat **46b**, siehe Kap. 5.6.4).

Wiederum entstand in allen Fällen das *R*-Enantiomer als Hauptisomer. Bemerkenswerterweise waren die ohne Metallsalz in Aceton erzielten Enantioselektivitäten

schlechter als in Dichlormethan. Durch Zusatz von katalytischen Mengen $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ (**36e**) konnten die *ee*-Werte jedoch teilweise um Beträge von über 30% gesteigert werden. Insbesondere bei **44hf** und **44hh** konnten mit 2.5 bzw. 10 mol% Katalysator **36e** Selektivitäten von bis zu 98% *ee* erzielt werden. Eine weitere Steigerung auf 99% *ee* wurde bei **44hn** mit 20 mol% $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ erreicht. Damit stellt diese Methode das bisher selektivste Verfahren zum Aufbau quartärer Stereozentren durch Michael-Reaktion von β-Oxoestern mit MVK (**2a**) dar.

Tabelle 13 Verwendung von $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ (**36e**) als Katalysator; Lösungsmittel: Aceton

Enamin **44**	Auxiliar **29**	*ee* (**1h**)[a] / %				
		Menge an $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ / mol%				
		0	2.5	5	10	20
44he	**29e**	65	83	84	85	85
44hf	**29f**	57	98	98	98	98
44hg	**29g**	55	93	95	94	92
44hh	**29h**	55	95	97	98	92
44hi	**29i**	38	–	–	–	45
44hj	**29j**	53	–	–	73	75
44hk	**29k**	70	91	92	92	91
44hl	**29l**	76	93	97	90	93
44hn	**29n**	85	96	96	97	99
44ho	**29o**	–	93	93	95	–

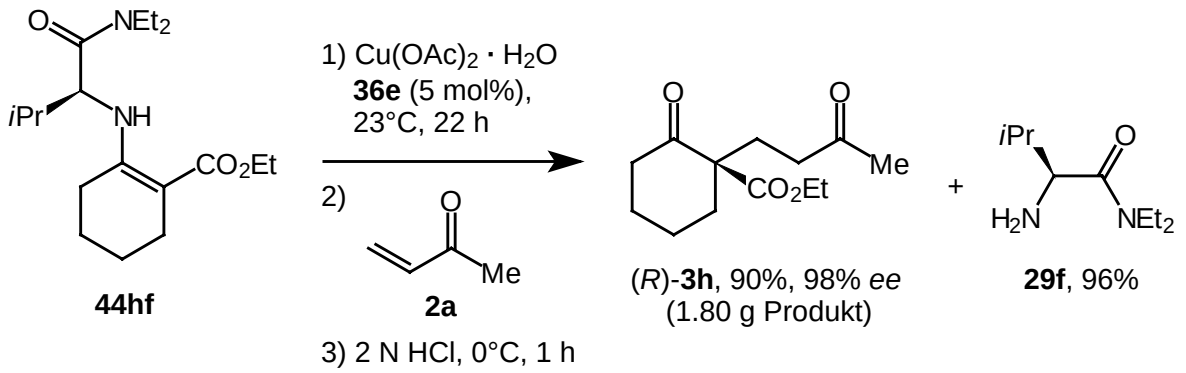
[a] *R*-Enantiomer

Diejenigen Auxiliare, die in α-Position zu dem asymmetrischem Zentrum eine Verzweigung aufweisen, bewirken die größten asymmetrischen Induktionen (d. h. die von Valin, Isoleucin und *tert*.-Leucin abgeleiteten Auxiliare). Der sterische Anspruch der Alkylsubstituenten am Amidstickstoff scheint dagegen eher von untergeordneter Bedeutung zu sein (Eine detaillierte mechanistische Diskussion bezüglich dieses Sachverhaltes erfolgt in Kap. 5.6.5.).

Die Ausbeuten wurden exemplarisch bestimmt. Sie sind bei identischer Reaktionszeit von der Katalysatormenge abhängig: Werden 2.5 mol% Katalysator eingesetzt, liegen sie nach 12–14 h bei 65–75%. Ist die Katalysatormenge größer, erhält man 80–90% an isoliertem Produkt. Ohne Katalysator sind die Ausbeuten nach 12–14 h kleiner als 15%.

Um die Nützlichkeit und die einfache Durchführung des Verfahrens zu demonstrieren, wurde die Cu(II)-katalysierte Reaktion auch in größerem Maßstab durchgeführt. Dafür empfahl sich

besonders Auxiliar **29f**, da es aus der natürlichen α-Aminosäure *L*-Valin hergestellt wird und bereits in Gegenwart von 2.5 mol% $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ Selektivitäten von 98% *ee* bewirkt. Analog zur Testreaktion wurde das Enamin **44hf** (8.3 mmol) mit **2a** in 42-facher Ansatzgröße (im Vergleich zur Screeningreaktion) umgesetzt (Schema 26). Aufgrund der hohen Flüchtigkeit von **2a** wurden auch hier zwei Äquivalente eingesetzt. Um eine rasche Umsetzung zu gewährleisten, wurden 5 mol% Katalysator verwendet. Das Michael-Produkt (*R*)-**3h** konnte auch in diesem Fall mit einem Enantiomerenüberschuß von 98% und mit der sehr guten Ausbeute von 90% isoliert werden.

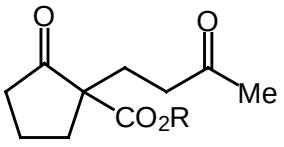


Schema 26 Upscaling und Reisolierung des Auxiliars

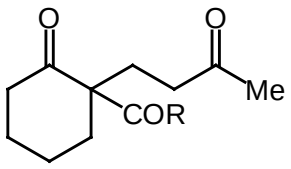
Gleichzeitig konnten 96% des Auxiliars **29f** reisoliert werden (bezogen auf **44hf**). Dies gelang durch einfache basische Aufarbeitung der wäßrigen Phase nach der Isolierung von **3h**. Verbindung **29f** wurde auf diese Weise ohne weitere Reinigungsoperationen als spektroskopisch reines Material erhalten, das einem weiteren Reaktionscyclus ohne Selektivitätsverlust zugeführt werden konnte.

5.6.3 Umsetzung weiterer Michael-Donoren

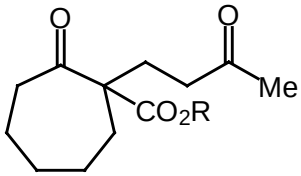
Neben dem im Screening verwendeten Michael-Donor **1h** wurden unter den optimierten Bedingungen der Cu(II)-Katalyse auch die Michael-Donoren **1e**, **f**, **g** und **1i**–**n** (Abbildung 2) bzw. die korrespondierenden Enamine **44ef**–**nf** (Tabelle 8) mit **2a** umgesetzt. Die Durchführung der Reaktionen erfolgte analog zu der im Screening erarbeiteten Vorschrift, d. h. bei Raumtemperatur und in Gegenwart von Luftsauerstoff und Feuchtigkeit. Der Enantiomerenüberschuß der Michael-Produkte **3** wurde wiederum gaschromatographisch gegebenenfalls nach Derivatisierung bestimmt (siehe 5.6.4). Die absoluten Konfigurationen wurden soweit möglich durch Literaturvergleich ermittelt. Die Produkte **3** und die optimierten Selektivitäten sind in Abbildung 4 zusammengefaßt. Die Einzelergebnisse befinden sich zusammen mit den jeweiligen Ausbeuten in Tabelle 14.



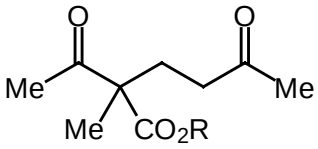
(*R*)-**3e**, R = Et, ≥98% *ee*
(*R*)-**3f**, R = *i*Bu, 96% *ee*



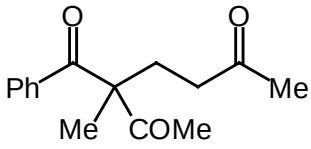
(+)-**3g**, R = Me, 95% *ee*
(*R*)-**3i**, R = O*i*Bu, 86% *ee*



(+)-**3j**, R = Me, 90% *ee*
(+)-**3k**, R = *i*Bu, 80% *ee*



(*R*)-**3l**, R = Et, 96% *ee*
(*R*)-**3m**, R = *i*Bu, 74% *ee*



3n[a]

Abbildung 4 Michael-Produkte **3**; [a] Der *ee*-Wert wurde nicht bestimmt.

Die mit dem β-Ketoester **1h** erzielten Ergebnisse lassen sich prinzipiell auch auf andere Donoren übertragen. Fast alle Produkte **3** wurden mit guten bis sehr guten Enantiomerenüberschüssen und in guten bis befriedigenden Ausbeuten erhalten. Da die in Tabelle 14 angegebenen Ausbeuten nicht optimiert sind, besteht hier noch Raum für weitere Verbesserungen.

Tabelle 14 Untersuchung weiterer Michael-Donoren

Produkt **3**	Enamin **44**	Auxiliar **29**	$Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ / mol%	Ausbeute / %	*ee* (**3**) / %	Konfiguration (**3**)
3e	**44ef**	**29f**	5	42	93	*R*
			10	52	94	*R*
	44em	**29m**	5	34	≥98	*R*
			10	31	≥98	*R*
	44en	**29n**	5	40	≥98	*R*
			10	42	≥98	*R*
			20	40	≥98	*R*
3f	**44ff**	**29f**	5	40	96	*R*
			10	41	96	*R*
3g	**44gf**	**29f**	10	77	66	–[b]
	44gm	**29m**	5	70	86	–[b]
			10	78	93	–[b]
	44go	**29o**	10	79	95	–[b]
3i	**44if**	**29f**	5	80	86	*R*
3j	**44jh**	**29h**	5	80	87	–[b]
			10	76	90	–[b]
	44jn	**29n**	5	75	72	–[b]
			10	74	74	–[b]
	44jo	**29o**	5	68	77	–[b]
			10	66	79	–[b]
3k	**44kf**	**29f**	5	33	80	–[b]
3l	**44lf**	**29f**	5	60	92	*R*
			10	74	93	*R*
	44lo	**29o**	5	74	95	*R*
			10	74	96	*R*
3m	**44mf**	**29f**	5	65	74	*R*
			10	69	74	*R*
3n	**44nf**	**29f**	5	8	–[a]	–[a]

[a] nicht bestimmt; [b] Konfiguration unbekannt.

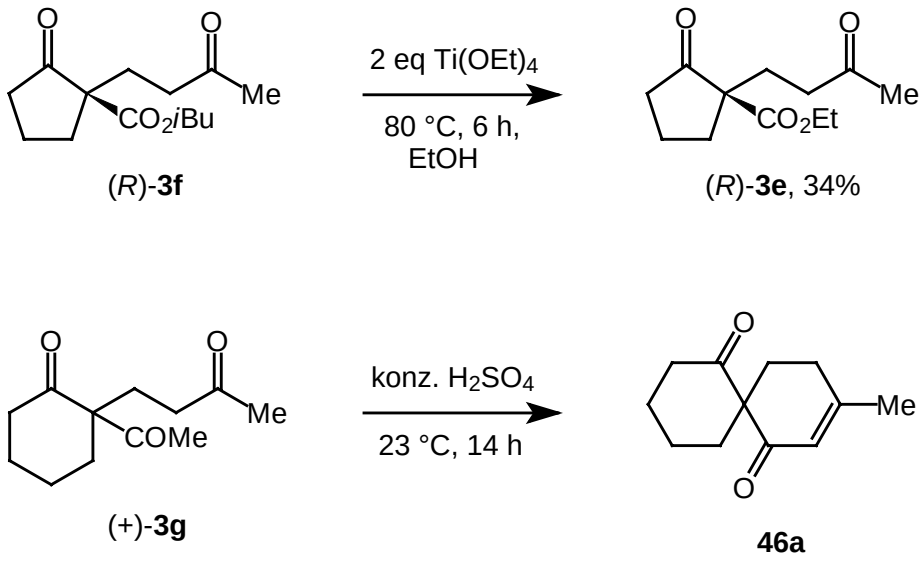
Soweit die absoluten Konfigurationen durch Literaturvergleich zugeordnet werden konnten, wurden stets die *R*-Enantiomere als Hauptisomere erhalten. Aufgrund einer im Arbeitskreis durchgeführten Studie bestand die Vermutung, daß die Selektivität durch Verwendung von Isobutylestern umgekehrt werden könnte.[49] Dies konnte im Rahmen dieser Untersuchung unter Verwendung der α-Aminosäureamid-Auxiliare nicht bestätigt werden.

Im Gegensatz zu dem Sechsringdonor **1h** wurden bei der Variation des Donors die unterschiedlichen Einflüsse der Auxiliar-Substituenten deutlich: So wurde das Michael-Produkt **3g** durch Verwendung des sterisch anspruchsvolleren *tert*.-Leucinderivats **29o** mit wesentlich höherer Selektivität (95% *ee*) gebildet als mit dem Valinderivat **29f**. Die zunehmende Größe der Alkylsubstituenten am Amidstickstoffatom beeinflußte die Selektivität hier nur leicht (**29m** und **29o**). Dagegen erhielt man **3j** mit dem Auxiliar **29h** (Isopropylrest) mit einem höheren Enantiomerenüberschuß als mit dem sterisch anspruchsvolleren **29o** (*tert.*-Butylrest). Hier übt offensichtlich die Piperidylcarbonylfunktionalität von **29h** den entscheidenden Einfluß aus. Im Fall des Produktes **3l** zeigte sich kein großer Unterschied in der Verwendung des Leucinderivates **29f** (93% *ee*) oder des *tert*.-Leucinderivates **29o** (96% *ee*). Die Alkylsubstituenten der Amid-funktionalität sind hier identisch (Ethylsubstituenten). Bemerkenswerterweise verschlechterten sich die *ee*-Werte bei den Isobutylestern **3f**, **3i**, **3k** und **3m** deutlich. Dies war zunächst nicht zu erwarten, da die Selektivität mit zunehmender sterischer Hinderung in den Edukten im allgemeinen steigt. Der Michael-Donor **1n** bzw. das Enamin **44nf** konnte unter den Bedingungen der Cu(II)-Katalyse nur in sehr unbefriedigen Ausbeuten zu **3n** umgesetzt werden. Auch die Steigerung der Reaktionstemperatur und die Verlängerung der Reaktionszeit führten nicht zu besseren Ergebnissen. Die Ursache hierfür war vermutlich die sterische Hinderung durch den Phenylsubstituenten. Auf weitere Untersuchungen wurde daher verzichtet.

Insgesamt erscheint die Verwendung der kostenintensiven *tert.*-Leucinderivate **29n** und **29o** nicht erforderlich zu sein. Vergleichbare Selektivitäten können in den meisten Fällen auch mit Isoleucin- oder Valinderivaten in Kombination mit Diethyl- oder Piperidinylamid-funktionalitäten erzielt werden.

5.6.4 Enantiomerenanalytik

Die jeweiligen absoluten Konfigurationen wurden soweit möglich durch Drehwertvergleich mit Literaturangaben ermittelt. Die Enantiomerenüberschüsse wurden durch Gaschromatographie an chiraler stationärer Phase bestimmt. Dafür war es in den meisten Fällen nötig, die eigentlichen Michael-Podukte **3** zu derivatisieren. Für die Verbindungen **3e**, **g**, **h** und **j** bzw. deren Derivate waren durch Vorarbeiten bereits optimierte Trennbedingungen verfügbar.[49]
Das Michael-Produkt **3e** konnte direkt ohne Derivatisierung gaschromatographisch analysiert werden. Nach Literaturvergleich des Drehwertes wurde das *R*-Enantiomer als Hauptisomer erhalten.[49,77]



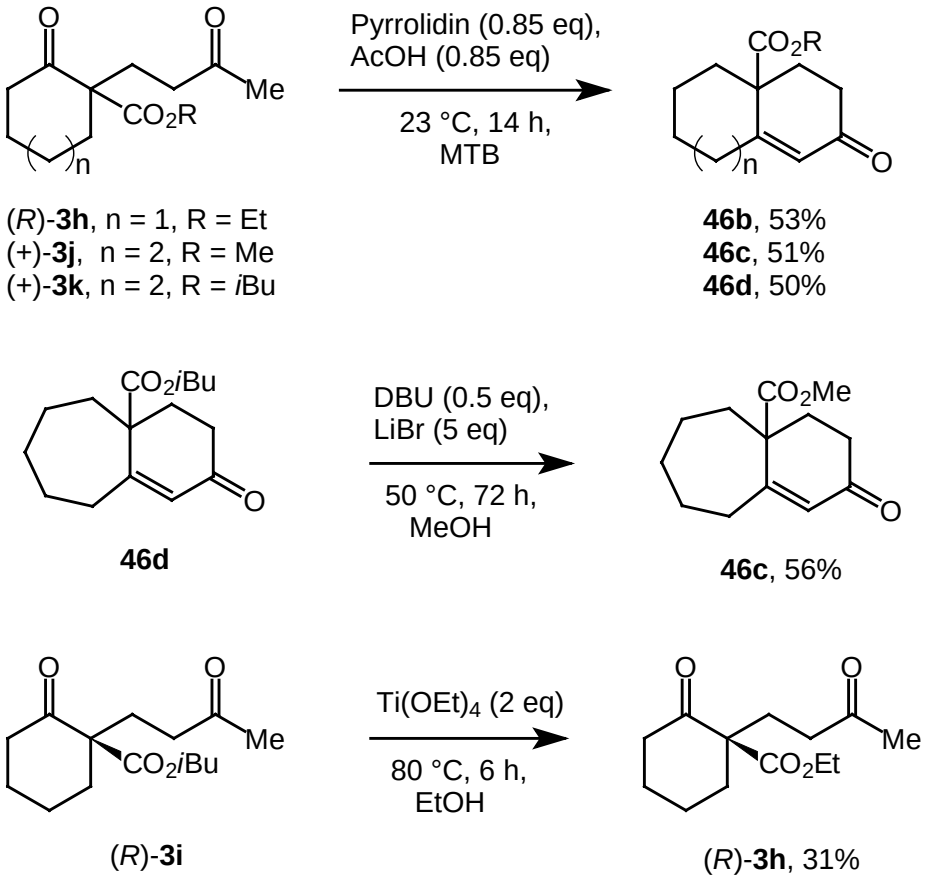
Schema 27 Derivatisierung der Michael-Produkte

Der Isobutylester (*R*)-**3f**[49] wurde durch Umesterung in (*R*)-**3e** überführt (Schema 27). Dabei erwies sich (*R*)-**3f** wie sämtliche Michael-Produkte aufgrund C-H-acider α-Protonen als relativ labil gegenüber den bei Umesterungen üblichen sauren oder basischen Reaktionsbedingungen (Katalyse durch Basen wie DMAP oder Säuren). Meist konnte keine Produktbildung sondern nur Zersetzung durch Aldolprozesse beobachtet werden. Zudem sind derartige Transformationen, bei denen ein großer Alkoholrest durch einen kleineren substituiert werden soll, durch die sterische Hinderung im Edukt prinzipiell problematisch.[78] Dies spiegelt sich auch in der Literatur wieder, in der keine Umesterungen von Isobutylestern mit einem benachbarten quartären Zentrum beschrieben sind. Schließlich konnte **3f** nach einer

von *Seebach* entwickelten Methode in Gegenwart von $Ti(OEt)_4$ zu **3e** umgeestert werden (Schema 27).[79] Die Reaktion wurde hinsichtlich der Ausbeute nicht optimiert, da für die GC-Analytik nur kleine Mengen der gewünschten Verbindung benötigt wurden. Das Produktgemisch, das neben **3e** noch **3f** und Zersetzungsprodukte enthielt, konnte nach Standardaufarbeitung direkt ohne Trennung der Einzelkomponenten analysiert werden. Der Umsatz zu **3e** wurde ^{1}H-NMR-spektroskopisch ermittelt. Das Hauptenantiomer (*R*-Isomer) wurde durch Vergleich der Retentionszeiten mit (*R*)-**3e** bestimmt. Das Michael-Produkt (+)-**3g** wurde mit konzentrierter Schwefelsäure in einer intramolekularen Aldolkondensation zu der Spiroverbindung **46a** umgesetzt.[80] Die Konstitution von **46a** wurde durch HMBC-Experimente bestätigt (siehe Teil III, Kap. 9.6). Für **46a** waren optimierte GC-Trennbedingungen verfügbar.[49] Obwohl die asymmetrische Synthese von (+)-**3g** bereits mehrmals in der Literatur beschrieben wurde,[46a,49] konnte die absolute Konfiguration bislang nicht bestimmt werden.

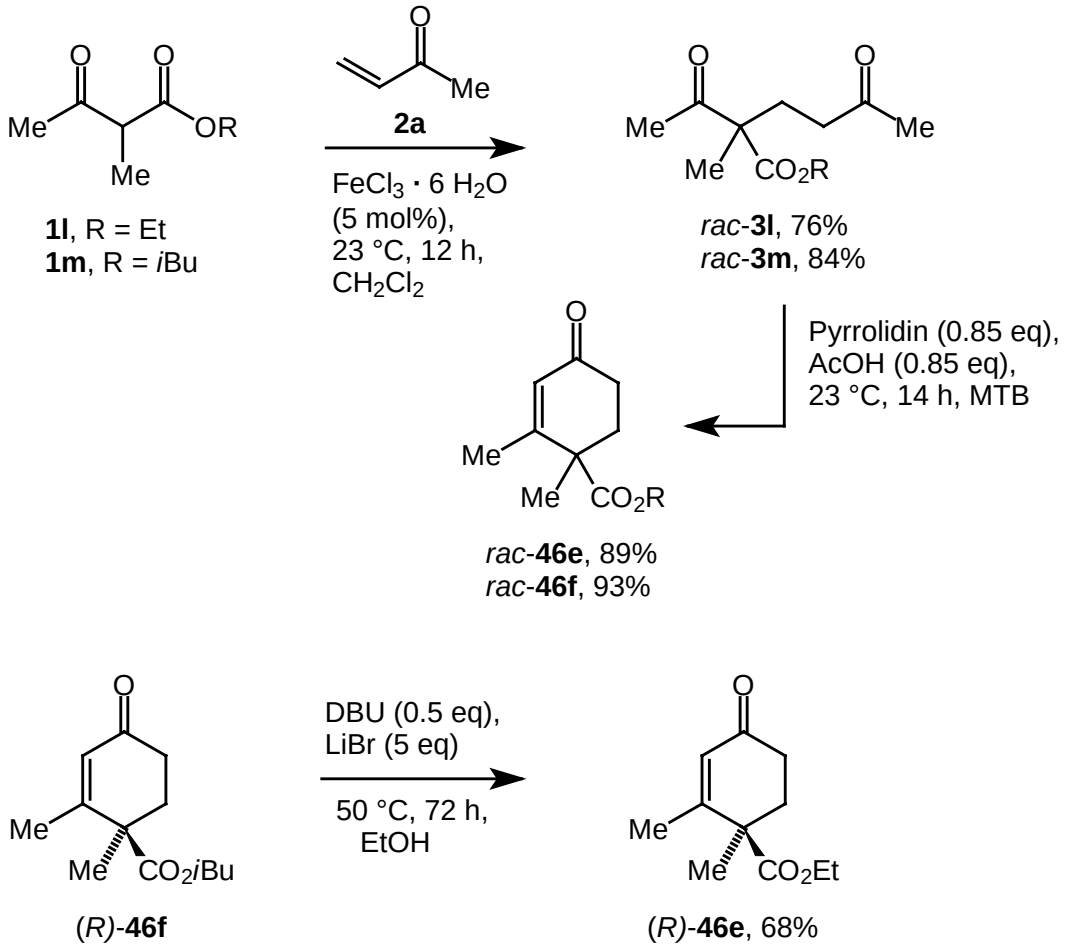
Die Verbindungen **3h**,[49] **j**[49] und **k**[19c] wurden zur Bestimmung der *ee*-Werte in die Bicyclen **46b**–**d**[49] überführt (Schema 28). Die intramolekulare Aldolkondensation erfolgte in Gegenwart von Pyrrolidiniumacetat und verlief regioselektiv.[81] Es konnten keine weiteren Aldolprodukte isoliert werden. (*R*)-**3h** kann gaschromatographisch entweder direkt oder nach Umsetzung zu **46b** analysiert werden. Um Fehler bei der *ee*-Bestimmung zu minimieren, wurden Selektivitäten über 95% *ee* jedoch grundsätzlich anhand von **46b** ermittelt, da die Basislinientrennung der Enantiomerenpeaks in den Chromatogrammen aufgrund von Peakverbreiterung bei derartig hohen *ee*-Werten unzureichend war.

Verbindung **46d** konnte nach einem ebenfalls von *Seebach* entwickelten Verfahren in Anwesenheit von LiBr und DBU zu dem Methylester **46c** umgeestert werden.[82] Im Gegensatz zu der Umesterung von (*R*)-**3f** (Schema 27) traten hierbei keine Zersetzungsprodukte auf. Die Reaktion wurde nach 3 d abgebrochen, da zu diesem Zeitpunkt erst die Hälfte von **46d** umgesetzt war. Das Reaktionsgemisch konnte auch hier nach Standardaufarbeitung ohne Trennung gaschromatographisch analysiert werden. Die absolute Konfiguration von (*R*)-**3h** wurde wiederum durch Literaturvergleich des Drehwertes aufgeklärt.[49] Die Konfigurationen von (+)-**3j** und (+)-**3k** sind nicht bekannt. Es ist jedoch sichergestellt, daß in beiden Fällen dieselbe Konfiguration vorliegt, da die Retentionszeiten der korrespondierenden Bicyclen **46c** identisch sind. Die absolute Konfiguration und der Enantiomerenüberschuß von (*R*)-**3i** wurden nach Überführung in (*R*)-**3h** mittels der $Ti(OEt)_4$-vermittelten Umesterung bestimmt.



Schema 28 Derivatisierung der Michael-Produkte

Für die Michael-Produkte **3l**[45,46] und **3m** mußten geeignete gaschromatographische Trennbedingungen erarbeitet werden. Daher wurden zunächst die racemischen Verbindungen *rac*-**3l**[19b] und *rac*-**3m** durch Fe(III)-Katalyse synthetisiert (Schema 29).[19] Die Umsetzungen verliefen erwartungsgemäß mit guten Ausbeuten. Es erwies sich auch hier als vorteilhaft, für die *ee*-Bestimmung anstelle der eigentlichen Michael-Produkte **3** die Aldolprodukte *rac*-**46e**[81] und *rac*-**46f** zu verwenden, die wie **46b**–**d** in Gegenwart von Pyrrolidiniumacetat chemoselektiv und in ausgezeichneten Ausbeuten erhalten wurden. Mit den für *rac*-**46e** und *rac*-**46f** optimierten Trennbedingungen konnten dann die Enantiomerenüberschüsse von (*R*)-**46e** und (*R*)-**46f** ermittelt werden.

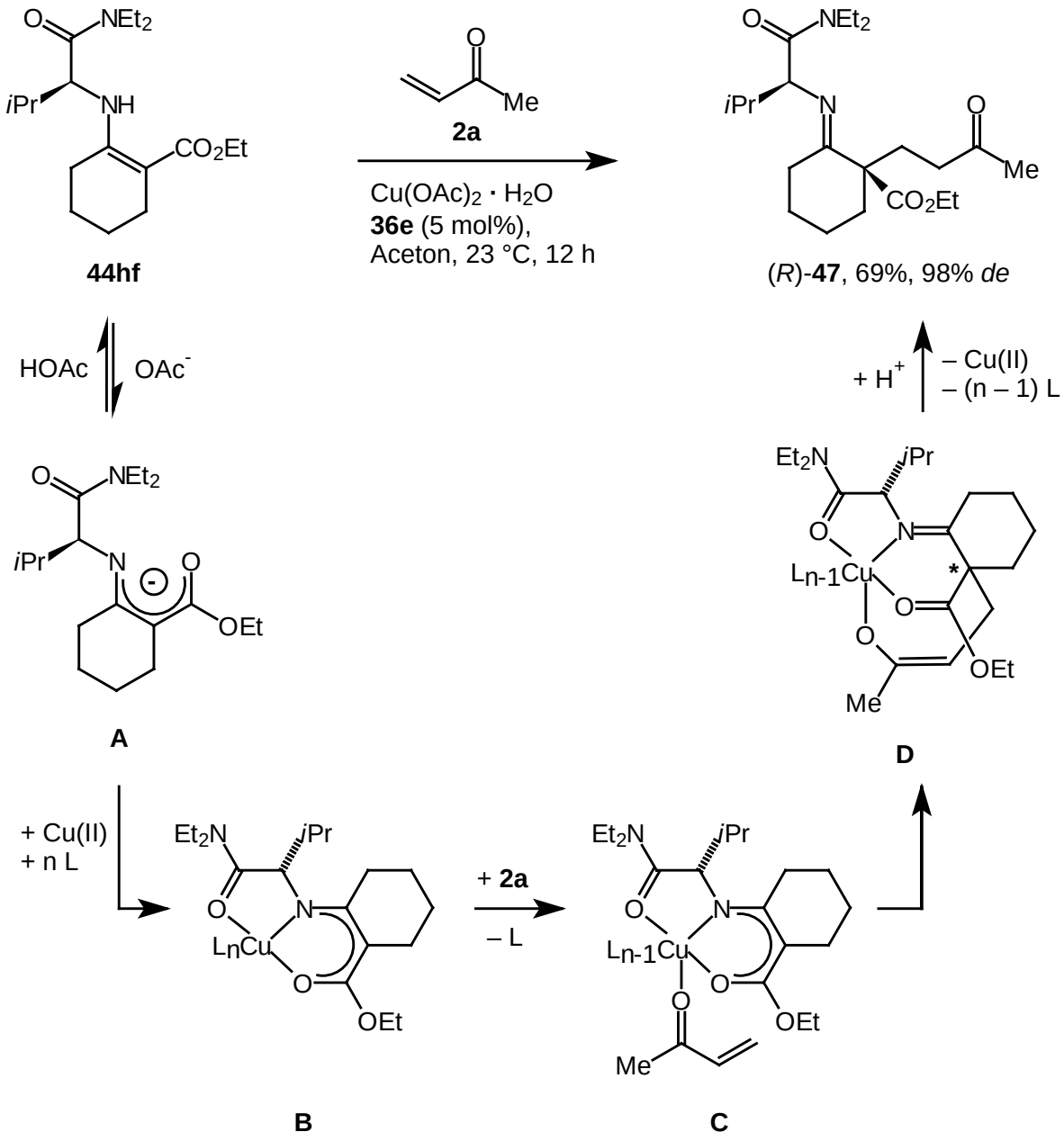


Schema 29 Synthese der Derivate **46e** und **46f**

Die asymmetrische Synthese von (*R*)- und (*S*)-**46e** wurde von *Frater et al.* beschrieben,[81] so daß die absolute Konfiguration von (*R*)-**46e** bzw. (*R*)-**46f** [nach Umesterung zu (*R*)-**46e**] durch Drehwertvergleich zugeordnet werden konnte.

5.7 Ein mechanistisches Modell der Cu(II)-Katalyse

Die vorgestellten Ergebnisse legen nahe, daß die Cu(II)-Katalyse der Auxiliar-vermittelten Michael-Reaktion nicht über einen für Enamin-Michael-Reaktionen typischen 6-Zentren-Übergangszustand verläuft (siehe Kap. 2.3.2).



Schema 30 Mechanismus der Cu(II)-Katalyse; L = Solvensmoleküle, Wasser oder Acetat

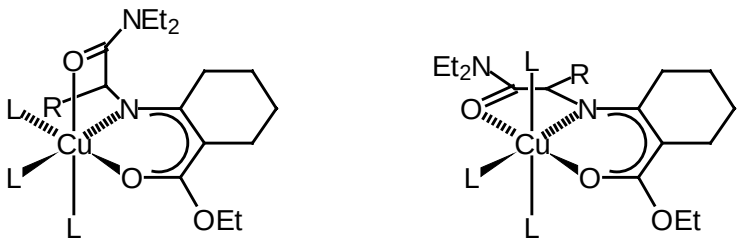
Statt dessen kann ein zu der Modellvorstellung der Ni(II)-Katalyse analoger Mechanismus postuliert werden, der im folgenden exemplarisch an der Umsetzung des Enamins **44hf** mit MVK (**2a**) erläutert wird (Schema 30). Im ersten Schritt wird das Enamin **44hf** durch das Acetat-Gegenion des Katalysators deprotoniert, und man erhält die anionische Spezies **A**. Die Deprotonierung wird durch die Wasserstoffbrücke zwischen Enamin-H und der Carbonylgruppe der Estereinheit erleichtert, da die Acidität des Enaminprotons erhöht wird. Diese Hypothese wird durch den experimentellen Befund unterstützt, daß die Verwendung von Cu(II)-Salzen mit weniger basischen Gegenionen (Chlorid, Nitrat, Sulfat, Trifluoroacetat) deutlich schlechtere Selektivitäten zur Folge hatte. Vermutlich befindet sich das Gleichgewicht zwischen dem Enamin **44hf** und der deprotonierten Spezies **A** in diesem Fall auf der Seite von **44hf**; als Folge kann die wesentlich langsamere Reaktion über einen 6-Ring-Übergangszustand erfolgreich mit dem dargestellten Mechanismus konkurrieren (siehe Kap. 2.3.2). Dafür spricht auch die Tatsache, daß die Umsetzung von **44hf** mit **2a** in Abwesenheit eines Katalysators mit geringerer Selektivität und schlechterer Ausbeute abläuft. Vergleichbare Enaminsysteme wurden insbesondere von *d´Angelo* und *Pfau* untersucht, deren umfangreiche mechanistische Untersuchungen gezeigt haben, daß derartige Umsetzungen tatsächlich über einen cyclischen Übergangszustand verlaufen.[44]

Das Anion **A** kann nun als dreizähniger Chelatligand mit planarer Azadionatoeinheit an ein Kupferatom koordinieren, und man erhält einen durch π-Elektronen-Delokalisierung stabilisierten Chelatkomplex **B**. Über die Geometrie von **B** kann zunächst keine Aussage gemacht werden. Es erscheint jedoch sinnvoll, daß die Amideinheit über das Sauerstoffatom der Carbonylgruppe an das Cu(II)-Zentrum koordiniert, da dieses aufgrund des π-Bindungsanteils der Amidbindung negativ polarisiert ist. Die verbleibenden Koordinationsstellen des Kupferzentrums werden durch weitere Coliganden L wie Solvensmoleküle, Wasser oder Acetationen besetzt.

Die weitere Reaktionsabfolge entspricht im wesentlichen dem mechanistischen Modell für die Übergangsmetallkatalyse der Michael-Reaktion von 1,3-Dicarbonylverbindungen. Durch Ligandenaustausch kann **2a** an das Cu(II)-Zentrum koordinieren (Komplex **C**). Durch die chirale Brücke zwischen der Amid- und der Enamineinheit kommt es zu einer diastereofacialen Differenzierung der Seiten der planaren Enaminkomponente. Der nucleophile Azadionatoligand wird anschließend durch das Enon, das durch die Lewis-Acidität des Cu(II)-Atoms zusätzlich aktiviert ist, alkyliert. Aufgrund des entstandenen quartären Kohlenstoffzentrums kann der resultierende Komplex **D** nicht mehr durch π-Delokalisierung stabilisiert werden; das Imin (*R*)-**47** wird nach Aufnahme eines Protons (z. B.

durch AcOH oder ein weiteres Molekül **44hf**) freigesetzt, und das Kupferatom steht für einen neuen Katalysecyclus zur Verfügung. Die Umsetzung von **44hf** mit **2a** wurde ohne direkt anschließende Hydrolyse durchgeführt; auf diese Weise konnte das säurelabile Imin (*R*)-**47** als das primäre Produkt der Enamin-Michael-Reaktion in 69% Ausbeute nach Chromatographie an basischem Al_2O_3 isoliert werden (Schema 30). Die Konfiguration und die Selektivität (98% *de*) von (*R*)-**47** entsprachen erwartungsgemäß den Screening-Resultaten bei der direkten Synthese von (*R*)-**3h** aus **44hf**, was durch Hydrolyse von (*R*)-**47** zu (*R*)-**3h** bestätigt wurde.

Aufschluß über den Ursprung der absoluten Konfiguration der Michael-Produkte **3** kann eine genauere Betrachtung des Intermediats **C** geben. Das zentrale Cu(II)-Atom besitzt eine d^9-Elektronenkonfiguration. In der Regel beobachtet man bei Cu(II)-Komplexen Sechsfachkoordination und deutlich Jahn-Teller-verzerrte Oktaeder-Geometrie.[63b–c] Fünffachkoordination und trigonal-bipyramidale oder quadratisch-pyramidale Anordnungen bzw. Zwischenformen sind eher Ausnahmen. Daher kann auch hier eine oktaedrische Koordination des Kupferzentrums angenommen werden. Der dreizähnige Azadionatoligand **A** kann das Zentralmetall entweder facial (*fac*-**B**) oder meridional (*mer*-**B**) umgeben. Die *fac*- und *mer*-Isomere sind in Abbildung 5 dargestellt.



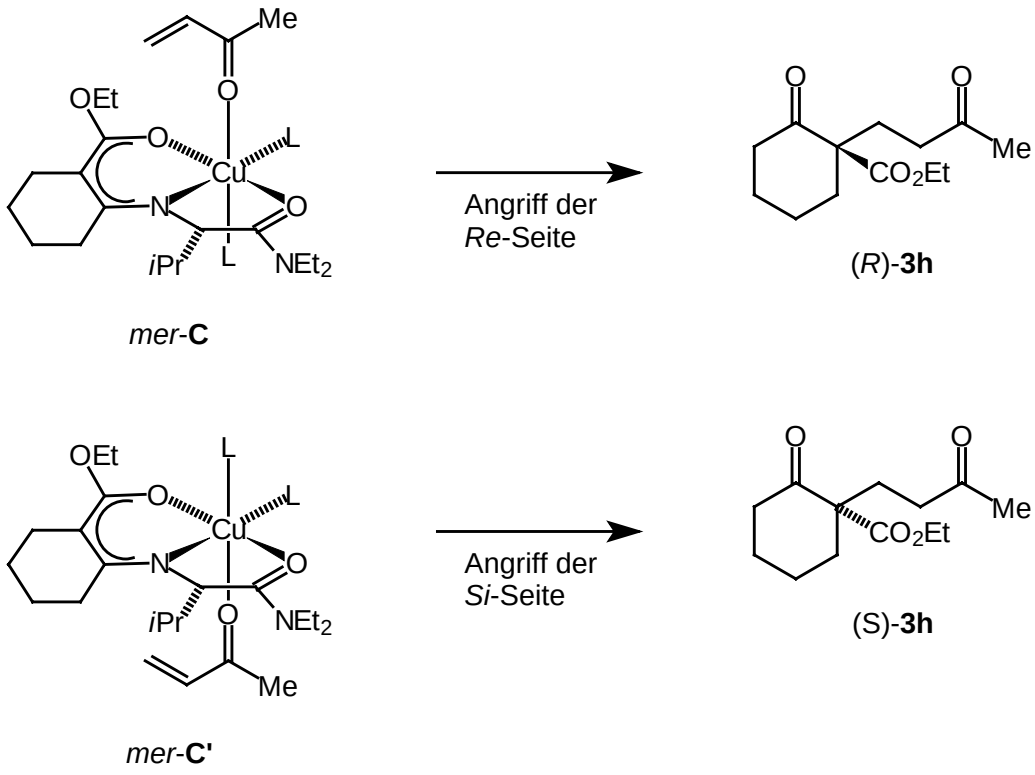
fac-**B** *mer*-**B**

Abbildung 5

Mehrere Überlegungen sprechen eher für eine meridionale Koordination: In dem Azadionatochelatring sollte das Enamin-N-Atom sp^2-hybridisiert sein, um die planare Anordnung und damit die π-Elektronendelokalisierung zu ermöglichen. Daher ist zu erwarten, daß sich die chirale C_2-Brücke zwischen Enaminstickstoff und Amidsauerstoff ebenfalls in der Ebene des Azadionatochelatringes befindet. Als Resultat kommt es zu einer *mer*-Koordination. Eine *fac*-Koordination würde einer sp^2-Hybridisierung widersprechen. Ferner erfordert sie eine Verdrillung der C_2-Brücke, durch die sich der Diederwinkel zwischen Enamin-N-Bindung und Amid-N-Bindung verkleinert. Dadurch befände sich der Alkylrest R in räumlicher Nähe zu einem der Liganden L am Kupferzentrum. Diese Situation ist sterisch

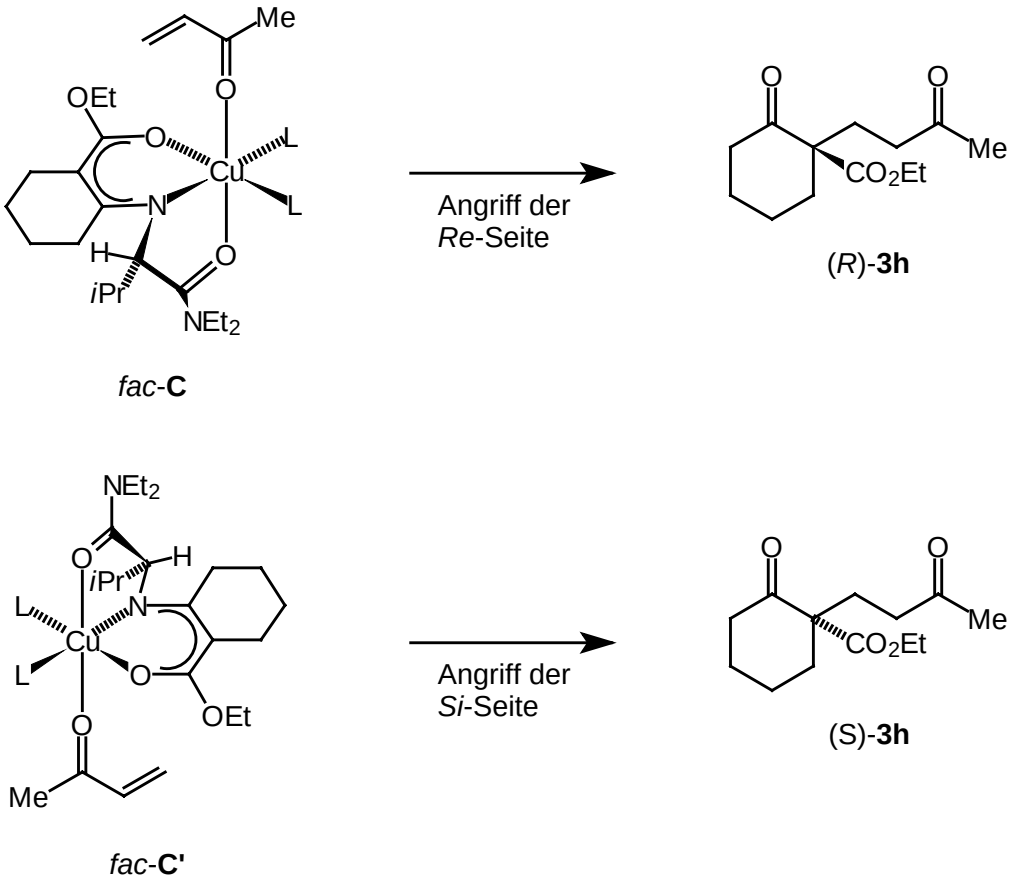
ungünstiger als bei einer *mer*-Koordination. Desweiteren ist die Möglichkeit einer Jahn-Teller-Streckung oder -Stauchung im *fac*-Isomer im Vergleich zum *mer*-Isomer eingeschränkt, wodurch *mer*-**B** energetisch begünstigt sein sollte. Trotz dieser Argumente kann nur eine Röntgenstrukturanalyse eines Cu(II)-Komplexes mit einem dreizähnigen Azadionatoliganden **A** die Frage nach dem Koordinationsverhalten derartiger Liganden abschließend beantworten. Die Synthese eines geeigneten Komplexes gelang jedoch im Rahmen dieser Arbeit nicht.

Wie die Ergebnisse des Screenings unterschiedlicher Michael-Donoren gezeigt haben, entsteht in allen Fällen, in denen die absolute Konfiguration ermittelt werden konnte, das *R*-konfigurierte Michael-Produkt (siehe Kap. 5.6.3). Die Bevorzugung der *R*-Konfiguration kann aus den mit *fac*-**B** und *mer*-**B** korrespondierenden Komplexen *fac*-**C** und *mer*-**C** abgeleitet werden. In Schema 31 sind zunächst die diastereomeren Komplexe *mer*-**C** und *mer*-**C'** dargestellt.



Schema 31 Begründung der absoluten Konfiguration durch Betrachtung der *mer*-Isomere

Ein Methylvinylketonmolekül kann entweder oberhalb des Azadionatochelatringes, d. h. im *Re*-Halbraum (*mer*-**C**), oder unterhalb des Chelatringes im *Si*-Halbraum (*mer*-**C'**) koordinieren. Die entstehenden Komplexe sind diastereomer zueinander und führen nach Angriff von MVK an die *Re*- bzw. an die *Si*-Seite zu den beiden enantiomeren Michael-Produkten (*R*)-**3h** und (*S*)-**3h**. Die Bildung von (*R*)-**3h** ist offensichtlich begünstigt, da bei dem Angriff von MVK an die *Re*-Seite in *mer*-**C** keine sterische Hinderung durch die Isopropylgruppe des Liganden auftritt. In *mer*-**C'** wird die Koordination von MVK im *Si*-Halbraum und damit auch der Angriff der *Si*-Seite durch den Isopropylsubstituenten behindert, der die *Si*-Seite abschirmt.



Schema 32 Begründung der absoluten Konfiguration durch Betrachtung der *fac*-Isomere

Anhand dieser Modellvorstellung wird nunmehr auch deutlich, warum die von den Aminosäuren Leucin und Phenylalanin abgeleiteten Auxiliare wesentlich geringere Enantiomerenüberschüsse bewirkten: Zur effektiven Abschirmung der *Si*-Seite ist eine Verzweigung des Alkylsubstituenten der jeweiligen Aminosäuren bzw. Auxiliare in

α-Position zum asymmetrischen Kohlenstoffzentrum nötig. Leucin und Phenylalanin besitzen jedoch im Gegensatz zu Valin, Isoleucin und *tert.*-Leucin keine α-Verzweigung.

Eine ähnliche Situation wie bei den *mer*-Isomeren kann auch bei den *fac*-Isomeren *fac*-**C** und *fac*-**C'** (Schema 32) diskutiert werden. Wiederum kann sich die Akzeptorkomponente (MVK) dem planaren Azadionatochelatring entweder in *fac*-**C** von der Oberseite, d. h der *Re*-Seite, oder in dem diastereomeren Komplex *fac*-**C'** von der Unterseite (*Si*-Seite) nähern. Der Angriff der *Re*-Seite führt zu (*R*)-**3h**, der Angriff der *Si*-Seite zu (*S*)-**3h**. Auch bei der *fac*-Koordination sollte bevorzugt das *R*-Produkt entstehen, da die sterische Hinderung in *fac*-**C** kleiner als in *fac*-**C'** ist: Im ersten Fall befindet sich die Isopropylgruppe in einer sterisch günstigeren pseudoaxialen Position, während sie in *fac*-**C'** eine pseudoäquatoriale Position einnimmt. Durch die Nähe zu den Coliganden L und die damit verbundene sterische Abstoßung (1,3-diaxiale Spannung) bei einer pseudoäquatorialen Position sollte *fac*-**C** daher gegenüber *fac*-**C'** bevorzugt werden.

Auch wenn beide Koordinationsvarianten letztendlich die Entstehung von *R*-konfigurierten Michael-Produkten bei Verwendung der *S*-konfigurierten Auxiliare erklären können, so erscheint doch aufgrund der angeführten Argumente eine meridionale Koordination des Azadionatoliganden und damit das Vorliegen der *mer*-Komplexe von **C** wahrscheinlicher.

5.8 Verwendung weiterer Michael-Akzeptoren

Im weiteren Verlauf der Arbeit wurde untersucht, ob sich die mit Methylvinylketon (**2a**) erzielten Selektivitäten auch auf andere Michael-Akzeptoren übertragen lassen. Dazu wurde das Enamin **44hf** in Gegenwart von $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ mit verschiedenen akzeptorsubstituierten Olefinen **2c**–**k** umgesetzt (Abbildung 6).

Zunächst wurde Akzeptor **2c** nach einer literaturbekannten Vorschrift synthetisiert (Schema 33): Ausgehend von Cyclohexanon (**48a**) erhielt man Verbindung **49** nach Mannich-Reaktion mit *N,N*-Dimethylmethylenammoniumchlorid in 74% Ausbeute.[83] Das Iminiumsalz ist durch Umsetzung von Bisdimethylaminomethan und Acetylchlorid zugänglich. Nach Freisetzung der Mannich-Base aus **49** und Quaternisierung des Amins mit Methyliodid[84] konnte das resultierende Ammoniumiodid durch Behandlung mit wäßriger Na_2CO_3-Lösung in insgesamt 66% Rohausbeute zu **2c** eliminiert werden.[85] Ohne Zusatz von Stabilisatoren (Hydrochinon, Essigsäure) polymerisiert Verbindung **2c** bei Raumtemperatur innerhalb kurzer Zeit.

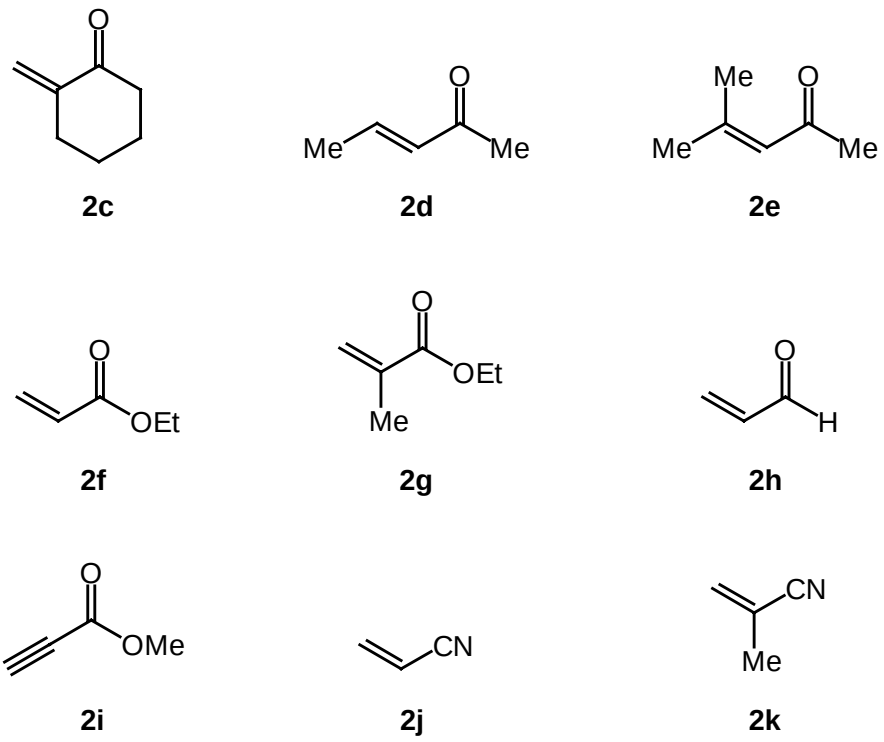
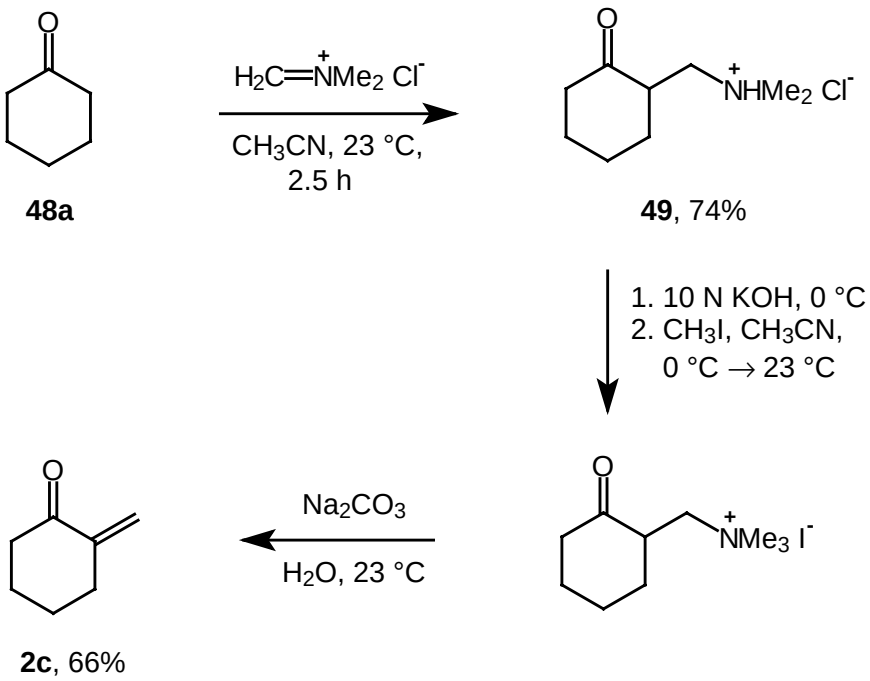
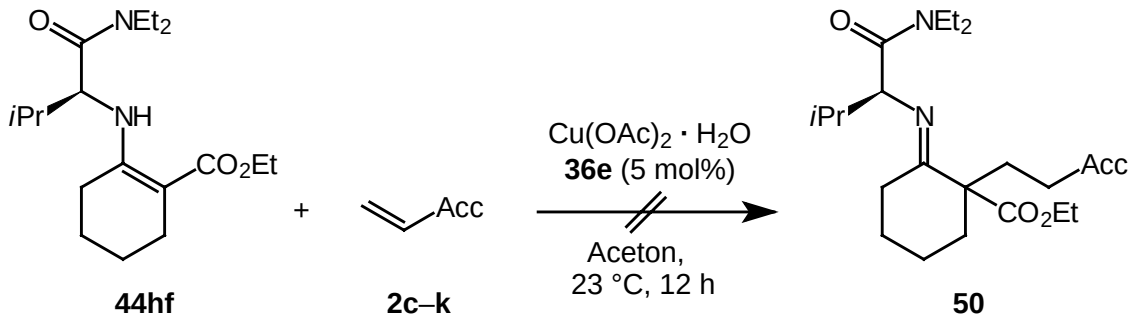


Abbildung 6 Liste der verwendeten Michael-Akzeptoren **2c**–**k**



Schema 33 Synthese von **2c**

Daher wurde **2c** stets direkt vor der Verwendung in den Enamin-Michael-Reaktionen synthetisiert. Zudem wurde auf eine destillative Reinigung verzichtet, da das Rohprodukt als ^{1}H-NMR-spektroskopisch nahezu reine Substanz anfiel. Bei den Umsetzungen der Akzeptoren **2c**–**k** mit **44hf** sollten die primär entstehenden Imine direkt isoliert werden, um eventuelle Zersetzungsprozesse oder Folgereaktionen bei der sauren Hydrolyse auszuschließen (Schema 34). Dazu wurde das Reaktionsgemisch analog zu der Synthese des Imins **47** nach Entfernen aller flüchtigen Anteile im Hochvakuum direkt an basischem Aluminiumoxid chromatographiert.



Schema 34 Syntheseversuch der Imine **50**

Die Umsetzungen wurden im Anschluß anhand der erhaltenen Produkte NMR-spektroskopisch analysiert. Dabei zeigte es sich, daß mit keinem der Michael-Akzeptoren **2c**–**k** (Abbildung 6) die erwartete Reaktion zu den entsprechenden Iminen **50** erfolgte. In allen Fällen wurde ausschließlich das Enamin-Edukt **44hf** reisoliert. Bei der Umsetzung von **2c** konnte nach Chromatographie außerdem die Bildung nicht näher charakterisierter Zersetzungsprodukte nachgewiesen werden. Man kann daher davon ausgehen, daß das ohnehin säurelabile Enon **2c** unter den Lewis-sauren Reaktionsbedingungen (in Gegenwart des Kupfersalzes) oligomerisiert bzw. dimerisiert, bevor die eigentliche Michael-Reaktion eintreten kann. Das Enamin **44hf** konnte quantitativ reisoliert werden. Die Umsetzung wurde mit demselben Ergebnis zusätzlich bei 0 °C und bei 50 °C durchgeführt. Um eine sterische Hinderung durch den cyclischen Michael-Donor **44hf** auszuschließen, wurde ferner das offenkettige Enamin **44lo** umgesetzt. Auch hier konnte nur das Edukt **44lo** (76%) reisoliert werden.

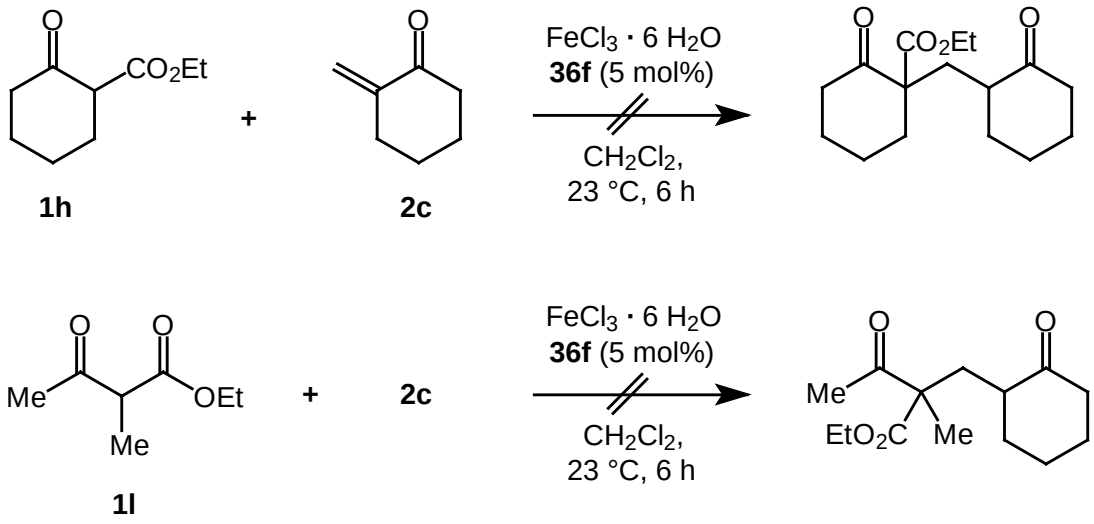
Auch in Gegenwart von **2d** und **2e** konnte keine Reaktion beobachtet werden, obwohl die Neigung zur Oligomerisierung der beiden Verbindungen wesentlich geringer ist als bei **2c**. Während die Reaktion von Mesityloxid (**2e**) aufgrund der sterischen Hinderung durch die

Dimethylsubstitution der Olefineinheit nicht zu erwarten war, überrascht dieses Resultat für das einfach substituierte Enon **2d**. Verbindung **2d** sollte in der Lage sein, in einem Intermediat **C** (Schema 30) analog zu MVK (**2a**) zu koordinieren und damit eine Reaktion mit dem Enamin einzugehen. Offensichtlich ist eine β-Substitution der Olefineinheit in den Akzeptoren **2** nicht kompatibel mit der Cu(II)-katalysierten Michael-Reaktion unter Verwendung der Auxiliare **29**. Die Verwendung von Acrylsäureethylester (**2f**) und Methacrylsäureethylester (**2g**) in asymmetrischen Enamin-Michael-Reaktionen ist in der Literatur mehrfach beschrieben.[40a] Um so überraschender war der Befund, daß beide Verbindungen bei der Cu(II)-Katalyse keine Reaktivität zeigten. Dies kann ein zusätzlicher Hinweis für den vorgeschlagenen Mechanismus sein, da die Carbonylgruppe eines Esters prinzipiell schlechter an ein Metallzentrum koordinieren kann als die eines Ketons. Daher können **2f** und **2g** vermutlich nicht den Platz von MVK in einem Komplex **C** (Schema 30) einnehmen, da sie zu leicht von anderen Liganden wie Wasser oder den Acetat-Gegenionen verdrängt werden. Theoretisch wäre die Produktbildung von **50** in diesem Fall auch über einen cyclischen 6-Zentren-Übergangszustand denkbar. Derartige Umsetzungen sind jedoch wegen der Reaktionsträgheit der β-Enaminoester nur in Anwesenheit stöchiometrischer Mengen von Lewis-Säuren beschrieben,[40a,43c] so daß dieser Aspekt hier vernachlässigt werden kann.

Bei der Reaktion von Acrolein (**2h**) mit **44hf** zeigte sich direkt nach Zugabe von **2h** eine deutliche Farbreaktion. Trotzdem konnte wiederum nur das Edukt **44hf** reisoliert werden. Im Gegensatz dazu beobachtete man bei der Zugabe von Acrylnitril (**2j**) und Propiolsäuremethylester (**2i**) zu **44hf** und dem Katalysator die rasche Bildung von Feststoffen. Offensichtlich setzte hier direkt eine Cu(II)-initiierte Polymerisation der Olefine ein. Das methylsubstituierte Derivat **2k** erwies sich dagegen als stabiler gegenüber dem Kupferkatalysator. Obwohl die Cyanogruppe einen besseren Liganden als die Carbonylgruppe von MVK darstellt, wurde auch hier keine Reaktion beobachtet. Dies legt nahe, daß die Geometrie von Acrylnitrilderivaten (wie auch von Propiolsäurederivaten) die Umsetzung verhindert, da sich das Olefin bei Koordination des Stickstoffatoms der linearen NCC-Einheit an das Kupferzentrum in einem Komplex **C** zu weit von dem Azadionatochelatring entfernt. Auch bei erhöhter Temperatur (65 °C) konnte keine Reaktion festgestellt werden.

Desweiteren wurde das Enon **2c** Fe(III)-katalysiert mit den Donoren **1h** und **1l** umgesetzt (Schema 35). Auf diese Weise sollten die racemischen Michael-Produkte als Diastereomerengemische erhalten werden, um gegebenenfalls gaschromatische Trennbedingungen für die diastereomerenreinen Produkte der asymmetrischen Enamin-

Michael-Reaktion zu erarbeiten. Es zeigte sich, daß **2c** auch mit den Standardbedingungen der Fe(III)-Katalyse nicht kompatibel ist: Bevor die Michael-Reaktion eintreten konnte, kam es bereits zur Oligomerisierung des Enons eingeleitet durch den Lewis-sauren Fe(III)-Katalysator. Wiederum konnten nur die Edukte **1** und Zersetzungsprodukte von **2c** isoliert werden.



Schema 35 Fe(III)-katalysierte Umsetzungen von **2c**

Diese Resultate machen deutlich, daß für die Cu(II)-katalysierte Variante der asymmetrischen Enamin-Michael-Reaktion bislang nur einfache Enone, deren Olefineinheit in der β-Position unsubstituiert sein muß und die unter den Lewis-sauren Bedingungen der Cu(II)-Katalyse hinreichend stabil sind, verwendet werden können.

5.9 Zusammenfassung

Aufbauend auf Vorarbeiten von *Christoffers*[49] konnten die α-Aminosäureamide **29** im Rahmen einer kombinatorischen Strategie als neue Auxiliare für $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$-katalysierte asymmetrische Enamin-Michael-Reaktionen identifiziert werden. Das hier vorgestellte Verfahren ermöglicht den Aufbau quartärer Stereozentren bei Raumtemperatur mit Selektivitäten über 95% *ee* und mit befriedigenden bis sehr guten Ausbeuten.[86] Die Reaktionsbedingungen sind mild, der Ausschluß von Wasser und Luftsauerstoff ist nicht erforderlich. Als Edukte können unterschiedliche β-Ketoester oder 1,3-Diketone als Donoren und Methylvinylketon als Akzeptorkomponente eingesetzt werden. Insbesondere β-Ketoester

konnten mit bestehenden Auxiliar-vermittelten Methoden bislang nur mit unzureichenden Selektivitäten und unter drastischen Reaktionbedingungen umgesetzt werden.[40a,43c] Die verwendeten α-Aminosäureamid-Auxiliare sind durch wenige Standardtransformationen aus natürlichen α-Aminosäuren und damit aus dem *chiral pool* erhältlich. Sie können nach der Reaktion nahezu vollständig reisoliert und ohne Selektivitätsverlust wiederverwendet werden.
Die hier erzielten Selektivitäten für die betrachteten Michael-Produkte übertreffen alle bisher publizierten Ergebnisse, sowohl von katalytischen als auch von Auxiliar-vermittelten Verfahren.[87] So wurde das Michael-Produkt (*R*)-**3h** erstmals mit Selektivitäten von bis zu 99% *ee* bei Raumtemperatur synthetisiert; ein Upscaling der Reaktion war problemlos möglich (98% *ee*, 90% Ausbeute). Mit der von Shibasaki entwickelten Heterobimetallkatalyse konnte **3h** bislang nur bei –50 °C mit 93% *ee* (85% Ausbeute) hergestellt werden.[34] Der offenkettige Michael-Donor **1l** konnte durch Kupferkatalyse mit 96% *ee* und 74% Ausbeute zu (*R*)-**3l** umgesetzt werden. Mit der ebenfalls Auxiliar-vermittelten Methode von *Koga* konnten für dasselbe Produkt nur 87% *ee* und eine Ausbeute von 66% bei –100 °C und in Gegenwart einer stöchiometrischen Menge TMSCl erreicht werden.[46]
Anders als bei der etablierten Verwendung von Phenylethylamin als Auxiliar wird für die Kupferkatalyse ein neuer Mechanismus vorgeschlagen. Das diskutierte Modell geht von einem zu der übergangsmetallkatalysierten Michael-Reaktion von 1,3-Dicarbonyl-verbindungen analogen Templatmechanismus aus, der die absolute Konfiguration der erhaltenen Michael-Produkte zu erklären vermag.

6 Synthese von Biarylverbindungen durch vinyloge Michael-Reaktion

Zur Synthese von Biarylverbindungen bzw. geeigneten Biaryl-Vorläufern durch vinyloge Michael-Reaktion war die Umsetzung von 2-Akzeptor-substituierten Cycloalkenonen als vinylogen Donoren mit Chinonen als Michael-Akzeptoren vorgesehen. Um eine große strukturelle Variation zu erhalten, sollten sowohl *p*-Benzochinonderivate als auch 1,4- und 1,2-Naphthochinone als Akzeptorkomponenten verwendet werden. Ferner war im Hinblick auf atropisomere Biaryle insbesondere der Einsatz mehrfach substituierter Cycloalkenone geplant. Daher wurden zunächst unterschiedliche Syntheserouten untersucht, mit dem Ziel, einen möglichst flexiblen Zugang zu derartigen Systemen zu entwickeln.

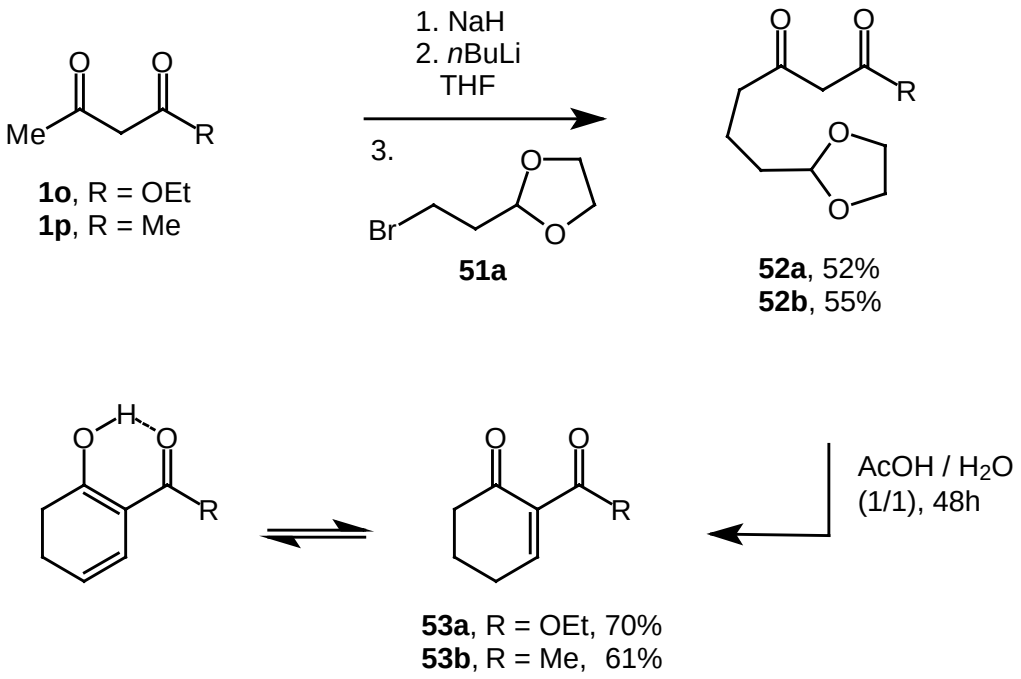
6.1 Synthese von 2-Akzeptor-substituierten Cyclohexenonen

Zur Darstellung von 2-Akzeptor-substituierten Cycloalkenonsystemen stehen mehrere Möglichkeiten zur Verfügung. Im Hinblick auf die Erzeugung von hochsubstituierten Biarylen wurde anfangs eine Synthesestrategie gewählt, mit der eine Einführung von Substituenten in die 5-Position des Cyclohexenonringes möglich schien (Schema 36).

Zunächst wurden die in der 5-Position unsubstituierten Cyclohexenone **53a** und **53b**[88] nach einer für den β-Ketoester **53a** beschriebenen Vorschrift hergestellt.[89] Die Synthese geht von Acetessigsäureethylester (**1o**) bzw. Acetylaceton (**1p**) und dem Dioxolan **51a** aus. Nach Erzeugung des Dianions aus der entsprechenden 1,3-Dicarbonylverbindung durch die NaH-*n*BuLi-Methode[90] und Alkylierung durch **51a** erhielt man die Verbindungen **52** in befriedigenden Ausbeuten. Aus den 1,3-Dicarbonylderivaten **52** konnten die Zielverbindungen **53a** und **53b** durch einfache Behandlung mit halbkonzentrierter Essigsäure in ebenfalls befriedigenden Ausbeuten nach Kugelrohrdestillation synthetisiert werden: In dem sauren Reaktionsmedium wurde durch Hydrolyse des Acetals die geschützte Aldehydgruppe freigesetzt, die im Anschluß eine intramolekulare Knoevenagel-Kondensation mit der 1,3-Dicarbonyleinheit einging.

Die Verbindungen **53** sind empfindlich gegenüber Oxidation durch Luftsauerstoff, weshalb der Kondensationsschritt unter Inertgas durchgeführt wurde; ferner kann in Substanz bei Raumtemperatur und an Licht eine Zersetzung beobachtet werden. Die Cyclohexenone **53** liegen in einem Tautomerengleichgewicht zwischen Enon- und Dienoltautomer vor, das NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden kann (siehe Kap. 2.4).[88,91] Da die Umwandlung der Tautomere ineinander kinetisch gehemmt ist, liegt das nach der Destillation erhaltene

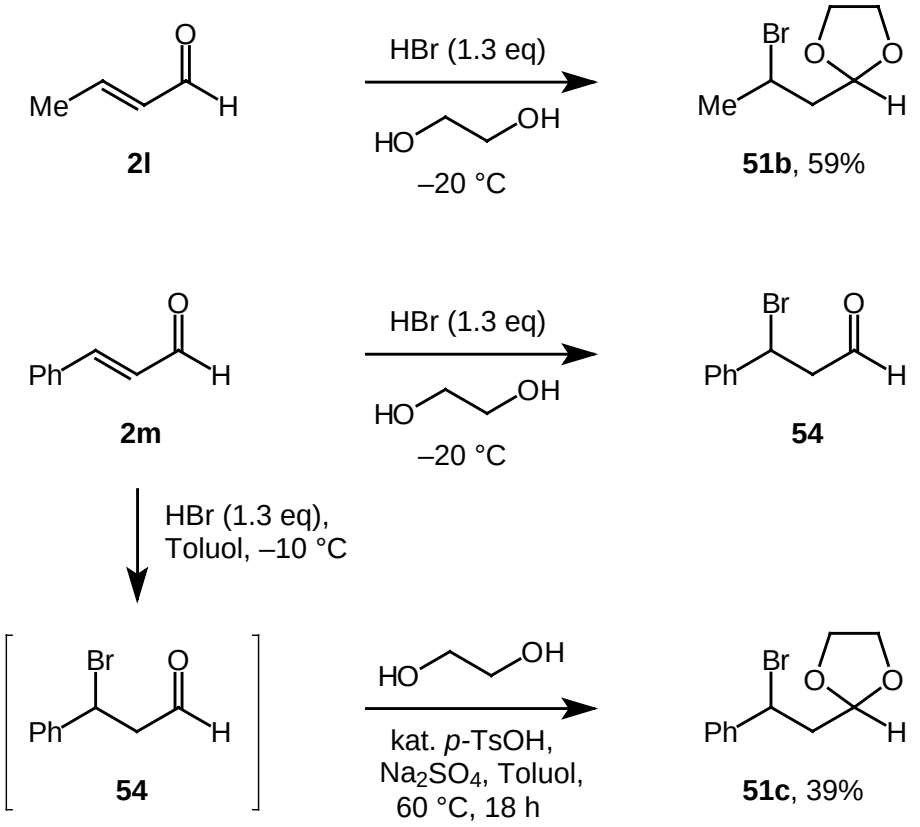
Material nicht zwangsläufig als thermodynamische Gleichgewichtsmischung vor. ^{1}H-NMR-spektroskopisch verfolgte Äquilibrierungsversuche für **53b** durch katalytische Mengen Base (DMAP) und Säure (Trifluoressigsäure) ergaben jeweils eine Gleichgewichtsmischung von Keto- zu Enoltautomer von ca. 1 zu 3.6 in $CDCl_3$.



Schema 36 Synthese der vinylogen Donoren **53a** und **53b**

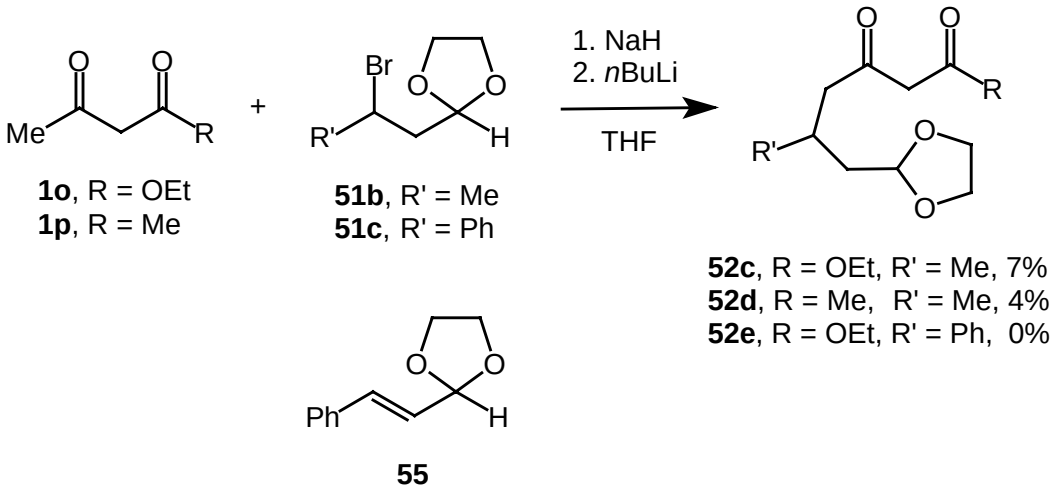
Dieser Zugang zu Verbindungen des allgemeinen Typs **53** war besonders attraktiv, da durch Verwendung von substituierten Dioxolanen **51** eine flexibler Zugang zu in der 5-Position substituierten Cyclohexenonen realisierbar erschien. Die entsprechenden Dioxolanderivate **51b**–**c** waren in Anlehnung an eine Literaturvorschrift[83] aus Crotonaldehyd (**2l**) und Zimtaldehyd (**2m**) durch elektrophile Addition von Bromwasserstoff und anschließende Acetalisierung der Aldehydfunktion mit Ethylenglykol zugänglich (Schema 37). Während Verbindung **51b** in einer Eintopfreaktion unter Verwendung von Ethylenglykol als Lösungsmittel durch Einleitung von gasförmigem HBr rasch und in großem Maßstab (Multigramm-Maßstab) hergestellt werden konnte, erwies sich die Synthese von **51c** als problematisch: Unter analogen Reaktionsbedingungen konnte ausschließlich das HBr-Additionsprodukt **54**[92] nachgewiesen werden. Offensichtlich sind für die Acetalbildung im sterisch anspruchsvolleren Zimtaldehydderivat höhere Reaktionstemperaturen nötig. Die Isolierung von **54** in Substanz gelang nicht, da die Verbindung rasch HBr eliminiert. Bei

Druckverminderung zur Entfernung des Lösungsmittels erfolgte die spontane Freisetzung von HBr unter Polymerisation des Produkts. Verbindung **54** konnte jedoch für begrenzte Zeit in Toluollösung gelagert und NMR-spektroskopisch charakterisiert werden.



Schema 37 Synthese der Dioxolane **51b** und **51c**

Da auch die Behandlung des einfach zugänglichen Acetals von **2m** (**55**, Schema 38) mit HBr nicht das gewünschte Produkt **51c** lieferte, wurde eine Synthese von **51c** über das labile HBr-Addukt **54** entwickelt (Schema 37). Dazu wurde zunächst **54** hergestellt, das nach basischer Aufarbeitung ohne Isolierung direkt in Toluollösung mit Ethylenglykol in Gegenwart einer katalytischen Menge *p*-Toluolsulfonsäure bei 60 °C umgesetzt wurde (bei höheren Temperaturen erfolgte hauptsächlich HBr-Eliminierung aus **54**). Auf diese Weise konnte das Acetal **51c** über beide Stufen in 39% Ausbeute nach Chromatographie im Multigramm-Maßstab erhalten werden. Verbindung **51c** war auch bei tiefen Temperaturen nur begrenzt haltbar und zersetzte sich ebenfalls unter HBr-Eliminierung.

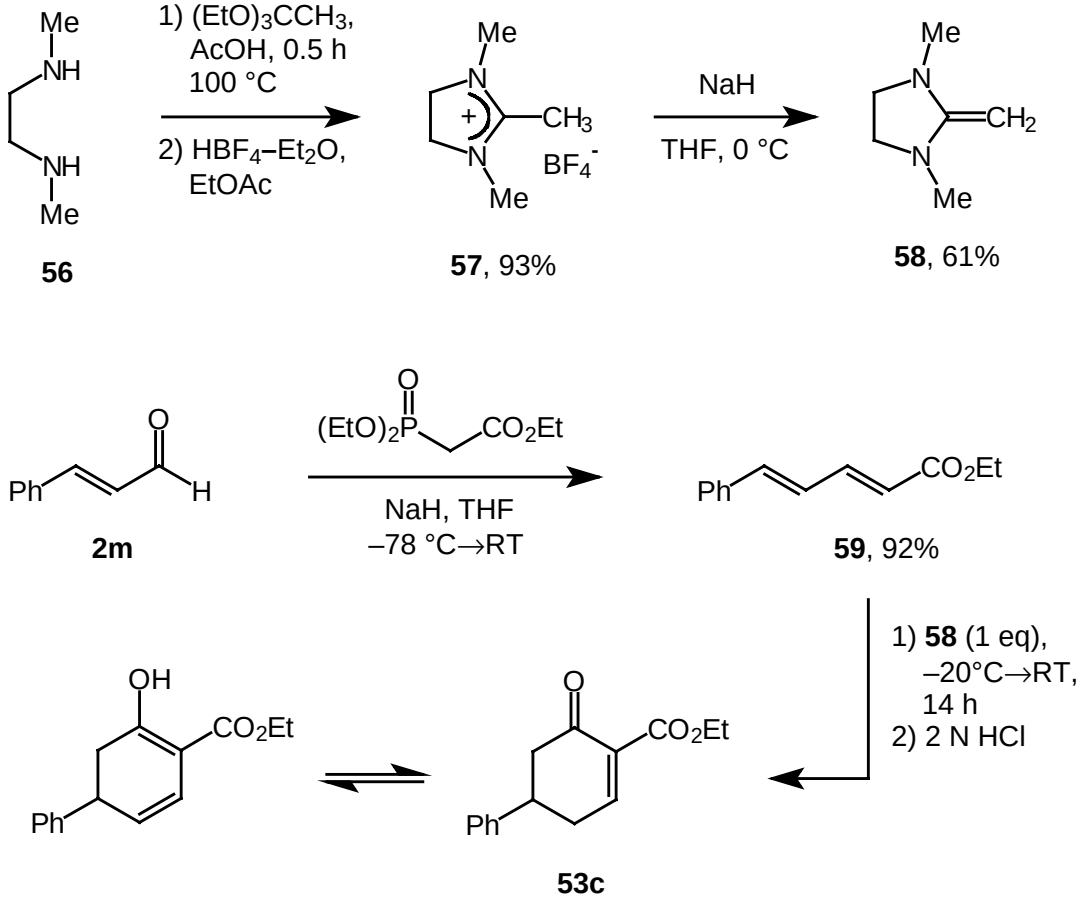


Schema 38 Umsetzung der Dioxolane **51b**–**c**

Bei der Reaktion der 1,3-Dicarbonylverbindungen **1o** und **1p** mit **51b** gemäß der für die Synthese von **52a** und **52b** verwendeten Methode wurden die Produkte **52c** und **52d** in nur 7 bzw. 4% Ausbeute isoliert, während bei der Umsetzung von **1o** mit **51c** keine Produktbildung beobachtet werden konnte (Schema 38). Statt dessen wurden das Edukt **51c** und das Eliminierungsprodukt **55** in insgesamt 70% Ausbeute (bezogen auf die eingesetzte Menge an **51c**) erhalten. Durch dieses Resultat wird deutlich, daß die Dioxolane **51b** und **51c** nicht als Alkylierungsreagenzien für 1,3-Dicarbonylverbindungen wie **1** geeignet sind. Wegen der sterischen Hinderung am Reaktionszentrum von **51b** und **51c** durch die zusätzliche Alkyl- bzw. Phenylsubstitution (im Vergleich zu **51a**) reagieren die aus **1o**–**p** generierten Dianionen hauptsächlich als Basen und bewirken dadurch die Eliminierung von HBr. Im Fall von **51c** wird der HBr-Verlust zusätzlich durch die Bildung einer konjugierten Doppelbindung begünstigt. Die anfangs favorisierte Syntheseroute konnte daher nicht für die Darstellung von Cyclohexenonen mit Substituenten in der 5-Position benutzt werden.

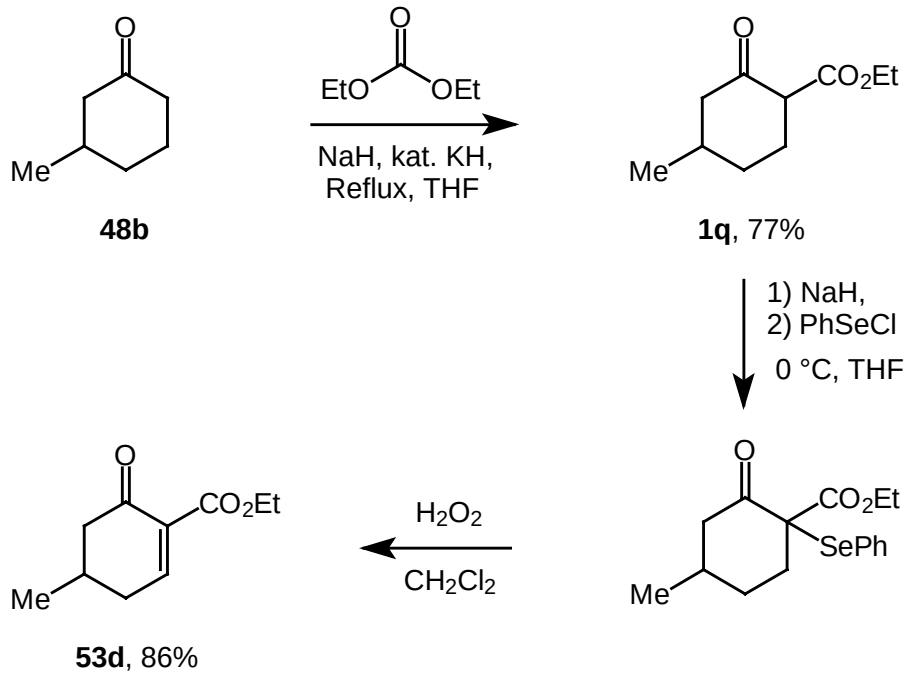
Für die Darstellung eines phenylsubstituierten Cyclohexenonderivates **53c** wurde eine weitere Methode erprobt, die den Aufbau des Ringsystems durch eine Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf realisiert. Als inverses Dienophil diente das Ketenäquivalent[93] 2-Methylenimidazolidin (**58**), das in zwei Stufen durch Kondensatiom von *N*,*N'*-Dimethylethylendiamin (**56**) und Ethylorthoacetat über das Imidazolidiniumsalz **57** gewonnen werden konnte (Schema 39).[94a] Verbindung **58** ist ein außerordentlich reaktives Nucleophil (Reaktion erfolgt bereits mit $CHCl_3$) und mußte unter striktem Feuchtigkeitsausschluß gehandhabt werden. Als Ketenäquivalent wurde es mit dem inversen Dienophil **59**, zugänglich aus Zimtaldehyd (**2m**) durch Wittig-Horner-Emmons-Reaktion,[83] in einer [4 + 2]-Cycloaddition umgesetzt.[94b] Nach protischer Hydrolyse des Aminals und

Isomerisierung der Doppelbindung erhielt man das Produkt **53c** (Keto- und Enoltautomer) laut ^{1}H-NMR-Spektrum als Mischung mit dem Edukt **59** (**53c**/**59** = 4/1). Bei der anschließenden Chromatographie des Gemisches an SiO_2 gelang es nicht, **53c** als reine Substanz zu isolieren. Statt dessen zeigte das ^{1}H-NMR-Spektrum neben den Produktsignalen weitere Signale, die auf die Zersetzung von **53c** während der Chromatographie hindeuteten. Da bekannt ist, daß 2-Akzeptor-substituierte Cycloalkenone in Abhängigkeit von Ringgröße, Akzeptorfunktionalität und Substitution häufig labil gegenüber Kieselgel sind,[91b,94b] wurde auf weitere Versuche zur Synthese von **53c** verzichtet.



Schema 39 Syntheseversuch von **53c**

Schließlich wurde zur Darstellung des methylsubstituierten Derivats **53d** ausgehend von kommerziell erhältlichem 3-Methylcyclohexanon **48b** auf eine bewährte Methode zur Erzeugung von α,β-ungesättigten Carbonylverbindungen durch Eliminierung von Selenoxid zurückgegriffen (Schema 40).[88] Gegenüber dem Aufbau des Cyclohexenonsystems durch intramolekulare Knoevenagel-Reaktion, besitzt dieses Verfahren den Nachteil der stöchiometrischen Verwendung von toxischem Phenylselenylchlorid.

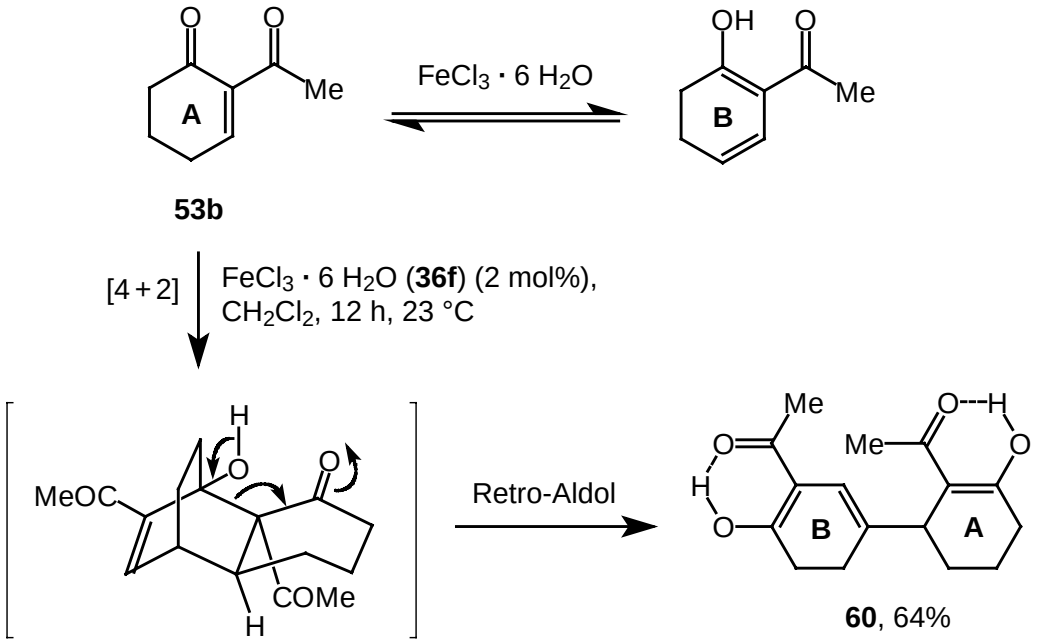


Schema 40 Synthese des vinylogen Donors **53d**

Nach Einführung der Estergruppe durch Umsetzung von **48b** mit Diethylcarbonat[95] erfolgte die elektrophile Selenylierung des in 77% Ausbeute erhaltenen Ketoesters **1q** durch Phenylselenylchlorid gemäß einer etablierten Standardvorschrift.[88a] Die vollständige Umsetzung zu dem resultierenden Selenid konnte ^{1}H-NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden. Das rohe Selenid wurde direkt mit Wasserstoffperoxid zu einem entsprechenden Selenoxid oxidiert, das spontan zu **53d** eliminierte. Das auf diese Weise gewonnene Rohprodukt enthielt ausschließlich das Enontautomer von **53d**. Nach zusätzlicher Reinigung durch Kugelkohrdestillation konnte **53d** in 86% Ausbeute als Tautomerengemisch von Keto- und Enolform (Keto/Enol = 1/4) isoliert werden. Für die nachfolgenden Umsetzungen der Verbindungen **53** als vinyloge Donoren wurden nur **53a**–**b** und **53d** verwendet. Auf weitere Syntheseversuche zur Darstellung von **53c** wurde verzichtet.

6.2 Synthese und Oxidation des Dimers 60

In Analogie zu den Arbeiten von *Christoffers* wurde Verbindung **53b** zunächst ohne zusätzlichen Michael-Akzeptor in Gegenwart von $FeCl_3 \cdot 6\,H_2O$ umgesetzt.[52] Erwartungsgemäß erhielt man das Dimer **60**[96] als Produkt der vinylogen Michael-Reaktion zwischen Keto- und Dienoltautomer in 64% Ausbeute nach Chromatographie (Schema 41). In Lösung ($CDCl_3$) liegt laut NMR-Messungen ausschließlich das gezeigte Bisenoltautomer **60** vor.

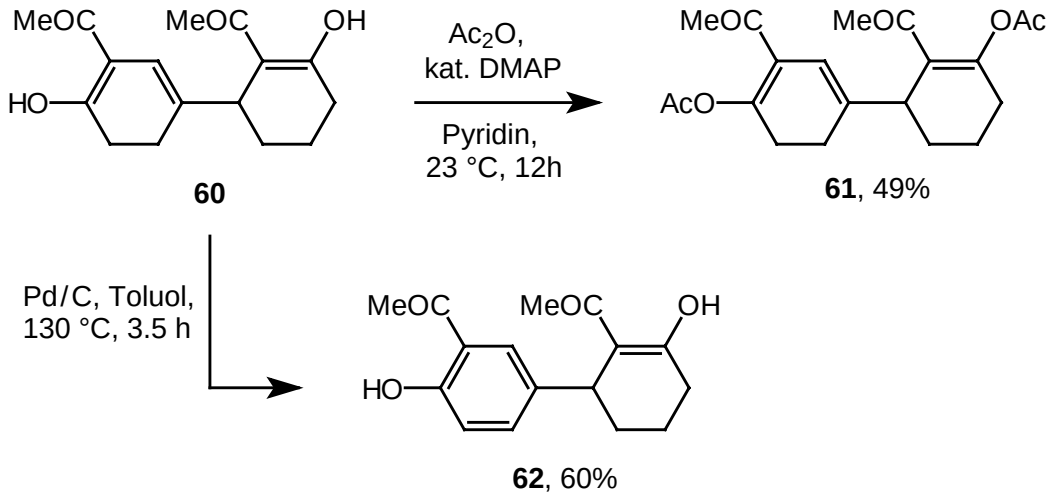


Schema 41 Bildung des Dimers **60**

Die Konstitution von **60** kann mit dem mechanistischen Modell der vinylogen Michael-Reaktion erklärt werden (siehe Kap. 2.4): Nach Fe(III)-katalysierter Tautomerisierung von **53b** (**A**-Ringsystem) zur Dienolform (**B**-Ringsystem) kommt es zu einer vermutlich durch Fe(III)-initiierten [4 + 2]-Cycloaddition zwischen Enon- (Dienophil) und Dienoltautomer (Dien). Das entstandene bicyclische Intermediat reagiert in einem Retro-Aldol-Prozeß zu dem Dimer **60**. Formal kann **60** als das Produkt einer vinylogen Michael-Reaktion zwischen der Dienolform als einem vinylogen Donor in der γ-Position und der Enonform als einem Michael-Akzeptor aufgefaßt werden.

Durch den Prozeß der vinylogen Michael-Reaktion wurden zwei teilweise ungesättigte 6-Ringsysteme durch eine neue C-C-Einfachbindung verknüpft. Verbindung **60** stellt daher

einen interessanten Vorläufer für Biaryle dar. Eine entsprechende Biarylverbindung sollte durch einfache Dehydrierung von **60** zugänglich sein. Zu diesem Zweck wurde versucht, das Dimer **60** mit den gebräuchlichen Dehydrierungsmitteln DDQ[97] (Dioxan) und MnO_2[98] (CH_2Cl_2) zu oxidieren. In beiden Fällen konnte nur die Zersetzung von **60** festgestellt werden. Der Verdacht liegt nahe, daß die freien OH-Gruppen inkompatibel mit den jeweiligen Reaktionsbedingungen sind. Daher wurde das acetylierte Derivat **61** hergestellt (Schema 42) und ebenfalls mit DDQ und MnO_2 umgesetzt.



Schema 42 Dehydrierung von **60**

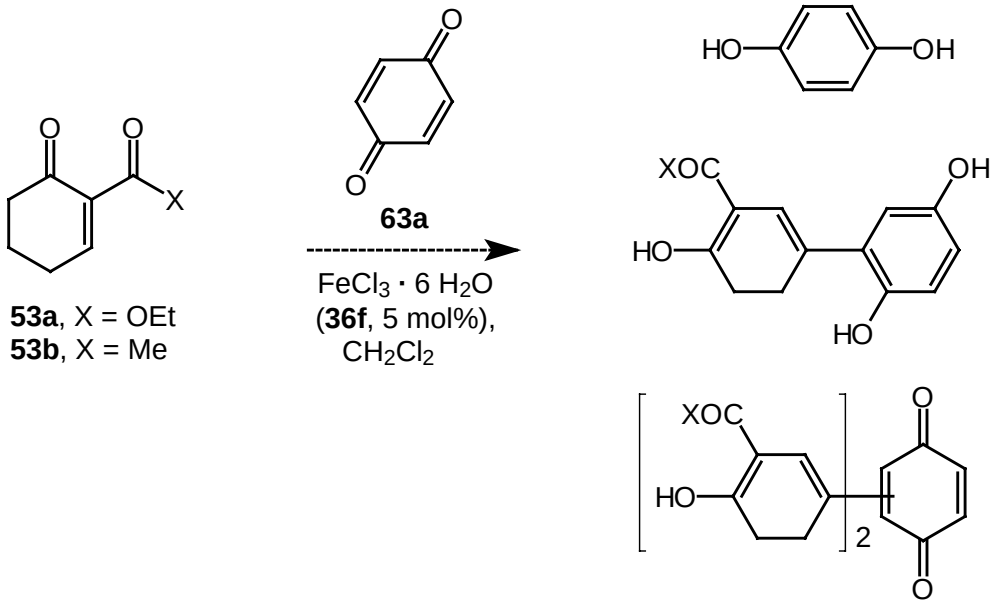
Wie sich zeigte, konnte auch ausgehend von **61** kein einheitliches Produkt isoliert werden. Alternativ gelang es jedoch, Verbindung **60** ohne Derivatisierung mit Palladium an Aktivkohle (Pd/C) in 60% Ausbeute zu **62** zu oxidieren.[99] Wie NMR-spektroskopische Untersuchungen ergaben, wurde selektiv der reaktivere Dienolring zu einem Phenolsystem dehydriert. Die vollständige Aromatisierung beider Ringe konnte auch durch Verlängerung der Reaktionszeit nicht erreicht werden.

6.3 Verwendung von Chinonderivaten als Michael-Akzeptoren

Aufgrund der negativen Resultate wurde auf weitere Studien zur Transformation von dimeren Verbindungen wie **60** zu Biarylsystemen durch Dehydrierung verzichtet. Statt dessen wurde im folgenden die Eignung von Chinonderivaten als Michael-Akzeptoren bzw. Dienophile in vinylogen Michael-Reaktionen untersucht.

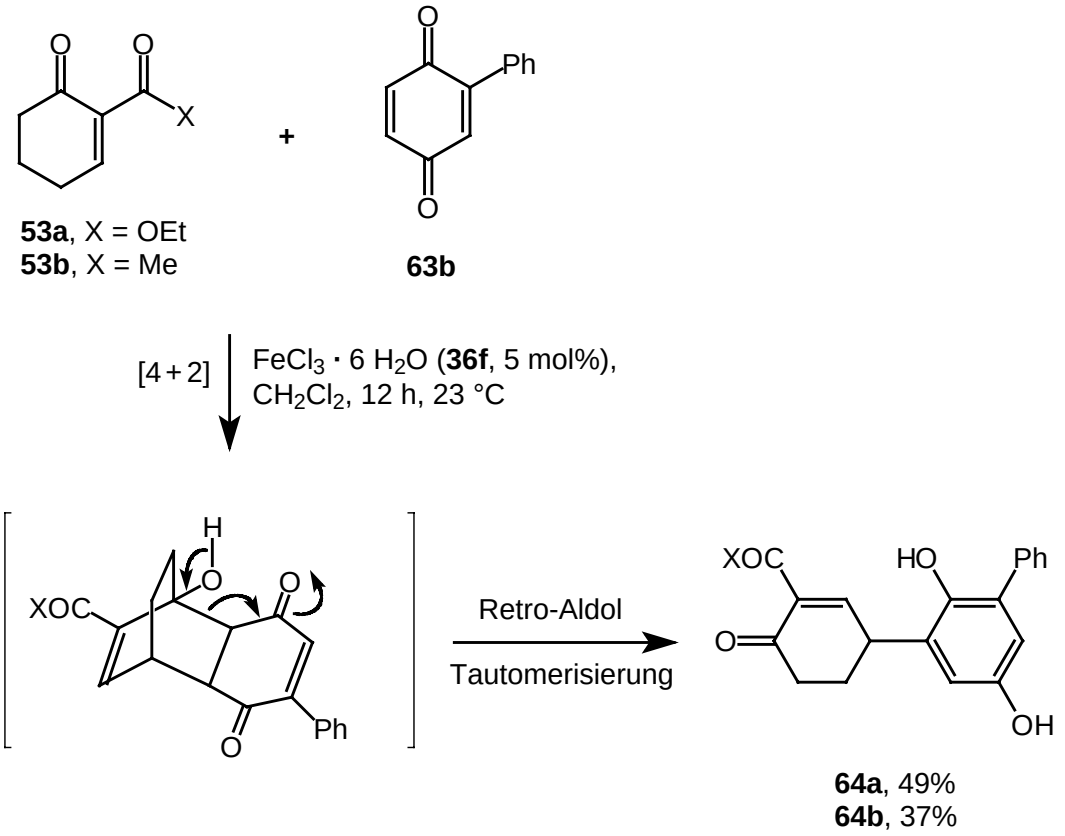
6.3.1 Verwendung von *p*-Benzochinonen

Chinone stellen generell reaktive Dienophile für [4 + 2]-Cycloadditionen dar.[97] Daher sollte ihre Verwendung in vinylogen Michael-Reaktionen als formaler Michael-Akzeptor die Bildung von dimeren Produkten wie **60** unterdrücken, da die Cycloaddition nunmehr zwischen Dienoltautomer und Chinon ablaufen sollte. Zunächst wurde *p*-Benzochinon (**63a**) als einfachstes Chinon in einer vinylogen Michael-Reaktion mit **53a** und **53b** umgesetzt (Schema 43).



Schema 43 *p*-Benzochinon (**63a**) als Michael-Akzeptor

In beiden Fällen erhielt man komplexe Produktgemische, aus denen durch Chromatographie keine einheitlichen Verbindungen außer Hydrochinon isoliert werden konnten. ^{1}H-NMR-spektroskopische und massenspektrometrische Untersuchungen der einzelnen Fraktionen deuteten auf das Vorliegen von einfach und doppelt gekuppelten Produkten mit Benzochinon- oder Hydrochinoneinheit hin. Daher kann angenommen werden, daß **63a** gleichzeitig als Akzeptor und als Oxidationsmittel fungiert und entstandene Hydrochinonprodukte teilweise zu Chinonverbindungen reoxidiert. Damit wird auch die Bildung von Hydrochinon erklärt. Ein derartiges Reaktionsverhalten ist typisch für Chinone und wird synthetisch zur Herstellung substituierter Chinonderivate durch konjugierte Addition ausgenutzt.[100]

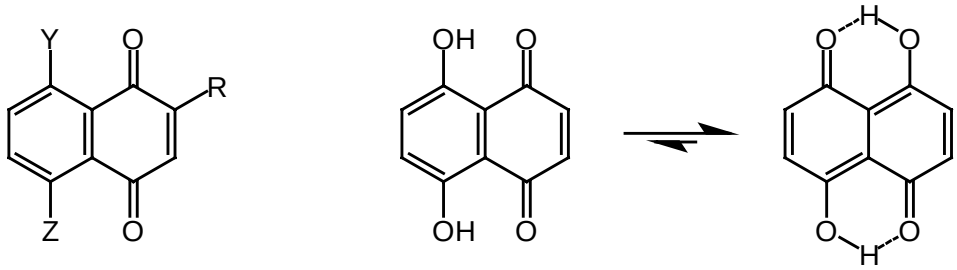


Schema 44 Synthese von **64a** und **64b**

Um Folgereaktionen zu unterdrücken, wurde das phenylsubstituierte Chinonderivat **63b** in die Untersuchung einbezogen (Schema 44). Verbindung **63b** besitzt ein geringeres Oxidationspotential als **63a**[100] und zudem aufgrund der Abschirmung durch den Arylsubstituenten nur eine reaktive Enoneinheit. Bei der Reaktion mit **53a**–**b** in Gegenwart einer katalytischen Menge **36f** konnten die vinylogen Michael-Produkte **64a**–**b** nach Chromatographie in 37% bzw. 49% Ausbeute isoliert werden. Die Konstitutionen der Verbindungen **64** konnten durch kombinierte C-H-Korrelationen (HMQC und HMBC) und NOE-Messungen ermittelt werden (siehe Teil III, Kap. 9.9). Sie entsprechen der mechanistischen Vorstellung: Nach Cycloaddition zwischen **63b** und dem Dienoltautomer von **53**, geht das resultierende bicyclische Intermediat ein Retro-Aldol-Reaktion gefolgt von einer Tautomerisierung der Endioneinheit zu einem Hydrochinon zu **64** ein. Da die analoge Tautomerisierung der Endion-Einheit des Intermediates zu einem entsprechenden Hydrochinon kinetisch gehemmt ist,[101] wird der Retro-Aldol-Bindungsbruch zum schnelleren Prozeß. Die Synthese der Phenole **64a** und **64b** beweist, daß *p*-Benzochinone erfolgreich als Michael-Akzeptoren bzw. Dienophile in vinylogen Michael-Reaktionen eingesetzt werden können.

6.3.2 Verwendung von 1,4-Naphthochinonen

Neben Benzochinonen war auch die Verwendung von Naphthochinonen für vinyloge Michael-Reaktionen vorgesehen. Ein zu **63b** analoges Reaktionsverhalten könnte in wenigen Stufen zu alkylsubstituierten Naphthochinonsystemen führen. Derartige Verbindungen kommen als Untereinheiten in vielen Naturstoffen vor.[102] In diesem Zusammenhang sind besonders O-funktionalisierte Derivate von Interesse. Daher war geplant, außer dem Grundkörper 1,4-Naphthochinon (**63c**) auch das Hydroxyderivat Juglon (**63d**), die Naphthazarinderivate **63e**–**f** und die methylsubstituierte Verbindung **63g** einzusetzen (Abbildung 7).



63c, R = H, Y = Z = H
63d, R = H, Y = OH, Z = H
63e, R = H, Y = Z = OMe
63f, R = H, Y = Z = OAc
63g, R = Me, Y = Z = H

63h

1.4-chinoid

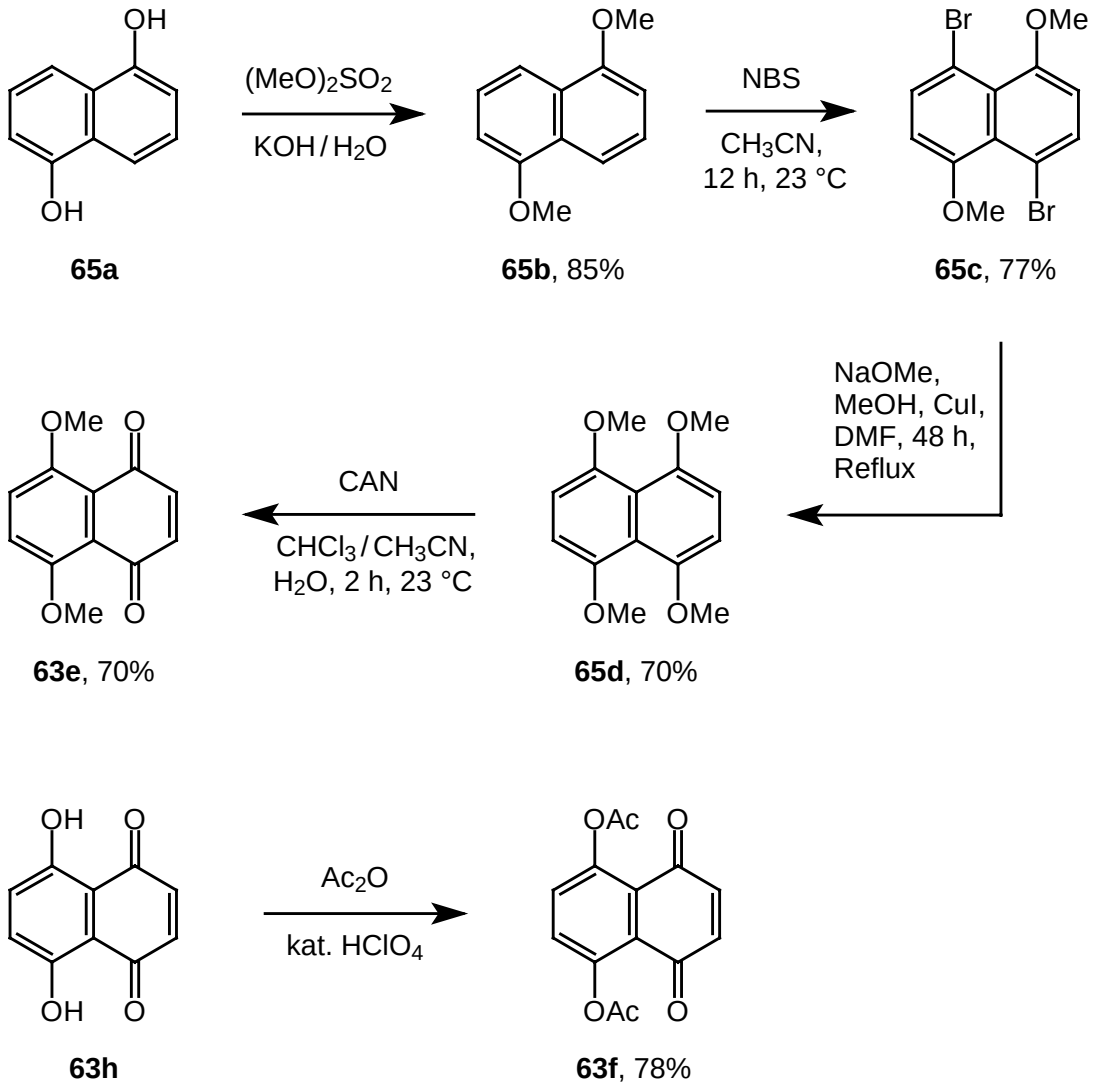
1.5-chinoid

Abbildung 7 1,4-Naphthochinone **63c**–**h** als Michael-Akzeptoren

Wie Vorversuche ergeben hatten, konnte Naphthazarin (**63h**) selbst nicht benutzt werden, vermutlich da die Verbindung hauptsächlich in einer 1.5-chinoiden Form vorliegt[102] und daher mit den Dienoltautomeren keine Cycloaddition eingeht. Während die Verbindungen **63c**–**d** und **63g**–**h** kommerziell erhältlich sind, wurden **63e** und **63f** nach literaturbekannten Vorschriften synthetisiert (Schema 45).

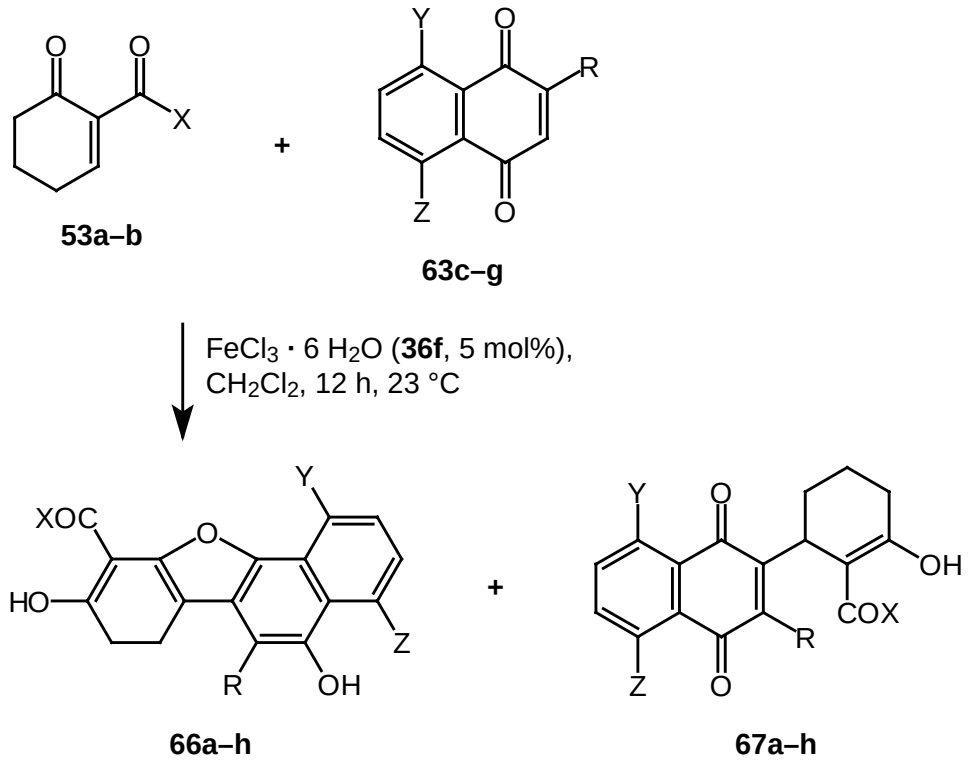
Ausgehend von Dihydroxynaphthalin (**65a**) wurde nach Methylierung der Hydroxylgruppen mit Dimethylsulfat[84] das resultierende Dimethoxyderivat **65b** mit NBS selektiv in 4- und 8-Position bromiert.[103] Die Umsetzung mit Natriummethylat in Gegenwart von Kupferiodid (stöchiometrisch) lieferte 1,4,5,8-Tetramethoxynaphthalin (**65d**).[104a] Durch Demethylierung von **65d** mit Cerammoniumnitrat (CAN) wurde schließlich **63e** erhalten (70%).[104b] Bei Verlängerung der Reaktionszeit (3 h) sank die Ausbeute an **63e** (64%). Dafür wurde zusätzlich Naphthazarin als Produkt einer zweifachen Demethylierung erhalten (11% bezogen

auf **65d**). 5,8-Diacetoxy-1,4-naphthochinon (**63f**) wurde dagegen direkt aus Naphthazarin durch $HClO_4$-katalysierte Acetylierung hergestellt.[105]



Schema 45 Synthese von **63e** und **63f**; CAN = $Ce(NH_4)_2(NO_3)_6$

Die Umsetzung der Naphthochinone **63c–g** mit **53a** und **53b** in Dichlormethan in Gegenwart des Katalysators **36f** und von Luftsauerstoff führte nicht zu den erwarteten zu **64** analogen Produkten. Statt dessen erhielt man komplexe Produktgemische, aus denen teilweise nach mehrmaliger Chromatographie die Naphthodihydrobenzofuranderivate **66** und die Naphthochinonderivate **67** in geringen Ausbeuten isoliert werden konnten (Schema 46).



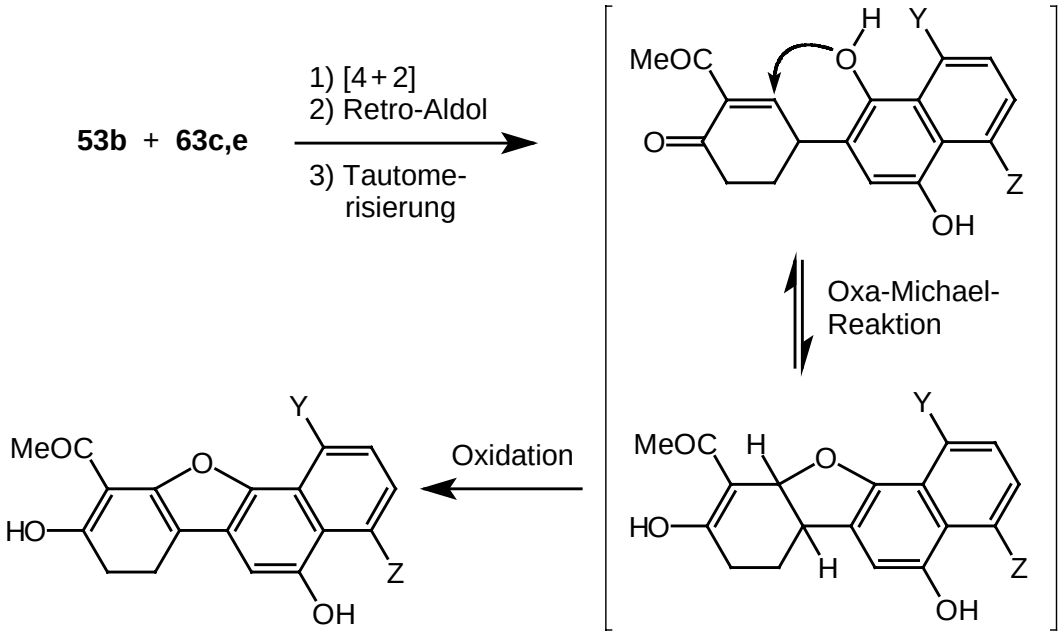
Schema 46 Verwendung von 1,4-Naphthochinonderivaten als Michael-Akzeptoren

Während die Umsetzungen von **53a** und **53b** mit **63c**–**e** entweder zu einem der Produkte oder zu einem Gemisch beider führten, konnten für die Reaktionen des Diacetoxynaphthochinons **63f** und des Methylnaphthochinons **63g** keine Produkte **66** oder **67** nachgewiesen werden (Tabelle 15).

Tabelle 15 Umsetzung der vinylogen Donoren **53a**–**b** mit den Chinonderivaten **63c**–**g**

Donor	X	Akzeptor	R	Y	Z	**66** / %	**67** / %
53a	OEt	**63c**	H	H	H	**66a** (0)	**67a** (34)
53b	Me	**63c**	H	H	H	**66b** (33)	**67b** (16)
53a	OEt	**63d**	H	OH	H	**66c** (0)	**67c** (28)
53b	Me	**63d**	H	OH	H	**66d** (0)	**67d** (3)
53b	Me	**63e**	H	OMe	OMe	**66e** (6)	**67e** (0)
53a	OEt	**63f**	H	OAc	OAc	**66f** (0)	**67f** (0)
53b	Me	**63f**	H	OAc	OAc	**66g** (0)	**67g** (0)
53a	OEt	**63g**	Me	H	H	**66h** (0)	**67h** (0)

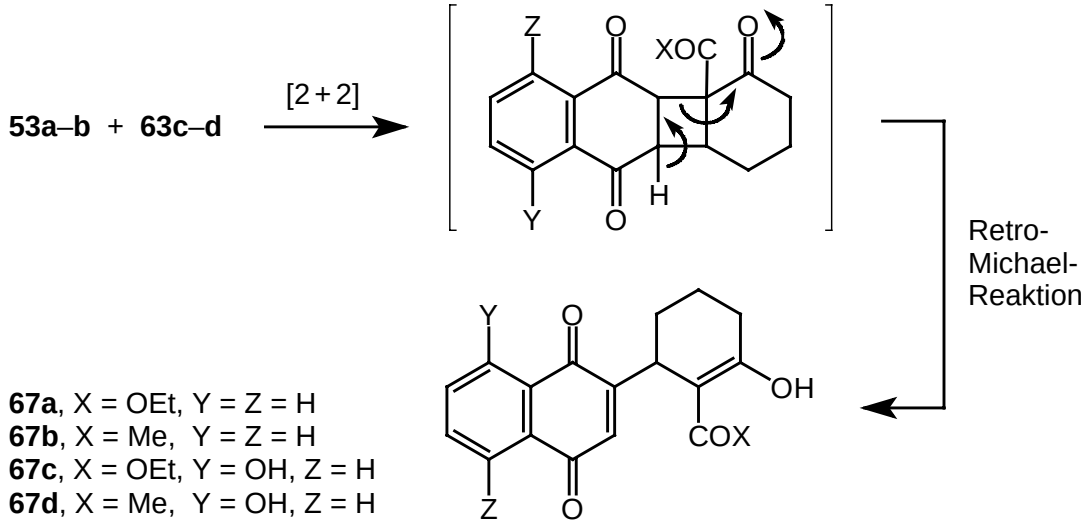
In beiden Fällen wurde stets ein Großteil des Chinonedukts **63** (bei **63f** teilweise nach Hydrolyse einer Acetoxygruppe) reisoliert. Daneben konnte die Dimerisierung des Donors **53** (bis zu 10% Umsatz bezogen auf eingesetztes **53**) und die Bildung nicht näher definierter Zersetzungsprodukte beobachtet werden. Die Verbindungen **66b** und **66e** lassen sich bei genauerer Betrachtung als Folgeprodukte einer vinylogen Michael-Reaktion verstehen (Schema 47). Die nach [4 + 2]-Cycloaddition, Retro-Aldol-Reaktion und Tautomerisierung der Dioneinheit erhaltenen Primärprodukte der formalen vinylogen Michael-Reaktion können eine Oxa-Michael-Reaktion eingehen. Dabei fungiert eine Hydroxylgruppe der Hydrochinoneinheit als Nucleophil, während die Cyclohexenoneinheit, die vermutlich mit der Dienolform im Gleichgewicht steht, den Michael-Akzeptor darstellt. Als Resultat der Reaktion erhält man ein Dihydrofuransystem.



Schema 47 Bildung der Naphthobenzofuranderivate **66b** und **66e**

Die Reversibilität des Oxa-Michael-Prozesses wird durch Oxidation zu den isolierten Furanderivaten aufgehoben. Der Oxidationsschritt wird vermutlich durch nichtumgesetztes Chinonedukt[100] oder eventuell auch durch ein in Gegenwart von Luftsauerstoff vorliegendes Fe(II)/Fe(III)-Redoxsystem[106] bewirkt. Die Konstitution der Verbindungen **66** ist demnach das Ergebnis einer Reaktionskaskade aus sechs Einzelschritten (einschließlich zweier Tautomerisierungen). Ferner wird hier die Besonderheit der Chinonakzeptoren deutlich, die

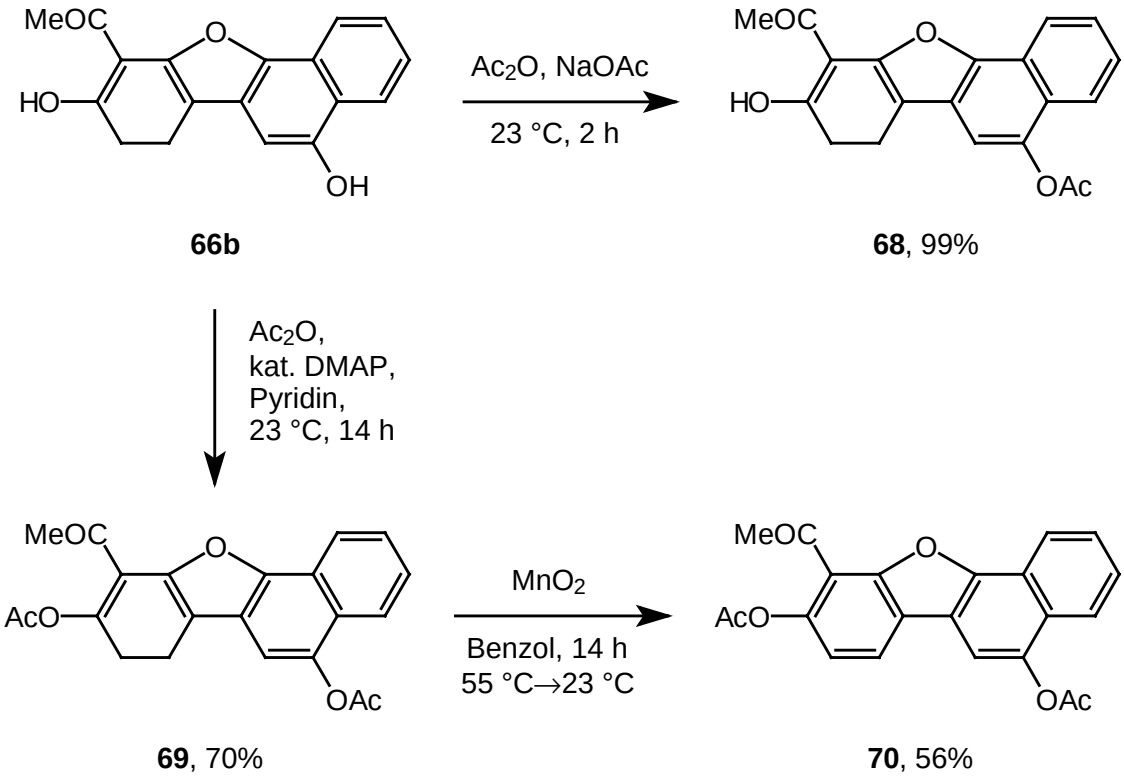
zugleich die Funktion eines Dienophils und eines Oxidationsmittels ausüben können. Damit eröffnet sich die interessante Möglichkeit, dieses Reaktionsverhalten gezielt zu nutzen, um bei geeigneter Wahl der Edukte in einem Eintopfprozeß aus vinyloger Michael-Reaktion und Dehydrierung direkt zu Biarylsystemen zu gelangen.



Schema 48 Bildung der Naphthochinonderivate **67a**–**d**

Die Naphthochinone **67a**–**d** sind offensichtlich keine Folgeprodukte oder Vorläufer der Verbindungen **66**, da die Verknüpfung der Cyclohexanoneinheit nicht in der γ- sondern in der β-Position erfolgt ist. Formal hat eine konjugierte Addition eines „umgepolten" Naphthochinons **63** als C-Nucleophil mit der Enonform von **53** als Elektrophil stattgefunden. Die Verbindungen **67** müssen daher in einer Konkurrenzreaktion entstanden sein. Ihre Konstitution deutet darauf hin, daß sie sich durch eine [2 + 2]-Cycloaddition zwischen den Enontautomeren von **53** und den Naphthochinonen **63** gebildet haben (Schema 48). Das entstandene Additionsprodukt geht unter Bindungsbruch durch einen Retro-Michael-Prozeß in die isolierten Verbindungen **67** über. Diese mechanistische Hypothese wird durch die Beobachtung gestützt, daß **53a** und **63c** auch in Abwesenheit des Fe(III)-Katalysators bei Bestrahlung mit Sonnenlicht (in Gegenwart einer katalytischen Menge Trifluoressigsäure, um die Gleichgewichtseinstellung zwischen Enon- und Dienoltautomer von **53b** zu gewährleisten) zu **67a** reagierten. Das Bestreben der Verbindungen **53** und der Chinone **63** [2 + 2]-Cycloadditionen einzugehen, ist keineswegs überraschend, da eine solche Reaktivität für Enonsysteme typisch ist.[76] Dies zeigt auch die Tatsache, daß der [2 + 2]-Cycloadditionsprozeß bei den meisten Umsetzungen in Tabelle 15, die zu Produkten führen, dominiert. Da die Produkte **67** teilweise lichtempfindlich sind (Zersetzung in Substanz und in Lösung), kann

zudem nicht ausgeschlossen werden, daß sie auch in denjenigen Fällen entstehen, in denen keine Produktbildung beobachtet wurde. Vermutlich ist auch ihr Anteil am Produktverhältnis eher größer, als die isolierte Ausbeute vermuten läßt. Die Konstitutionen der Verbindungen **66** und **67** wurden durch Kombination von HH-COSY-, HMQC-, HMBC- und NOE-Experimenten aufgeklärt (für ausgewählte HMBC- und NOE-Beziehungen von **66b** und **67c** siehe Teil III, Kap. 9.9). Auf diese Weise wurde ferner sichergestellt, daß bei den Reaktionen von Juglon (**63d**) mit **53a**–**b** zu **67c**–**d** tatsächlich nur das gezeigte Regioisomer entstanden ist, bei dem sich die OH-Gruppe der Chinoneinheit in einem 1,4-Abstand zu dem Cyclohexanonring befindet.



66b **68**, 99%

69, 70% **70**, 56%

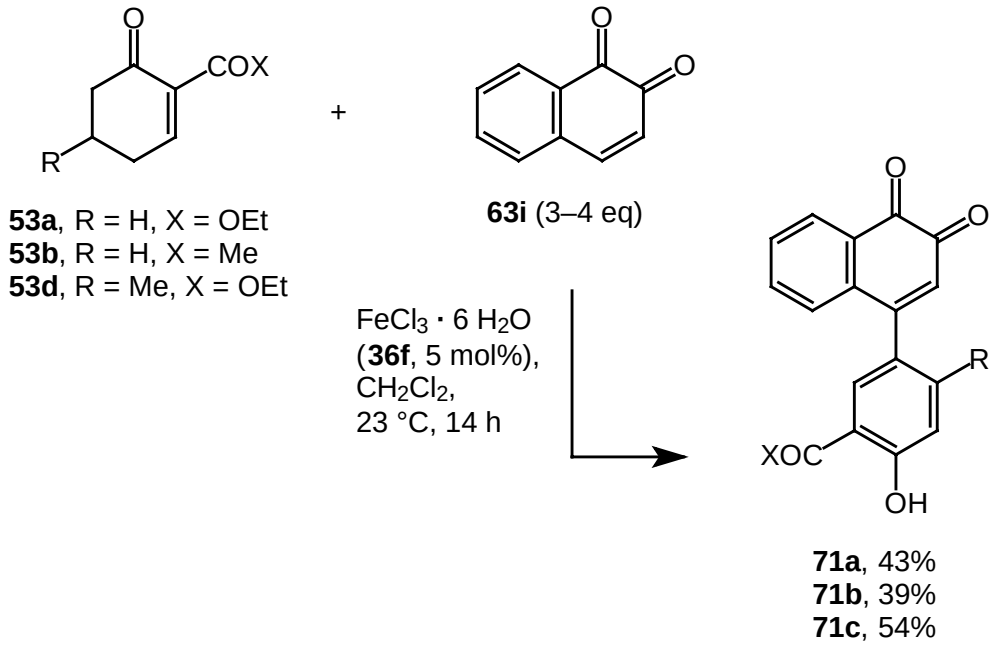
Schema 49 Oxidation von **66b** und Synthese des Naphthobenzofuranderivates **70**

Wie die Oxidationsversuche des Dimers **60** nahelegten (Kap. 6.2, Schema 42), sollte es möglich sein, die Dienolringeinheit in **66** zu dehydrieren. Auf diese Weise sollte aus **66b** ein entsprechendes vollständig aromatisches Naphthobenzofuransystem gewonnen werden (Schema 49). Um zu zeigen, daß Dienolsysteme nicht nur durch Pd/C wie im Fall von **60** dehydriert werden können, wurde alternativ die Verwendung von aktiviertem MnO_2[98] in Erwägung gezogen. Um Nebenreaktionen der freien OH-Gruppen von **66b** auszuschließen (radikalische Prozesse), wurden diese zunächst als Acetate geschützt: Die Verwendung von

Ac_2O-NaOAc führte selektiv zu dem einfach geschützten Derivat **68** in quantitativer Ausbeute. Die Regioselektivität der Umsetzung wurde durch das ^{1}H-NMR-Spektrum von **68** bewiesen, das das durch Wasserstoffbrückenbindung tieffeldverschobene OH-Signal der Dienoleinheit zeigt [δ(OH) ~ 12 ppm]. Erst durch zusätzliche Aktivierung mit DMAP-Pyridin konnte das Bisacetat **69** erhalten werden (70%). Die anschließende Dehydrierung von **69** mit MnO_2 in Benzol ergab das Naphthobenzofuranderivat **70** nach Chromatographie in 56% Ausbeute.

6.3.3 Verwendung von 1,2-Naphthochinon

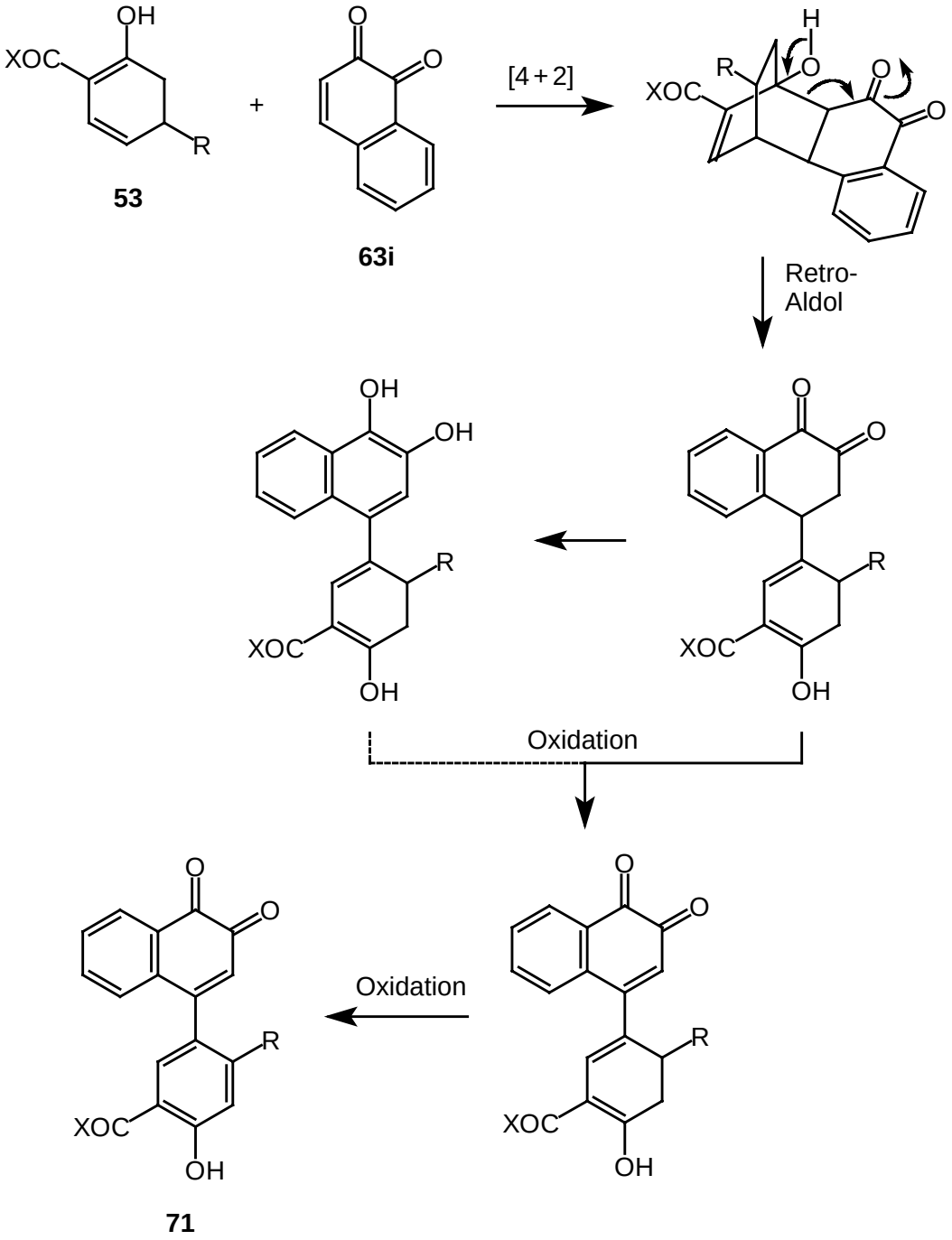
Als letzter Vertreter der Verbindungsklasse der Chinone in vinylogen Michael-Reaktionen mit den Donoren **53** kam 1,2-Naphthochinon (**63i**) zum Einsatz. Bei der Fe(III)-katalysierten Umsetzung von **63i** mit **53a**–**b** und **53d** unter den bereits zuvor verwendeten Standardbedingungen konnten aus sehr komplexen Reaktionsgemischen die 1,2-Naphthochinonderivate **71** als die einzigen einheitlichen Produkte in befriedigenden Ausbeuten isoliert werden
(Schema 50).



Schema 50 Synthese der Biarylvorläufer **71**

Dieses Resultat ist in zweifacher Hinsicht bemerkenswert. Zum einen stellen die Verbindungen **71** optimale Vorläufer für Biarylsysteme dar, da lediglich das chinoide System zu einem entsprechenden Hydrochinon reduziert werden muß. Für derartige Transformationen

existiert eine Reihe von etablierten Verfahren, die teilweise auch die Einführung weiterer Substituenten in den Chinonring erlauben. Zum anderen gelang die Synthese in einem Eintopfprozeß unter Verwendung eines Überschusses des Chinoneduktes. Anhand der Bildung der Produkte **71** wird wiederum das besondere Reaktionsverhalten des Chinons als Dienophil und Oxidationsmittel deutlich: Die Konstitution von **71** entspricht der Reaktionsabfolge einer vinylogen Michael-Reaktion (Schema 51).



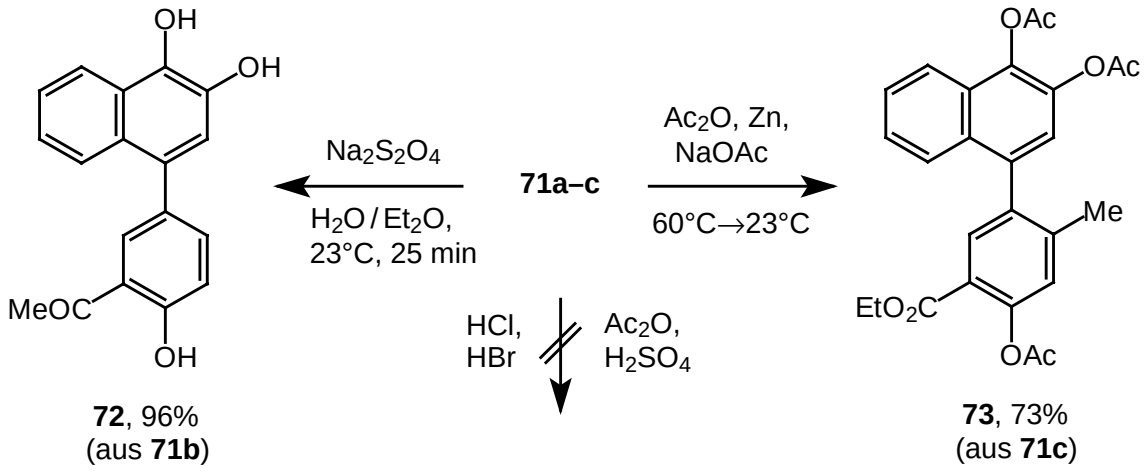
Schema 51 Bildung der Produkte **71**

Nach [4 + 2]-Cycloaddition zwischen **63i** und dem Dienoltautomer von **53**, kommt es zu einer Retro-Aldol-Reaktion. Das resultierende Produkt kann entweder direkt zu einem 1,2-Naphthochinon dehydriert werden, oder es geht zunächst eine Enolisierung und Doppelbindungsisomerisierung zu einem 1,2-Hydrochinon ein, das dann nach Oxidation ebenfalls zu einem 1,2-Naphthochinon führt. Auf diese Weise wird das chinoide System regeneriert. Ein zweiter Oxidationsprozeß schließt sich an, in dem die Dienoleinheit zu einem Phenolderivat dehydriert wird, und der damit zu dem isolierten Produkt **71** führt. Welcher Oxidationsschritt zuerst abläuft, bleibt unklar. Für beide Prozesse ist jedoch mit großer Wahrscheinlichkeit überschüssiges Chinonedukt verantwortlich, wobei gleichzeitig auch ein in Gegenwart von Luftsauerstoff vorliegendes Fe(II)/Fe(III)-Redoxsystem in Erwägung gezogen werden kann. Das intermediäre Hydrochinonderivat kann unter Umständen auch direkt durch Luftsauerstoff oxidiert werden. Die zu **71** führende Reaktionsfolge beinhaltet damit einschließlich der vorgelagerten Tautomerisierung von **53** mindestens fünf separate Schritte.

Die allgemeine Struktur der Verbindungen **71** wurde in allen Fällen durch Kombination von HH-COSY-, HMQC- und HMBC-Experimenten belegt (für ausgewählte HMBC-Beziehungen für **71b** siehe Teil III, Kap. 9.9). Bei Verbindung **71c** ist das Auftreten von Atropisomerie denkbar. Eine Aufspaltung der ^{1}H-NMR-Signale der dann diastereotopen Methylenprotonen der Estergruppe konnte jedoch nicht beobachtet werden.

Zur Synthese von Biarylen aus den Verbindungen **71** wurden mehrere Verfahren getestet. Die einfachste Möglichkeit stellt die Reduktion der 1,2-Naphthochinoneinheit dar, die üblicherweise mit Natriumdithionit in dem Zweiphasensystem H_2O–Et_2O ausgeführt wird (Schema 52).[107] Auf diese Weise konnte das Hydrochinonderivat **72** aus **71b** ohne zusätzliche Reinigung als NMR-spektroskopisch reines Produkt in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten werden. Da 1,2-Hydrochinone wie **72** oft sauerstoffempfindlich sind (rasche Reoxidation zum Chinonsystem)[108] wurde alternativ eine reduktive Acetylierung von **71c** durchgeführt.[109] Durch Behandlung mit Ac_2O–NaOAc in Gegenwart von Zink als Reduktionsmittel konnte das dreifach acetylgeschützte System **73** in 73% Ausbeute nach Chromatographie isoliert werden. Auch für Verbindung **73** konnte anhand des ^{1}H-NMR-Spektrums keine atropisomere Biarylachse nachgewiesen werden. Vermutlich ist der Raumbedarf der Methylgruppe zu gering, um die Rotation der Aryleinheiten um die Achse zu beeinträchtigen. Eine weitere prinzipielle Möglichkeit zur Aromatisierung von Chinonen stellt die Addition von Nucleophilen an die C-C-Doppelbindung dar. Ein gängiges Verfahren ist die Addition von Acetat (aus Ac_2O in Gegenwart von H_2SO_4, Thiele-Winter-Reaktion).[110] In der

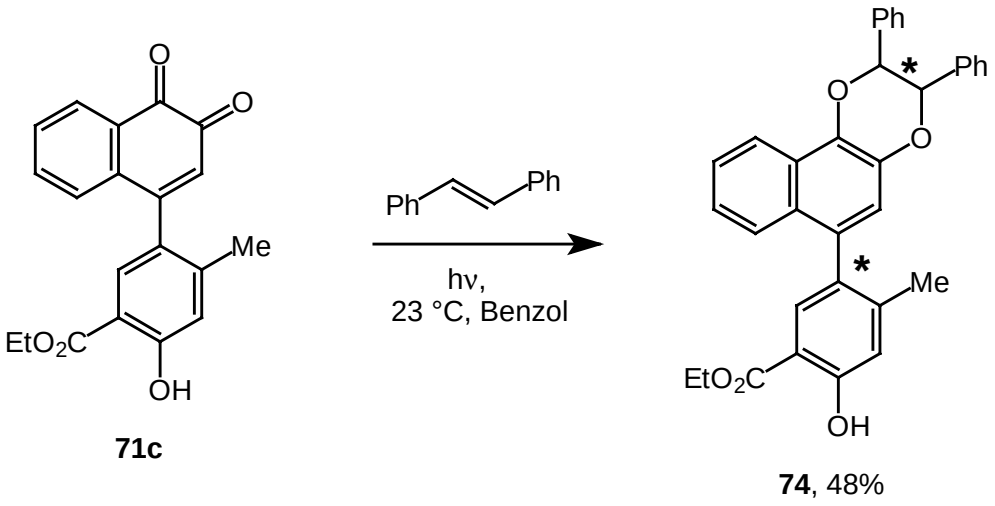
Regel erfolgt die Thiele-Winter-Reaktion als 1,4-Addition. Über eine bei **71** erforderliche 1,6-Addition wurde nur als Ausnahme bei Substitution in der 4-Position berichtet.[110] Daher überraschte es nicht, daß mit diesem Verfahren keine Umsetzung der Chinone **71** festgestellt werden konnte (Schema 52). Eine ähnliche Situation liegt bei der Addition von Halogenwasserstoffen (hier HBr und HCl) vor; im Gegensatz zur Thiele-Winter-Reaktion ist hier jedoch die Möglichkeit einer 1,6-Addition bei 1,2-Naphthochinonen, die in der 4-Position blockiert sind, bekannt.[111] Trotzdem konnte auch mit dieser Methode keine Reaktion von **71** festgestellt werden. Für die Inertheit gegenüber eines nucleophilen Angriffs des 1,2-Naphthochinonsystems in **71** ist unter Umständen die sterische Hinderung durch den Phenylsubstituenten in 4-Position verantwortlich.



Schema 52 Reduktion von **71**

Neben dem Angriff das C-Gerüstes, kann eine weitere Funktionalisierung von **71** auch durch Reaktion der Carbonylgruppen im Sinne einer formalen [4 + 2]-Heterocycloaddition mit Olefinen erfolgen. Bei derartigen lichtinduzierten Prozessen handelt es sich nicht um konzertierte Cycloadditionen sondern um zweistufige Radikalreaktionen.[97,112] Die Umsetzung von **71c** mit *trans*-Stilben ergab erwartungsgemäß das Dihydrodioxinderivat **74** in 48% Ausbeute nach Chromatographie (Schema 53). Die Bildung eines Oxaspirooxetans als Konkurrenzprodukt wurde nicht beobachtet.[112] ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektren von **74** zeigen einen doppelten Signalsatz. Offensichtlich wurde **74** als Gemisch (1/1) zweier Diastereomere erhalten. Das ^{1}H-NMR-Spektrum zeigt für die H-Atome der Dihydrodioxineinheit (2-H und 3-H) insgesamt vier Dubletts mit identischen Kopplungskonstanten von 7.9 Hz. Die Größe der Kopplungskonstante weist auf *trans*-ständige Phenylgruppen bzw. H-Atome hin. Eine *cis*-Stereochemie erscheint außerdem aufgrund der Raumbeanspruchung und der daraus

resultierenden sterischen Hinderung der Phenylringe unwahrscheinlich. Sollte tatsächlich eine *trans*-Stereochemie vorliegen, so kann nur das Vorhandensein einer atropisomeren Biarylachse als weiteres stereogenes Element für die Bildung zweier Diastereomere verantwortlich sein.



71c

74, 48%

Schema 53 Photochemische Addition von *trans*-Stilben an **71c**

6.4 Zusammenfassung

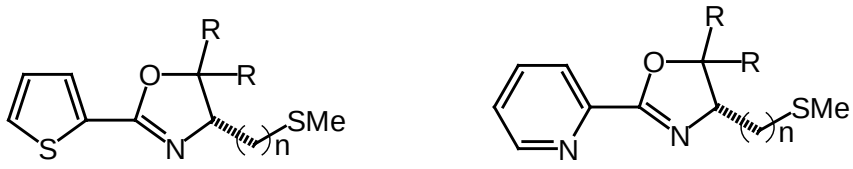
In Fortführung der Arbeiten von *Christoffers*[52] konnte das Dimer **60** durch vinyloge Michael-Reaktion der Enon- und Dienoltautomere von 2-Acetylcyclohexenon (**53b**) synthetisiert werden. Wie die Untersuchungen zur Oxidation von **60** ergaben, stellen derartige Systeme keine geeigneten Vorläufer für Biaryle dar, da sich die vollständige Dehydrierung und damit die Aromatisierung beider Ringe im Rahmen dieser Arbeit als nicht möglich erwies.

Die Chinone **63** zeigten insgesamt ein ausgesprochen komplexes und faszinierendes Reaktionsverhalten in vinylogen Michael-Reaktionen mit 2-Akzeptor-substituierten Cyclohexenonen **53**. Ihre Eignung als formal vinyloge Michael-Akzeptoren konnte bewiesen werden.[113a] Während man jedoch mit dem phenylsubstituierten *p*-Benzochinon **63b** und mit 1,2-Naphthochinon (**63i**) interessante Biarylvorläufer erhielt, gingen die primären vinylogen Michael-Produkte der 1,4-Naphthochinone **63c**–**g** Folgereaktionen ein, die zu Naphthobenzofuranderivaten führten. Auch wurde in diesem Fall die Tendenz der Chinone zu Konkurrenzreaktionen wie [2 + 2]-Cycloadditionen deutlich.

Mit der Verwendung von 1,2-Naphthochinon und der anschließenden Aromatisierung der Primärprodukte wurde ein neuer zweistufiger Prozeß als Perspektive zur Synthese von Biarylverbindungen wie **72**–**74** vorgestellt,[113b] bei dem das Chinonedukt gleichzeitig als Dienophil und als Dehydrierungsmittel fungiert. Die Reaktion erfolgt an Luftsauerstoff und in Gegenwart von Wasser. Der Aromatisierungsschritt kann mit verschiedenen Methoden durchgeführt werden und eröffnet zugleich weitere Variationsmöglichkeiten der Biarylprodukte.

7. Zusammenfassung und Ausblick

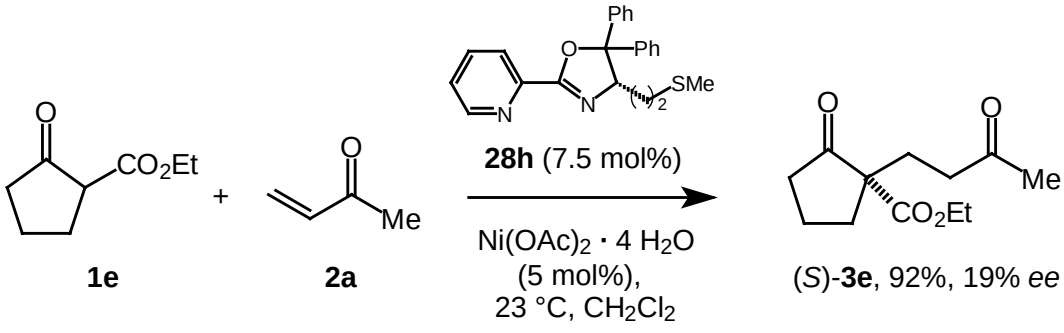
Im ersten Teil der Arbeit wurde aufbauend auf eigenen Vorarbeiten[53] eine Bibliothek aus acht chiralen, überwiegend neuen, potentiell dreizähnigen Oxazolinliganden mit *SNS*- und *NNS*-Donorsätzen aufgebaut. Die modulare Synthese der Liganden **28** erfolgte in wenigen Stufen aus natürlichen α-Aminosäuren unter Verwendung literaturbekannter Verfahren. Die Oxazoline besitzen als zusätzliche Donorfunktionalitäten eine Thioether- und eine Heteroaryleinheit (Thiophen und Pyridin, Schema 54).



28a–d **28e–h**

Schema 54 Oxazolinliganden **28**; R = H, Ph; n = 1, 2

Im Rahmen einer kombinatorischen Studie wurden die Verbindungen **28** auf ihre Eignung als chirale Liganden in der asymmetrischen metallkatalysierten Michael-Reaktion des β-Ketoesters **1e** mit Methylvinylketon (**2a**) als Testreaktion untersucht. Als Präkatalysatoren **36** kamen elf Übergangs- und zwei Hauptgruppenmetallsalze zum Einsatz. Anhand eines Parallelscreenings wurde gezeigt, daß die Thiophenderivate **28a**–**d** keine chiralen Induktionen bewirken konnten und damit als Liganden gänzlich ungeeignet sind. Dieser Befund wurde durch die Röntgenstruktur eines Thienyloxazolin-Cu(II)-Komplexes (**37**) gestützt.

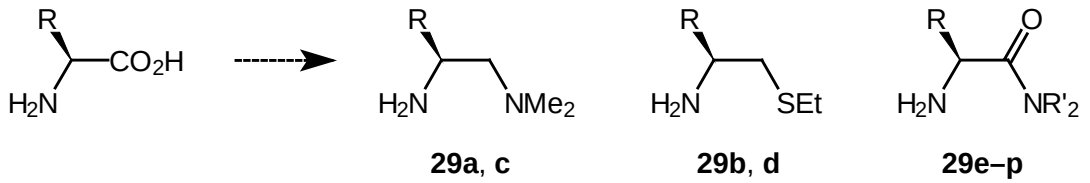


1e **2a** (*S*)-**3e**, 92%, 19% *ee*

Schema 55 Verwendung von **28h** in Gegenwart von $Ni(OAc)_2 \cdot 4\ H_2O$

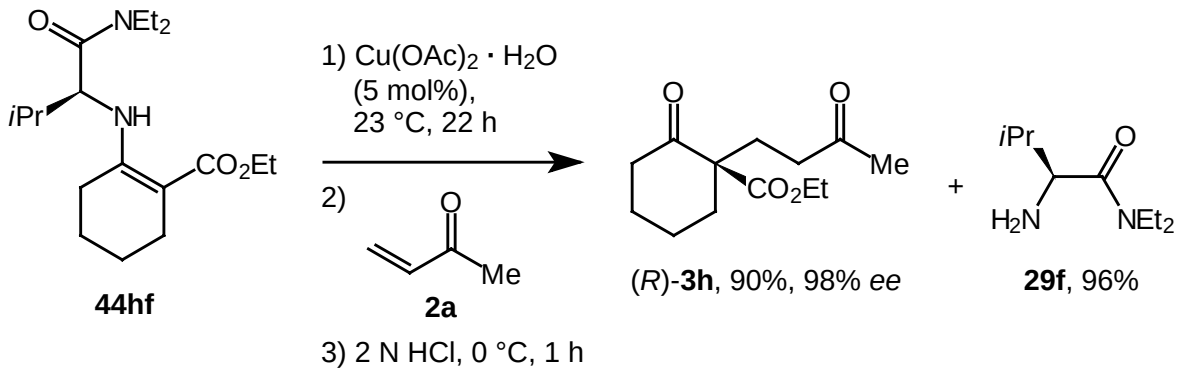
Das Screening der Pyridinderivate **28e**–**h** führte zu einer Kombination aus $Ni(OAc)_2 \cdot 4\,H_2O$ und dem Liganden **28h**, mit der der Aufbau des quartären Stereozentrums in (*S*)-**3e** mit einer Selektivität von 19% *ee* bei sehr guter Ausbeute und bei Raumtemperatur realisiert werden konnte (Schema 55).[65] Damit empfiehlt sich die Konstitution von **28h** als Grundlage für strukturelle Veränderungen, z. B. durch weitere Substitution der Pyridineinheit oder durch Variation der Thioetherseitenkette.

Aufbauend auf den Arbeiten von *Christoffers*[52] wurde im zweiten Teil der Arbeit eine neue Klasse von chiralen Auxiliaren für asymmetrische Cu(II)-katalysierte Michael-Reaktionen von 1,3-Dicarbonylverbindungen mit Methylvinylketon zum Aufbau von quartären Stereozentren bei Raumtemperatur entwickelt. Auch hier kam die im ersten Teil der Arbeit erprobte kombinatorische Strategie zum Einsatz: Ausgehend von natürlichen α-Aminosäuren wurden in wenigen Schritten die Diamine **29a** und **29c**, die Aminothioether **29b** und **29d** und die α-Aminosäureamide **29e**–**p** aufgebaut (Schema 56).



Schema 56 Verwendete Auxiliare **29**; R, R' = Alkylsubstituenten

Nach Reaktion mit dem β-Ketoester **1h** konnten die Enamine **44ha**–**hp** isoliert werden, die in einem Parallelscreening unter Verwendung einer Standardreaktion in Gegenwart von 22 Metallsalzen mit Methylvinylketon zu dem Michael-Produkt **3h** umgesetzt wurden. Anhand der Resultate des Screenings konnten die Aminosäureamide **29e**–**p** in Anwesenheit von $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ als Katalysator als außerordentlich vielversprechende Auxiliare identifiziert werden. Nach Optimierung der Reaktionsparameter gelang die Synthese von (*R*)-**3h** mit bis zu 99% *ee*.[86] Ein Upscaling der Reaktion war problemlos möglich (Schema 57). So konnte (*R*)-**3h** unter Verwendung des Auxiliars **29f** bzw. des entsprechenden Enamins **44hf** mit einer Selektivität von 98% *ee* (90% Ausbeute) im Grammaßstab erhalten werden. Die Reisolierung des Auxiliars erfolgte nahezu quantitativ durch basische Aufarbeitung nach hydrolytischer Freisetzung des Michael-Produkts aus dem primär entstandenen Imin.



Schema 57 Synthese von (*R*)-**3h**

Die hervorragenden Ergebnisse konnten auch auf andere Michael-Donoren übertragen werden. In fast allen Fällen erhielt man die entsprechenden Michael-Produkte unter Verwendung verschiedener Auxiliare **29e**–**p** mit Selektivitäten über 90% *ee* und in sehr guten bis befriedigenden Ausbeuten.[87] Eine Auswahl von Produkten **3** ist in Abbildung 8 dargestellt.

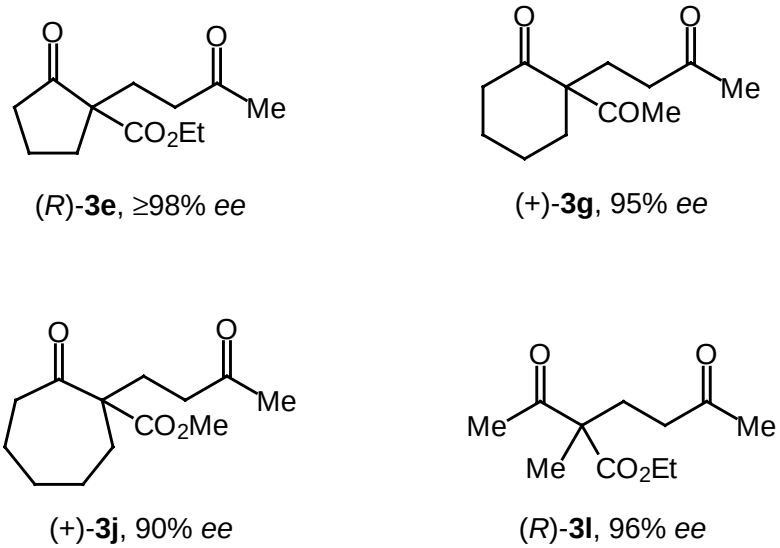


Abbildung 8 Beispiele für Michael-Produkte **3**

Die für die Verbindungen **3** erzielten Enantioselektivitäten übertreffen sämtliche Werte, die bislang sowohl durch katalytische Verfahren, wie durch die Heterobimetallkatalyse nach *Shibasaki,* als auch durch Auxiliar-vermittelte Methoden, z. B. durch Verwendung von Phenylethylamin als Auxiliar, erreicht wurden. Neben der hohen Selektivität, der leichten Zugänglichkeit und der Möglichkeit zur Reisolierung der Auxiliare gewinnt die hier

vorgestellte Methode auch durch ihre einfache Durchführung an Attraktivität: Die Reaktion erfolgt bei Raumtemperatur, der Ausschluß von Wasser und Luftsauerstoff ist nicht erforderlich und als Lösungsmittel dient Aceton, ein unter ökologischen und toxikologischen Gesichtspunkten weitgehend unbedenkliches Solvens.

Die Anwendung des Verfahrens auf weitere insbesondere heterocyclische Michael-Donoren, wie Lactone, Lactame oder Piperidonderivate, sollte einen Zugang zu interessanten Michael-Produkten als chirale Bausteine für Naturstoffsynthesen eröffnen (Abbildung 9). Erste vielversprechende Resultate konnten bereits in einer parallel durchgeführten Arbeit erhalten werden.[114] Eine weitere Herausforderung besteht in der Verwendung anderer Michael-Akzeptoren als Methylvinylketon. Wie die Untersuchung verschiedener Akzeptoren nahelegte, sind α-substituierte Enone unter den Bedingungen der Cu(II)-Katalyse stabil und als reaktive Verbindungen geeignet (Abbildung 9).

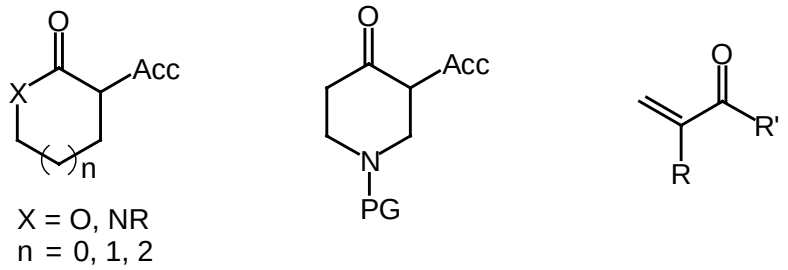
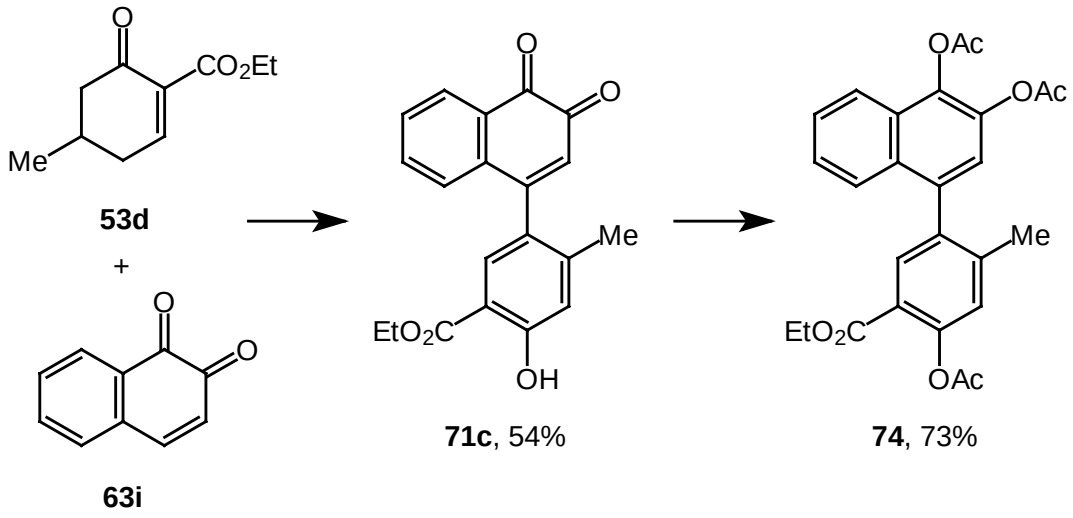


Abbildung 9 Donor- und Akzeptorsysteme; PG = Schutzgruppe

Im letzten Teil der Arbeit wurde die Fe(III)-katalysierte vinyloge Michael-Reaktion von 2-Akzeptor-substituierten Cyclohexenonen als formal vinylogen Michael-Donoren als neues Verfahren zur Synthese von Biarylverbindungen untersucht. Bei dem Einsatz von Chinonderivaten als Michael-Akzeptoren konnte ein ausgesprochen vielfältiges und teilweise unerwartetes Reaktionsverhalten beobachtet werden. So wurden bei der Umsetzung von 1,4-Naphthochinonen Naphthodihydrobenzofuranderivate isoliert, die vermutlich in einer Kaskadenreaktion von bis zu sechs Einzelschritten gebildet wurden. Daneben wurde die Tendenz der Chinonedukte zu Konkurrenzreaktionen deutlich, ein Umstand der sich generell in sehr komplexen Reaktionsgemischen und oft geringen Ausbeuten äußerte. Allein bei der Verwendung von 1,2-Naphthochinon konnten die Chinonsysteme **71** als interessante Vorläufer für Biaryle erhalten werden (Schema 58).[113] Die in Gegenwart von Luftsauerstoff und ohne Wasserausschluß durchgeführte Fe(III)-katalysierte Umsetzung des Donors **53d** mit **63i** lieferte den Biarylvorläufer **71c** in einem Eintopfprozeß von fünf Einzelschritten in

befriedigender Ausbeute. Ferner wurden hier die unterschiedlichen Eigenschaften des Chinoneduktes ausgenutzt, das zugleich als Dienophil und als Dehydrierungsmittel fungiert. Durch Reduktion der Chinoneinheit konnte **71c** in die Biarylverbindung **74** überführt werden.



Schema 58 Synthese von Biarylverbindungen durch vinyloge Michael-Reaktion

Damit wurde ein neuer zweistufiger Zugang zu Biarylsystemen wie **74** vorgestellt, der sich gänzlich von bestehenden Methoden wie Palladium-katalysierten Kreuzkupplungen oder der Ullmannkupplung unterscheidet. Die Reaktionsbedingungen sind einfach, Inertbedingungen werden nicht benötigt. Als Katalysator dient $FeCl_3 \cdot 6\ H_2O$, ein leicht verfügbares Metallsalz, das anders als die üblicherweise für Kreuzkupplungen verwendeten Metalle (wie Kupfer, Nickel, Palladium oder Zinn) in toxikologischer und ökologischer Hinsicht weitgehend unbedenklich ist. Zudem läuft die vinyloge Michael-Reaktion unter salzfreien Bedingungen ab: Der Zusatz von Basen zur Deprotonierung des Donors ist nicht erforderlich, und die Akzeptorkomponente enthält keine Halogensubstituenten.

Um diesen Zugang zu Biarylen zu einem allgemein anwendbaren Verfahren zu entwickeln, ist eine Optimierung der Reaktion bezüglich Ausbeute und Oxidation der Primärprodukte erforderlich. Nachteilig ist insbesondere der benötigte Überschuß an Chinonedukt. Hier wäre die Etablierung eines zweiten Redoxsystems, daß in Gegenwart von Fe(III) bzw. Fe(II) mit Luftsauerstoff arbeitet, interessant, um entweder die Primärprodukte zu dehydrieren oder das Chinonedukt zu regenerieren. Sollte es ferner gelingen, einerseits höher substituierte Michael-Donoren einzusetzen und andererseits den Reduktionsschritt der 1,2-Naphthochinoneinheit in **71** mit der Einführung eines weiteren Substituenten zu verbinden, so würde die Attraktivität

des Verfahrens zusätzlich gesteigert werden, da dann auch die Möglichkeit zur gezielten Synthese atropisomerer Biaryle bestünde.

Experimenteller Teil

8 Allgemeines

8.1 Analytik

NMR-Spektroskopie: ^{1}H-NMR-Spektren wurden mit den Geräten Bruker AC 200 (200 MHz), AM 400 (400 MHz) und DRX 500 (500 MHz) aufgenommen, ^{1}H-Breitband-entkoppelte ^{13}C-NMR-Spektren mit den Geräten Bruker AC 200 (50 MHz) und DRX 500 (125 MHz). Die verwendeten deuterierten Lösungsmittel sind jeweils angegeben. Die chemischen Verschiebungen sind in dimensionslosen δ-Werten in ppm angegeben. Die Skalierung erfolgte anhand von nicht deuterierten Lösungsmittelanteilen als internem Standard bezogen auf TMS als Referenz. Die Kopplungskonstanten *J* sind in Hz angegeben. Die Zuordnung der ^{1}H- und ^{13}C-Signale wurde gegebenenfalls durch Korrelations- (HH-COSY, HMQC und HMBC) und NOE-Experimente vorgenommen. Die Signalmultiplizitäten werden wie folgt abgekürzt: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett. Breite Signale werden durch den zusätzlichen Index br gekennzeichnet.

IR-Spektroskopie: IR-Spektren wurden mit dem FT-IR-Spektrometer Magna 750 der Fa. Nicolet und dem Gitter-Spektrometer Perkin Elmer 881 aufgenommen. Die Messungen wurden mittels ATR-Technik durchgeführt, mit Ausnahme von Metallkomplexen, die als KBr-Preßlinge vermessen wurden. Die Absorptionen sind in Wellenzahlen (cm^{-1}) angegeben. Die Banden werden durch folgende Abkürzungen charakterisiert: vs = sehr stark, s = stark, m = mittel, w = schwach.

Massenspektrometrie: Massenspektren (MS) und Hochauflösungen (HR-MS) wurden mit einem Varian MAT 711 bzw. mit einem Finnigan MAT 95 SQ bei einem Ionisierungspotential von 70 eV (EI) aufgenommen. Die Messung mit FAB-Ionisierung erfolgte am Finnigan MAT 95 SQ (Matrix: 3-Nitrobenzylalkohol). GC-MS-Spektren zur Reaktionskontrolle wurden mit einem GC HP 5890 II mit MSD 5971A der Fa. Hewlett-Packard (Glaskapillarsäule der Fa. Chrompack, 25 m, Trägergas: Helium) aufgenommen. Bei allen Spektren wurden die relativen Intensitäten in Prozent des jeweiligen Basispeaks angegeben.

CHN-Analysen: CHN-Analysen wurden auf einem Elementar Vario EL der Fa. Analytik Jena durchgeführt.

Polarimetrie: Spezifische Drehwerte wurden mit dem Perkin Elmer Polarimeter 341 bei Raumtemperatur unter Verwendung der Na-D-Linie (589 nm) gemessen. Lösungsmittel und Konzentration sind jeweils angegeben.

Schmelzpunkte: Schmelzpunkte wurden mit einem Leica Galen III Heiztischmikroskop gemessen und sind nicht korrigiert.

Enantiomerenanalytik: Die Enantiomerenanalytik wurde gaschromatographisch auf einem GC HP 5890 II mit FI-Detektion und Shimadzu C-R6A-Integrator unter Verwendung einer Macherey-Nagel-Glaskapillarsäule (LIPODEX E, 25 m, 0.25 mm, Trägergas: Helium) durchgeführt. Die Injektortemperatur betrug 190 °C, die Detektortemperatur 220 °C. Die jeweiligen Temperaturprogramme und Retentionszeiten sind vermerkt.

8.2 Chromatographische Verfahren

Flashsäulenchromatographie wurde an Kieselgel der Fa. Merck (SiO_2 60, Korngröße 0.040–0.063 mm) oder an basischem ICN-Aluminiumoxid (Al_2O_3 90, Aktivität II-III) durchgeführt. Dünnschichtchromatogramme wurden an Kieselgel-DC-Karten (SiO_2 60 F 254) oder Aluminiumoxid-DC-Karten (neutral, Al_2O_3 60 F 254) der Fa. Merck entwickelt.

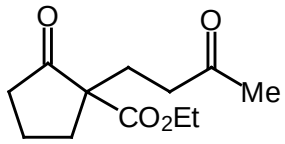
8.3 Lösungsmittel und Chemikalien

Die verwendeten Lösungsmittel wurden nach Standardmethoden absolutiert: EtOH und MeOH wurden über Na/Phthalsäureethylester bzw. -methylester vorgetrocknet und von Mg destilliert; THF wurde über KOH vorgetrocknet und von Kalium destilliert, Et_2O wurde über KOH vorgetrocknet und von Natrium destilliert, CH_2Cl_2 wurde über $CaCl_2$ vorgetrocknet und von CaH_2 destilliert. Chlorbenzol wurde von P_4O_{10} destilliert und über Molekularsieb (4 Å) aufbewahrt. Wasserfreies Toluol und DMF wurden von der Fa. Aldrich bezogen. Benzol und Acetonitril wurden in HPLC-Qualität verwendet (Aldrich). MTB-Ether und Cyclohexan zur Chromatographie wurden von KOH destilliert. *n*BuLi (2.5 M in Hexan) und MnO_2 (aktiviert) wurden von der Fa. Aldrich bezogen.

9 Versuchsvorschriften und spektroskopische Daten

9.1 Vorschriften zu Kapitel 4

Durchführung des Screenings zur asymmetrischen Synthese von 2-Oxo-1-(3-oxobutyl)-cyclopentancarbonsäureethylester (3e)[49]



Eine Mischung aus Oxoester **1e** (40 mg, 0.25 mmol), Ligand **28** (0.017 mmol, 0.075 eq) und Metallsalz **36** (0.013 mmol, 0.05 eq) in CH_2Cl_2 (0.5 ml) wurde für 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurde MVK (**2a**) (20 µl, 0.28 mmol) zugegeben. Man ließ für 16 h bei RT rühren und entfernte alle flüchtigen Anteile im Vakuum. Der Rückstand wurde über eine kurze Säule filtriert (SiO_2, 3 cm, CH/MTB = 1/1). Zur Bestimmung des *ee*-Wertes wurde das **3e** enthaltende Produktgemisch direkt ohne weitere Reinigung gaschromatographisch analysiert.

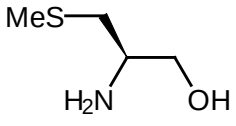
$C_{12}H_{18}O_4$ M = 226.27 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 1/1) = 0.25

GC: isotherme Elution bei 130 °C
t(*S*) = 32.9 min *t*(*R*) = 34.7 min

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.23 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H; CH_3), 1.78–2.20 (m, 5 H), 2.12 (s, 3 H; CH_3), 2.28–2.56 (m, 4 H), 2.61–2.78 (m, 1 H), 4.14 (q, *J* = 7.5 Hz, 2 H; OCH_2) ppm.

(*R*)-2-Amino-3-methylsulfanyl-1-propanol (27a)[53]

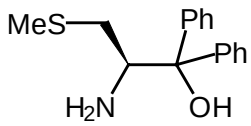


Zu einer Suspension von $LiAlH_4$ (380 mg, 10.0 mmol) in wasserfreiem Et_2O (15 ml) unter Argonatmosphäre wurde portionsweise **34a** (1.00 g, 5.01 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 1 h unter Rückfluß gekocht und anschließend 14 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von Ethylacetat (3 ml) wurde mit H_2O (ca. 3 ml) hydrolysiert. Die klare Lösung wurde dekantiert, der Rückstand abgesaugt und dreimal mit CH_2Cl_2 (je 10 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhielt man NMR-spektroskopisch reines **27a** (599 mg, 4.94 mmol, 99%) als gelbliches Öl, das ohne zusätzliche Reinigung verwendet werden konnte.

$C_4H_{11}NOS$ M = 121.22 g/mol

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.94 (s_{br}, 3H; NH_2, OH), 2.11 (s, 3 H; CH_3), 2.44 (dd, *J* = 13.0, 7.0 Hz, 1 H; SC*H*H), 2.63 (dd, *J* = 13.0, 4.5 Hz, 1 H; SCH*H*), 2.96–3.12 (m, 1 H; NCH), 3.42 (dd, *J* = 11.0, 6.5 Hz, 1 H; OC*H*H), 3.67 (dd, *J* = 11.0, 5.0 Hz, 1 H; OCH*H*) ppm.

(*R*)-2-Amino-1,1-diphenyl-3-methylsulfanyl-1-propanol (27b)[28c]



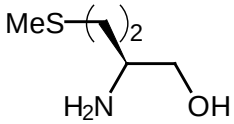
Eine frisch zubereitete Lösung von Phenylmagnesiumbromid (33.8 mmol) [aus Magnesium (822 mg, 33.8 mmol), Brombenzol (5.31 g, 33.8 mmol)] in Et_2O (12 ml) wurde bei RT unter Argonatmosphäre portionsweise mit **34a** (1.50 g, 7.51 mmol) versetzt. Nach vollständiger Zugabe wurde die resultierende Lösung 1.5 h unter Rückfluß gekocht und für 14 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit ges. NH_4Cl-Lsg. (15 ml) hydrolysiert und dreimal mit MTB (je 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. und mit H_2O gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand an SiO_2 chromatographiert (CH/MTB = 4/1). Man erhielt **27b** als farblosen Feststoff (1.27 g, 4.66 mmol, 93%).

$C_{16}H_{19}NOS$ M = 273.40 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 4/1) = 0.18

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.74 (s_{br}, 3 H; NH_2, OH), 2.04 (s, 3 H; CH_3), 2.35–2.52 (m, 2 H; CH_2), 4.04–4.11 (m, 1 H; NCH), 7.15–7.38 (m, 6 H), 7.43–7.51 (m, 2 H), 7.58–7.65 (m, 2 H) ppm.

(*S*)-2-Amino-4-methylsulfanyl-1-butanol (27c)[28c]

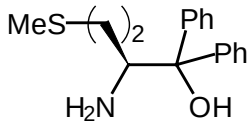


Gemäß der Vorschrift für Verbindung **27a** wurde **34b** (3.60 g, 16.8 mmol) mit $LiAlH_4$ (1.23 g, 33.7 mmol) in Et_2O (25 ml) umgesetzt. Nach Kugelrohrdestillation des Rohprodukts (0.8 mbar, 120 °C), erhielt man **27c** als farbloses Öl (1.14 g , 8.42 mmol, 50%).

$C_5H_{13}NOS$ M = 135.23 g/mol

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.55–1.85 (m, 2 H; CH_2), 2.11 (s, 3 H; CH_3), 2.32 (s_{br}, 3 H; NH_2, OH), 2.54–2.65 (m, 2 H; SCH_2), 2.97–3.10 (m, 1 H, NCH), 3.38 (dd, *J* = 10.7, 7.4 Hz, 1 H; OC*H*H), 3.64 (dd, *J* = 10.7, 3.9 Hz, 1 H; OCH*H*) ppm.

(*S*)-2-Amino-1,1-diphenyl-4-methylsulfanyl-1-butanol (27d)[28c]



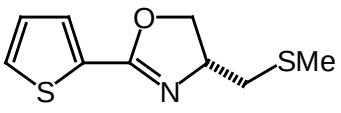
Gemäß der Vorschrift für Verbindung **27b** wurde **34b** (3.00 g, 14.0 mmol) mit einer Lösung von Phenylmagnesiumbromid (70.2 mmol) in Et_2O (20 ml) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an SiO_2 (CH/MTB = 4/1) wurde **27d** als farbloser Feststoff erhalten (3.83 g, 13.3 mmol, 95%).

$C_{17}H_{21}NOS$ M = 287.43 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 4/1) = 0.19

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.48–1.77 (m, 2 H; CH_2), 1.96 (s, 3 H; CH_3), 2.44 (s_{br}, 3 H; NH_2, OH), 2.45–2.63 (m, 2 H; SCH_2), 4.13 (dd, *J* = 9.5, 3.0 Hz, 1 H; NCH), 7.12–7.37 (m, 6 H), 7.46–7.55 (m, 2 H), 7.57–7.64 (m, 2 H) ppm.

(*R*)-(+)-4,5-Dihydro-4-(methylsulfanylmethyl)-2-(2-thienyl)oxazol (28a)[53]



Eine Lösung von Aminoalkohol **27a** (200 mg, 1.65 mmol), 2-Cyanothiophen (**35a**) (180 mg, 1.65 mmol) und wasserfreiem $ZnCl_2$ (6.7 mg, 0.050 mmol) in wasserfreiem Chlorbenzol (2.5 ml) wurde 48 h bei 135 °C gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand an SiO_2 chromatographiert (CH/MTB = 3/1). Man erhielt **28a** als farbloses Öl (235 mg, 1.11 mmol, 67%).

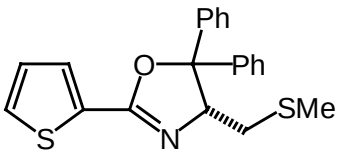
$C_9H_{11}NOS_2$ M = 213.31 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 3/1) = 0.10

$[\alpha]_D^{20}$ = +21 (*c* = 5.5, $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.18 (s, 3 H; CH_3), 2.59–2.66 (m, 1 H; SCH*H*), 2.91–2.96 (m, 1 H; SC*H*H), 4.26–4.35 (m, 1 H; H-5), 4.48–4.58 (m, 2 H; H-5, H-4), 7.09 (dd, *J* = 4.8, 3.8 Hz, 1 H; th-H-4), 7.48 (dd, *J* = 5.0, 0.8 Hz, 1 H; th-H-5), 7.63 (dd, *J* = 3.8, 0.8 Hz, 1 H; th-H-3) ppm.

(*R*)-(–)-4,5-Dihydro-5,5-diphenyl-4-(methylsulfanylmethyl)-2-(2-thienyl)oxazol (28b)



Unter Argonatmosphäre wurde eine Suspension von Aminoalkohol **27b** (300 mg, 1.10 mmol), NEt_3 (0.60 ml, 4.4 mmol) und CCl_4 (0.40 ml, 4.4 mmol) in einem wasserfreien Pyridin-MeCN-Gemisch (1/1, 0.8 ml) innerhalb von 20 min mit einer Lösung von 2-Thiophencarbonsäure (**35b)** (141 mg, 1.10 mmol) und PPh_3 (863 mg, 3.29 mmol) in einem wasserfreien Pyridin-MeCN-Gemisch (1/1, 1.0 ml) versetzt. Nach 12 h bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit Cyclohexan (6 ml) verdünnt und filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeengt und der Rückstand an SiO_2 chromatographiert (CH/MTB = 7/1). Man erhielt **28b** als gelbliches Harz (175 mg, 0.480 mmol, 44%).

$C_{21}H_{19}NOS_2$ M = 365.51 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 7/1) = 0.14

$[\alpha]_D^{20}$ = –320 (*c* = 6.3, $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.14 (s, 3 H; CH_3), 2.40–2.42 (m, 2 H; SCH_2), 5.06–5.09 (m, 1 H; H-4), 7.13 (dd, *J* = 5.1, 3.7 Hz, 1 H; th-H-4), 7.23–7.37 (m, 6 H), 7.39–7.45 (m, 2 H), 7.51 (dd, *J* = 4.9, 1.0 Hz, 1 H; th-H-5), 7.60–7.64 (m, 2 H), 7.80 (dd, *J* = 3.6, 1.0 Hz, 1 H; th-H-3) ppm.

^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 16.82 (CH_3), 37.87 (CH), 75.57 (CH_2), 93.18 (C), 126.40 (CH), 126.65 (CH), 127.53 (CH), 127.59 (CH), 127.83 (CH), 127.94 (CH), 128.28 (CH), 129.99 (C), 130.18 (CH), 130.63 (CH), 139.57 (C), 143.40 (C), 158.16 (C) ppm.

IR (ATR): 1/λ = 3059 (w), 2915 (m), 1652 (vs), 1522 (w), 1493 (m), 1447 (m), 1431 (s), 1369 (m), 1356 (w), 1326 (m), 1083 (w), 1061 (m), 1029 (m), 998 (w), 967 (m), 756 (m), 699 (vs) cm^{-1}.

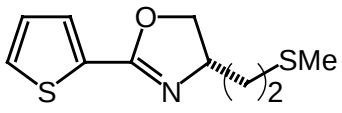
MS (EI): *m/z* (%) = 365 (2) [M^+], 304 (54) [$M^+ - CH_2SCH_3$], 238 (42), 195 (61), 183 (15), 168 (62), 136 (83), 111 (83), 84 (100), 69 (87).

HR-MS: ber. 365.0908 gef. 365.0912 (M^+)

EA:

ber.	C, 69.01	H, 5.24	N, 3.83
gef.	C, 69.28	H, 5.58	N, 3.74

(*S*)-(–)-4,5-Dihydro-4-(methylsulfanylethyl)-2-(2-thienyl)oxazol (28c)



Gemäß der Vorschrift für Verbindung **28a** wurden Aminoalkohol **27c** (80 mg, 0.59 mmol), 2-Cyanothiophen (**35a**) (65 mg, 0.59 mmol) und $ZnCl_2$ (2.4 mg, 0.018 mmol) in Chlorbenzol (1.5 ml) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2, CH/MTB = 3/1) erhielt man **28c** (84 mg, 0.37 mmol, 62%) als farbloses Öl.

$C_{10}H_{13}NOS_2$ M = 227.34 g/mol

$\mathbf{R_f}$ (SiO_2, CH/MTB = 3/1) = 0.19

$\mathbf{[\alpha]_D^{20}}$ = –94 (*c* = 6.6, $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.82–1.91 (m, 1 H; CH*H*), 1.97–2.06 (m, 1 H; C*H*H), 2.13 (s, 3 H; CH_3), 2.59–2.71 (m, 2 H; SCH_2), 4.06 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H; H-5), 4.36–4.44 (m, 1 H; H-4), 5.52 (dd, *J* = 9.5, 8.1 Hz, 1 H; H-5), 7.08 (dd, *J* = 5.1, 3.7 Hz, 1 H; th-H-4), 7.45 (dd, *J* = 5.1, 1.0 Hz, 1 H; th-H-5), 7.59 (dd, *J* = 3.6, 0.9 Hz, 1 H; th-H-3) ppm.

^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 15.47 (CH_3), 30.59 (CH_2), 35.22 (CH_2), 65.89 (CH), 72.66 (CH_2), 127.49 (CH), 129.73 (CH), 130.24 (C und CH), 159.39 (C) ppm.

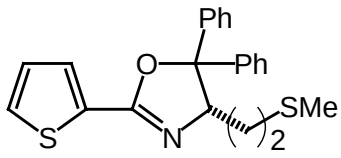
IR: 1/λ = 2914 (m), 1647 (vs), 1433 (s), 1371 (m), 1362 (m), 1055 (s), 1018 (s), 951 (m), 850 (m), 714 (s) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 227 (4) [M^+], 153 (13), 111 (100), 100 (15), 97 (21), 85 (18).

HR-MS: ber. 227.0439 gef. 227.0438 (M^+)

EA: ber. C, 52.83 H, 5.76 N, 6.16
gef. C, 52.78 H, 5.97 N, 6.16

(*S*)-(–)-4,5-Dihydro-5,5-diphenyl-4-(methylsulfanylethyl)-2-(2-thienyl)oxazol (28d)



Gemäß der Vorschrift für Verbindung **28b** wurden Aminoalkohol **27d** (200 mg, 0.700 mmol), NEt_3 (0.39 ml, 2.8 mmol) und CCl_4 (0.27 ml, 2.8 mmol) in Pyridin-MeCN (1/1, 0.8 ml) mit 2-Thiophencarbonsäure (**35b**) (89.0 mg, 0.700 mmol) und PPh_3 (0.55 g, 2.1 mmol) in Pyridin/MeCN (1/1, 1.0 ml) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2, CH/MTB = 8/1) erhielt man **28d** (165 mg, 0.430 mmol, 62%) als gelblichen Feststoff.

$C_{22}H_{21}NOS_2$ M = 379.53 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 8/1) = 0.17

Schmp.: 141 °C

$[\alpha]_D^{20}$ = –340 (*c* = 5.2, $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.34–1.45 (m, 1 H; CH*H*), 1.53–1.64 (m, 1 H; C*H*H), 2.03 (s, 3 H; CH_3), 2.66–2.70 (m, 2 H; SCH_2), 5.02 (dd, *J* = 10.3, 3.9 Hz, 1 H; H-4), 7.13 (dd, *J* = 4.9, 3.7 Hz, 1 H; th-H-4), 7.19–7.21 (m, 2 H), 7.25–7.35 (m, 4 H), 7.39–7.42 (m, 2 H), 7.50 (dd, *J* = 5.1, 0.9 Hz, 1 H; th-H-5), 7.54–7.59 (m, 2 H), 7.77 (dd, *J* = 3.6, 1.0 Hz, 1 H; th-H-3) ppm.

^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 15.60 (CH_3), 31.74 (CH_2), 33.73 (CH_2), 73.61 (CH), 92.98 (C), 126.46 (CH), 126.58 (CH), 127.58 (CH), 127.64 (CH), 128.00 (2 CH), 128.43 (CH), 130.02 (CH), 130.49 (C), 130.55 (CH), 140.55 (C), 143.81 (C), 157.97 (C) ppm.

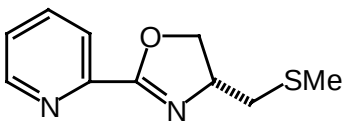
IR: 1/λ = 2916 (m), 1652 (vs), 1447 (m), 1432 (s), 1329 (m), 1277 (m), 1064 (m), 960 (m), 757 (m), 700 (vs) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 379 (1) [M^+], 331 (75), 305 (66), 182 (96), 165 (22), 136 (85), 111 (100), 61 (10).

HR-MS: ber. 379.1065 gef. 379.1061 (M^+)

EA: ber. C, 69.62 H, 5.58 N, 3.69
gef. C, 69.36 H, 5.58 N, 3.74

(*R*)-(–)-4,5-Dihydro-4-(methylsulfanylmethyl)-2-(2-pyridyl)oxazol (28e)



Gemäß der Vorschrift für Verbindung **28a** wurden Aminoalkohol **27a** (200 mg, 1.65 mmol), 2-Cyanopyridin (**35c**) (172 mg, 1.65 mmol) und $ZnCl_2$ (11.0 mg, 0.083 mmol) in Chlorbenzol (1.5 ml) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2, MTB) erhielt man die Zielverbindung (69 mg, 0.33 mmol, 20%) als farbloses Harz.

$C_{10}H_{12}N_2OS$ M = 208.28 g/mol

$\mathbf{R_f}$ (SiO_2, MTB) = 0.20

$\mathbf{[\alpha]_D^{20}}$ = –59 (*c* = 4.4, $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.19 (s, 3 H; CH_3), 2.82 (dd, *J* = 13.8, 6.8 Hz, 1 H; SCH*H*), 2.88 (dd, *J* = 13.6, 6.7 Hz, 1 H; SC*H*H), 3.88 (dd, *J* = 11.2, 3.8 Hz, 1 H; H-5), 3.95 (dd, *J* = 11.4, 4.9 Hz, 1 H; H-5), 4.25–4.33 (m, 1 H; H-4), 7.45 (ddd, *J* = 7.7, 4.8, 1.3 Hz, 1 H; py-H-5), 7.87 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1 H; py-H-4), 8.19 (dd, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1 H; py-H-3), 8.58 (dt, *J* = 6.1, 1.1 Hz, 1 H; py-H-6) ppm.

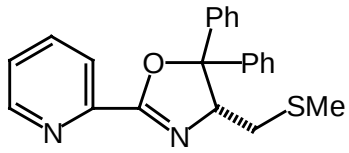
^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 16.05 (CH_3), 35.31 (CH_2), 50.87 (C), 64.07 (CH_2), 122.32 (CH), 126.33 (CH), 137.42 (CH), 148.18 (CH), 149.51 (C), 164.75 (C) ppm.

IR: 1/λ = 2917 (m), 1658 (s), 1569 (m), 1549 (s), 1464 (m), 1434 (m), 1043 (m), 997 (m), 749 (m) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 209 (6) [M + H^+], 147 (70), 119 (14), 106 (45), 78 (100), 51 (19).

HR-MS: ber. 209.0749 gef. 209.0743 (M + H^+)

(*R*)-(–)-4,5-Dihydro-5,5-diphenyl-4-(methylsulfanylmethyl)-2-(2-pyridyl)oxazol (28f)



In einer Argonatmosphäre wurden Aminoalkohol **27b** (500 mg, 1.83 mmol) und Imidoester **35d** (374 mg, 2.74 mmol) in wasserfreiem Chlorbenzol (3 ml) gelöst und mit einer katalytischen Menge konz. Salzsäure (1 Tropfen) versetzt. Man ließ das Gemisch für 60 h bei 80 °C rühren. Anschließend wurden alle flüchtigen Anteile im Vakuum entfernt und der Rückstand an SiO_2 (CH/MTB = 1/1) chromatographiert. Man erhielt **28f** (430 mg, 1.19 mmol, 65%) als farbloses Harz.

$C_{22}H_{20}N_2OS$ M = 360.47 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 1/1) = 0.10

$[\alpha]_D^{20}$ = –286 (*c* = 13.0, $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.13 (s, 3 H; CH_3), 2.42 (dd, *J* = 13.7, 6.2 Hz, 1 H; SCH*H*), 2.51 (dd, *J* = 13.6, 7.4 Hz, 1 H; SC*H*H), 5.15 (dd, *J* = 7.4, 6.3 Hz, 1 H; H-4), 7.23–7.30 (m, 5 H), 7.32–7.36 (m, 1 H), 7.39–7.45 (m, 3 H), 7.64–7.69 (m, 2 H), 7.81 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1 H; py-H-4), 8.17 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H; py-H-3), 8.78-8.80 (m, 1 H; py-H-6) ppm.

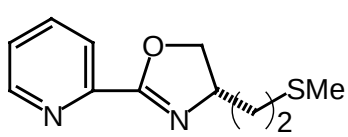
^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 16.78 (CH_3), 37.84 (CH_2), 75.65 (CH), 93.77 (C), 124.17 (CH), 125.68 (CH), 126.70 (CH), 126.88 (CH), 127.73 (CH), 127.93 (CH), 128.07 (CH), 128.40 (CH), 136.60 (CH), 139.55 (C), 143.51 (C), 146.59 (C), 150.03 (CH), 161.64 (C) ppm.

IR: 1/λ = 2914 (m), 1649 (m), 1493 (m), 1469 (m), 1440 (m), 1351 (s), 1124 (s), 975 (m), 758 (s), 745 (s), 699 (vs) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 360 (1) [M^+], 313 (30), 238 (35), 163 (28), 131 (100), 105 (79), 78 (90), 69 (34).

HR-MS: ber. 360.1296 gef. 360.1291 (M^+)

(*S*)-(–)-4,5-Dihydro-4-(methylsulfanylethyl)-2-(2-pyridyl)oxazol (28g)[56b]



Gemäß der Vorschrift für Verbindung **28f** wurden Aminoalkohol **27c** (150 mg, 1.11 mmol) und Imidoester **35d** (139 mg, 1.33 mmol) in Chlorbenzol (1.5 ml) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2, MTB) erhielt man **28g** (136 mg, 0.61 mmol, 55%) als gelbliches Öl.

$C_{11}H_{14}N_2OS$ M = 222.30 g/mol

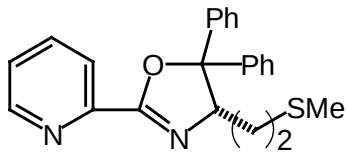
R_f (SiO_2, MTB) = 0.07

$[\alpha]_D^{20}$ = –120, $[\alpha]_{578}^{20}$ = –127, $[\alpha]_{546}^{20}$ = –147 (*c* = 41.4, Toluol)

Lit. [56b]: $[\alpha]_D^{20}$ = –119.57, $[\alpha]_{578}^{20}$ = –125.91, $[\alpha]_{546}^{20}$ = –144.07 (*c* = 52.4, Toluol).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.86–1.96 (m, 1 H; CH*H*), 1.99–2.08 (m, 1 H; C*H*H), 2.13 (s, 3 H; CH_3), 2.64–2.78 (m, 2 H; SCH_2), 4.14 (t, *J* = 8.1 Hz, 1 H; H-5), 4.45–4.54 (m, 1 H; H-4), 4.63 (dd, *J* = 8.3, 9.5 Hz, 1 H; H-5), 7.38–7.41 (m, 1 H; py-H-5), 7.76–7.80 (m, 1 H; py-H-4), 8.01–8.04 (m, 1 H; py-H-3), 8.70–8.72 (m, 1 H; py-H-6) ppm.

(*S*)-(–)-4,5-Dihydro-5,5-diphenyl-4-(methylsulfanylethyl)-2-(2-pyridyl)oxazol (28h)



Gemäß der Vorschrift für Verbindung **28f** wurden Aminoalkohol **27d** (90 mg, 0.31 mmol) und Imidoester **35d** (51 mg, 0.38 mmol) in Chlorbenzol (1 ml) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2, CH/MTB = 2/3) erhielt man **28h** als farblosen Feststoff (62 mg, 0.17 mmol, 53%).

$C_{23}H_{22}N_2OS$ M = 374.50 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 2/3) = 0.15

Schmp.: 99 °C

$[\alpha]_D^{20}$ = –374 (*c* = 5.1, $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.38–1.48 (m, 1 H; CH*H*), 1.56–1.65 (m, 1 H; C*H*H), 2.04 (s, 3 H; CH_3), 2.75–2.80 (m, 2 H; SCH_2), 5.14 (dd, *J* = 10.7, 3.6 Hz, 1 H; H-4), 7.17–7.20 (m, 2 H), 7.23–7.30 (m, 3 H), 7.32–7.37 (m, 1 H), 7.39–7.46 (m, 3 H), 7.58–7.62 (m, 2 H), 7.83 (td, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1 H; py-H-4), 8.14 (dd, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 1 H; py-H-3), 8.80 (dt, *J* = 4.2, 1.2 Hz, 1 H; py-H-6) ppm.

^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 15.57 (CH_3), 31.93 (CH_2), 33.58 (CH_2), 73.89 (CH), 93.34 (C), 124.03 (CH), 125.64 (CH), 126.58 (CH), 126.65 (CH), 127.61 (CH), 127.96 (CH), 128.06 (CH), 128.45 (CH), 136.72 (CH), 140.46 (C), 143.74 (C), 146.68 (C), 150.23 (CH), 161.24 (C) ppm.

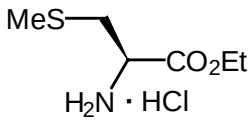
IR: 1/λ = 2915 (m), 1650 (m), 1493 (m), 1469 (m), 1447 (m), 1439 (m), 1362 (m), 1341 (m), 1124 (m), 963 (m), 758 (m), 700 (s) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 374 (7) [M^+], 326 (40), 300 (78), 268 (31), 194 (30), 177 (89), 165 (34), 131 (75), 105 (57), 84 (72), 78 (100).

HR-MS: ber. 374.1453 gef. 374.1455 (M^+)

EA:	ber.	C, 73.77	H, 5.92	N, 7.48
	gef.	C, 73.21	H, 6.12	N, 7.36

S-Methyl-*L*-cysteinethylester Hydrochlorid (34a)[59a]

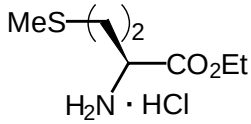


Zu einer Suspension von S-Methyl-*L*-cystein (**26a**) (3.00 g, 22.0 mmol) in wasserfreiem Ethanol (20 ml) wurde unter Argonatmosphäre bei –15 °C innerhalb von 15 min Thionylchlorid (3.2 ml, 44 mmol) getropft. Man ließ auf RT erwärmen, für 2 h unter Rückluß kochen und anschließend für 14 h bei RT rühren. Das Reaktionsgemisch wurde im Rotationsverdampfer eingeengt und der Rückstand aus EtOH-Cyclohexan (1/4) umkristalliert. Die entstandenen Kristalle wurden abgesaugt, mit MTB und Cyclohexan gewaschen und im Ölpumpenvakuum getrocknet. Nach Einengen des Filtrates und Umkristallisation des Rückstandes [EtOH-Cyclohexan (1/4)] konnte eine zweite Produktfraktion isoliert werden. Insgesamt wurden 3.95 g (19.8 mmol, 90%) von **34a** in Form farbloser, nadelförmiger Kristalle erhalten.

$C_6H_{14}ClNO_2S$ M = 199.70 g/mol

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H; CH_3), 2.22 (s, 3 H; SCH_3), 3.26 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 H; SCH_2), 4.30 (q, *J* = 7.5 Hz, 2 H; CH_2), 4.32–4.38 (m, 1 H; NCH), 8.89 (s_{br}, 3 H; NH_3) ppm.

L-Methioninethylester Hydrochlorid (34b)[59b]

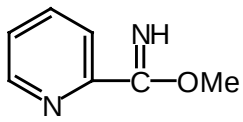


Gemäß der Vorschrift für Verbindung **34b** wurde *L*-Methionin (5.00 g, 33.5 mmol) mit Thionylchlorid (4.4 ml, 60.3 mmol) in EtOH (40 ml) umgesetzt. Nach Umkristallisation aus CH_2Cl_2-Cyclohexan (1/5) erhielt man die Zielverbindung in Form farbloser, nadelförmiger Kristalle (5.94 g, 27.8 mmol, 83%).

$C_7H_{16}ClNO_2S$ M = 213.73 g/mol

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.31 (t, *J* = 6.5 Hz, 3 H; CH_3), 2.14 (s, 3 H; CH_3), 2.28–2.50 (m, 2 H; CH_2), 2.65–2.92 (m, 2 H; SCH_2), 4.20–4.41 (m, 3 H; NCH, OCH_2), 8.89 (s_{br}, 3 H; NH_3) ppm.

Pyridin-2-carboximidsäuremethylester (35d)[62]



Eine Lösung von 2-Cyanopyridin (**35c**) (2.00 g, 19.2 mmol) in wasserfreiem Methanol (17 ml) wurde mit Natriummethylat (104 mg, 1.92 mmol) versetzt. Man ließ für 48 h bei RT rühren und gab dann Eisessig (115 mg, 1.92 mmol) zu. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand destilliert (Kugelrohr, 0.8 mbar, 75 °C). Man erhielt **35d** als farbloses Öl (2.43 g, 17.9 mmol, 93%).

$C_7H_8N_2O$ M = 136.15 g/mol

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.03 (s, 3 H; CH_3), 7.33–7.58 (m, 1 H), 7.66–7.91 (m, 2 H), 8.62–8.88 (m, 1 H) ppm.

Bis[(*R*)-4,5-dihydro-4-(methylsulfanylmethyl)-2-(2-thienyl)oxazol]kupfer(II)tetrafluoroborat (37)

Zu einer Lösung von $Cu(BF_4)_2 \cdot x\,H_2O$ (20% Cu) (32 mg, 0.090 mmol) in wasserfreiem Ethanol (1.5 ml) wurde unter Rühren Verbindung **28a** (40 mg, 0.19 mmol) in wasserfreiem Ethanol (1 ml) gegeben. Die entstandenene dunkelgrüne Lösung wurde über Glaswolle filtriert. Aus dem Filtrat wurde **37** mittels Gasphasendiffusion mit Hexan kristallisiert. Innerhalb von 48 h bildeten sich dunkelgrüne, nadelförmige Kristalle, die isoliert, mit Hexan gewaschen und an der Luft getrocknet wurden (49 mg, 0.070 mmol, 74%). Von einem Einkristall von **37** konnte eine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt werden (siehe Anhang, Kap. 10).

$C_{18}H_{22}B_2CuF_8N_2O_2S_4$ M = 663.80 g/mol

Schmp.: 175 °C (Zersetzung)

IR (KBr): $1/\lambda$ = 3117 (w), 2960 (w), 1617 (s), 1531 (m), 1476 (w), 1427 (m), 1392 (m), 1321 (w), 1266 (m), 1224 (m), 1084 (vs), 1065 (vs), 957 (m), 729 (m) cm^{-1}.

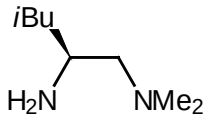
MS (FAB): *m/z* (%) (bezogen auf ^{63}Cu): 489 (33) [M^+ – 2 BF_4], 276 (32) [Cu(**28a**)$^+$], 214 (100) [(**28a**)$^+$].

9.2 Vorschriften zu Kapitel 5.2

Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Auxiliare 29a–p (AV-1)

Eine Lösung der jeweiligen *N*-Boc-geschützten Verbindung **40a–d** bzw. **42e–p** in CH_2Cl_2 (zweifaches Volumen bezüglich **40** bzw. **42**) wurde mit Triflouressigsäure (ca. 2.3 eq) versetzt. Die Mischung wurde für 12–24 h bei RT gerührt. Anschließend wurden alle flüchtigen Anteile im Vakuum entfernt und der Rückstand in H_2O (ca. vierfaches Volumen) aufgenommen. Die Lösung wurde bei 0 °C mit KOH-Lsg. (10 Gew.-%, H_2O) versetzt (pH > 11) und dreimal mit CH_2Cl_2 (jeweils gleiche Volumenmenge wie wäßrige Lösung) extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ und Abdestillieren des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer wurde das erhaltene Rohprodukt durch Kugelrohrdestillation (p = 1 mbar) gereinigt. Die Amine **29** sind hygroskopisch und CO_2-empfindlich und wurden daher unter Stickstoff aufbewahrt.

(*S*)-2-Amino-1-(dimethylamino)-4-methylpentan (29a)



Nach Abspaltung der Schutzgruppe aus **40a** (803 mg, 3.29 mmol) gemäß **AV-1** und anschließender Kugelrohrdestillation (OT: 95 °C) erhielt man **29a** als farbloses Öl (394 mg, 2.73 mmol, 83%).

$C_8H_{20}N_2$ M = 144.26 g/mol

$[\alpha]_D^{20}$ = +37.0 (*c* = 9.60 in $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.89 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H; CH_3), 0.91 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H; CH_3), 1.11–1.24 (m, 2 H; CH_2), 1.69–1.80 (m, 1 H; CH), 2.06 (dd, *J* = 12.0, 3.8 Hz, 1 H; NC*H*H), 2.12–2.19 (m, 1 H; NCH*H*), 2.15 (s_{br}, 2 H; NH_2), 2.22 (s, 6 H; 2 NCH_3), 2.90–2.98 (m, 1 H; NCH) ppm.

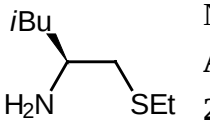
^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 22.01 (CH_3), 23.49 (CH_3), 24.63 (CH), 44.91 (CH_2), 45.81 (2 CH_3), 46.19 (CH), 67.17 (CH_2) ppm.

IR (ATR): 1/λ = 3228 (w_{br}), 2958 (m), 2931 (m), 2871 (m), 2776 (w), 1745 (m), 1684 (s), 1468 (m), 1410 (m), 1387 (w), 1369 (w), 1202 (s), 1177 (s), 1132 (s), 1037 (w) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 144 (3) [M^+], 86 (50) [$M^+ - CH_2NMe_2$], 70 (6), 59 (88), 58 (100).

HR-MS: ber. 144.1626 gef. 144.1619 (M^+)

(*S*)-2-Amino-1-(ethylsulfanyl)-4-methylpentan (29b)



Nach Abspaltung der Schutzgruppe aus **40b** (840 mg, 3.21 mmol) gemäß **AV-1** und anschließender Kugelrohrdestillation (OT: 90 °C) erhielt man **29b** als farbloses Öl (403 mg, 2.50 mmol, 78%).

$C_8H_{19}NS$ M = 161.31 g/mol

$[\alpha]_D^{20}$ = +41 (*c* = 7.9 in $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.90 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H; CH_3), 0.92 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H; CH_3), 1.23–1.29 (m, 2 H; CH_2), 1.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H; CH_3), 1.59 (s, 2 H; NH_2), 1.69–1.80 (m, 1 H; CH), 2.34 (dd, *J* = 13.0, 8.6 Hz, 1 H; SC*H*H), 2.54 (q, *J* = 7.5 Hz, 2 H; SCH_2), 2.68 (dd, *J* = 13.1, 3.9 Hz, 1 H; SCH*H*), 2.90–2.97 (m, 1 H; NCH) ppm.

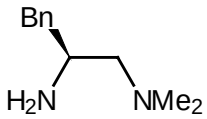
^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.94 (CH_3), 22.06 (CH_3), 23.34 (CH_3), 24.98 (CH), 26.41 (CH_2), 41.04 (CH_2), 46.54 (CH_2), 48.27 (CH) ppm.

IR (ATR): 1/λ = 3285 (w_{br}), 2955 (vs), 2927 (s), 2913 (s), 2869 (m), 1710 (m), 1664 (w), 1467 (m), 1453 (m), 1384 (m), 1366 (m), 1265 (m), 1170 (m), 974 (w), 810 (m) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 161 (1) [M^+], 104 (13) [$M^+ - C_4H_9$], 86 (100) [$M^+ - CH_2SEt$], 75 (7).

HR-MS: ber. 161.1238 gef. 161.1237 (M^+)

(*S*)-2-Amino-1-(dimethylamino)-3-phenylpropan (29c)[69]

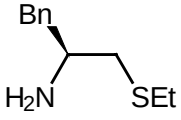


Nach Abspaltung der Schutzgruppe aus **40c** (436 mg, 1.57 mmol) gemäß **AV-1** erhielt man **29c** als farbloses Öl (394 mg, 2.73 mmol, 83%), das ohne weitere Reinigung verwendet werden konnte.

$C_{11}H_{18}N_2$ M = 178.28 g/mol

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.75 (s_{br}, 2 H; NH_2), 2.11–2.35 (m, 2 H; CH_2), 2.24 (s, 6 H; 2 NCH_3), 2.48 (dd, *J* = 13.3, 8.6 Hz, 1 H; NC*H*H), 2.74 (dd, *J* = 13.3, 4.5 Hz, 1 H; NCH*H*), 3.07–3.22 (m, 1 H; NCH), 7.16–7.35 (m, 5 H) ppm.

(*S*)-2-Amino-1-(ethylsulfanyl)-3-phenylpropan (29d)



Nach Abspaltung der Schutzgruppe aus **40d** (450 mg, 1.52 mmol) gemäß **AV-1** erhielt man **29d** als farbloses Öl (294 mg, 1.51 mmol, 99%), das ohne weitere Reinigung verwendet werden konnte.

$C_{11}H_{17}NS$ M = 195.33 g/mol

$[\alpha]_D^{20}$ = +32.0 (*c* = 5.0 in $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.24 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H; CH_3), 1.16 (s_{br}, 2 H; NH_2), 2.44 (dd, *J* = 13.2, 8.3 Hz, 1 H), 2.55 (q, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 2.61 (dd, *J* = 13.3, 8.1 Hz, 1 H), 2.72 (dd, *J* = 13.0, 4.2 Hz), 2.84 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1 H), 3.12–3.19 (m, 1 H; NCH), 7.19–7.24 (m, 3 H), 7.28–7.34 (m, 2 H) ppm.

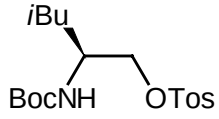
^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.89 (CH_3), 26.45 (CH_2), 39.67 (CH_2), 43.51 (CH_2), 52.03 (CH), 126.40 (CH), 128.51 (2 CH), 129.24 (2 CH), 138.85 (C) ppm.

IR (ATR): 1/λ = 3061 (w), 3026 (m), 2965 (m), 2924 (m), 2870 (w), 1664 (m), 1603 (m), 1495 (m), 1453 (m), 1374 (m), 1265 (m), 1076 (w), 746 (s), 700 (vs) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 196 (3) [M + H^+], 179 (18) [M + H^+ – NH_3], 120 (100) [M^+ – CH_2SEt], 104 (31), 91 (23), 77 (6), 75 (16).

HR-MS: ber. 196.1160 gef. 196.1162 (M + H^+)

(*S*)-4-Toluolsulfonsäure-[2-(*tert.*-butyloxycarbonylamino)-4-methylpentyl]ester (39a)[53]



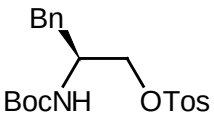
Zu einer Lösung von *L*-Leucinol (1.00 g, 8.53 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) wurde eine Lösung von Boc_2O (1.86 g, 8.53 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) getropft. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurden alle flüchtigen Anteile im Hochvakuum innerhalb von 24 h unter Rühren entfernt. Man erhielt als Rückstand *N*-Boc-Leucinol, das laut ^{1}H-NMR-Spektrum rein war und ohne zusätzliche Reinigung verwendet wurde. Die Umsetzung erfolgte quantitativ. Das erhaltene *N*-Boc-Leucinol (1.85 g, 8.53 mmol) wurde in Pyridin (22 ml) gelöst und bei 0 °C portionsweise mit TosCl (1.95 g, 10.2 mmol) versetzt. Das Gemisch wurde für 1 h bei 0 °C gerührt und für 14 h bei 4 °C stehen gelassen. Nach Zugabe von ges. NaCl-Lösung (30 ml) wurde dreimal mit MTB (je 30 ml) extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$, Abdestillieren des Lösungsmittels und Chromatographie des Rückstandes (SiO_2, CH/MTB = 4/1) erhielt man **39a** als farblosen Feststoff (2.79 g, 7.50 mmol, 88%).

$C_{18}H_{29}NO_5S$ M = 371.50 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 4/1) = 0.18

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.86 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H; CH_3), 0.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H; CH_3), 1.22–1.31 (m, 2 H; CH_2), 1.39 (s, 9 H; *t*Bu), 1.50–1.59 (m, 1 H; CH), 2.44 (s, 3 H; CH_3), 3.77–3.86 (m, 1 H; NCH), 3.93 (dd, *J* = 9.6, 3.3 Hz, 1 H; OC*H*H), 4.06 (dd, *J* = 9.7, 3.2 Hz, 1 H; OCH*H*), 4.47–4.53 (m, 1 H; NH), 7.32–7.38 (m, 2 H), 7.76–7.80 (m, 2 H) ppm.

(*S*)-4-Toluol-sulfonsäure-[2-(*tert.*-butyloxycarbonylamino)-3-phenylpropyl]ester (39b)[53]



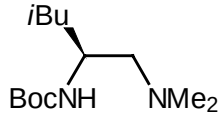
Gemäß der voranstehenden Vorschrift für **39a** wurde *L*-Phenylalaninol (1.80 g, 11.9 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) mit Boc_2O (2.60 g, 11.9 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (8 ml) umgesetzt. Die Umsetzung erfolgt quantitativ. Das rohe *N*-Boc-Phenylalaninol (2.99 g, 11.9 mmol) wurde durch Reaktion mit TosCl (2.95 g, 15.5 mmol) in Pyridin (20 ml) in die Zielverbindung überführt. Nach chromatographischer Reinigung (SiO_2, CH/MTB = 3/1) erhielt man **39b** als farblosen Feststoff (3.90 g, 9.61 mmol, 81%).

$C_{21}H_{27}NO_5S$ M = 405.52 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 3/1) = 0.15

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.38 (s, 9 H; *t*Bu), 2.45 (s, 3 H; CH_3), 2.72–2.91 (m, 2 H; CH_2), 3.83–4.12 (m, 3 H; OCH_2, NCH), 4.60–4.79 (m, 1 H; NH), 7.02–7.11 (m, 1 H), 7.16–7.42 (m, 6 H), 7.73–7.82 (m, 2 H) ppm.

(*S*)-*N*-[1-(Dimethylaminomethyl)-3-methylbutyl]carbaminsäure-*tert.*-butylester (40a)



Bei 0 °C wurde $HNMe_2$ (0.64 ml, 9.4 mmol) zu einer Lösung von **39a** (500 g, 1.35 mmol) in Pyridin (1.5 ml) gegeben. Die Lösung wurde für 16 h bei 23 °C in einem dicht verschlossenen Reaktionsgefäß gerührt. Anschließend wurde KOH-Lsg. (10% in Wasser, 20 ml) zugegeben und dreimal mit CH_2Cl_2 (je 25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographiert (SiO_2, MTB/MeOH = 4/1). Man erhielt **40a** (310 mg, 1.27 mmol, 94%) als farblosen Feststoff.

$C_{13}H_{28}N_2O_2$ M = 244.38 g/mol

R_f (SiO_2, MTB/MeOH = 4/1) = 0.2–0.4

Schmp.: 98–99 °C

$[\alpha]_D^{20}$ = –8.7 (*c* = 3.9 in $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.88 (d, *J* = 6.6 Hz, 6 H; 2 CH_3), 1.27–1.41 (m, 2 H; CH_2), 1.44 (s, 9 H; *t*Bu), 1.64–1.72 (m, 1 H; CH), 2.16–2.34 (m, 2 H; NCH_2), 2.24 (s, 6 H; NCH_3), 3.50–3.93 (m, 1 H; NCH), 4.49 (s_{br}, 1 H; NH) ppm.

^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 22.24 (CH_3), 23.16 (CH_3), 24.73 (CH), 28.39 (3 CH_3), 43.25 (CH_2), 45.77 (2 CH_3), 47.09 (CH), 64.13 (CH_2), 79.00 (C), 155.77 (C=O) ppm.

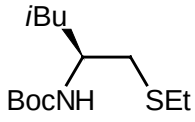
IR (ATR): 1/λ = 3346 (m_{br}), 2977 (m), 2945 (m), 2932 (m), 2899 (m), 2870 (w), 2825 (w), 2777 (w), 1699 (vs), 1528 (s), 1466 (m), 1448 (w), 1433 (m), 1384 (w), 1365 (m), 1332 (w), 1266 (m), 1236 (m), 1174 (s), 1164 (s), 1072 (m), 1001 (m) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 244 (12) [M^+], 171 (49) [M^+ – O*t*Bu] , 130 (6), 105 (5), 101 (5), 86 (21), 84(11), 72 (7), 59 (69), 58 (100), 57 (100).

HR-MS: ber. 244.2151 gef. 244.2149 (M^+)

EA:	ber.	C 63.89	H 11.55	N 11.46
	gef.	C 63.81	H 11.78	N 11.47

(*S*)-*N*-[1-(Ethylsulfanylmethyl)-3-methylbutyl]carbaminsäure-*tert.*-butylester(40b)



Zu einer Lösung von NaSEt (80%, 566 mg, 5.38 mmol) in DMF (6 ml) unter Stickstoffatmosphäre wurde eine Lösung des Tosylates **39a** (1.400 g, 3.769 mmol) in DMF (5 ml) getropft. Nach 16 h Rühren bei RT wurde H_2O (25 ml) zugegeben und dreimal mit MTB (je 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit H_2O und einmal mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, und das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert. Chromatographie des Rückstandes (SiO_2, CH/MTB = 15/1) lieferte **40b** (608 mg, 2.33 mmol, 86%) als farbloses Öl.

$C_{13}H_{27}NO_2S$ M = 261.43 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 15/1) = 0.14

$[\alpha]_D^{20}$ = +23 (*c* = 5.5 in $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.92 (d, *J* = 6.4 Hz, 6 H; 2 CH_3), 1.25 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H; CH_3), 1.30–1.46 (m, 2 H; CH_2), 1.44 (s, 9 H; *t*Bu), 1.58–1.74 (m, 1 H; CH), 2.56 (q, *J* = 7.3 Hz, 2 H; SCH_2), 2.63–2.69 (m, 2 H; SCH_2), 3.61–4.06 (m, 1 H; NCH), 4.52 (s_{br}, 1 H; NH) ppm.

^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.92 (CH_3), 22.12 (CH_3), 23.10 (CH_3), 24.91 (CH), 26.92 (CH_2), 28.41 (3 CH_3), 37.67 (CH_2), 43.15 (CH_2), 48.20 (CH), 79.14 (C), 155.41 (C=O) ppm.

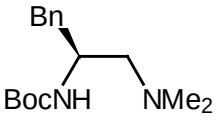
IR (ATR): 1/λ = 3349 (m_{br}), 2959 (s), 2930 (m), 2870 (w), 1696 (vs), 1503 (m), 1470 (w), 1454 (w), 1391 (m), 1366 (s), 1266 (m), 1254 (m), 1170 (vs), 1011 (w) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 261 (3) [M^+], 186 (18) [M^+ – CH_2SEt], 144 (8) [M^+ – $CH_2SCH_2CH_3$ – C_3H_6], 130 (42), 101 (8), 86 (63), 75 (13), 57 (100).

HR-MS: ber. 261.1763 gef. 261.1765 (M^+)

EA:	ber.	C 59.73	H 10.41	N 5.36
	gef.	C 59.75	H 10.57	N 5.50

(*S*)-*N*-[1-Benzyl-2-(dimethylamino)ethyl]carbaminsäure-*tert.*-butylester (40c)



Gemäß der Vorschrift für Verbindung **40a** wurde das Tosylat **39b** (500 mg, 1.23 mmol) mit $HNMe_2$ (0.59 ml, 8.63 mmol) in Pyridin (2 ml) umgesetzt. Nach Chromatographie (SiO_2, MTB/MeOH = 8/1) erhielt man **40c** (283 mg, 1.02 mmol, 82%) als farblosen Feststoff.

$C_{16}H_{26}N_2O_2$ M = 278.39 g/mol

R_f (SiO_2, MTB/MeOH = 8/1) = 0.10–0.25

Schmp.: 68–70 °C

$[\alpha]_D^{20}$ = +33 (*c* = 4.7 in $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.42 (s, 9 H; *t*Bu), 2.15 (dd, *J* = 13.9, 7.6 Hz, 1 H; C*H*H), 2.21 (s, 6 H; 2 NCH_3), 2.23–2.30 (m, 1 H; CH*H*), 2.82 (dd, *J* = 13.5, 6.5 Hz, 1 H; NC*H*H), 2.87–2.97 (m, 1 H; NCH*H*), 3.56–4.02 (m, 1 H; NCH), 4.70 (s_{br}, 1 H; NH), 7.16–7.24 (m, 3 H), 7.25–7.32 (m, 2 H) ppm.

^{13}C{^{1}H}-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 28.38 (3 CH_3), 38.96 (CH_2), 45.50 (2 CH_3), 49.43 (CH), 61.79 (CH_2), 79.14 (C), 126.23 (CH), 128.24 (2 CH), 129.67 (2 CH), 137.93 (C), 155.71 (C=O)

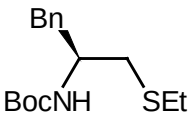
IR (ATR): 1/λ = 3355 (w_{br}), 3027 (w), 2975 (m), 2940 (m), 2822 (w), 2771 (w), 1709 (s), 1496 (m), 1455 (m), 1390 (m), 1365 (m), 1248 (m), 1172 (s), 1051 (m), 1031 (m), 1021 (m), 701 (m) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 278 (5) [M^+], 205 (11) [M^+ – O*t*Bu], 161 (5), 120 (5), 91 (11), 58 (100).

HR-MS: ber. 278.1994 gef. 278.1989 (M^+)

EA:	ber.	C 69.03	H 9.41	N 10.06
	gef.	C 68.53	H 9.44	N 10.20

(*S*)-*N*-[1-(Ethylsulfanylmethyl)-2-phenylethyl]carbaminsäure-*tert.*-butylester (40d)



Gemäß der Vorschrift für Verbindung **40b** wurde das Tosylat **39b** (1.70 g, 4.19 mmol) mit NaSEt (80%, 1.102 g, 10.48 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2, CH/MTB = 6/1) erhielt man **40d** (1.130 g, 3.825 mmol, 91%) als farblosen Feststoff.

$C_{16}H_{25}NO_2S$ M = 295.45 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 6/1) = 0.31

Schmp.: 58 °C

$[\alpha]_D^{20}$ = +4.9 (*c* = 4.3 in $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.24 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H; CH_3), 1.41 (s, 9 H; *t*Bu), 2.56 (q, *J* = 7.5 Hz, 2 H; CH_2), 2.59–2.63 (m, 2 H; CH_2), 2.84–2.91 (m, 2 H; CH_2), 3.73–4.21 (m, 1 H; NCH), 4.69 (s_{br}, 1 H; NH), 7.18–7.25 (m, 3 H), 7.27–7.33 (m, 2 H) ppm.

^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.86 (CH_3), 26.74 (CH_2), 28.35 (3 CH_3), 35.56 (CH_2), 39.51 (CH_2), 51.09 (CH), 79.40 (C), 126.48 (CH), 128.45 (2 CH), 129.41 (2 CH), 137.69 (C), 155.23 (C=O) ppm.

IR (ATR): 1/λ = 3346 (w_{br}), 3027 (w), 3003 (w), 2975 (m), 2928 (m), 1713 (s), 1701 (s), 1496 (s), 1454 (m), 1391 (m), 1366 (m), 1249 (m), 1169 (s), 1044 (w), 1018 (w), 700 (m) cm^{-1}.

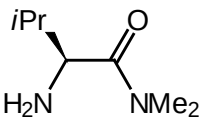
MS (EI): *m/z* (%) = 295 (2) [M^+], 220 (16) [$M^+ - CH_2SEt$], 204 (22) [$M^+ - C_7H_9$], 178 (16), 164 (31), 148 (13), 120 (70), 117 (18), 104 (30), 91 (29), 75 (15), 57 (100).

HR-MS: ber. 295.1506 gef. 295.1606 (M^+)

EA:	ber.	C 65.05	H 8.53	N 4.74
	ber.	C 65.07	H 8.47	N 4.86

9.3 Vorschriften zu Kapitel 5.3

L-Valindimethylamid (29e)[72a]



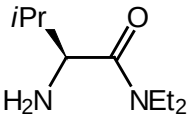
Nach Abspaltung der Schutzgruppe aus **42e** (8.200 g, 33.56 mmol) gemäß **AV-1** und anschließender Kugelrohrdestillation (OT: 100 °C) erhielt man **29e** als farbloses Öl (3.122 g, 21.65 mmol, 65%).

$C_7H_{16}N_2O$ M = 144.12 g/mol

$[\alpha]_D^{20}$ = +65.8 (*c* = 12.3 in $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H; CH_3), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H; CH_3), 1.65 (s, 2 H; NH_2), 1.76–1.94 (m, 1 H; CH), 2.96 (s, 3 H; NCH_3), 3.03 (s, 3 H; NCH_3), 3.49 (d, *J* = 5.4 Hz, 1 H; NCH) ppm.

_L_-Valindiethylamid (29f)[72b]



Nach Abspaltung der Schutzgruppe aus **42f** (10.02 g, 36.79 mmol) gemäß **AV-1** und anschließender Kugelrohrdestillation (OT: 115 °C) erhielt man **29f** als farbloses Öl (5.265 g, 30.56 mmol, 83%).

$C_9H_{20}N_2O$ M = 172.27 g/mol

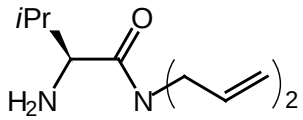
$[\alpha]_D^{20}$ = +57.1 (*c* = 10.3 in MeOH)

Lit [72b]: $[\alpha]_D^{20}$ = +53.5 (*c* = 10 in MeOH)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.93 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H; CH_3), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H; CH_3), 1.11 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H; CH_3), 1.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H; CH_3), 1.62 (s, 2 H; NH_2), 1.79–1.88 (m, 1 H; CH), 3.12–3.28 (m, 2 H), 3.34 (d, *J* = 6.1 Hz, 1 H), 3.37–3.46 (m, 1 H), 3.55–3.64 (m, 1 H) ppm.

^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 13.02 (CH_3), 14.74 (CH_3), 17.20 (CH_3), 20.06 (CH_3), 32.50 (CH), 40.34 (CH_2), 41.63 (CH_2), 56.55 (CH), 180.01 (C=O) ppm.

_L_-Valindiallylamid (29g)



Nach Abspaltung der Schutzgruppe aus **42g** (6.000 g, 20.24 mmol) gemäß **AV-1** und anschließender Kugelrohrdestillation (OT: 125 °C) erhielt man **29g** als farbloses Öl (2.786 g, 14.05 mmol, 70 %).

$C_{11}H_{20}N_2O$ M = 196.29 g/mol

$[\alpha]_D^{20}$ = +7.0 (*c* = 5.7 in $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H; CH_3), 0.95 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H; CH_3), 1.77 (s_{br}, 2 H; NH_2), 1.76–1.96 (m, 1 H; CH), 3.34 (d, *J* = 5.9 Hz, 1 H), 3.68–4.07 (m, 3 H), 4.18–4.32 (m, 1 H), 5.15–5.26 (m, 4 H), 5.66–5.89 (m, 2 H) ppm.

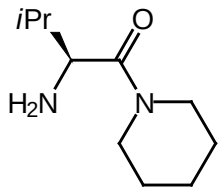
^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 16.97 (CH_3), 20.15 (CH_3), 32.23 (CH), 47.96 (CH_2), 48.81 (CH_2), 56.67 (CH), 116.89 (CH_2), 117.27 (CH_2), 133.16 (2 CH), 175.39 (C=O) ppm.

IR (ATR): 1/λ = 2959 (m), 2931 (w), 2871 (w), 1641 (s), 1468 (m), 1442 (m), 1416 (m), 1363 (w), 1283 (w), 1225 (m), 1193 (m), 1128 (w), 994 (m), 923 (m) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 197 (23) [M + H^+], 98 (18) [M^+ + – NH_2 – 2 C_3H_5], 72 (100) [M^+ – 2 C_3H_5 – NCO], 55 (14).

HR-MS: ber. 197.1654 gef. 197.1651 (M + H^+)

***L*-Valinpiperidid (29h)**[72c]



Nach Abspaltung der Schutzgruppe aus **42h** (3.400 g, 11.95 mmol) gemäß **AV-1** und anschließender Kugelrohrdestillation (OT: 140 °C) erhielt man **29h** als farbloses Öl (1.988 g, 10.79 mmol, 90%).

$C_{10}H_{20}N_2O$ M = 184.28 g/mol

$[\alpha]_D^{20}$ = +61.4 (*c* = 9.35 in $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.88 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H; CH_3), 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H; CH_3), 1.48–1.72 (m, 6 H; 3 CH_2), 1.68 (s, 2 H; NH_2), 1.73–1.91 (m, 1 H; CH), 3.36–3.45 (m, 2 H; NCH_2), 3.51 (d, *J* = 4.9 Hz, 1 H; NCH), 3.52–3.62 (m, 2 H; NCH_2) ppm.

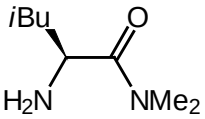
^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 16.49 (CH_3), 20.15 (CH_3), 24.59 (CH_2), 25.66 (CH_2), 26.55 (CH_2), 31.90 (CH), 43.11 (CH_2), 46.42 (CH_2), 55.96 (CH), 173.30 (C=O) ppm.

IR (ATR): 1/λ = 2935 (s), 2856 (m), 1636 (vs), 1443 (s), 1366 (w), 1279 (w), 1247 (m), 1230 (m), 1133 (m), 1124 (m), 1015 (w) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 184 (1) [M^+], 141 (11) [M^+ – C_3H_7], 84 (14), 72 (100).

HR-MS: ber. 184.1576 gef. 184.1574 (M^+)

L-Leucindimethylamid (29i)[70a]



Nach Abspaltung der Schutzgruppe aus **42i** (3.250 g, 12.63 mmol) gemäß **AV-1** und anschließender Kugelrohrdestillation (OT: 110 °C) erhielt man **29i** als farbloses Öl (1.759 g, 11.12 mmol, 88%).

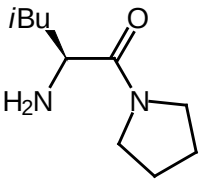
$C_8H_{18}N_2O$ M = 158.24 g/mol

$[\alpha]_D^{20}$ = +5.37 (*c* = 17.0 in $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.93 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H; CH_3), 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H; CH_3), 1.29–1.39 (m, 2 H; CH_2), 1.62 (s, 2 H; NH_2), 1.75–1.93 (m, 1 H; CH), 2.96 (s, 3 H; NCH_3), 3.02 (s, 3 H; NCH_3), 3.68–3.76 (m, 1 H; NCH) ppm.

^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.44 (CH_3), 23.57 (CH_3), 24.64 (CH), 35.82 (CH_3), 36.63 (CH_3), 44.43 (CH_2), 49.39 (CH), 176.03 (C=O) ppm.

L-Leucinpyrrolidid (29j)[72d]



Nach Abspaltung der Schutzgruppe aus **42j** (3.700 g, 13.01 mmol) gemäß **AV-1** und anschließender Kugelrohrdestillation (OT: 145 °C) erhielt man **29j** als farbloses Öl (2.371 g, 12.87 mmol, 99%).

$C_{10}H_{20}N_2O$ M = 184.28 g/mol

$[\alpha]_D^{20}$ = –12 (*c* = 4.4 in $CHCl_3$)

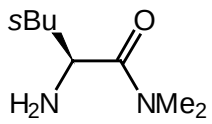
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 6 H; 2 CH_3), 1.29–1.43 (m, 2 H; CH_2), 1.74 (s_{br}, 2 H; NH_2), 1.78–1.88 (m, 3 H), 1.91–1.99 (m, 2 H), 3.33–3.45 (m, 2 H), 3.46–3.55 (m, 3 H) ppm.

^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.43 (CH_3), 23.45 (CH_3), 23.94 (CH_2), 24.51 (CH), 25.99 (CH_2), 44.30 (CH_2), 45.81 (2 CH_2), 51.21 (CH), 174.35 (C=O) ppm.

IR (ATR): 1/λ = 2953 (m), 2869 (m), 1639 (s), 1438 (m), 1366 (m), 1227 (w), 1192 (w), 1168 (w) cm^{-1}.
MS (EI): *m/z* (%) = 184 (2) [M^+], 127 (10) [$M^+ - C_4H_9$], 98 (6), 86 (100), 70 (33).

HR-MS: ber. 184.1576 gef. 184.1577 (M^+)

***L*-Isoleucindimethylamid (29k)**[70d]



Nach Abspaltung der Schutzgruppe aus **42k** (3.300 g, 12.77 mmol) gemäß **AV-1** und anschließender Kugelrohrdestillation (OT: 120 °C) erhielt man **29k** als farbloses Öl (1.509 g, 9.536 mmol, 75%).

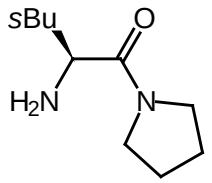
$C_8H_{18}N_2O$ M = 158.24 g/mol

$[\alpha]_D^{20}$ = +63 (*c* = 5.6 in $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H; CH_3), 0.92 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H; CH_3), 1.03–1.22 (m, 1 H), 1.48–1.69 (m, 2 H), 1.60 (s_{br}, 2 H; NH_2), 2.97 (s, 3 H; NCH_3), 3.03 (s, 3 H; NCH_3), 3.52 (d, *J* = 5.7 Hz, 1 H; NCH) ppm.

^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 11.43 (CH_3), 16.15 (CH_3), 23.56 (CH_2), 35.73 (CH_3), 37.13 (CH_3), 38.92 (CH), 55.66 (CH), 175.30 (C=O) ppm.

***L*-Isoleucinpyrrolidid (29l)**[72e]



Nach Abspaltung der Schutzgruppe aus **42l** (4.340 g, 15.26 mmol) gemäß **AV-1** und anschließender Kugelrohrdestillation (OT: 135 °C) erhielt man **29l** als farbloses Öl (2.213 g, 12.01 mmol, 79%).

$C_{10}H_{20}N_2O$ M = 184.28 g/mol

$[\alpha]_D^{20}$ = +22.4 (*c* = 5.45 in $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.89 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H; CH_3), 0.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H; CH_3), 1.08–1.20 (m, 1 H), 1.57–1.70 (m, 2 H), 1.79 (s_{br}, 2 H; NH_2), 1.81–1.90 (m, 2 H; CH_2), 1.90–1.98 (m, 2 H; CH_2), 3.32 (d, *J* = 6.4 Hz, 1 H; NCH), 3.39–3.56 (m, 4 H; 2 NCH_2) ppm.

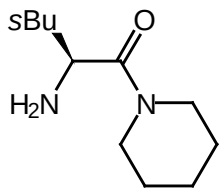
$^{13}C\{^1H\}$-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 11.32 (CH_3), 16.05 (CH_3), 23.86 (CH_2), 24.13 (CH_2), 26.12 (CH_2), 38.88 (CH), 45.80 (CH_2), 46.44 (CH_2), 57.87 (CH), 173.73 (C=O) ppm.

IR (ATR): 1/λ = 2962 (s), 2934 (m), 2874 (s), 1635 (vs), 1437 (s), 1377 (m), 1366 (m), 1341 (m), 1227 (w), 1191 (w), 1169 (w) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 184 (3) [M^+], 127 (18) [$M^+ - C_4H_9$], 86 (100), 70 (6).

HR-MS: ber. 184.1576 gef. 184.1574 (M^+)

L-Isoleucinpiperidid (29m)[70d]



Nach Abspaltung der Schutzgruppe aus **42m** (7.150 g, 23.96 mmol) gemäß **AV-1** und anschließender Kugelrohrdestillation (OT: 175 °C) erhielt man **29m** als farbloses Öl (2.861 g, 14.43 mmol, 60%).

$C_{11}H_{22}N_2O$ M = 198.31 g/mol

$[\alpha]_D^{20}$ = +49.1 (*c* = 8.35 in $CHCl_3$)

^1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H; CH_3), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H; CH_3), 1.06–1.19 (m, 1 H), 1.48–1.69 (m, 8 H), 2.09 (s_{br}, 2 H), 3.38–3.44 (m, 2 H), 3.52–3.65 (m, 3 H) ppm.

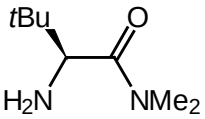
$^{13}C\{^1H\}$-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 11.66 (CH_3), 16.42 (CH_3), 23.32 (CH_2), 24.57 (CH_2), 25.64 (CH_2), 26.56 (CH_2), 38.74 (CH), 43.17 (CH_2), 46.52 (CH_2), 55.50 (CH), 173.13 (C=O) ppm.

IR (ATR): 1/λ = 2959 (s), 2934 (s), 2873 (m), 2856 (m), 1636 (vs), 1443 (s), 1379 (w), 1369 (w), 1256 (m), 1222 (m), 1134 (w), 1123 (w), 1014 (w) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 199 (18) [M + H^+], 86 (100) [M + H^+ – *c*($C_5H_{10}N$) – CO], 84 (5), 69 (11).

HR-MS: ber. 199.1810 gef. 199.1811 (M + H^+)

***L-tert.*-Leucindimethylamid (29n)**



Nach Abspaltung der Schutzgruppe aus **42n** (4.450 g, 17.22 mmol) gemäß **AV-1** und anschließender Kugelrohrdestillation (OT: 120 °C) erhielt man **29n** als farblosen Feststoff (2.611 g, 16.50 mmol, 96%).

$C_8H_{18}N_2O$ M = 158.24 g/mol

Schmp.: 34–35 °C

$[\alpha]_D^{20}$ = +107 (*c* = 6.4 in $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.95 (s, 9 H; *t*Bu), 1.55 (s, 2 H; NH_2), 2.94 (s, 3 H; NCH_3), 3.06 (s, 3 H; NCH_3), 3.51 (s, 1 H; NCH) ppm.

^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 26.26 (3 CH_3), 35.32 (C), 35.55 (CH_3), 38.04 (CH_3), 57.63 (CH), 174.62 (C=O) ppm.

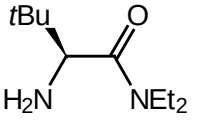
IR (ATR): 1/λ = 2953 (m), 2908 (m), 2869 (w), 1636 (s), 1480 (m), 1469 (m), 1398 (m), 1360 (m), 1256 (w), 1137 (m) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 159 (63) [M + H^+], 86 (100) [M^+ – $CONMe_2$], 72 (18).

HR-MS: ber. 158.1419 gef. 158.1420 (M^+)

EA:	ber.	C 60.72	H 11.47	N 17.70
	ber.	C 60.64	H 11.69	N 17.46

***L-tert.*-Leucindiethylamid (29o)**



Nach Abspaltung der Schutzgruppe aus **42o** (4.950 g, 17.28 mmol) gemäß **AV-1** und anschließender Kugelrohrdestillation (OT: 120 °C) erhielt man **29o** als farbloses Öl (2.730 g, 14.65 mmol, 85%).

$C_{10}H_{22}N_2O$ M = 186.30 g/mol

$[\alpha]_D^{20}$ = +89.9 (*c* = 5.75 in $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.98 (s, 9 H; *t*Bu), 1.12 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H; CH_3), 1.18 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H; CH_3), 1.54 (s_{br}, 2 H; NH_2), 2.98–3.29 (m, 2 H; NCH_2), 3.38 (s, 1 H; NCH), 3.49–3.80 (m, 2 H; NCH_2) ppm.

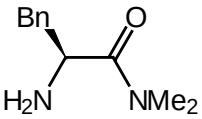
^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 12.99 (CH_3), 14.73 (CH_3), 26.41 (3 CH_3), 35.13 (C), 40.35 (CH_2), 42.39 (CH_2), 57.75 (CH), 173.80 (C=O) ppm.

IR (ATR): 1/λ = 2955 (s), 2907 (m), 2871 (m), 1633 (vs), 1481 (m), 1462 (m), 1432 (m), 1380 (m), 1359 (m), 1268 (m), 1219 (m), 1135 (m), 1097 (m) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 187 (3) [M + H^+], 129 (13) [M^+ – C_4H_9], 101 (14) [M + H^+ – C_4H_9 – C_2H_5], 86 (100) [M^+ – $CONEt_2$], 74 (26), 72 (43), 69 (36), 56 (16).

HR-MS: ber. 187.1810 ber. 187.1814 (MH^+)

L-Phenylalanindimethylamid (29p)[72f]



Nach Abspaltung der Schutzgruppe aus **42p** (2.100 g, 7.182 mmol) gemäß **AV-1** und anschließender Kugelrohrdestillation (OT: 180 °C) erhielt man **29p** als farbloses Öl (834 mg, 4.34 mmol, 60%).

$C_{11}H_{16}N_2O$ M = 192.26 g/mol

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.80 (s, 2 H; NH_2), 2.73 (s, 3 H; NCH_3), 2.77 (dd, *J* = 13.2, 7.4 Hz, 1 H; NC*H*H), 2.91 (s, 3 H; NCH_3), 2.94 (dd, *J* = 13.2, 6.8 Hz, 1 H; NCH*H*), 3.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H; NCH), 7.15–7.34 (m, 5 H) ppm.

^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 35.68 (CH_3), 36.60 (CH_3), 42.77 (CH_2), 52.80 (CH), 126.73 (CH), 128.47 (2 CH), 129.26 (2 CH), 137.74 (C), 174.50 (C=O) ppm.

Allgemeine Vorschrift zur Synthese der *N*-Boc-geschützten α-Aminosäuren 41a–e (AV-2)

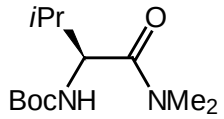
Zu einer Mischung aus α-Aminosäure **30a–e** (1 eq) und Na_2CO_3 (1 eq) in H_2O (ca. 1.5 mol/l) wurde eine Lösung von Boc_2O (1 eq) in MeOH (ca. 1.5 mol/l) getropft. Man ließ 6–12 h bei RT rühren. Anschließend wurde das H_2O-MeOH-Gemisch im Rotationsverdampfer abdestilliert. Der feste Rückstand wurde in ges. wäßriger Zitronensäurelösung aufgenommen

und die resultierende Lösung dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhielt man die jeweiligen *N*-Boc-geschützten Aminosäuren **41a**–**e** in den jeweils angegebenen Ausbeuten als ^{1}H- und ^{13}C-NMR-spektroskopisch reine Substanzen, die ohne weitere Reinigung verwendet werden konnten (Ausbeuten siehe Kap. 5.3, Schema 22).

Allgemeine Vorschrift zur Synthese der *N*-Boc-geschützten α-Aminosäureamide 42e–p (AV-3)

Die *N*-Boc-geschützten α-Aminosäuren **41a**–**e** (1 eq) wurden in CH_2Cl_2 (ca. 0.4–0.7 mol/l) vorgelegt und bei 0 °C portionsweise mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC, 1.1–1.2 eq) versetzt. Anschließend wurde eine Lösung der entsprechenden Aminkomponente (1.3–1.5 eq) in CH_2Cl_2 (ca. 6 mol/l) innerhalb von ca. 5 min zugetropft. Man ließ für 14 h bei RT rühren. Die resultierende Suspension wurde über eine Säule mit Kieselgel (3–4 cm) filtriert. Das Rohprodukt wurde vollständig mit MTB eluiert (DC-Kontrolle). Nach Einengen des Filtrates und Chromatographie des Rückstandes (SiO_2, CH/MTB) erhielt man die jeweiligen *N*-Boc-geschützten α-Aminosäureamide **42e–p**.

***N*-Boc-*L*-valindimethylamid (42e)**[70a]



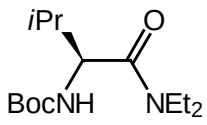
Gemäß **AV-3** erhielt man durch Umsetzung von *N*-Boc-*L*-valin (**41a**) (8.960 g, 41.24 mmol) und DCC (9.785 g, 47.43 mmol) in CH_2Cl_2 (45 ml) mit $HNMe_2$ (5.6 ml, 82 mmol) in CH_2Cl_2 (15 ml) nach Chromatographie (SiO_2, CH/MTB = 1/1) **42e** (8.338 g, 34.13 mmol, 83%) als farbloses Harz.

$C_{12}H_{24}N_2O_3$ M = 244.33 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 1/1) = 0.21

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H; CH_3), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H; CH_3), 1.43 (s, 9 H; *t*Bu), 1.84–2.02 (m, 1 H; CH), 2.96 (s, 3 H; NCH_3), 3.09 (s, 3 H; NCH_3), 4.47 (dd, *J* = 9.2, 5.8 Hz, 1 H; NCH), 5.30 (d_{br}, *J* = 9.2 Hz, 1 H; NH) ppm.

_N_-Boc-_L_-valindiethylamid (42f)



Gemäß **AV-3** erhielt man durch Umsetzung von *N*-Boc-*L*-valin (**41a**) (13.00 g, 59.84 mmol) und DCC (14.20 g, 68.82 mmol) in CH_2Cl_2 (40 ml) mit $HNEt_2$ (6.128 g, 83.78 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) nach Chromatographie (SiO_2, CH/MTB = 2/1) **42f** (10.46 g, 38.40 mmol, 64%) als farbloses Harz.

$C_{14}H_{28}N_2O_3$ M = 272.39 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 2/1) = 0.25

$[\alpha]_D^{20}$ = –6.0 (*c* = 5.3 in $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H; CH_3), 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H; CH_3), 1.11 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H; CH_3), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H; CH_3), 1.42 (s, 9 H; *t*Bu), 1.96–2.06 (m, 1 H; CH), 3.08–3.24 (m, 1 H; NCH), 3.27–3.52 (m, 2 H; CH_2), 3.52–3.70 (m, 1 H; CH_2), 4.36 (dd, *J* = 9.4, 6.6 Hz, 1 H; NCH), 5.25 (d_{br}, *J* = 9.4 Hz, 1 H; NH) ppm.

^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 12.93 (CH_3), 14.57 (CH_3), 17.48 (CH_3), 19.56 (CH_3), 28.32 (3 CH_3), 32.08 (CH), 40.18 (CH_2), 41.98 (CH_2), 54.94 (CH), 79.29 (C), 155.73 (C=O), 171.41 (C=O) ppm.

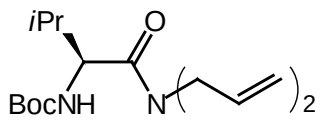
IR (ATR): 1/λ = 3308 (w), 2972 (m), 2934 (m), 2874 (w), 1706 (s), 1637 (vs), 1521 (m), 1496 (m), 1460 (m), 1436 (m), 1365 (m), 1247 (m), 1174 (s) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 272 (4) $[M]^+$, 199 (32) $[M^+ – HNEt_2]$, 172 (61) $[M^+ – CONEt_2]$, 129 (13), 116 (83), 100 (78), 72 (100), 57 (91).

HR-MS: ber. 272.2100 gef. 272.2103 (M^+)

EA:	ber.	C 61.73	H 10.36	N 10.28
	gef.	C 61.54	H 10.02	N 10.29

***N*-Boc-*L*-valindiallylamid (42g)**



Gemäß der **AV-3** erhielt man durch Umsetzung von *N*-Boc-*L*-valin (**41a**) (4.400 g, 20.25 mmol) und DCC (4.806 g, 23.29 mmol) in CH_2Cl_2 (20 ml) mit Diallylamin (2.361 g, 24.30 mmol) in CH_2Cl_2 (5 ml) nach Chromatographie (SiO_2, CH/MTB = 4/1), **42g** (5.582 g, 18.83 mmol, 93%) als farbloses Harz.

$C_{16}H_{28}N_2O_3$ M = 296.41 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 4/1) = 0.21

$[\alpha]_D^{20}$ = –3.21 (*c* = 13.4 in $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.90 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H; CH_3), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H; CH_3), 1.42 (s, 9 H; *t*Bu), 1.92–2.01 (m, 1 H; CH), 3.87 (dd, *J* = 15.2, 5.9 Hz, 1 H; C*H*H), 3.95 (dd, *J* = 16.7, 4.8 Hz, 1 H; CH*H*), 3.99 (dd, *J* = 14.5, 5.7 Hz, 1 H; C*H*H), 4.09 (dd, *J* = 15.3, 5.5 Hz, 1 H; CH*H*), 4.39 (dd, *J* = 9.4, 6.3 Hz, 1 H; NCH), 5.09–5.24 (m, 5 H), 5.68–5.84 (m, 2 H) ppm.

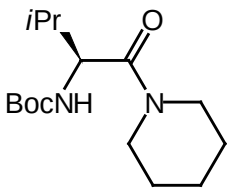
^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 17.10 (CH_3), 19.53 (CH_3), 28.09 (3 CH_3), 31.47 (CH), 47.37 (CH_2), 49.56 (CH_2), 54.94 (CH), 79.06 (C), 117.12 (CH_2), 117.40 (CH_2), 132.57 (CH), 132.68 (CH), 155.48 (C=O), 171.99 (C=O) ppm.

IR (ATR): 1/λ = 3301 (m_{br}), 2975 (m), 2932 (m), 1707 (s), 1638 (s), 1521 (m), 1499 (m), 1471 (m), 1452 (m), 1416 (m), 1391 (m), 1366 (m), 1245 (m), 1220 (m), 1172 (s) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 296 (16) [M^+], 240 (8) [$M^+ - C_4H_8$], 223 (74) [M^+ – O*t*Bu], 197 (6), 180 (6), 172 (81), 153 (12), 124 (55), 116 (100), 96 (25), 81 (12), 72 (73), 57 (98).

HR-MS: ber. 296.2100 gef. 296.2103 (M^+)

***N*-Boc-*L*-valinpiperidid (42h)**



Gemäß der **AV-3** erhielt man durch Umsetzung von *N*-Boc-*L*-valin (**41a**) (4.250 g, 19.56 mmol) und DCC (4.238 g, 20.54 mmol) in CH_2Cl_2 (30 ml) mit Piperidin (1.832 g, 21.52 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) nach Chromatographie (SiO_2, CH/MTB = 4/1) **42h** (3.446 g, 12.12 mmol, 62%) als farblosen Feststoff.

$C_{15}H_{28}N_2O_3$ M = 284.40 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 4/1) = 0.26

Schmp.: 49 °C

$[\alpha]_D^{20}$ = +32 (*c* = 3.3 in $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H; CH_3), 0.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H; CH_3), 1.42 (s, 9 H; *t*Bu), 1.49–1.73 (m, 6 H), 1.80–1.99 (m, 1 H), 3.40–3.50 (m, 2 H; NCH_2), 3.50–3.61 (m, 2 H; NCH_2), 4.47 (dd, *J* = 9.1, 5.3 Hz, 1 H; NCH), 5.39 (d_{br}, *J* = 9.2 Hz, 1 H; NH) ppm.

^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 16.97 (CH_3), 19.68 (CH_3), 24.47 (CH_2), 25.59 (CH_2), 26.48 (CH_2), 28.32 (3 CH_3), 31.57 (CH), 43.09 (CH_2), 46.78 (CH_2), 54.61 (CH), 79.21 (C), 155.88 (C=O), 170.23 (C=O) ppm.

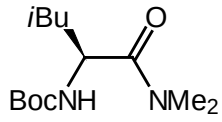
IR (ATR): 1/λ = 3300 (w_{br}), 2966 (m), 2936 (m), 2870 (w), 1707 (s), 1638 (vs), 1521 (m), 1496 (m), 1443 (s), 1391 (m), 1366 (m), 1247 (m), 1225 (m), 1172 (s) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 284 (4) [M^+], 228 (12) [$M^+ - C_4H_8$], 211 (23) [M^+ – O*t*Bu], 186 (14) [$M^+ - C_4H_8 - C_3H_6$], 172 (17) [$M^+ - c(C_5H_{10}N) - CO$], 167 (6), 141 (5), 130 (56), 127 (8), 116 (38), 112 (20), 98 (31), 86 (64), 72 (53), 69 (36), 57 (100).

HR-MS: ber. 284.2100 gef. 284.2098 (M^+)

EA:	ber.	C 63.35	H 9.92	N 9.85
	gef.	C 63.23	H 9.74	N 9.85

_N_-Boc-_L_-leucindimethylamid (42i)[70a]



Gemäß der **AV-3** erhielt man durch Umsetzung von *N*-Boc-*L*-leucin (**41b**) (4.470 g, 20.25 mmol) und DCC (4.894 g, 23.72 mmol) in CH_2Cl_2 (20 ml) mit $HNMe_2$ (3.6 ml, 55 mmol) in CH_2Cl_2 (8 ml) nach Chromatographie (SiO_2, CH/MTB = 1/1) **42i** (3.434 g, 13.34 mmol, 65%) als farblosen Feststoff.

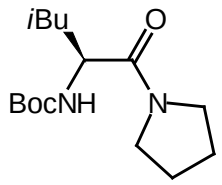
$C_{13}H_{26}N_2O_3$ M = 258.36 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 1/1) = 0.20

Schmp.: 50–51 °C

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.92 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H; CH_3), 0.99 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H; CH_3), 1.42 (s, 9 H; *t*Bu), 1.32–1.51 (m, 2 H; CH_2), 1.61–1.80 (m, 1 H; CH), 2.95 (s, 3 H; NCH_3), 3.07 (s, 3 H; NCH_3), 4.58–4.72 (m, 1 H; NCH), 5.26 (d_{br}, *J* = 9.0 Hz, 1 H; NH) ppm.

_N_-Boc-_L_-leucinpyrrolidid (42j)



Gemäß der **AV-3** erhielt man durch Umsetzung von *N*-Boc-*L*-leucin (**41b**) (5.250 g, 22.70 mmol) und DCC (5.152 g, 24.97 mmol) in CH_2Cl_2 (30 ml) mit Pyrrolidin (1.937 g, 27.24 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) nach Chromatographie (SiO_2, CH/MTB = 2/1) **42j** (3.914 g, 13.76 mmol, 61%) als farblosen Feststoff.

$C_{15}H_{28}N_2O_3$ M = 284.40 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 2/1) = 0.10

Schmp.: 59 °C

$[\alpha]_D^{20}$ = –6.9 (*c* = 10.1 in $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.92 (d, *J* = 6.5, 3 H; CH_3), 0.98 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H; CH_3), 1.29–1.54 (m, 2 H); 1.42 (s, 9 H; *t*Bu), 1.62–2.02 (m, 5 H), 3.32–3.56 (m, 3 H), 3.56–3.74 (m, 1 H), 4.38–4.52 (m, 1 H; NCH), 5.23 (d_{br}, *J* = 8.9 Hz, 1 H; NH) ppm.

$^{13}C\{^1H\}$-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.83 (CH_3), 23.44 (CH_3), 24.15 (CH_2), 24.60 (CH), 26.04 (CH_2), 28.35 (3 CH_3), 42.59 (CH_2), 45.89 (CH_2), 46.24 (CH_2), 50.40 (CH), 79.35 (C), 155.63 (C=O), 171.41 (C=O) ppm.

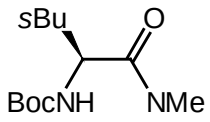
IR (ATR): $1/\lambda$ = 3293 (w_{br}), 2956 (m), 2932 (m), 2871 (w), 1708 (s), 1641 (vs), 1523 (m), 1501 (m), 1433 (m), 1390 (w), 1366 (m), 1341 (w), 1250 (m), 1228 (w), 1168 (s) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 284 (2) [M^+], 228 (5) [$M^+ - C_4H_8$], 211 (16) [M^+ – O*t*Bu], 186 (15) [M^+ – *c*(C_4H_8N) – CO], 172 (5), 130 (70), 98 (55), 86 (95), 70 (25), 57 (100).

HR-MS: ber. 284.2100 gef. 284.2102 (M^+)

EA:	ber.	C 63.35	H 9.92	N 9.85
	gef.	C 63.14	H 9.62	N 9.80

***N*-Boc-*L*-isoleucindimethylamid (42k)**[70d]



Gemäß der **AV-3** erhielt man durch Umsetzung von *N*-Boc-*L*-isoleucin (**41c**) (5.200 g, 22.48 mmol) und DCC (5.335 g, 25.85 mmol) in CH_2Cl_2 (25 ml) mit $HNMe_2$ (3.4 ml, 49 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) nach Chromatographie (SiO_2, CH/MTB = 1/1) **42k** (5.149 g, 19.30 mmol, 87%) als farbloses Harz.

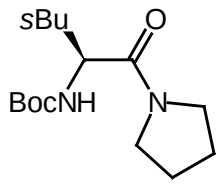
$C_{13}H_{26}N_2O_3$ M = 258.36 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 1/1) = 0.20

$[\alpha]_D^{20}$ = +17.4 (*c* = 5.05 in $CHCl_3$)

^1H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.87 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H; CH_3), 0.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H; CH_3), 0.99–1.18 (m, 1 H), 1.41 (s, 9 H; *t*Bu), 1.46–1.76 (m, 2 H), 2.96 (s, 3 H; NCH_3), 3.09 (s, 3 H; NCH_3), 4.47 (dd, *J* = 9.3, 6.5 Hz, 1 H; NCH), 5.25 (d_{br}, *J* = 9.5 Hz, 1 H; NH) ppm.

_N_-Boc-_L_-isoleucinpyrrolidid (42l)



Gemäß der **AV-3** erhielt man durch Umsetzung von *N*-Boc-*L*-isoleucin (**41c**) (5.220 g, 22.57 mmol) und DCC (5.122 g, 24.83 mmol) in CH_2Cl_2 (30 ml) mit Pyrrolidin (2.087 g, 29.34 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) nach Chromatographie (SiO_2, CH/MTB = 2/1) **42l** (4.481 g, 15.76 mmol, 70%) als farblosen Feststoff.

$C_{15}H_{28}N_2O_3$ M = 284.40 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 2/1) = 0.07

Schmp.: 51 °C

$[\alpha]_D^{20}$ = –1.3 (*c* = 6.05 in $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H; CH_3), 0.92 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H; CH_3), 0.99–1.20 (m, 1 H), 1.42 (s, 9 H; *t*Bu), 1.49–1.77 (m, 2 H), 1.79–2.03 (m, 4 H), 3.34–3.60 (m, 3 H; NCH_2, NC*H*H), 3.61–3.77 (m, 1 H; NCH*H*), 4.26 (dd, *J* = 9.4, 7.1 Hz, 1 H; NCH), 5.21 (d_{br}, *J* = 9.7 Hz, 1 H; NH) ppm.

^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 11.28 (CH_3), 15.58 (CH_3), 24.19 (CH_2), 26.01 (CH_2), 26.89 (CH_2), 28.35 (3 CH_3), 37.99 (CH), 45.74 (CH_2), 46.71 (CH_2), 56.37 (CH), 79.32 (C), 155.76 (C=O), 170.91 (C=O) ppm.

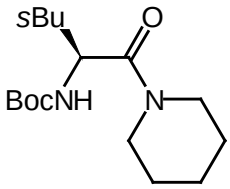
IR (ATR): 1/λ = 3290 (m_{br}), 2969 (m), 2933 (m), 2876 (m), 1706 (s), 1637 (vs), 1522 (m), 1499 (m), 1437 (m), 1391 (w), 1365 (m), 1340 (w), 1250 (m), 1228 (w), 1171 (s) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 284 (2) [M^+], 228 (12) [$M^+ - C_4H_8$], 211 (8) [M^+ – O*t*Bu], 186 (28) [M^+ – *c*(C_4H_8N) – CO], 143 (14), 130 (100), 98 (25), 86 (58), 74 (16), 70 (45), 57 (63).

HR-MS: ber. 284.2100 gef. 284.2101 (M^+)

EA:	ber.	C 63.35	H 9.92	N 9.85
	gef.	C 62.96	H 10.11	N 10.37

_N_-Boc-_L_-isoleucinpiperidid (42m)



Gemäß der **AV-3** erhielt man durch Umsetzung von *N*-Boc-*L*-isoleucin (**41c**) (8.150 g, 35.24 mmol) und DCC (8.361 g, 40.52 mmol) in CH_2Cl_2 (40 ml) mit Piperidin (4.501 g, 52.86 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) nach Chromatographie (SiO_2, CH/MTB = 2/1) **42m** (7.486 g, 25.08 mmol, 71%) als farblosen Feststoff.

$C_{16}H_{30}N_2O_3$ M = 298.43 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 2/1) = 0.29

Schmp.: 49 °C

$[\alpha]_D^{20}$ = +23 (*c* = 4.1 in $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.87 (t, *J* =7.4 Hz, 3 H; CH_3), 0.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H; CH_3), 1.02–1.15 (m, 1 H), 1.41 (s, 9 H; *t*Bu), 1.43–1.69 (m, 8 H), 3.44–3.51 (m, 2 H; NCH_2), 3.51–3.62 (m, 2 H; NCH_2), 4.49 (dd, *J* = 9.2, 6.0 Hz, 1 H; NCH), 5.32 (d_{br}, *J* = 8.6 Hz, 1 H; NH) ppm.

^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 11.52 (CH_3), 15.93 (CH_3), 23.76 (CH_2), 24.50 (CH_2), 25.61 (CH_2), 26.53 (CH_2), 28.32 (3 CH_3), 38.28 (CH), 43.11 (CH_2), 46.86 (CH_2), 54.20 (CH), 79.24 (C), 155.83 (C=O), 170.43 (C=O) ppm.

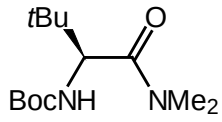
IR (ATR): 1/λ = 3299 (w_{br}), 2965 (m), 2935 (m), 2875 (w), 2858 (w), 1705 (s), 1634 (vs), 1521 (m), 1496 (m), 1443 (s), 1365 (m), 1246 (m), 1220 (m), 1172 (s), 1014 (w) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 298 (3) [M^+], 225 (15) [M^+ – O*t*Bu], 186 (29) [M^+ – *c*($C_5H_{10}N$) – CO], 168 (11), 130 (90), 112 (61), 86 (100), 84 (19), 69 (28), 57 (78).

HR-MS: ber. 298.2256 gef. 298.2251 (M^+)

EA:	ber.	C 64.40	H 10.13	N 9.39
	gef.	C 64.59	H 10.30	N 9.54

***N*-Boc-*L*-*tert.*-leucindimethylamid (42n)**



Gemäß der **AV-3** erhielt man durch Umsetzung von *N*-Boc-*L*-*tert.*-leucin (**41d**) (6.000 g, 25.94 mmol) und DCC (6.155 g, 29.83 mmol) in CH_2Cl_2 (35 ml) mit $HNMe_2$ (4.4 ml, 65 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) nach Chromatographie (SiO_2, CH/MTB = 1/1) **42n** (4.612 g, 17.85 mmol, 69%) als farblosen Feststoff.

$C_{13}H_{26}N_2O_3$ M = 258.36 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 1/1) = 0.26

Schmp.: 38 °C

$[\alpha]_D^{20}$ = +34 (*c* = 4.9 in $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.97 (s, 9 H; *t*Bu), 1.42 (s, 9 H; *t*Bu), 2.96 (s, 3 H; NCH_3), 3.13 (s, 3 H; NCH_3), 4.52 (d, *J* = 9.7 Hz, 1 H; NCH), 5.33 (d_{br}, *J* = 9.7 Hz, 1 H; NH) ppm.

^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 25.92 (3 CH_3), 27.88 (3 CH_3), 34.98 (CH_3), 35.26 (C), 37.81 (CH_3), 55.31 (CH), 78.67 (C), 155.18 (C=O), 171.34 (C=O) ppm.

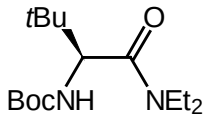
IR (ATR): 1/λ = 3315 (w_{br}), 2967 (m), 2935 (m), 2873 (w), 1713 (s), 1642 (vs), 1494 (s), 1413 (m), 1396 (m), 1366 (m), 1328 (w), 1246 (m), 1172 (s), 1056 (m) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 258 (2) [M^+], 186 (58) [M^+ – $CONMe_2$], 146 (52) [M^+ – 2 C_4H_8], 130 (87) [M^+ – $CONMe_2$ – C_4H_8], 128 (5), 101 (14), 86 (100), 72 (62), 57 (99).

HR-MS: ber. 258.1943 gef. 258.1938 (M^+)

EA:	ber.	C 60.44	H 10.14	N 10.84
	gef.	C 59.64	H 9.96	N 10.80

***N*-Boc-*L*-*tert.*-leucindiethylamid (42o)**



Gemäß der **AV-3** erhielt man durch Umsetzung von *N*-Boc-*L*-*tert.*-leucin (**41d**) (6.500 g, 28.10 mmol) und DCC (6.668 g, 32.32 mmol) in CH_2Cl_2 (40 ml) mit $HNEt_2$ (3.289 g, 44.97 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) nach Chromatographie (SiO_2, CH/MTB = 2/1) **42o** (5.081 g, 17.74 mmol, 63%) als farblosen Feststoff.

$C_{15}H_{30}N_2O_3$ M = 286.41 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 2/1)= 0.33

Schmp.: 55 °C

$[\alpha]_D^{20}$ = –12 (*c* = 5.9 in $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.98 (s, 9 H; *t*Bu), 1.12 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H; CH_3), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H; CH_3), 1.42 (s, 9 H; *t*Bu), 2.91–3.10 (m, 1 H; NC*H*H), 3.14–3.33 (m, 1 H; NCH*H*), 3.55–3.86 (m, 2 H; NCH_2), 4.45 (d, *J* = 9.9 Hz, 1 H; NCH), 5.29 (d_{br}, *J* = 9.7 Hz, 1 H; NH) ppm.

^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 12.96 (CH_3), 14.47 (CH_3), 26.44 (3 CH_3), 28.31 (3 CH_3), 35.71 (C), 40.19 (CH_2), 42.77 (CH_2), 55.77 (CH), 79.30 (C), 155.59 (C=O), 170.95 (C=O) ppm.

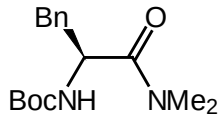
IR (ATR): 1/λ = 3315 (w_{br}), 2970 (m), 2935 (m), 1715 (s), 1638 (vs), 1497 (m), 1448 (m), 1433 (m), 1392 (m), 1365 (m), 1335 (m), 1265 (m), 1242 (m), 1173 (s), 1057 (m) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 286 (2) [M^+], 213 (12) [M^+ – O*t*Bu], 186 (28) [M^+ – $CONEt_2$], 174 (15), 130 (66), 100 (33), 86 (100), 72 (19), 57 (78).

HR-MS: ber. 286.2256 gef. 286.2252 (M^+)

EA:	ber.	C 62.90	H 10.56	N 9.78
	gef.	C 62.73	H 10.53	N 9.92

_N_-Boc-_L_-phenylalanindimethylamid (42p)[70e]



Gemäß der **AV-3** erhielt man durch Umsetzung von *N*-Boc-*L*-phenylalanin (**41e**) (5.300 g, 19.98 mmol) und DCC (4.907 g, 23.78 mmol) in CH_2Cl_2 (30 ml) mit $HNMe_2$ (4.1 ml, 60 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) nach Chromatographie (SiO_2, CH/MTB = 1/1) **42p** (3.219 g, 11.01 mmol, 55%) als farbloses Harz.

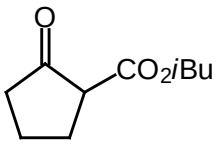
$C_{16}H_{24}N_2O_3$ M = 292.38 g/mol

R_f (CH/MTB = 1/1) = 0.19

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.41 (s, 9 H; *t*Bu), 2.60 (s, 3 H; NCH_3), 2.85 (s, 3 H; NCH_3), 2.91–3.00 (m, 2 H; CH_2), 4.73–4.88 (m, 1 H; NCH), 5.41 (d_{br}, *J* = 8.5 Hz, 1 H; NH), 7.13–7.32 (m, 5 H) ppm.

9.4 Vorschriften zu Kapitel 5.4

2-Oxocyclopentancarbonsäureisobutylester (1f)[73]



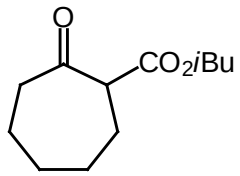
Eine Lösung von **1d** (3.00 g, 21.1 mmol) in *i*BuOH (78.2 g, 1.06 mol) wurde mit DMAP versetzt (129 mg, 1.06 mmol) und für 3 d unter Rückfluß gekocht. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und Chromatographie (SiO_2, CH/MTB = 8/1) des Rückstandes erhielt man die Zielverbindung als farbloses Öl (2.74 g, 14.9 mmol, 71%), als Gemisch aus Keto- und Enoltautomer (1/0.01).

$C_{10}H_{16}O_3$ M = 184.24 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 8/1) = 0.21

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): (Ketotautomer) δ = 0.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 6 H; 2 CH_3), 1.79–2.04 (m, 2 H), 2.05–2.22 (m, 1 H), 2.24–2.38 (m, 4 H), 3.16 (t, *J* = 9.2 Hz, 1 H; 1 CH), 3.83–4.01 (m, 2 H; OCH_2); (Enoltautomer) δ = 10.40 (s_{br}, 1 H; OH) ppm.

2-Oxocycloheptancarbonsäureisobutylester (1k)[19c]



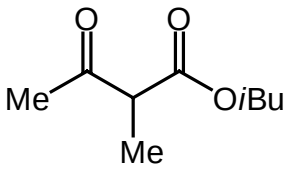
Gemäß der Vorschrift für Verbindung **1f** wurden **1j** (2.50 g, 14.7 mmol) und *i*BuOH (54.4 g, 0.734 mol) in Gegenwart von DMAP (90 mg, 0.74 mmol) umgesetzt. Nach Chromatographie (SiO_2, CH/MTB = 8/1) wurde **1k** als farbloses Öl erhalten (2.34 g, 11.0 mmol, 75%, Keto/Enol = 1/0.15).

$C_{12}H_{20}O_3$ M = 212.30 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 8/1) = 0.21

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): (Ketotautomer) δ = 0.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 6 H; 2 CH_3), 1.38–1.74 (m, 4 H), 1.75–2.15 (m, 5 H), 2.37–2.48 (m, 1 H), 2.55–2.66 (m, 1 H), 3.54 (dd, *J* = 10.2, 4.1 Hz, 1 H; 1-CH), 3.82–3.99 (m, 2 H; OCH_2); (Enoltautomer) δ = 12.73 (s, 1 H; OH) ppm.

2-Methyl-3-oxobutansäureisobutylester (1m)[74]



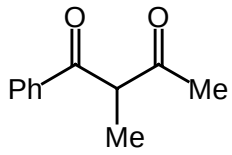
Eine Lösung von Ketoester **43b** (4.80 g, 30.3 mmol) und $nBu_4NF \cdot 3\,H_2O$ (9.57 g, 30.3 mmol) in $CHCl_3$ (30 ml) wurde über Molekularsieb (4 Å) getrocknet und anschließend mit MeI (3.8 ml, 61 mmol) versetzt. Man ließ das Gemisch für 14 h bei RT rühren. Anschließend wurde mit MTB (100 ml) verdünnt und mit H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Nach Chromatographie (SiO_2, CH/MTB = 8/1) des Rückstandes erhielt man **1m** als farbloses Öl (1.73 g, 10.0 mmol, 33%, Keto/Enol = 1/0.05).

$C_9H_{16}O_3$ M = 172.22 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 8/1) = 0.23

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): (Ketotautomer) δ = 0.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 6 H; 2 CH_3), 1.35 (d, *J* = 7.1 Hz, 3 H; CH_3), 1.87–2.02 (m, 1 H; CH), 2.25 (s, 3 H; CH_3), 3.52 (q, *J* = 7.2 Hz, 1 H; 1-CH), 3.85–4.00 (m, 2 H; OCH_2); (Enoltautomer) δ = 12.67 (s, 1 H; OH) ppm.

2-Methyl-1-phenylbutan-1,3-dion (1n)[75b]



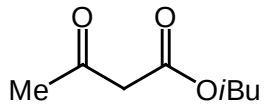
Benzoylaceton (**43c**) (2.00 g, 12.3 mmol) und nBu$_4$NF · 3 H$_2$O (3.89 g, 12.3 mmol) wurden in $CHCl_3$ (15 ml) gelöst. Alle flüchtigen Anteile wurden im Hochvakuum entfernt und der Rückstand in wasserfreiem $CHCl_3$ (15 ml) aufgenommen. Die Lösung wurde mit MeI (1.5 ml, 25 mmol) versetzt und für 14 h bei RT gerührt. Alle flüchtigen Anteile wurden anschließend im Vakuum entfernt und der Rückstand chromatographiert (SiO_2, CH/MTB = 5/1). Man erhielt **1n** als farbloses Öl (1.16 g, 6.57 mmol, 53%, Keto/Enol = 1/0.1).

$C_{11}H_{12}O_2$ M = 176.22 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 5/1) = 0.18

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): (Ketotautomer) δ = 1.46 (d, J = 7.0 Hz, 3 H; CH_3), 2.16 (s, 3 H; CH_3), 4.49 (q, J = 7.0 Hz, 1 H; CH), 7.41–7.66 (m, 3 H), 7.93–8.02 (m, 2 H); (Enoltautomer) δ = 16.61 (s, 1 H; OH) ppm.

3-Oxobutansäureisobutylester (43b)



Gemäß der Vorschrift für Verbindung **1f** wurden **43a** (4.50 g, 38.8 mmol) und iBuOH (144 g, 1.94 mol) in Gegenwart von DMAP (237 mg, 1.94 mmol) umgesetzt. Nach Chromatographie (SiO_2, CH/MTB = 6/1) wurde **43b** als farbloses Öl erhalten (4.82 g, 30.4 mmol, 79%, Keto/Enol = 1/0.07).

$C_8H_{14}O_3$ M = 158.20 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 6/1) = 0.21

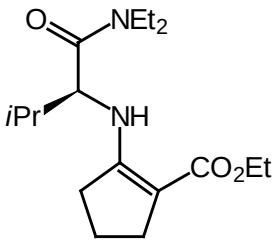
^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): (Ketotautomer) δ = 0.93 (d, J = 6.7 Hz, 6 H; 2 CH_3), 1.85–2.04 (m, 1 H; CH), 2.28 (s, 3 H; CH_3), 3.36 (s, 2 H; CH_2), 3.93 (d, J = 6.7 Hz, 2 H; OCH_2); (Enoltautomer) δ = 12.10 (s, 1 H; OH) ppm.

9.5 Vorschriften zu Kapitel 5.5

Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Enamine 44 und 45 (AV-4)

Eine Mischung von β-Dicarbonylkomponente **1**, Auxiliar **29** und Molekularsieb (4 Å) in Toluol unter Stickstoffatmosphäre wurde mit einer katalytischen Menge konz. HCl (1–2 Tropfen) versetzt. Man ließ für 12–14 h bei 55–60 °C oder der jeweils angegebenen Temperatur rühren und filtrierte anschließend das Reaktionsgemisch. Der Filtrationsrückstand wurde mit CH_2Cl_2 gewaschen und das Filtrat im Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wurde an basischem Aluminiumoxid (Al_2O_3 90, Aktivität II-III) chromatographiert. Die Enamine **44** und **45** wurden größtenteils als analysenreine Substanzen erhalten, die für mehrere Wochen bei Raumtemperatur an Luft gelagert werden konnten.

N-(2-Ethoxycarbonyl-1-cyclopentenyl)-*L*-valindiethylamid (44ef)



Gemäß **AV-4** wurden Oxoester **1e** (453 mg, 2.90 mmol), Auxiliar **29f** (500 mg, 2.90 mmol) und Molekularsieb (2.5 g) in Toluol (5 ml) umgesetzt. Nach Chromatographie (Al_2O_3, CH/MTB = 1/2) erhielt man **44ef** als farblosen Feststoff (691 mg, 2.23 mmol, 77%).

$C_{17}H_{30}N_2O_3$ M = 310.42 g/mol

R_f (Al_2O_3, CH/MTB = 1/2) = 0.45

Schmp.: 52–56 °C

$[\alpha]_D^{20}$ = +95 (*c* = 5.2 in $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.97 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H; CH_3), 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H; CH_3), 1.11 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H; CH_3), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H; CH_3), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H; CH_3), 1.77–1.84 (m, 2 H), 1.97–2.05 (m, 1 H), 2.38–2.47 (m, 1 H), 2.49–2.58 (m, 3 H), 3.09–3.18 (m, 1 H; NC*H*H), 3.20–3.29 (m, 1 H; NCH*H*), 3.37–3.44 (m, 1 H; NC*H*H), 3.58–3.67 (m, 1 H; NCH*H*), 3.93 (dd, *J* = 9.9, 6.0 Hz, 1 H; NCH), 4.10–4.22 (m, 2 H; OCH_2), 7.72 (s_{br}, 1 H; NH) ppm.

^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 12.90 (CH_3), 14.66 (CH_3), 14.73 (CH_3), 17.53 (CH_3), 19.81 (CH_3), 20.91 (CH_2), 29.30 (CH_2), 32.66 (CH), 32.79 (CH_2), 40.19 (CH_2), 41.54 (CH_2), 58.55 (CH_2), 59.98 (CH), 94.29 (C), 161.81 (C), 167.86 (C=O), 170.60 (C=O) ppm.

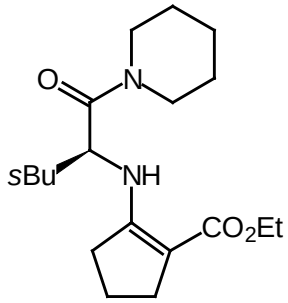
IR (ATR): 1/λ = 2969 (m), 2934 (m), 2872 (w), 1661 (s), 1598 (s), 1463 (m), 1433 (m), 1382 (w), 1363 (m), 1305 (m), 1262 (s), 1218 (w), 1170 (w), 1125 (m), 1102 (m), 1083 (m) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 310 (7) [M^+], 265 (7) [M^+ – OEt], 210 (65) [M^+ – $CONEt_2$], 164 (100) [M^+ – $CONEt_2$ – EtOH], 116 (10), 100 (15), 72 (25).

HR-MS: ber. 310.2256 gef. 310.2251 (M^+)

EA:	ber.	C 65.77	H 9.74	N 9.02
	gef.	C 65.88	H 9.60	N 9.23

***N*-(2-Ethoxycarbonyl-1-cyclopentenyl)-*L*-isoleucinpiperidid (44em)**



Gemäß **AV-4** wurden Oxoester **1e** (520 mg, 3.33 mmol), Auxiliar **29m** (600 mg, 3.03 mmol) und Molekularsieb (2.5 g) in Toluol (7 ml) umgesetzt. Nach Chromatographie (Al_2O_3, CH/MTB = 1/2) erhielt man **44em** als farblosen Feststoff (802 mg, 2.38 mmol, 79%).

$C_{19}H_{32}N_2O_3$ M = 336.47 g/mol

R_f (Al_2O_3, CH/MTB = 1/2) = 0.56

Schmp.: 69–70 °C

$[\alpha]_D^{20}$ = +173 (*c* = 8.5 in $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H; CH_3), 0.95 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H; CH_3), 1.10–1.20 (m, 1 H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H; CH_3), 1.50–1.85 (m, 10 H), 2.35–2.45 (m, 1 H), 2.46–2.55 (m, 3 H), 3.38–3.47 (m, 2 H; NCH_2), 3.56–3.62 (m, 2 H; NCH_2), 4.04 (dd, *J* = 9.7, 6.6 Hz, 1 H; NCH), 4.12–2.20 (m, 2 H; OCH_2), 7.72 (s_{br}, 1 H; NH) ppm.

$^{13}C\{^1H\}$-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 11.49 (CH_3), 14.70 (CH_3), 16.03 (CH_3), 20.78 (CH_2), 24.26 (CH_2), 24.48 (CH_2), 25.58 (CH_2), 26.60 (CH_2), 29.24 (CH_2), 32.60 (CH_2), 38.67 (CH), 43.17 (CH_2), 46.62 (CH_2), 58.53 (CH_2), 59.42 (CH), 94.33 (C), 162.13 (C), 167.98 (C=O), 170.13 (C=O) ppm.

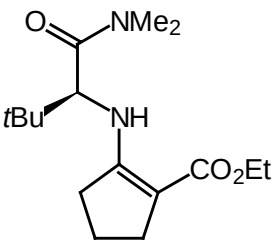
IR (ATR): 1/λ = 2933 (s), 2874 (m), 2856 (m), 1639 (s), 1601 (s), 1564 (s), 1442 (s), 1365 (m), 1351 (m), 1258 (s), 1218 (m), 1157 (m), 1134 (m), 1125 (m), 1025 (m), 1012 (m), 953 (m) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 336 (3) [M^+], 291 (6) [M^+ – OEt], 224 (38) [M^+ – *c*($C_5H_{10}N$) – CO], 178 (100) [M^+ – *c*($C_5H_{10}N$) – CO – EtOH], 150 (8), 122 (13), 94 (8), 69 (15).

HR-MS: ber. 336.2413 gef. 336.2419 (M^+)

EA:	ber.	C 67.82	H 9.59	N 8.33
	gef.	C 67.78	H 9.30	N 8.46

_N_-(2-Ethoxycarbonyl-1-cyclopentenyl)-_L_-_tert._-leucindimethylamid (44en)



Gemäß **AV-4** wurden Oxoester **1e** (296 mg, 1.90 mmol), Auxiliar **29n** (300 mg, 1.90 mmol) und Molekularsieb (1.5 g) in Toluol (5 ml) umgesetzt. Nach Chromatographie (Al_2O_3, CH/MTB = 1/2) erhielt man **44en** (260 mg, 0.877 mmol, 46%) als farblosen Feststoff.

$C_{16}H_{28}N_2O_3$ M = 296.38 g/mol

R_f (Al_2O_3, CH/MTB = 1/2) = 0.18

Schmp.: 59–60 °C

$[\alpha]_D^{20}$ = +160 (*c* = 5.4 in $CHCl_3$)

^1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.03 (s, 9 H; *t*Bu), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H; CH_3), 1.77–1.85 (m, 2 H), 2.39 (pent, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 2.49–2.59 (m, 3 H), 2.97 (s, 3 H; NCH_3), 3.09 (s, 3 H; NCH_3), 4.06 (d, *J* = 10.3 Hz, 1 H; NCH), 4.10–4.23 (m, 2 H; OCH_2), 7.85 (s_{br}, 1 H; NH) ppm.

^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.71 (CH_3), 20.79 (CH_2), 26.42 (3 CH_3), 29.35 (CH_2), 32.73 (CH_2), 35.68 (CH_3), 36.07 (C), 37.97 (CH_3), 58.62 (CH_2), 60.47 (CH), 94.35 (C), 161.31 (C), 167.81 (C=O), 171.41 (C=O) ppm.

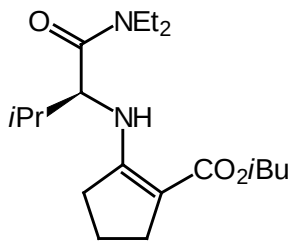
IR (ATR): 1/λ = 2955 (m), 2905 (w), 2869 (w), 1659 (s), 1598 (s), 1480 (m), 1466 (m), 1395 (m), 1364 (m), 1325 (w), 1264 (s), 1191 (w), 1171 (m), 1133 (w), 1098 (s), 1046 (m) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 296 (13) [M^+], 251 (7) [M^+ – OEt], 239 (13) [M^+ – C_4H_9], 224 (64), 193 (30), 178 (100), 165 (24), 130 (15), 122 (8), 101 (13), 86 (54), 72 (25), 69 (20).

HR-MS: ber. 296.2100 gef. 296.2103 (M^+)

EA:	ber.	C 64.83	H 9.45	N 9.02
	gef.	C 64.44	H 9.63	N 9.38

***N*-(2-Isobutoxycarbonyl-1-cyclopentenyl)-*L*-valindiethylamid (44ff)**



Gemäß **AV-4** wurden Oxoester **1f** (570 mg, 3.09 mmol), Auxiliar **29f** (533 mg, 3.09 mmol) und Molekularsieb (3 g) in Toluol (5 ml) für 24 h bei 80 °C umgesetzt. Nach Chromatographie (Al_2O_3, CH/MTB = 1/1) erhielt man **44ff** als farblosen Feststoff (668 mg, 1.97 mmol, 64%).

$C_{19}H_{34}N_2O_3$ M = 338.49 g/mol

R_f (Al_2O_3, CH/MTB = 1/1) = 0.45

Schmp.: 45–47 °C

$[\alpha]_D^{20}$ = +94.8 (*c* = 12.3 in $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.94 (d, *J* = 6.7 Hz, 6 H; 2 CH_3), 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H; CH_3), 0.98 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H; CH_3), 1.11 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H; CH_3), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H; CH_3), 1.81 (pent, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 1.90–2.06 (m, 2 H), 2.43 (pent, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 2.49–2.59 (m, 3 H), 3.11–3.20 (m, 1 H; NC*H*H), 3.21–3.30 (m, 1 H; NCH*H*), 3.37–3.46 (m, 1 H; NC*H*H), 3.57–3.66 (m, 1 H; NCH*H*), 3.83–3.95 (m, 3 H; NCH, OCH_2), 7.70 (s_{br}, 1 H; NH) ppm.

$^{13}C\{^1H\}$-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 12.90 (CH_3), 14.66 (CH_3), 17.63 (CH_3), 19.24 (CH_3), 19.27 (CH_3), 19.80 (CH_3), 20.86 (CH_2), 27.93 (CH), 29.29 (CH_2), 32.68 (CH), 32.80 (CH_2), 40.18 (CH_2), 41.54 (CH_2), 60.06 (CH), 68.97 (CH_2), 94.36 (C), 161.71 (C), 167.94 (C=O), 170.62 (C=O) ppm.

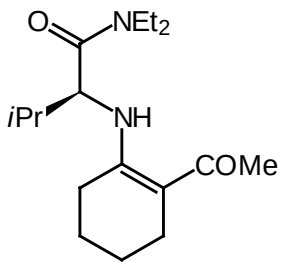
IR (ATR): 1/λ = 2962 (m), 2935 (m), 2873 (m), 1662 (s), 1598 (s), 1468 (m), 1433 (m), 1375 (m), 1366 (m), 1307 (m), 1261 (s), 1218 (m), 1125 (m), 1103 (m), 1083 (m), 1058 (m) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 338 (13) [M^+], 265 (14) [M^+ – O*i*Bu], 238 (100) [M^+ – $CONEt_2$], 221 (9), 186 (7), 182 (9), 164 (100), 136 (7), 122 (7), 100 (8), 91 (11), 72 (9), 69 (10).

HR-MS: ber. 338.2569 gef. 338.2570 (M^+)

EA:	ber.	C 67.42	H 10.12	N 8.28
	gef.	C 67.42	H 10.01	N 8.38

***N*-(2-Acetyl-1-cyclohexenyl)-*L*-valindiethylamid (44gf)**



Gemäß **AV-4** wurden Diketon **1g** (688 mg, 4.91 mmol), Auxiliar **29f** (650 mg, 3.77 mmol) und Molekularsieb (2 g) in Toluol (4 ml) bei 23 °C umgesetzt. Nach Chromatographie (Al_2O_3, CH/MTB = 1/3) erhielt man **44gf** als farbloses Harz (504 mg, 1.71 mmol, 45%). Die Konstitution wurde durch HMBC- und HMQC-Experimente ermittelt (siehe Kap. 5.5.2, Abb. 3).

$C_{17}H_{30}N_2O_2$ M = 294.43 g/mol

R_f (Al_2O_3, CH/MTB = 1/3) = 0.24

$[\alpha]_D^{20}$ = +201 (*c* = 2.8 in $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H; CH_3), 1.03 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H; CH_3), 1.10 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H; CH_3), 1.16 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H; CH_3), 1.55–1.67 (m, 4 H), 2.03–2.17 (m, 2 H), 2.08 (s, 3 H; CH_3), 2.28–2.36 (m, 3 H), 3.17–3.25 (m, 1 H; NC*H*H), 3.29–3.43 (m, 2 H; NCH*H*, NC*H*H), 3.46–3.54 (m, 1 H, NCH*H*), 4.11 (dd, *J* = 8.3, 6.5 Hz, 1 H; NCH), 11.79 (d_{br}, *J* = 7.8 Hz; NH) ppm.

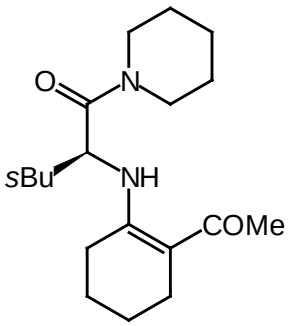
^{13}C{^{1}H}-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 12.76 (CH_3), 14.41 (CH_3), 18.13 (CH_3), 19.95 (CH_3), 21.88 (CH_2), 22.94 (CH_2), 26.09 (CH_2), 26.67 (CH_2), 27.72 (CH_3), 31.92 (CH), 40.26 (CH_2), 41.39 (CH_2), 59.49 (CH), 101.05 (C), 159.82 (C), 170.27 (C=O), 196.69 (C=O) ppm.

IR (ATR): 1/λ = 2966 (m), 2933 (m), 2873 (m), 1643 (s), 1602 (s), 1564 (s), 1458 (m), 1430 (m), 1364 (m), 1351 (m), 1260 (s), 1218 (w), 1168 (w), 1135 (m), 1079 (w), 1026 (w) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 294 (15) [M^+], 251 (5) [M^+ – COMe], 208 (7) [M^+ – COMe – C_3H_7], 194 (100) [M^+ – $CONEt_2$], 176 (8), 166 (6), 150 (23), 136 (8), 125 (6), 114 (5), 100 (10), 84 (23), 72 (68).

HR-MS: ber. 294.2307 gef. 294.2309 (M^+)

N-(2-Acetyl-1-cyclohexenyl)-*L*-isoleucinpiperidid (44gm)



Gemäß **AV-4** wurden Diketon **1g** (763 mg, 5.45 mmol), Auxiliar **29m** (900 mg, 4.54 mmol) und Molekularsieb (3 g) in Toluol (6 ml) bei 45 °C umgesetzt. Nach Chromatographie (Al_2O_3, CH/MTB = 1/3) erhielt man **44gm** als farblosen Feststoff (1.13 g, 3.52 mmol, 77%).

$C_{19}H_{32}N_2O_2$ M = 320.48 g/mol

R_f (Al_2O_3, CH/MTB = 1/3) = 0.31

Schmp.: 77–78 °C

$[\alpha]_D^{20}$ = +335 (*c* = 6.6 in $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H; CH_3), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H; CH_3), 1.20–1.31 (m, 1 H), 1.49–1.73 (m, 11 H), 1.76–1.86 (m, 1 H), 2.08 (s, 3 H; CH_3), 2.12–2.20 (m, 1 H), 2.27–2.35 (m, 3 H), 3.43–3.52 (m, 2 H; NCH_2), 3.52–3.60 (m, 2 H; NCH_2), 4.20 (t, *J* = 7.7 Hz, 1 H; NCH), 11.82 (d_{br}, *J* = 8.0 Hz, 1 H; NH) ppm.

^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 11.38 (CH_3), 16.10 (CH_3), 21.88 (CH_2), 22.91 (CH_2), 24.50 (CH_2), 24.88 (CH_2), 25.74 (CH_2), 26.06 (CH_2), 26.53 (CH_2), 26.59 (CH_2), 27.67 (CH_3),

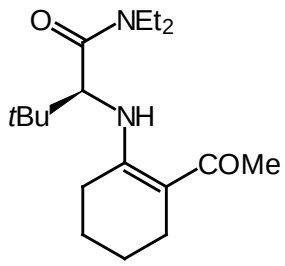
38.05 (CH), 43.41 (CH_2), 46.52 (CH_2), 59.13 (CH), 101.07 (C), 160.05 (C), 169.75 (C=O), 196.69 (C=O) ppm.

IR (ATR): $1/\lambda$ = 2933 (s), 2874 (m), 2856 (m), 1639 (s), 1601 (s), 1564 (s), 1442 (m), 1365 (m), 1351 (m), 1259 (s), 1219 (m), 1157 (m), 1134 (m), 1125 (m), 1025 (m), 1013 (m) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 320 (5) [M^+], 208 (100) [$M^+ - c(C_5H_{10}N) - CO$], 190 (6), 150 (11), 136 (8), 112 (19), 84 (8), 69 (21).

HR-MS: ber. 320.2464 gef. 320.2467 (M^+)

***N*-(2-Acetyl-1-cyclohexenyl)-*L*-*tert.*-leucindiethylamid (44go)**



Gemäß **AV-4** wurden Diketon **1g** (361 mg, 2.58 mmol), Auxiliar **29o** (480 mg, 2.58 mmol) und Molekularsieb (3 g) in Toluol (4 ml) bei 23 °C umgesetzt. Nach Chromatographie (Al_2O_3, CH/MTB = 1/3) erhielt man **44go** als farblosen Feststoff (206 mg, 0.668 mmol, 23%).

$C_{18}H_{32}N_2O_2$ M = 308.46 g/mol

R_f (Al_2O_3, CH/MTB = 1/3) = 0.25

Schmp.: 86–87 °C

$[\alpha]_D^{20}$ = +97 (*c* = 5.6 in $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.05 (s, 9 H; *t*Bu), 1.11 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H; CH_3), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H; CH_3), 1.56–1.65 (m, 4 H), 2.08 (s, 3 H; CH_3), 2.13–2.21 (m, 1 H), 2.31–2.39 (m, 3 H), 3.06–3.14 (m, 1 H; NC*H*H), 3.30–3.37 (m, 1 H; NCH*H*), 3.51–3.58 (m, 1 H; NC*H*H), 3.64–3.71 (m, 1 H; NCH*H*), 4.25 (d, *J* = 9.4 Hz, 1 H; NCH), 11.99 (d_{br}, *J* = 9.4 Hz, 1 H; NH) ppm.

^{13}C{^{1}H}-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 12.71 (CH_3), 14.38 (CH_3), 21.95 (CH_2), 22.99 (CH_2), 26.13 (CH_2), 26.64 (CH_2), 26.95 (3 CH_3), 27.75 (CH_3), 36.12 (C), 39.75 (CH_2), 42.06 (CH_2), 59.01 (CH), 100.76 (C), 158.78 (C), 169.58 (C=O), 196.53 (C=O) ppm.

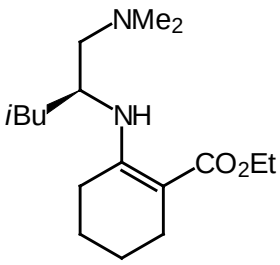
IR (ATR): 1/λ = 2953 (m), 2935 (m), 2871 (m), 1640 (s), 1602 (s), 1564 (s), 1459 (m), 1429 (m), 1363 (m), 1351 (m), 1263 (s), 1219 (m), 1145 (m), 1130 (m), 1094 (m), 955 (m) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 308 (6) [M^+], 251 (12) [$M^+ - C_4H_9$], 208 (100) [$M^+ - CONEt_2$], 150 (23), 95 (5), 81 (7), 69 (10).

HR-MS: ber. 308.2464 gef. 308.2466 (M^+)

EA:	ber.	C 70.09	H 10.46	N 9.08
	gef.	C 69.62	H 10.04	N 9.01

(*S*)-2-[1-(Dimethylamino)methyl-3-methylbutylamino]-1-cyclohexencarbonsäure-ethylester (44ha)



Gemäß **AV-4** wurden Oxoester **1h** (354 mg, 2.08 mmol), Auxiliar **29a** (300 mg, 2.08 mmol) und Molekularsieb (0.5 g) in Toluol (4 ml) bei RT umgesetzt. Man erhielt **44ha** als NMR-spektroskopisch reines gelbliches Harz (531 mg, 1.79 mmol, 86%), das ohne zusätzliche chromatographische Reinigung verwendet wurde.

$C_{17}H_{32}N_2O_2$ M = 296.45 g/mol

$[\alpha]_D^{20}$ = +4.8 (*c* = 5.6 in $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H; CH_3), 0.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H; CH_3), 1.25 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H; CH_3), 1.27–1.32 (m, 2 H), 1.48–1.56 (m, 3 H), 1.62–1.68 (m, 2 H), 2.18–2.36 (m, 6 H), 2.36 (s, 6 H; 2 NCH_3), 3.50–3.60 (m, 1 H; NCH), 4.10 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H; OCH_2), 8.85 (d_{br}, *J* = 10.0 Hz, 1 H; NH) ppm.

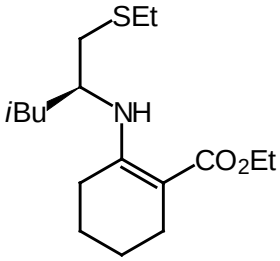
^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.63 (CH_3), 22.04 (CH_3), 22.42 (CH_2), 22.74 (CH_2), 23.37 (CH_3), 23.86 (CH_2), 24.62 (CH), 26.47 (CH_2), 43.86 (CH_2), 46.07 (2 CH_3), 48.39 (CH), 58.49 (CH_2), 66.30 (CH_2), 89.31 (C), 158.94 (C), 170.88 (C=O) ppm.

IR (ATR): 1/λ = 2952 (m), 2935 (m), 2867 (m), 1647 (s), 1597 (s), 1456 (m), 1364 (w), 1229 (s), 1174 (m), 1166 (m), 1086 (m), 1062 (m) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 296 (7) [M^+], 238 (88) [$M^+ - CH_2NMe_2$], 192 (100) [$M^+ - CH_2NMe_2 -$ EtOH], 178 (8), 150 (8), 122 (6), 111 (9), 81 (8), 58 (59).

HR-MS: ber. 296.2464 gef. 296.2466 (M^+)

(*S*)-2-[1-(Ethylsulfanyl)methyl-3-methylbutylamino]-1-cyclohexencarbonsäureethylester (44hb)



Gemäß **AV-4** wurden Oxoester **1h** (514 mg, 3.02 mmol), Auxiliar **29b** (487 mg, 3.02 mmol) und Molekularsieb (1.5 g) in Toluol (7 ml) bei RT umgesetzt. Man erhielt **44hb** als NMR-spektroskopisch reines gelbliches Harz (943 mg, 3.01 mmol, 98%), das ohne zusätzliche chromatographische Reinigung verwendet wurde.

$C_{17}H_{31}NO_2S$ M = 313.50 g/mol

$[\alpha]_D^{20}$ = +135 (*c* = 6.4 in $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.89 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H; CH_3), 0.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H; CH_3), 1.24 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H; CH_3), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H; CH_3), 1.37–1.46 (m, 1 H), 1.47–1.52 (m, 1 H), 1.52–1.61 (m, 3 H), 1.63–1.77 (m, 3 H), 2.24–2.33 (m, 2 H), 2.37–2.46 (m, 1 H), 2.50–2.65 (m, 4 H), 3.56–3.67 (m, 1 H), 4.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H; OCH_2), 8.94 (d_{br}, *J* = 9.0 Hz, 1 H; NH) ppm.

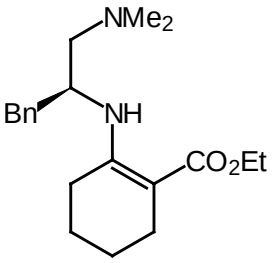
^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.65 (CH_3), 14.89 (CH_3), 22.07 (CH_3), 22.43 (CH_2), 22.76 (CH_2), 23.30 (CH_3), 23.91 (CH_2), 24.84 (CH), 26.68 (CH_2), 27.21 (CH_2), 39.42 (CH_2), 44.80 (CH_2), 50.38 (CH), 58.61 (CH_2), 89.84 (C), 158.54 (C), 170.89 (C=O) ppm.

IR (ATR): 1/λ =2955 (m), 2931 (m), 2869 (w), 1647 (m), 1597 (s), 1454 (w), 1365 (w), 1227 (vs), 1173 (m), 1085 (m), 1062 (m) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 313 (6) [M^+], 268 (5) [M^+ – OEt], 238 (72) [$M^+ - CH_2SEt$], 192 (100) [$M^+ - CH_2SEt$ – EtOH], 186 (13), 150 (5), 130 (18), 111 (7), 86 (51), 75 (9), 57 (27).

HR-MS: ber. 313.2076 gef. 313.2077 (M^+)

(*S*)-2-[1-Benzyl-2-(dimethylamino)ethylamino]-1-cyclohexencarbonsäureethylester (44hc)



Gemäß **AV-4** wurden Oxoester **1h** (209 mg, 1.23 mmol), Auxiliar **29c** (219 mg, 1.23 mmol) und Molekularsieb (0.5 g) in Toluol (4 ml) bei RT umgesetzt. Man erhielt **44hc** als NMR-spektroskopisch reines gelbliches Harz (345 mg, 1.04 mmol, 85%), das ohne zusätzliche chromatographische Reinigung verwendet wurde.

$C_{20}H_{30}N_2O_2$ M = 330.47 g/mol

$[\alpha]_D^{20}$ = –220 (*c* = 4.3 in $CHCl_3$)

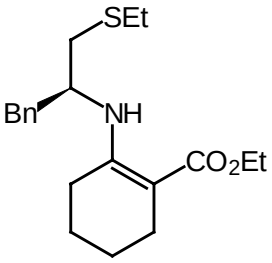
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H; CH_3), 1.37–1.51 (m, 3 H), 1.63–1.81 (m, 1 H), 2.08–2.40 (m, 6 H), 2.26 (s, 6 H; 2 NCH_3), 2.61 (dd, *J* = 13.5, 8.1 Hz, 1 H; NC*H*H), 2.93 (dd, *J* = 13.5, 4.5 Hz, 1 H; NCH*H*), 3.64–3.82 (m, 1 H; NCH), 4.11 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H; OCH_2), 7.12–7.32 (m, 5 H), 9.01 (d_{br}, *J* = 10.0 Hz, 1 H; NH) ppm.

^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.59 (CH_3), 22.18 (CH_2), 22.54 (CH_2), 23.80 (CH_2), 26.27 (CH_2), 41.67 (CH_2), 45.94 (2 CH_3), 52.09 (CH), 58.49 (CH_2), 64.75 (CH_2), 89.72 (C), 126.17 (CH), 128.15 (2 CH), 129.50 (2 CH), 138.55 (C), 158.81 (C), 170.76 (C=O) ppm.

MS (EI): *m/z* (%) = 330 (5) [M^+], 272 (58) [$M^+ - CH_2NMe_2$], 226 (88) [$M^+ - CH_2NMe_2$ – EtOH], 198 (6), 111 (11), 91 (17), 83 (8), 58 (100).

HR-MS: ber. 330.2307 gef. 330.2307 (M^+)

(*S*)-2-[1-Benzyl-2-(ethylsulfanyl)ethylamino]-1-cyclohexencarbonsäureethylester (44hd)



Gemäß **AV-4** wurden Oxoester **1h** (209 mg, 1.23 mmol), Auxiliar **29d** (240 mg, 1.23 mmol) und Molekularsieb (0.5 g) in Toluol (4 ml) bei RT umgesetzt. Man erhielt **44hd** als NMR-spektroskopisch reines gelbliches Harz (359 mg, 1.03 mmol, 84%), das ohne zusätzliche chromatographische Reinigung verwendet wurde.

$C_{20}H_{29}NO_2S$ M = 347.52 g/mol

$[\alpha]_D^{20}$ = –99 (*c* = 6.0 in $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.23 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H; CH_3), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H; CH_3), 1.36–1.55 (m, 4 H), 1.78–1.87 (m, 1 H), 2.17–2.25 (m, 3 H), 2.51–2.58 (m, 2 H), 2.64 (d, *J* = 6.2 Hz, 2 H), 2.73 (dd, *J* = 13.5, 7.8 Hz, 1 H; NC*H*H), 2.95 (dd, *J* = 13.5, 5.5 Hz, 1 H; NCH*H*), 3.72–3.82 (m, 1 H; NCH), 4.13 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H; OCH_2), 7.15–7.33 (m, 5 H), 9.12 (d_{br}, *J* = 10.0 Hz, 1 H; NH) ppm.

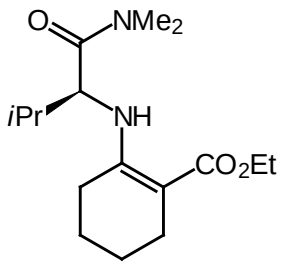
^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.64 (CH_3), 14.86 (CH_3), 22.27 (CH_2), 22.62 (CH_2), 23.88 (CH_2), 26.49 (CH_2), 27.16 (CH_2), 37.96 (CH_2), 42.53 (CH_2), 54.23 (CH), 58.67 (CH_2), 90.19 (C), 126.42 (CH), 128.35 (2 CH), 129.44 (2 CH), 138.34 (C), 158.37 (C), 170.83 (C=O) ppm.

IR (ATR): 1/λ = 2974 (m), 2930 (m), 2856 (w), 1645 (s), 1595 (s), 1454 (m), 1244 (s), 1222 (s), 1176 (m), 1091 (m), 1062 (m), 777 (m), 701 (m).

MS (EI): *m/z* (%) = 347 (25) [M^+], 302 (10) [M^+ – OEt], 286 (8) [M^+ – SEt], 272 (96) [M^+ – CH_2SEt], 256 (59) [M^+ – C_7H_7], 226 (100) [M^+ – CH_2SEt – EtOH], 210 (44), 198 (10), 179 (8), 120 (33), 117 (11), 91 (25), 75 (13).

HR-MS: ber. 347.1919 gef. 347.1919 (M^+)

***N*-(2-Ethoxycarbonyl-1-cyclohexenyl)-*L*-valindimethylamid (44he)**



Gemäß **AV-4** wurden Oxoester **1h** (2.360 g, 13.87 mmol), Auxiliar **29e** (2.000 g, 13.87 mmol) und Molekularsieb (4 g) in Toluol (10 ml) umgesetzt. Nach Chromatographie (Al_2O_3, CH/MTB = 1/3) erhielt man **44he** als farblosen Feststoff (3.470 g, 11.71 mmol, 84%).

$C_{16}H_{28}N_2O_3$ M = 296.41 g/mol

R_f (Al_2O_3, CH/MTB = 1/3) = 0.30

Schmp.: 56 °C

$[\alpha]_D^{20}$ = +104 (*c* = 10.9 in $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H; CH_3), 1.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H; CH_3), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H; CH_3), 1.45–1.66 (m, 4 H), 1.98–2.10 (m, 2 H), 2.18–2.31 (m, 3 H), 2.96 (s, 3 H; NCH_3), 3.07 (s, 3 H; NCH_3), 4.07–4.18 (m, 3 H; NCH; OCH_2), 9.27 (d_{br}, *J* = 9.0 Hz, 1 H; NH) ppm.

^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.60 (CH_3), 18.31 (CH_3), 19.67 (CH_3), 22.34 (CH_2), 22.53 (CH_2), 23.91 (CH_2), 26.73 (CH_2), 31.96 (CH), 35.96 (CH_3), 36.95 (CH_3), 58.02 (CH), 58.70 (CH_2), 91.43 (C), 157.23 (C), 170.53 (C=O), 172.19 (C=O) ppm.

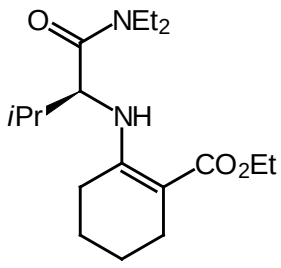
IR (ATR): 1/λ = 2959 (m), 2933 (m), 2871 (w), 1647 (s), 1593 (s), 1456 (w), 1413 (w), 1398 (w), 1363 (w), 1231 (s), 1171 (m), 1097 (m), 1087 (m), 1061 (m) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 296 (16) [M^+], 251 (6) [M^+ – OEt], 224 (86) [M^+ – $CONMe_2$], 207 (7), 178 (100), 150 (7), 81 (8), 72 (8).

HR-MS: ber. 296.2100 gef.296.2101 (M^+)

EA:	ber.	C 64.83	H 9.52	N 9.45
	gef.	C 64.86	H 9.61	N 9.55

_N_-(2-Ethoxycarbonyl-1-cyclohexenyl)-_L_-valindiethylamid (44hf)



Gemäß **AV-4** wurden Oxoester **1h** (3.082 g, 18.11 mmol), Auxiliar **29f** (2.600 g, 15.09 mmol) und Molekularsieb (8 g) in Toluol (15 ml) umgesetzt. Nach Chromatographie (Al_2O_3, CH/MTB = 1/1) erhielt man **44hf** als farblosen Feststoff (4.478 g, 13.80 mmol, 91%).

$C_{18}H_{32}N_2O_3$ M = 324.46 g/mol

R_f (Al_2O_3, CH/MTB = 1/1) = 0.43

Schmp.: 58 °C

$[\alpha]_D^{20}$ = +112 (*c* = 5.9 in $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H; CH_3), 1.01 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H; CH_3), 1.10 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H; CH_3), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H; CH_3), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H; CH_3), 1.47–1.65 (m, 4 H), 1.98–2.14 (m, 2 H), 2.20–2.32 (m, 3 H), 3.13–3.22 (m, 1 H; NC*H*H), 3.26–3.35 (m, 1 H; NCH*H*), 3.37–3.47 (m, 1 H; NC*H*H), 3.52–3.61 (m, 1 H; NCH*H*), 4.09 (dd, *J* = 9.0, 2.8 Hz, 1 H; NCH), 4.10–4.18 (m, 2 H; OCH_2), 9.30 (d_{br}, *J* = 9.0 Hz, 1 H; NH) ppm.

^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 12.80 (CH_3), 14.52 (CH_3), 14.62 (CH_3), 18.03 (CH_3), 19.92 (CH_3), 22.33 (CH_2), 22.60 (CH_2), 23.94 (CH_2), 26.85 (CH_2), 32.34 (CH), 40.18 (CH_2), 41.40 (CH_2), 58.25 (CH), 58.69 (CH_2), 91.20 (C), 157.38 (C), 170.52 (C=O), 170.94 (C=O) ppm.

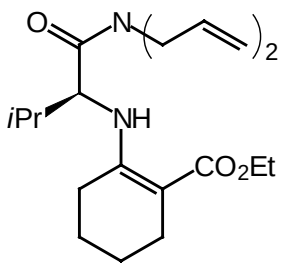
IR (ATR): 1/λ = 2970 (m), 2934 (m), 1648 (s), 1593 (s), 1459 (m), 1430 (m), 1381 (w), 1362 (m), 1269 (m), 1232 (vs), 1170 (m), 1098 (m), 1086 (m), 1062 (m) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 324 (4) [M^+], 224 (73) [M^+ – $CONEt_2$], 178 (100) [M^+ – $CONEt_2$ – EtOH], 129 (6), 111 (7), 100 (8), 72 (88).

HR-MS: ber. 324.2413 gef. 324.2417 (M^+)

EA:	ber.	C 66.63	H 9.94	N 8.63
	gef.	C 66.58	H 10.17	N 8.64

***N*-(2-Ethoxycarbonyl-1-cyclohexenyl)-*L*-valindiallylamid (44hg)**



Gemäß **AV-4** wurden Oxoester **1h** (1.327 g, 7.795 mmol), Auxiliar **29g** (1.530 g, 7.795 mmol) und Molekularsieb (4.5 g) in Toluol (8 ml) umgesetzt. Nach Chromatographie (Al_2O_3, CH/MTB = 1/3) erhielt man **44hg** als farblosen Feststoff (928 mg, 2.66 mmol, 34%).

$C_{20}H_{32}N_2O_3$ M = 348.49 g/mol

R_f (Al_2O_3, CH/MTB = 1/3) = 0.69

Schmp.: 45–46 °C

$[\alpha]_D^{20}$ = +90.8 (*c* = 10.2 in $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.99 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H; CH_3), 1.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H; CH_3), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H; CH_3), 1.46–1.63 (m, 4 H), 2.00–2.13 (m, 2 H), 2.16–2.29 (m, 3 H), 3.70 (dd, *J* = 14.9, 6.5 Hz, 1 H), 3.86 (dd, *J* = 17.3, 5.0 Hz, 1 H), 4.01 (dd, *J* = 17.4, 4.6 Hz, 1 H), 4.09–4.21 (m, 3 H), 4.28 (dd, *J* = 14.7, 5.4 Hz, 1 H), 5.08–5.25 (m, 4 H), 5.69–5.81 (m, 2 H), 9.33 (d_{br}, *J* = 9.4 Hz, 1 H; NH) ppm.

^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.63 (CH_3), 17.68 (CH_3), 20.01 (CH_3), 22.31 (CH_2), 22.62 (CH_2), 23.97 (CH_2), 26.90 (CH_2), 32.31 (CH), 47.96 (CH_2), 48.76 (CH_2), 57.90 (CH), 58.74 (CH_2), 91.45 (C), 117.39 (CH_2), 117.60 (CH_2), 133.01 (CH), 133.08 (CH), 157.28 (C), 170.52 (C=O), 171.86 (C=O) ppm.

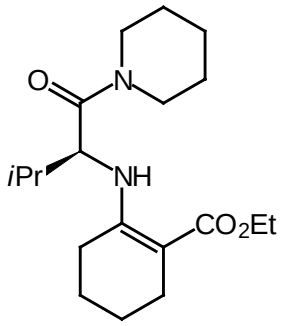
IR (ATR): 1/λ = 2962 (m), 2933 (m), 2872 (w), 1650 (s), 1593 (s), 1461 (m), 1415 (m), 1363 (w), 1232 (s), 1168 (m), 1087 (m), 1062 (m), 925 (w) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 348 (10) [M^+], 303 (6) [M^+ – OEt], 238 (6), 224 (92), 178 (100), 150 (6), 136 (6), 124 (5), 108 (5), 96 (5), 81 (16), 72 (12).

HR-MS: ber. 348.2413 gef. 348.2413 (M^+)

EA:	ber.	C 68.93	H 9.26	N 8.04
	gef.	C 68.92	H 9.51	N 8.04

***N*-(2-Ethoxycarbonyl-1-cyclohexenyl)-*L*-valinpiperidid (44hh)**



Gemäß **AV-4** wurden Oxoester **1h** (924 mg, 5.43 mmol), Auxiliar **29h** (1.00 g, 5.43 mmol) und Molekularsieb (2.5 g) in Toluol (6 ml) umgesetzt. Nach Chromatographie (Al_2O_3, CH/MTB = 1/4) erhielt man **44hh** als farblosen Feststoff (1.64 g, 4.88 mmol, 90%).

$C_{19}H_{32}N_2O_3$ M = 336.47 g/mol

R_f (Al_2O_3, CH/MTB = 1/4) = 0.41

Schmp.: 88 °C

$[\alpha]_D^{20}$ = +169 (*c* = 7.0 in $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.00 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H; CH_3), 1.03 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H; CH_3), 1.25 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H; CH_3), 1.46–1.68 (m, 10 H), 1.96–2.15 (m, 1 H), 2.05–2.13 (m, 1 H), 2.19–2.32 (m, 3 H), 3.42–3.52 (m, 2 H), 3.52–3.61 (m, 2 H), 4.09–4.18 (m, 3 H; NCH, OCH_2), 9.29 (d_{br}, *J* = 8.8 Hz, 1 H; NH) ppm.

^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.63 (CH_3), 18.40 (CH_3), 19.90 (CH_3), 22.36 (CH_2), 22.59 (CH_2), 23.92 (CH_2), 24.55 (CH_2), 25.72 (CH_2), 26.65 (CH_2), 26.76 (CH_2), 31.95 (CH), 43.27 (CH_2), 46.54 (CH_2), 58.42 (CH), 58.72 (CH_2), 91.33 (C), 157.52 (C), 170.39 (C=O), 170.60 (C=O) ppm.

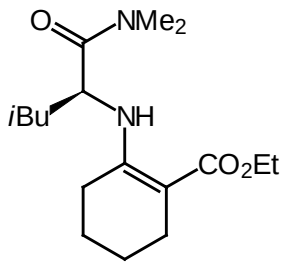
IR (ATR): 1/λ = 2934 (m), 2856 (m), 1647 (s), 1593 (s), 1442 (m), 1364 (m), 1230 (s), 1168 (m), 1129 (m), 1087 (m), 1061 (m), 1013 (w) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 336 (3) [M^+], 224 (59) [M^+ – *c*($C_5H_{10}N$) – CO], 178 (61) [M^+ – *c*($C_5H_{10}N$) – CO – EtOH], 141 (9), 111 (14), 91 (21), 84 (22), 72 (100).

HR-MS: ber. 336.2413 gef. 336.2411 (M^+)

EA:	ber.	C 67.82	H 9.59	N 8.33
	gef.	C 67.78	H 9.53	N 8.52

***N*-(2-Ethoxycarbonyl-1-cyclohexenyl)-*L*-leucindimethylamid (44hi)**



Gemäß **AV-4** wurden Oxoester **1h** (1.076 g, 6.320 mmol), Auxiliar **29i** (1.000 g, 6.320 mmol) und Molekularsieb (2.5 g) in Toluol (7 ml) umgesetzt. Nach Chromatographie (Al_2O_3, CH/MTB = 1/1) erhielt man **44hi** als farblosen Feststoff (1.324 g, 4.266 mmol, 68%).

$C_{17}H_{30}N_2O_3$ M = 310.44 g/mol

R_f (Al_2O_3, CH/MTB = 1/1) = 0.24

Schmp.: 87–89 °C

$[\alpha]_D^{20}$ = +127 (*c* = 4.6 in $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.93 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H; CH_3), 0.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H; CH_3), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H; CH_3), 1.45 (ddd, *J* = 13.7, 9.3, 4.2 Hz, 1 H), 1.50–1.58 (m, 2 H), 1.59–1.69 (m, 3 H), 1.81–1.89 (m, 1 H), 2.01–2.09 (m, 1 H), 2.19–2.32 (m, 3 H), 2.95 (s, 3 H; NCH_3), 3.07 (s, 3 H; NCH_3), 4.09–4.16 (m, 2 H; OCH_2), 4.37 (ddd, *J* = 9.7, 8.7, 4.2 Hz, 1 H; NCH), 9.09 (d_{br}, *J* = 8.5 Hz, 1 H; NH) ppm.

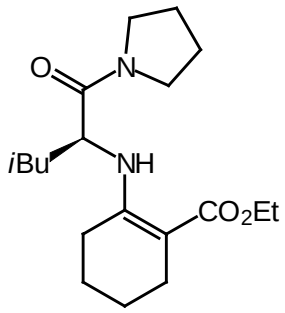
^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.60 (CH_3), 21.59 (CH_3), 22.32 (CH_2), 22.48 (CH_2), 23.32 (CH_3), 23.85 (CH_2), 24.65 (CH), 26.53 (CH_2), 36.17 (CH_3), 36.64 (CH_3), 42.19 (CH_2), 51.46 (CH), 58.73 (CH_2), 91.93 (C), 157.32 (C), 170.55 (C=O), 172.95 (C=O) ppm.

IR (ATR): 1/λ = 2953 (m), 2933 (m), 2869 (w), 1651 (s), 1597 (s), 1455 (w), 1398 (w), 1364 (w), 1230 (s), 1172 (m), 1126 (w), 1114 (w), 1088 (m), 1062 (m).

MS (EI): *m/z* (%) = 310 (8) [M^+], 265 (5) [M^+ – OEt], 252 (8) [M^+ – C_4H_{10}], 238 (87) [M^+ – $CONMe_2$], 192 (100), 150 (9), 122 (5), 81 (11), 72 (17).

HR-MS: ber. 310.2256 gef. 310.2255 (M^+)

N-(2-Ethoxycarbonyl-1-cyclohexenyl)-*L*-leucinpyrrolidid (44hj)



Gemäß **AV-4** wurden Oxoester **1h** (924 mg, 5.43 mmol), Auxiliar **29j** (1.00 g, 5.43 mmol) und Molekularsieb (2.5 g) in Toluol (8 ml) umgesetzt. Nach Chromatographie (Al_2O_3, CH/MTB = 1/1) erhielt man **44hj** als farblosen Feststoff (1.59 g, 6.24 mmol, 87%).

$C_{19}H_{32}N_2O_3$ M = 336.47 g/mol

R_f (Al_2O_3, CH/MTB = 1/1) = 0.23

Schmp.: 83–84 °C

$[\alpha]_D^{20}$ = +125 (*c* = 4.4 in $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H; CH_3), 0.95 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H; CH_3), 1.25 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H; CH_3), 1.41–1.72 (m, 6 H), 1.78–1.87 (m, 3 H), 1.93–2.00 (m, 2 H), 2.02–2.11 (m, 1 H), 2.17–2.30 (m, 3 H), 3.38–3.55 (m, 4 H; 2 NCH_2), 4.08–4.15 (m, 2 H; OCH_2), 4.15–4.21 (m, 1 H; NCH), 9.09 (d_{br}, *J* = 9.0 Hz, 1 H; NH) ppm.

^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.58 (CH_3), 21.62 (CH_3), 22.31 (CH_2), 22.49 (CH_2), 23.24 (CH_3), 23.80 (2 CH_2), 24.62 (CH), 26.44 (CH_2), 26.56 (CH_2), 42.00 (CH_2), 45.79 (CH_2), 46.36 (CH_2), 53.48 (CH), 58.72 (CH_2), 91.61 (C), 157.46 (C), 170.56 (C=O), 171.52 (C=O) ppm.

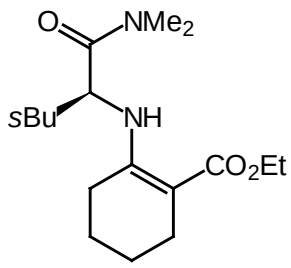
IR (ATR): 1/λ = 2952 (m), 2932 (m), 2870 (m), 1649 (s), 1596 (s), 1447 (m), 1428 (m), 1363 (w), 1339 (w), 1231 (s), 1167 (m), 1089 (m), 1061 (m) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 336 (5) [M^+], 238 (28) [M^+ – *c*(C_4H_8N) – CO], 192 (67) [M^+ – *c*(C_4H_8N) – CO – EtOH], 186 (34), 130 (64), 101 (17), 86 (99), 81 (18), 72 (34), 69 (28), 57 (100).

HR-MS: ber. 336.2413 gef. 336.2422 (M^+)

EA:	ber.	C 67.82	H 9.59	N 8.33
	gef.	C 67.27	H 9.69	N 8.65

***N*-(2-Ethoxycarbonyl-1-cyclohexenyl)-*L*-isoleucindimethylamid (44hk)**



Gemäß **AV-4** wurden Oxoester **1h** (538 mg, 3.16 mmol), Auxiliar **29k** (500 mg, 3.16 mmol) und Molekularsieb (2 g) in Toluol (6 ml) umgesetzt. Nach Chromatographie (Al_2O_3, MTB) erhielt man **44hk** als farbloses viskoses Öl (701 mg, 2.26 mmol, 71%).

$C_{17}H_{30}N_2O_3$ M = 310.44 g/mol

R_f (Al_2O_3, MTB) = 0.49

$[\alpha]_D^{20}$ = +124 (*c* = 5.9 in $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.90 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H; CH_3), 0.96 (d, *J* =6.8 Hz, 3 H; CH_3), 1.15–1.26 (m, 1 H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H; CH_3), 1.48–1.58 (m, 2 H), 1.58–1.66 (m, 2 H), 1.70 (ddd, *J* = 13.4, 7.4, 3.1 Hz, 1 H), 1.74–1.84 (m, 1 H), 2.03–2.11 (m, 1 H), 2.20–2.31 (m, 3 H), 2.97 (s, 3 H; NCH_3), 3.08 (s, 3 H; NCH_3), 4.09–4.15 (m, 2 H; OCH_2), 4.17 (dd, *J* = 9.2, 7.1 Hz, 1 H; NCH), 9.25 (d_{br}, *J* = 9.1 Hz, 1 H; NH) ppm.

^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 11.41 (CH_3), 14.61 (CH_3), 15.83 (CH_3), 22.36 (CH_2), 22.54 (CH_2), 23.91 (CH_2), 24.71 (CH_2), 26.73 (CH_2), 36.05 (CH_3), 36.99 (CH_3), 38.49 (CH), 57.55 (CH), 58.73 (CH_2), 91.42 (C), 157.34 (C), 170.57 (C=O), 172.35 (C=O) ppm.

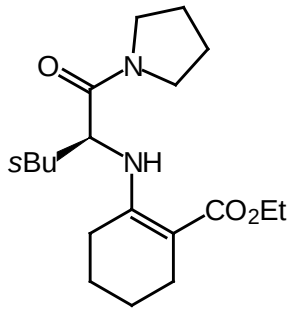
IR (ATR): 1/λ = 2962 (m), 2934 (m), 2876 (w), 1648 (vs), 1593 (s), 1457 (w), 1398 (w), 1231 (vs), 1171 (m), 1096 (m), 1087 (m), 1062 (m) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 310 (8) [M^+], 252 (7) [$M^+ - C_4H_{10}$], 238 (86) [$M^+ - CONMe_2$], 192 (100) [$M^+ - CONMe_2 - EtOH$], 179 (6), 111 (7), 101 (9), 86 (50), 81 (9), 72 (23), 69 (15).

HR-MS: ber. 310.2256 gef. 310.2254 (M^+)

EA:	ber.	C 65.77	H 9.74	N 9.02
	gef.	C 65.70	H 9.66	N 9.12

***N*-(2-Ethoxycarbonyl-1-cyclohexenyl)-*L*-isoleucinpyrrolidid (44hl)**



Gemäß **AV-4** wurden Oxoester **1h** (1.107 g, 6.501 mmol), Auxiliar **29l** (1.198 g, 6.501 mmol) und Molekularsieb (2.5 g) in Toluol (8 ml) umgesetzt. Nach Chromatographie (Al_2O_3, CH/MTB = 1/4) erhielt man **44hl** als farblosen Feststoff (1.126 g, 3.347 mmol, 51%).

$C_{19}H_{32}N_2O_3$ M = 336.47 g/mol

R_f (Al_2O_3, CH/MTB = 1/4) = 0.31

Schmp.: 70 °C

$[\alpha]_D^{20}$ = +188 (*c* = 4.6 in $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H; CH_3), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H; CH_3), 1.15–1.24 (m, 1 H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H; CH_3), 1.47–1.58 (m, 2 H), 1.58–1.67 (m, 2 H), 1.72 (ddd, *J* = 10.7, 7.6, 3.2 Hz, 1 H), 1.79–1.87 (m, 3 H), 1.91–1.99 (m, 2 H), 2.09 (dt, *J* = 16.5, 7.0 Hz, 1 H), 2.21–2.32 (m, 3 H), 3.43–3.58 (m, 4 H), 3.97 (dd, *J* = 9.0, 7.5 Hz, 1 H; NCH), 4.10–4.16 (m, 2 H; OCH_2), 9.25 (d_{br}, *J* = 9.0 Hz, 1 H; NH) ppm.

^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 11.32 (CH_3), 14.57 (CH_3), 15.75 (CH_3), 22.33 (CH_2), 22.52 (CH_2), 23.79 (CH_2), 23.88 (CH_2), 24.86 (CH_2), 26.39 (CH_2), 26.78 (CH_2), 38.23 (CH), 46.06 (CH_2), 46.19 (CH_2), 58.67 (CH_2), 59.70 (CH), 91.10 (C), 157.41 (C), 170.53 (C=O), 170.81 (C=O) ppm.

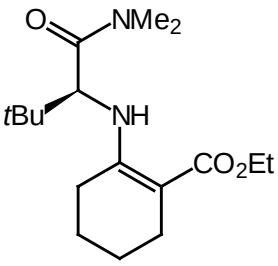
IR (ATR): 1/λ = 2965 (m), 2933 (m), 2875 (m), 1647 (s), 1592 (s), 1457 (m), 1429 (m), 1363 (w), 1339 (w), 1231 (s), 1166 (m), 1087 (m), 1061 (m) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 336 (3) [M^+], 238 (57) [M^+ – *c*(C_4H_8N) – CO], 205 (5) [M^+ – EtOH – C_4H_9 – C_2H_4], 192 (100) [M^+ – *c*(C_4H_8N) – CO – EtOH], 164 (5), 136 (6), 98 (8), 81 (20), 69 (13).

HR-MS: ber. 336.2413 gef. 336.2419 (M^+)

EA:	ber.	C 67.82	H 9.59	N 8.33
	gef.	C 67.86	H 9.57	N 8.47

***N*-(2-Ethoxycarbonyl-1-cyclohexenyl)-*L*-*tert.*-leucindimethylamid (44hn)**



Gemäß **AV-4** wurden Oxoester **1h** (1.291 g, 7.583 mmol), Auxiliar **29n** (1.200 g, 7.583 mmol) und Molekularsieb (3 g) in Toluol (8 ml) umgesetzt. Nach Chromatographie (Al_2O_3, MTB) erhielt man **44hn** als farblosen Feststoff (1.457 g, 4.693 mmol, 62%).

$C_{17}H_{30}N_2O_3$ M = 310.44 g/mol

R_f (Al_2O_3, MTB) = 0.50

Schmp.: 104 °C

$[\alpha]_D^{20}$ = +194 (*c* = 5.8 in $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.05 (s, 9 H; *t*Bu), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H; CH_3), 1.48–1.58 (m, 2 H), 1.58–1.67 (m, 2 H), 1.99-2.08 (m, 1 H), 2.23–2.34 (m, 3 H), 2.97 (s, 3 H; NCH_3), 3.11 (s, 3 H; NCH_3), 4.10–4.19 (m, 2 H; OCH_2), 4.24 (d, *J* = 9.9 Hz, 1 H; NCH), 9.45 (d_{br}, *J* = 9.8 Hz, 1 H; NH) ppm.

^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.61 (CH_3), 22.43 (CH_2), 22.55 (CH_2), 23.97 (CH_2), 26.66 (3 CH_3), 26.76 (CH_2), 35.74 (CH_3), 35.96 (C), 37.90 (CH_3), 57.75 (CH), 58.72 (CH_2), 91.27 (C), 156.47 (C), 170.41 (C=O), 171.67 (C=O) ppm.

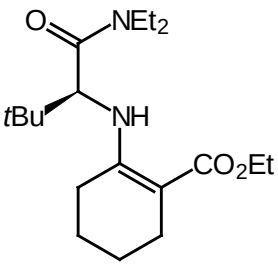
IR (ATR): 1/λ = 2967 (m), 2938 (m), 2972 (w), 1647 (s) 1635 (s), 1591 (s), 1477 (m), 1459 (m), 1447 (m), 1399 (m), 1363 (m), 1270 (m), 1253 (s), 1239 (s), 1179 (m), 1160 (m), 1058 (m), 1094 (s), 1058 (s) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 310 (10) [M^+], 253 (18) [$M^+ - C_4H_9$], 238 (88) [$M^+ - CONMe_2$], 207 (29) [$M^+ - C_4H_9 - EtOH$], 192 (100) [$M^+ - CONMe_2 - EtOH$], 179 (21), 136 (11), 111 (14), 101 (17), 86 (60), 72 (28), 69 (21).

HR-MS: ber. 310.2256 gef. 310.2249 (M^+)

EA:				
	ber.	C 65.77	H 9.74	N 9.02
	gef.	C 65.94	H 9.76	N 9.16

N-(2-Ethoxycarbonyl-1-cyclohexenyl)-*L*-*tert.*-leucindiethylamid (44ho)



Gemäß **AV-4** wurden Oxoester **1h** (749 mg, 4.40 mmol), Auxiliar **29o** (820 mg, 4.40 mmol) und Molekularsieb (2.5 g) in Toluol (6 ml) umgesetzt. Nach Chromatographie (Al_2O_3, CH/MTB = 1/2) erhielt man **44ho** als farblosen Feststoff (1.26 g, 3.72 mmol, 84%).

$C_{19}H_{34}N_2O_3$ M = 338.49 g/mol

R_f (Al_2O_3, CH/MTB = 1/2) = 0.56

Schmp.: 72–73 °C

$[\alpha]_D^{20}$ = +126 (*c* = 5.40 in $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.04 (s, 9 H; *t*Bu), 1.11 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H; CH_3), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H; CH_3), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H; CH_3), 1.48–1.59 (m, 2 H), 1.59–1.66 (m, 2 H), 2.06–2.15 (m, 1 H), 2.24–2.36 (m, 3 H), 3.01–3.10 (m, 1 H), 3.25–3.34 (m, 1 H; NC*H*H), 3.53–3.63 (m, 1 H; NCH*H*), 3.69–3.78 (m, 1 H; NCH_2), 4.09–4.21 (m, 2 H; OCH_2), 4.21 (d, *J* = 10.0 Hz, 1 H; NCH), 9.47 (d_{br}, *J* = 9.9 Hz, 1 H) ppm.

^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 12.73 (CH_3), 14.48 (CH_3), 14.65 (CH_3), 22.40 (CH_2), 22.69 (CH_2), 24.04 (CH_2), 26.82 (CH_2), 26.88 (3 CH_3), 36.34 (C), 39.69 (CH_2), 42.06 (CH_2), 57.96 (CH), 58.73 (CH_2), 90.96 (C), 156.47 (C), 170.26 (C=O), 170.35 (C=O) ppm.

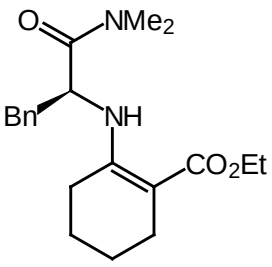
IR (ATR): 1/λ = 2970 (m), 2935 (m), 2870 (w), 1649 (s), 1590 (s), 1480 (m), 1459 (m), 1429 (m), 1362 (m), 1237 (s), 1222 (s), 1178 (m), 1160 (m), 1131 (w), 1097 (s), 1063 (m) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 338 (7) [M^+], 293 (6) [M^+ – OEt], 281 (13) [M^+ – C_4H_9], 238 (100) [M^+ – $CONEt_2$], 207 (13), 192 (83), 136 (8), 130 (14), 100 (13), 86 (21), 69 (13).

HR-MS: ber. 338.2569 gef. 338.2569 (M^+)

EA:	ber.	C 67.42	H 10.12	N 8.28
	gef.	C 67.35	H 10.26	N 8.26

_N_-(2-Ethoxycarbonyl-1-cyclohexenyl)-_L_-phenylalanindimethylamid (44hp)



Gemäß **AV-4** wurden Oxoester **1h** (651 mg, 3.82 mmol), Auxiliar **29p** (735 mg, 3.82 mmol) und Molekularsieb (2 g) in Toluol (5 ml) umgesetzt. Nach Chromatographie (Al_2O_3, CH/MTB = 1/1) erhielt man **44hp** als farbloses Wachs (1.15 g, 3.33 mmol, 87%). Umkristallisieren aus Cyclohexan lieferte farblose nadelförmige Kristalle.

$C_{20}H_{28}N_2O_3$ M = 344.45 g/mol

R_f (Al_2O_3, CH/MTB = 1/1) = 0.13

Schmp.: 102 °C

$[\alpha]_D^{20}$ = –25 (*c* = 6.9 in $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H; CH_3), 1.43–1.59 (m, 4 H), 1.93–2.06 (m, 2 H), 2.20–2.26 (m, 2 H), 2.67 (s, 3 H; NCH_3), 2.89 (s, 3 H; NCH_3), 2.94 (dd, *J* = 13.2, 7.0 Hz, 1 H; C*H*H), 3.04 (dd, *J* = 13.2, 7.3 Hz, 1 H; CH*H*), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H; OCH_2), 4.52 (dt, *J* = 8.8, 7.2 Hz, 1 H; NCH), 7.19–7.31 (m, 5 H), 9.38 (d_{br}, *J* = 9.1 Hz, 1 H; NH) ppm.

^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.61 (CH_3), 22.25 (CH_2), 22.56 (CH_2), 23.86 (CH_2), 26.41 (CH_2), 35.81 (CH_3), 36.51 (CH_3), 41.37 (CH_2), 53.79 (CH), 58.79 (CH_2), 92.04 (C), 126.85 (CH), 128.43 (2 CH), 129.39 (2 CH), 137.16 (C), 156.26 (C), 170.36 (C=O), 171.71 (C=O) ppm.

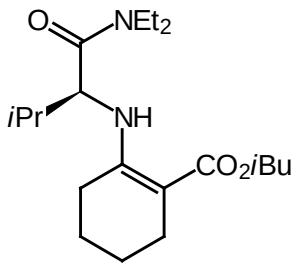
IR (ATR): 1/λ = 3027 (w), 2976 (w), 2931 (m), 2857 (w), 1648 (s), 1585 (s), 1495 (m), 1454 (m), 1414 (m), 1399 (m), 1363 (m), 1229 (s), 1175 (m), 1138 (m), 1094 (s), 1061 (m), 776 (m), 755 (m), 701 (m) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 344 (16) [M^+], 299 (6) [M^+ – OEt], 272 (49) [M^+ – $CONMe_2$], 253 (28) [M^+ – C_7H_9], 226 (90), 207 (20), 198 (16), 179 (24), 131 (9), 120 (100), 103 (27), 101 (34), 91 (62), 77 (23), 73 (58), 65 (12).

HR-MS: ber. 344.2100 gef. 344.2101 (M^+)

EA:	ber.	C 69.74	H 8.19	N 8.13
	gef.	C 69.44	H 7.84	N 8.15

***N*-(2-Isobutoxycarbonyl-1-cyclohexenyl)-*L*-valindiethylamid (44if)**



Gemäß **AV-4** wurden Oxoester **1i** (806 mg, 4.06 mmol), Auxiliar **29f** (700 mg, 4.06 mmol) und Molekularsieb (2 g) in Toluol (6 ml) umgesetzt. Nach Chromatographie (Al_2O_3, CH/MTB = 1/1) erhielt man **44if** als farblosen Feststoff (623 mg, 1.77 mmol, 43%).

$C_{20}H_{36}N_2O_3$ M = 352.52 g/mol

R_f (Al_2O_3, CH/MTB = 1/1) = 0.43

Schmp.: 94–96 °C

$[\alpha]_D^{20}$ = +135 (*c* = 5.2 in $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.93 (d, *J* = 6.7 Hz, 6 H; 2 CH_3), 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H; CH_3), 1.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H; CH_3), 1.10 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H; CH_3), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H; CH_3), 1.49–1.66 (m, 4 H), 1.88–1.98 (m, 1 H), 1.98–2.06 (m, 1 H), 2.06–2.14 (m, 1 H), 2.23–2.34 (m, 3 H), 3.14–3.23 (m, 1 H; NC*H*H), 3.27–3.36 (m, 1 H; NCH*H*), 3.36–3.45 (m, 1 H; NC*H*H), 3.51–3.60 (m, 1 H; NCH*H*), 3.82 (dd, *J* = 10.6, 6.6 Hz, 1 H; OC*H*H), 3.87 (dd, *J* = 10.6, 6.7 Hz, 1 H; OCH*H*), 4.09 (dd, *J* = 9.1 Hz, 5.1 Hz, 1 H; NCH), 9.32 (d_{br}, *J* = 9.0 Hz, 1 H; NH) ppm.

^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 12.81 (CH_3), 14.52 (CH_3), 18.06 (CH_3), 19.28 (2 CH_3), 19.97 (CH_3), 22.34 (CH_2), 22.62 (CH_2), 23.88 (CH_2), 26.83 (CH_2), 27.88 (CH), 32.29 (CH), 40.18 (CH_2), 41.39 (CH_2), 58.39 (CH), 69.12 (CH_2), 91.31 (C), 157.48 (C), 170.60 (C=O), 170.95 (C=O) ppm.

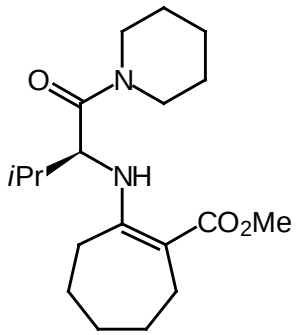
IR (ATR): 1/λ = 2962 (m), 2934 (m), 2873 (m), 1649 (s), 1591 (s), 1470 (m), 1458 (m), 1430 (m), 1374 (w), 1366 (w), 1269 (m), 1231 (s), 1171 (m), 1100 (m), 1086 (m), 1059 (m) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 352 (5) [M^+], 279 (5) [M^+ – O*i*Bu], 252 (86) [M^+ – $CONEt_2$], 196 (6), 178 (100), 91 (6), 81 (8), 69 (8).

HR-MS: ber. 352.2726 gef. 352.2726 (M^+)

EA:	ber.	C 68.14	H 10.29	N 7.95
	gef.	C 67.91	H 9.81	N 8.07

_N_-(2-Methoxycarbonyl-1-cycloheptenyl)-_L_-valinpiperidid (44jh)



Gemäß **AV-4** wurden Oxoester **1j** (508 mg, 2.99 mmol), Auxiliar **29h** (550 mg, 2.99 mmol) und Molekularsieb (2 g) in Toluol (5 ml) umgesetzt. Nach Chromatographie (Al_2O_3, CH/MTB = 1/2) erhielt man **44jh** als farblosen Feststoff (328 mg, 0.975 mmol, 33%).

$C_{19}H_{32}N_2O_3$ M = 336.47 g/mol

R_f (Al_2O_3, CH/MTB = 1/2) = 0.36

Schmp.: 72–73 °C

$[\alpha]_D^{20}$ = +252 (*c* = 6.6 in $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.00 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H; CH_3), 1.04 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H; CH_3), 1.35–1.74 (m, 12 H), 2.01–2.10 (m, 1 H), 2.35–2.43 (m, 3 H), 2.53 (ddd, *J* = 15.3, 8.5, 1.8 Hz, 1 H), 3.42–3.55 (m, 3 H; NCH_2; NC*H*H), 3.56–3.65 (m, 1 H; NCH*H*), 3.66 (s, 3 H; CH_3), 4.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H; NCH), 9.64 (d_{br}, *J* = 7.9 Hz, 1 H; NH) ppm.

^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.71 (CH_3), 19.83 (CH_3), 24.53 (CH_2), 25.12 (CH_2), 25.67 (CH_2), 25.96 (CH_2), 26.60 (CH_2), 28.18 (CH_2), 29.17 (CH_2), 31.78 (CH_2), 31.88 (CH), 43.34 (CH_2), 46.48 (CH_2), 50.48 (CH_3), 60.14 (CH), 95.37 (C), 165.87 (C), 170.21 (C=O), 170.80 (C=O) ppm.

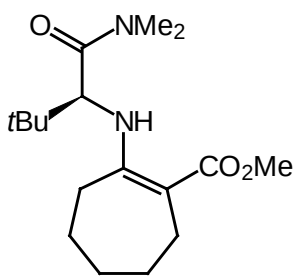
IR (ATR): 1/λ = 2923 (m), 2851 (m), 1640 (s), 1591 (s), 1468 (m), 1438 (m), 1275 (m), 1251 (s), 1225 (m), 1205 (s), 1184 (m), 1140 (m), 1127 (m), 1104 (m), 1083 (m), 1062 (m) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 336 (9) [M^+], 224 (92) [M^+ – *c*($C_5H_{10}N$) – CO], 192 (100) [M^+ – *c*($C_5H_{10}N$) – CO – MeOH], 164 (5), 137 (6), 129 (23), 101 (8), 95 (14), 86 (67), 81 (18), 69 (45).

HR-MS: ber. 336.2413 gef. 336.2420 (M^+)

EA:	ber.	C 67.82	H 9.59	N 8.33
	gef.	C 67.85	H 9.48	N 8.50

_N_-(2-Methoxycarbonyl-1-cycloheptenyl)-_L-tert._-leucindimethylamid (44jn)



Gemäß **AV-4** wurden Oxoester **1j** (538 mg, 3.16 mmol), Auxiliar **29n** (500 mg, 3.16 mmol) und Molekularsieb (2 g) in Toluol (5 ml) umgesetzt. Nach Chromatographie (Al_2O_3, CH/MTB = 1/3) erhielt man **44jn** als farblosen Feststoff (214 mg, 0.689 mmol, 22%).

$C_{17}H_{30}N_2O_3$ M = 310.44 g/mol

R_f (Al_2O_3, CH/MTB = 1/3) = 0.31

Schmp.: 89 °C

$[\alpha]_D^{20}$ = +220 (*c* = 3.9 in $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.06 (s, 9 H; *t*Bu), 1.36–1.77 (m, 6 H), 2.33–2.44 (m, 3 H), 2.57 (ddd, *J* = 15.3, 8.5, 1.8 Hz, 1 H), 2.97 (s, 3 H; NCH_3), 3.11 (s, 3 H; NCH_3), 3.67 (s, 3 H; CH_3), 4.31 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H; NCH), 9.78 (d_{br}, *J* = 8.8 Hz, 1 H; NH) ppm.

^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 24.91 (CH_2), 26.00 (CH_2), 26.75 (3 CH_3), 28.12 (CH_2), 29.01 (CH_2), 31.71 (CH_2), 35.87 (CH_3), 39.91 (CH), 37.84 (CH_3), 50.55 (CH_3), 59.41 (CH), 95.50 (C), 164.98 (C), 160.72 (C=O), 171.44 (C=O) ppm.

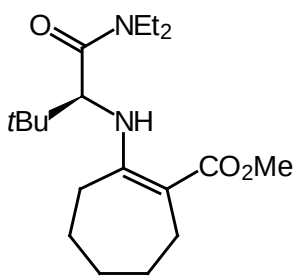
IR (ATR): 1/λ = 2976 (m), 2958 (m), 2944 (m), 2917 (m), 2847 (m), 1636 (vs), 1580 (s), 1478 (m), 1455 (m), 1440 (m), 1398 (m), 1366 (m), 1329 (m), 1276 (s), 1261 (s), 1206 (s), 1184 (m), 1139 (m), 1096 (s), 1085 (m), 959 (w) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 310 (26) [M^+], 279 (8) [M^+ – OMe], 253 (38) [M^+ – C_4H_9], 238 (85) [M^+ – $CONMe_2$], 221 (73), 206 (100), 193 (38), 150 (20), 120 (10), 95 (42), 93 (23), 91 (26), 81 (21), 72 (72), 69 (38).

HR-MS: ber. 310.2256 gef. 310.2253 (M^+)

EA:	ber.	C 65.77	H 9.74	N 9.02
	gef.	C 65.41	H 10.07	N 9.08

_N_-(2-Methoxycarbonyl-1-cycloheptenyl)-_L-tert._-leucindiethylamid (44jo)



Gemäß **AV-4** wurden Oxoester **1j** (503 mg, 2.95 mmol), Auxiliar **29o** (550 mg, 2.95 mmol) und Molekularsieb (2 g) in Toluol (5 ml) umgesetzt. Nach Chromatographie (Al_2O_3, CH/MTB = 1/2) erhielt man **44jo** als farblosen Feststoff (252 mg, 0.744 mmol, 25%).

$C_{19}H_{34}N_2O_3$ M = 338.49 g/mol

R_f (Al_2O_3, CH/MTB = 1/2) = 0.45

Schmp.: 97 °C

$[\alpha]_D^{20}$ = +120 (*c* = 5.8 in $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.03 (s, 9 H; *t*Bu), 1.11 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H; CH_3), 1.17 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H; CH_3), 1.30–1.78 (m, 6 H), 2.36 (ddd, *J* = 15.3, 9.2, 1.9 Hz, 1 H), 2.40–2.48 (m, 2 H), 2.58 (ddd, *J* = 15.3, 8.0, 2.0 Hz, 1 H), 2.93–3.11 (m, 1 H; NCHH), 3.15–3.34 (m, 1 H; NCHH), 3.50–3.86 (m, 2 H; NCH_2), 3.67 (s, 3 H; CH_3), 4.26 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H; NCH), 9.86 (d_{br}, *J* = 9.0 Hz, 1 H; NH) ppm.

^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 12.82 (CH_3), 14.42 (CH_3), 25.52 (CH_2), 26.17 (CH_2), 26.82 (3 CH_3), 28.17 (CH_2), 28.71 (CH_2), 31.79 (CH_2), 36.32 (C), 40.05 (CH_2), 42.16 (CH_2), 50.50 (CH_3), 59.19 (CH), 95.01 (C), 164.81 (C), 170.06 (C=O), 170.51 (C=O) ppm.

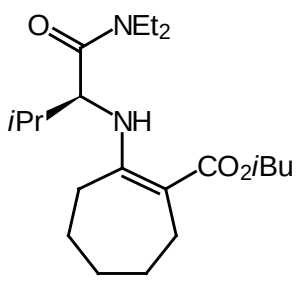
IR (ATR): 1/λ = 2970 (m), 2923 (m), 2849 (w), 1642 (s), 1585 (s), 1461 (m), 1436 (m), 1362 (w), 1276 (m), 1253 (s), 1209 (m), 1185 (m), 1140 (w), 1099 (m), 1087 (m) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 338 (9) [M^+], 281 (11) [$M^+ - C_4H_9$], 249 (21) [$M^+ - C_4H_9$ – MeOH], 238 (100) [$M^+ - CONEt_2$], 221 (8), 206 (87), 150 (6), 100 (7), 72 (5).

HR-MS: ber. 338.2569 gef. 338.2569 (M^+)

EA:	ber.	C 67.42	H 10.12	N 8.28
	gef.	C 67.38	H 10.03	N 8.38

_N_-(2-Isobutoxycarbonyl-1-cycloheptenyl)-_L_-valindiethylamid (44kf)



Gemäß **AV-4** wurden Oxoester **1k** (863 mg, 4.06 mmol), Auxiliar **29f** (500 mg, 2.90 mmol) und Molekularsieb (2.5 g) in Toluol (6 ml) umgesetzt. Nach Chromatographie (Al_2O_3, CH/MTB = 1/2) erhielt man **44kf** als farblosen Feststoff (410 mg, 1.12 mmol, 39%).

$C_{21}H_{38}N_2O_3$ M = 366.54 g/mol

R_f (Al_2O_3, CH/MTB = 1/2) = 0.43

Schmp.: 103–104 °C

$[\alpha]_D^{20}$ = +140 (*c* = 10.0 in $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 6 H; 2 CH_3), 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H; CH_3), 1.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H; CH_3), 1.11 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H; CH_3), 1.17 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H; CH_3), 1.36–1.75 (m, 6 H), 1.85–2.00 (m, 1 H), 2.01–2.10 (m, 1 H), 2.38–2.45 (m, 3 H), 2.57 (ddd, *J* = 15.1, 8.5, 1.7 Hz, 1 H), 3.16–3.25 (m, 1 H; NC*H*H), 3.27–3.37 (m, 1 H; NCH*H*), 3.37–3.47 (m, 1 H; NC*H*H), 3.48–3.57 (m, 1 H; NCH*H*), 3.83 (dd, *J* = 10.6, 6.7 Hz, 1 H; OC*H*H), 3.87 (dd, *J* = 10.6, 6.6 Hz, 1 H; OCH*H*), 4.11 (dd, *J* = 8.2, 6.8 Hz, 1 H; NCH), 9.64 (d_{br}, *J* = 8.3 Hz, 1 H; NH) ppm.

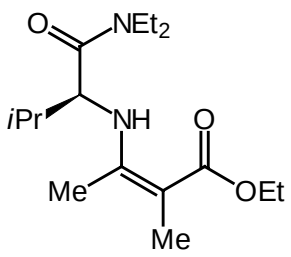
^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 12.83 (CH_3), 14.42 (CH_3), 18.46 (CH_3), 19.28 (2 CH_3), 19.82 (CH_3), 25.22 (CH_2), 26.03 (CH_2), 27.90 (CH), 28.11 (CH_2), 29.06 (CH_2), 31.78 (CH_2), 32.30 (CH), 40.36 (CH_2), 41.42 (CH_2), 60.11 (CH), 69.13 (CH_2), 95.62 (C), 165.21 (C), 170.44 (C=O), 170.83 (C=O) ppm.

IR (ATR): 1/λ = 2967 (m), 2924 (m), 1635 (s), 1581 (s), 1482 (m), 1459 (m), 1434 (m), 1373 (w), 1280 (m), 1251 (s), 1210 (m), 1204 (m), 1139 (m), 1110 (m), 1080 (m), 1032 (m) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 366 (8) [M^+], 293 (5) [M^+ – O*i*Bu], 266 (97) [M^+ – $CONEt_2$], 252 (9), 210 (8), 192 (100), 178 (11), 165 (8), 150 (13), 138 (7), 95 (15), 81 (13), 69 (17).

HR-MS: ber. 366.2882 gef. 366.2881 (M^+)

_N_-(2-Ethoxycarbonyl-1-methyl-1-propenyl)-_L_-valindiethylamid (44lf)



Gemäß **AV-4** wurden Oxoester **1l** (502 mg, 3.48 mmol), Auxiliar **29f** (600 mg, 3.48 mmol) und Molekularsieb (2.5 g) in Toluol (5 ml) umgesetzt. Nach Chromatographie (Al_2O_3, CH/MTB = 1/1) erhielt man **44lf** als farbloses Harz (444 mg, 1.49 mmol, 43%).

$C_{16}H_{30}N_2O_3$ M = 298.43 g/mol

R_f (Al_2O_3, CH/MTB = 1/1) = 0.35

$[\alpha]_D^{20}$ = +167 (*c* = 5.40 in $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.00 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H; CH_3), 1.02 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H; CH_3), 1.11 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H; CH_3), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H; CH_3), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H; CH_3), 1.78 (s, 3 H; CH_3), 3.19 (s, 3 H; CH_3), 2.00–2.10 (m, 1 H; CH), 3.15–3.24 (m, 1 H; NC*H*H), 3.26–3.36 (m, 1 H; NCH*H*), 3.38–3.47 (m, 1 H; NC*H*H), 3.51–3.61 (m, 1 H; NCH*H*), 4.10 (dd, *J* = 8.8, 6.3 Hz, 1 H; NCH), 4.10–4.17 (m, 2 H; OCH_2), 9.59 (d_{br}, *J* = 8.9 Hz, 1 H; NH) ppm.

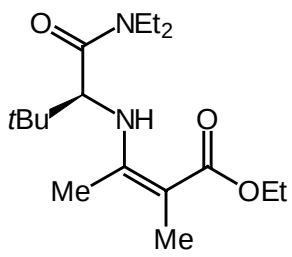
^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 12.83 (CH_3), 12.95 (CH_3), 14.52 (CH_3), 14.65 (CH_3), 15.84 (CH_3), 18.10 (CH_3), 19.89 (CH_3), 32.34 (CH), 40.26 (CH_2), 41.45 (CH_2), 58.78 (CH_2), 59.78 (CH), 88.37 (C), 157.34 (C), 170.74 (C=O), 170.83 (C=O) ppm.

IR (ATR): 1/λ = 2972 (m), 2935 (w), 1646 (s), 1590 (s), 1461 (m), 1432 (m), 1381 (w), 1364 (w), 1247 (vs), 1218 (w), 1125 (m), 1105 (s) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 299 (1) [M + H^+], 209 (7) [M^+ – EtOH – C_3H_7], 198 (19) [M^+ – $CONEt_2$], 181 (5), 152 (100), 124 (8), 110 (6), 96 (6), 70 (7).

HR-MS: ber. 298.2256 gef. 298.2255 (M^+)

_N_-(2-Ethoxycarbonyl-1-methyl-1-propenyl)-_L-tert._-leucindiethylamid (44lo)



Gemäß **AV-4** wurden Oxoester **1l** (542 mg, 3.76 mmol), Auxiliar **29o** (700 mg, 3.76 mmol) und Molekularsieb (2.5 g) in Toluol (5 ml) umgesetzt. Nach Chromatographie (Al_2O_3, CH/MTB = 1/2) erhielt man **44lo** als farblosen Feststoff (717 mg, 2.29 mmol, 61%).

$C_{17}H_{32}N_2O_3$ M = 312.45 g/mol

R_f (Al_2O_3, CH/MTB = 1/2) = 0.56

Schmp.: 81 °C

$[\alpha]_D^{20}$ = +136 (*c* = 5.7 in $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.03 (s, 9 H; *t*Bu), 1.11 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H; CH_3), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H; CH_3), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H; CH_3), 1.78 (s, 3 H; CH_3), 1.92 (s, 3 H; CH_3) 3.00–3.09 (m, 1 H; NC*H*H), 3.22–3.32 (m, 1 H; NCH*H*), 3.54–3.64 (m, 1 H; NC*H*H), 3.69–3.79 (m, 1 H; NCH*H*), 4.10–4.19 (m, 2 H; OCH_2), 4.21 (d, *J* = 9.8 Hz, 1 H; NCH), 9.75 (d, *J* = 9.7 Hz, 1 H; NH) ppm.

^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 12.78 (CH_3), 13.07 (CH_3), 14.51 (CH_3), 14.66 (CH_3), 15.73 (CH_3), 26.82 (3 CH_3), 36.41 (C), 39.87 (CH_2), 42.12 (CH_2), 58.80 (CH_2), 59.45 (CH), 88.13 (C), 156.35 (C), 170.13 (C=O), 170.50 (C=O) ppm.

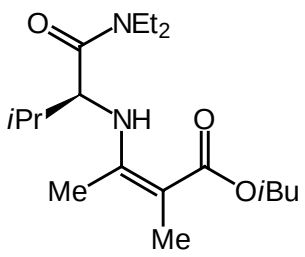
IR (ATR): 1/λ = 2985 (m), 2975 (m), 2951 (m), 1635 (s), 1580 (s), 1485 (m), 1465 (m), 1458 (m), 1432 (m), 1393 (w), 1379 (w), 1364 (m), 1309 (w), 1250 (s), 117 (m), 1172 (m), 1135 (w), 1096 (s), 1033 (w) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 312 (8) [M^+], 267 (9) [M^+ – OEt], 255 (22) [M^+ – C_4H_9], 212 (100) [M^+ – $CONEt_2$], 209 (43), 181 (9), 166 (91), 110 (7), 100 (16), 86 (10), 72 (15).

HR-MS: ber. 312.2413 gef. 312.2420 (M^+)

EA:	ber.	C 65.35	H 10.32	N 8.97
	gef.	C 65.32	H 10.49	N 8.96

_N_-(2-Isobutoxycarbonyl-1-methyl-1-propenyl)-_L_-valindiethylamid (44mf)



Gemäß **AV-4** wurden Oxoester **1m** (720 mg, 4.18 mmol), Auxiliar **29f** (600 mg, 3.48 mmol) und Molekularsieb (2.5 g) in Toluol (5 ml) umgesetzt. Nach Chromatographie (Al_2O_3, CH/MTB = 1/1) erhielt man **44mf** als farblosen Feststoff (702 mg, 2.15 mmol, 62%).

$C_{18}H_{34}N_2O_3$ M = 326.50 g/mol

R_f (Al_2O_3, CH/MTB = 1/1) = 0.43

Schmp.: 39 °C

$[\alpha]_D^{20}$ = +123 (*c* = 6.1 in $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.92 (d, *J* = 6.7 Hz, 6 H; 2 CH_3), 0.99 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H; CH_3), 1.01 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H; CH_3), 1.10 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H; CH_3), 1.17 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H; CH_3), 1.78 (s, 3 H; CH_3), 1.89 (s, 3 H; CH_3), 1.87–1.96 (m, 1 H; CH), 2.01–2.08 (m, 1 H; CH), 3.14–3.23 (m, 1 H; NC*H*H), 3.26–3.35 (m, 1 H; NCH*H*), 3.37–3.46 (m, 1 H; NC*H*H), 3.50–3.58 (m, 1 H; NCH*H*), 3.83 (dd, *J* = 10.5, 6.6 Hz, 1 H; OC*H*H), 3.86 (dd, *J* = 10.6, 6.7 Hz, 1 H; OCH*H*), 4.08 (dd, *J* = 8.7, 6.4 Hz, 1 H; NCH), 9.60 (d_{br}, *J* = 8.5 Hz, 1 H; NH) ppm.

^{13}C{^{1}H}-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 12.80 (CH_3), 12.82 (CH_3), 14.48 (CH_3), 15.77 (CH_3), 18.07 (CH_3), 19.26 (2 CH_3), 19.88 (CH_3), 27.87 (CH), 32.25 (CH), 40.23 (CH_2), 41.40 (CH_2), 59.82 (CH), 69.19 (CH_2), 88.43 (C), 157.37 (C), 170.79 (C=O), 170.80 (C=O) ppm.

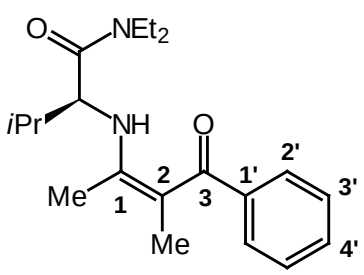
IR (ATR): 1/λ = 2964 (m), 2935 (m), 2874 (m), 1645 (s), 1591 (s), 1462 (m), 1432 (m), 1380 (m), 1366 (m), 1244 (s), 1219 (m), 1125 (m), 1106 (s), 1088 (s), 1051 (w) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 326 (9) [M^+], 253 (11) [M^+ – O*i*Bu], 226 (100) [M^+ – $CONEt_2$], 209 (6), 170 (19), 152 (88), 110 (5), 100 (8), 72 (9).

HR-MS: ber. 326.2569 gef. 326.2630 (M^+)

EA:	ber.	C 66.22	H 10.50	N 8.58
	gef.	C 66.00	H 10.21	N 8.72

***N*-(1,2-Dimethyl-3-oxo-3-phenyl-1-propenyl)-*L*-valindiethylamid (44nf)**



Gemäß **AV-4** wurden Diketon **1n** (640 mg, 3.63 mmol), Auxiliar **29f** (626 mg, 3.63 mmol) und Molekularsieb (2.5 g) in Toluol (5 ml) umgesetzt. Nach Chromatographie (Al_2O_3, CH/MTB = 1/1) erhielt man **44nf** als farblosen Feststoff (550 mg, 1.66 mmol, 50%). Die Konstitution von **44nf** wurde HMQC- und HMBC-Experimente bestätigt (siehe Kap. 5.5.2, Abb. 3).

$C_{20}H_{30}N_2O_2$ M = 330.47 g/mol

R_f (Al_2O_3, CH/MTB = 1/1) = 0.11

Schmp.: 128–129 °C

$[\alpha]_D^{20}$ = +257 (*c* = 6.3 in $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H; CH_3), 1.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H; CH_3), 1.12 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H; CH_3), 1.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H; CH_3), 1.81 (s, 3 H; 2-CH_3), 1.99 (s, 3 H; 1-CH_3), 2.12–2.19 (m, 1 H; CH), 3.21–3.28 (m, 1 H; NC*H*H), 3.34–3.46 (m, 2 H; NCH*H*, NC*H*H), 3.48–3.56 (m, 1 H; NCH*H*), 4.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H; OCH_2), 7.27–7.34 (m, 3 H), 7.38–7.42 (m, 2 H), 12.74 (d_{br}, *J* = 7.3 Hz, 1 H; NH) ppm.

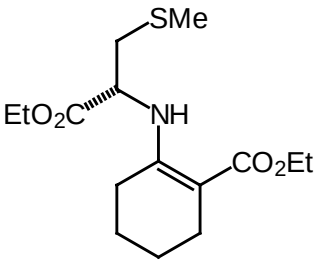
^{13}C{^{1}H}-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 12.76 (CH_3), 14.37 (CH_3), 16.25 (1-CH_3), 16.57 (2-CH_3), 18.16 (CH_3), 19.92 (CH_3), 31.81 (CH), 40.36 (CH_2), 41.47 (CH_2), 61.21 (CH), 98.24 (2-C), 127.10 (2 2'-CH), 127.61 (2 3'-CH), 128.30 (4'-CH), 143.14 (1'-C), 163.66 (1-C), 169.78 (C=O), 193.34 (3-C=O) ppm.

IR (ATR): 1/λ = 2969 (m), 2934 (m), 2874 (w), 1644 (s), 1590 (s), 1576 (s), 1546 (s), 1473 (m), 1462 (m), 1443 (m), 1432 (m), 1380 (w), 1315 (m), 1229 (m), 1227 (s), 1217 (w), 1178 (w), 1127 (m), 1003 (m), 997 (m) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 330 (3) [M^+], 230 (100) [M^+ – $CONEt_2$], 186 (6) [M^+ – $CONEt_2$ – COMe], 105 (95), 100 (7), 77 (16), 72 (9).

HR-MS: ber. 330.2307 gef. 330.2306 (M^+)

_N_-(2-Ethoxycarbonyl-1-cyclohexenyl)-_S_-methyl-_L_-cysteinethylester (45a)



Gemäß **AV-4** wurden Oxoester **1h** (298 mg, 1.75 mmol), *S*-Methyl-*L*-cysteinethylester Hydrochlorid (**34a**) (350 mg, 1.75 mmol) und Molekularsieb (1.5 g) in Gegenwart von NEt_3 (177 mg, 1.75 mmol) in Toluol (5 ml) bei RT umgesetzt. Man erhielt **45a** als NMR-spektroskopisch reines farbloses Harz (464 mg, 1.47 mmol, 84%), das ohne zusätzliche chromatographische Reinigung verwendet wurde.

$C_{15}H_{25}NO_4S$ M = 315.43 g/mol

$[\alpha]_D^{20}$ = +0.56 (*c* = 5.4 in $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H; CH_3), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H; CH_3), 1.51–1.60 (m, 2 H), 1.60–1.69 (m, 2 H), 2.16 (s, 3 H; SCH_3), 2.19–2.33 (m, 4 H), 2.83–2.94 (m, 2 H), 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 4.25–4.31 (m, 1 H; NCH), 9.30 (d_{br}, *J* = 9.7 Hz, 1 H; NH) ppm.

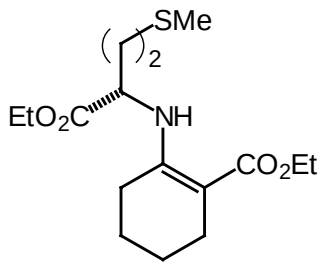
^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.16 (CH_3), 14.55 (CH_3), 16.51 (CH_3), 22.20 (CH_2), 22.47 (CH_2), 23.86 (CH_2), 26.45 (CH_2), 37.69 (CH_2), 55.36 (CH), 58.93 (CH_2), 61.48 (CH_2), 93.01 (C), 156.74 (C), 170.62 (C=O), 171.54 (C=O) ppm.

IR (ATR): 1/λ = 2979 (m), 2934 (m), 2857 (w), 1741 (s), 1652 (s), 1598 (s), 1455 (m), 1425 (m), 1365 (m), 1231 (vs), 1175 (s), 1062 (m), 1029 (m) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 315 (29) [M^+], 270 (11) [M^+ – OEt], 254 (75) [M^+ – CH_2SMe], 242 (15), 208 (100), 196 (28), 180 (15), 170 (6), 152 (13), 147 (7), 61 (7).

HR-MS: ber. 315.1504 gef. 315.1511 (M^+)

_N_-(2-Ethoxycarbonyl-1-cyclohexenyl)-_L_-methioninethylester (45b)



Gemäß **AV-4** wurden Oxoester **1h** (478 mg, 2.81 mmol), *L*-Methioninethylester Hydrochlorid (**34b**) (600 mg, 2.81 mmol) und Molekularsieb (1.5 g) in Gegenwart von NEt_3 (284 mg, 2.81 mmol) in Toluol (7 ml) bei RT umgesetzt. Man erhielt **45b** als NMR-spektroskopisch reines gelbliches Harz (781 mg, 2.37 mmol, 84%), das ohne zusätzliche chromatographische Reinigung verwendet wurde.

$C_{16}H_{27}NO_4S$ M = 329.46 g/mol

$[\alpha]_D^{20}$ = –8.6 (*c* = 4.9 in $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 6 H; 2 CH_3), 1.50–1.68 (m, 4 H), 1.72–1.86 (m, 2 H), 1.93–2.04 (m, 1 H), 2.09 (s, 3 H; SCH_3), 2.14–2.32 (m, 3 H), 2.57–2.65 (m, 2 H), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 4.16–4.22 (m, 2 H), 4.27–4.34 (m, 1 H; NCH), 9.10 (d_{br}, *J* = 9.4 Hz, 1 H; NH) ppm.

^{13}C{^{1}H}-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 12.28 (CH_3), 14.65 (CH_3), 15.32 (CH_3), 22.28 (CH_2), 22.58 (CH_2), 23.91 (CH_2), 26.50 (CH_2), 30.31 (CH_2), 32.49 (CH_2), 53.60 (CH), 58.96 (CH_2), 61.35 (CH_2), 92.70 (C), 157.86 (C), 170.85 (C=O), 172.90 (C=O) ppm.

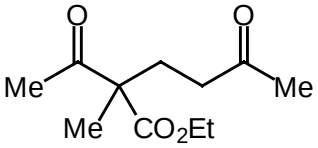
IR (ATR): 1/λ = 2978 (m), 2933 (m), 2857 (w), 1739 (s), 1650 (s), 1601 (s), 1444 (m), 1365 (m), 1235 (vs), 1172 (s), 1097 (m), 1060 (m), 1025 (m) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 329 (38) [M^+], 284 (13) [M^+ – OEt], 256 (53) [M^+ – OEt – CO], 210 (83) [M^+ – OEt – CO – EtOH], 208 (37), 177 (8), 168 (14), 162 (46), 111 (35), 104 (28), 83 (36), 69 (30), 61 (92), 55 (100).

HR-MS: ber. 329.1661 gef. 329.1661 (M^+)

9.6 Vorschriften zu Kapitel 5.6

rac-2-Acetyl-2-methyl-5-oxohexansäureethylester (*rac*-3l)[19b]



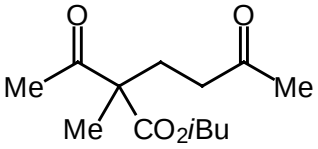
Eine Mischung von Oxoester **1l** (150 mg, 1.04 mmol) und $FeCl_3 \cdot 6\ H_2O$ (14.1 mg, 0.0522 mmol) in CH_2Cl_2 (2 ml) wurde mit MVK (**2a**) versetzt. Man ließ für 14 h bei RT rühren und entfernte anschließend alle flüchtigen Anteile im Vakuum. Der Rückstand wurde an SiO_2 (CH/MTB = 2/1) chromatographiert. Man erhielt die Zielverbindung *rac*-**3l** als farbloses Öl (169 mg, 0.789 mmol, 76%).

$C_{11}H_{18}O_4$ M = 214.26 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 2/1) = 0.14

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H; CH_3), 1.33 (s, 3 H; CH_3), 2.02 (ddd, *J* = 15.8, 9.8, 6.1 Hz, 1 H), 2.09–2.18 (m, 1 H), 2.13 (s, 3 H; CH_3), 2.15 (s, 3 H; CH_3), 2.38–2.44 (m, 2 H), 4.15–4.22 (m, 2 H) ppm.

rac-2-Acetyl-2-methyl-5-oxohexansäureisobutylester (*rac*-3m)



Gemäß der voranstehenden Vorschrift für das Michael-Produkt *rac*-**3l** wurden Oxoester **1m** (60 mg, 0.35 mmol) und MVK (**2a**) (0.50 ml, 0.70 mmol) in Gegenwart von $FeCl_3 \cdot 6\ H_2O$ (7.1 mg, 0.026 mmol) in CH_2Cl_2 (1 ml) umgesetzt. Nach Chromatographie (SiO_2, CH/MTB = 4/1) erhielt man *rac*-**3m** als farbloses Öl (71 mg, 0.29 mmol, 84%).

$C_{13}H_{22}O_4$ M = 242.32 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 4/1) = 0.12

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.92 (d, *J* = 6.7 Hz, 6 H; 2 CH_3), 1.34 (s, 3 H; CH_3), 2.83–2.25 (m, 3 H), 2.13 (s, 3 H; CH_3), 2.16 (s, 3 H; CH_3), 2.39 (dd, *J* = 6.3, 2.2 Hz, 1 H; C*H*H), 2.44 (dd, *J* = 6.6, 3.5 Hz, 1 H; CH*H*), 4.27–4.33 (m, 2 H; OCH_2) ppm.

$^{13}C\{^1H\}$-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.96 (2 CH_3), 19.26 (CH_3), 26.18 (CH_3), 27.59 (CH_3), 28.37 (CH_2), 29.87 (CH), 38.56 (CH_2), 58.70 (C), 71.51 (CH_2), 172.63 (C=O), 205.26 (C=O), 207.25 (C=O) ppm.

IR (ATR): 1/λ = 2965 (m), 2876 (w), 1712 (s), 1466 (m), 1421 (w), 1369 (m), 1356 (m), 1289 (w), 1254 (m), 1226 (m), 1168 (m), 1119 (m), 1103 (m), 989 (w) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 242 (1) [M^+], 200 (44) [M + H^+ – COMe], 143 (8), 126 (29), 116 (8), 98 (100), 87 (22), 69 (11), 57 (27).

HR-MS: ber. 242.1518 gef. 242.1521 (M^+)

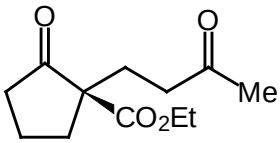
Allgemeine Vorschrift zur Durchführung des Screenings der Enamine 44ha–hp zur asymmetrischen Synthese von 3h (AV-5)

Eine Lösung von Enamin **44** in Aceton (0.2–0.3 mol/l) wurde mit $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ versetzt. Man ließ bei RT rühren, bis das Metallsalz vollständig gelöst war (30–60 min). Anschließend wurde MVK (**2a**) (2 eq) zugegeben und für 14 h bei RT gerührt. Nach Entfernen aller flüchtigen Anteile im Hochvakuum wurde der Rückstand in 2 N HCl (4–5 ml) aufgenommen. Das Gemisch wurde bei RT für 2–3 h kräftig gerührt und dann zweimal mit MTB (je 8 ml) extrahiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (CH/MTB = 2/1). Nach Derivatisierung des erhaltenen Produkts **3h** zu **46b** gemäß **AV-7** wurde der *ee*-Wert gaschromatographisch unter Verwendung einer chiralen stationären Phase bestimmt.

Allgemeine Vorschrift zur asymmetrischen Synthese der Michael-Produkte 3 (AV-6)

Eine Lösung von Enamin **44** in Aceton (0.2–0.3 mol/l) wurde mit $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ versetzt. Man ließ bei RT rühren, bis das Metallsalz vollständig gelöst war (30–60 min). Anschließend wurde MVK (**2a**) (2 eq) zugegeben und für 14 h bei RT gerührt. Nach Entfernen aller flüchtigen Anteile im Hochvakuum wurde der Rückstand in 1 N HCl (4–5 ml) aufgenommen. Das Gemisch wurde bei 0 °C für 2–3 h kräftig gerührt und dann dreimal mit MTB (je 8 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. $NaHCO_3$-Lsg. gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und Säulenchromatographie (SiO_2) des Rückstandes wurden die Produkte **3** erhalten. Die *ee*-Werte wurden gaschromatographisch unter Verwendung einer chiralen stationären Phase entweder direkt oder nach Derivatisierung bestimmt.

(*R*)-2-Oxo-1-(3-oxobutyl)cyclopentancarbonsäureethylester (*R*-3e)[49]



Gemäß **AV-6** wurde Enamin **44en** (55 mg, 0.19 mmol) in Gegenwart von $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ (1.9 mg, 0.0093 mmol) mit MVK umgesetzt. Nach Chromatographie (SiO_2, CH/MTB = 2/1) erhielt man (*R*)-**3e** als farbloses Öl (17 mg, 0.076 mmol, 40%) mit einer Selektivität von ≥ 98% *ee*. Der *ee*-Wert wurde direkt ohne Derivatisierung bestimmt.

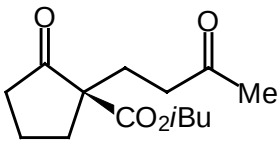
$C_{12}H_{18}O_4$ M = 226.27

R_f (SiO_2, CH/MTB = 2/1) = 0.13

GC: isotherme Elution bei 130 °C
t(*S*) = 32.9 min *t*(*R*) = 34.7 min

$[\alpha]_D^{20}$ = –6.3 (*c* = 6.2 in $CHCl_3$, ≥ 98% *ee*)

(*R*)-2-Oxo-1-(3-oxobutyl)cyclopentancarbonsäureisobutylester (*R*-3f)[49]



Gemäß **AV-6** wurde Enamin **44ff** (90 mg, 0.27 mmol) in Gegenwart von $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ (2.6 mg, 0.013 mmol) mit MVK umgesetzt. Nach Chromatographie (SiO_2, CH/MTB = 4/1) erhielt man (*R*)-**3f** als farbloses Öl (27 mg, 0.11 mmol, 40%) mit einer Selektivität von 96% *ee*. Der *ee*-Wert und die Konfiguration wurden nach Umesterung zu (*R*)-**3e** bestimmt.

$C_{14}H_{22}O_4$ M = 254.32 g/mol

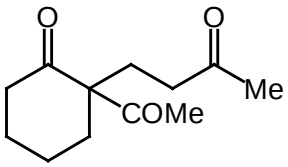
R_f (SiO_2, CH/MTB = 4/1)= 0.19

$[\alpha]_D^{20}$ = –5.0 (*c* = 6.4 in $CHCl_3$, 96% *ee*)

Lit. [49]: $[\alpha]_D^{20}$ = –2.1 (*c* = 6.1 in $CHCl_3$, 74% *ee*)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.91 (d, *J* = 6.7 Hz, 6 H; 2 CH_3), 1.81–2.20 (m, 6 H), 2.13 (s, 3 H; CH_3), 2.30–2.45 (m, 4 H), 2.63–2.80 (m, 1 H), 3.82–3.96 (m, 2 H; OCH_2) ppm.

(+)-2-Acetyl-2-(3-oxobutyl)cyclohexanon (3g)[49]



Gemäß **AV-6** wurde Enamin **44go** (80 mg, 0.26 mmol) in Gegenwart von $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ (5.2 mg, 0.026 mmol) mit MVK umgesetzt. Nach Chromatographie (SiO_2, CH/MTB = 1/1) erhielt man (+)-**3g** als farbloses Öl (43 mg, 0.20 mmol, 79%) mit einer Selektivität von 95% *ee*. Der *ee*-Wert wurde nach Derivatisierung zu **46a** bestimmt.

$C_{12}H_{18}O_3$ M = 210.27 g/mol

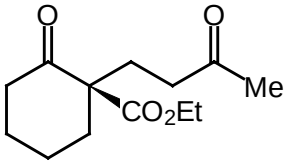
R_f (SiO_2, CH/MTB = 1/1) = 0.19

$[\alpha]_D^{20}$ = +161 (*c* = 13.0 in $CHCl_3$, 95% *ee*)

Lit. [49]: $[\alpha]_D^{20}$ = +66.4 (*c* = 12.2 in $CHCl_3$, 41% *ee*)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.42–1.84 (m, 4 H), 1.86–2.00 (m, 2 H), 2.02–2.18 (m, 1 H), 2.11 (s, 3 H; CH_3), 2.12 (s, 3 H; CH_3), 2.30–2.49 (m, 5 H) ppm.

(*R*)-2-Oxo-1-(3-oxobutyl)cyclohexancarbonsäureethylester (*R*-3h)[49]



Gemäß **AV-5** wurde Enamin **44hn** (60 mg, 0.19 mmol) in Gegenwart von $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ (7.7 mg, 0.039 mmol) mit MVK umgesetzt. Nach Chromatographie (SiO_2, CH/MTB = 2/1) erhielt man (*R*)-**3g** als farbloses Öl mit einer Selektivität von 99% *ee*. Der *ee*-Wert wurde direkt und zusätzlich nach Derivatisierung zu **46b** gemäß **AV-7** bestimmt.

$C_{13}H_{20}O_4$ M = 240.30 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 2/1) = 0.19

GC: isotherme Elution bei 115 °C

t(*S*) = 114.2 min *t*(*R*) = 120.8 min

$[\alpha]_D^{20}$ = +94 (*c* = 4.3 in $CHCl_3$, 99% *ee*)

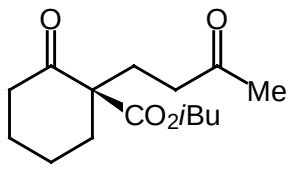
Lit. [49]: $[\alpha]_D^{20}$ = +88.5 (*c* = 3.3 in $CHCl_3$, 91% *ee*)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.27 (t, *J* = 6.9 Hz, 3 H; CH_3), 1.38–2.17 (m, 7 H), 2.12 (s, 3 H; CH_3), 2.26–2.66 (m, 5 H), 4.13–4.27 (m, 2 H; OCH_2) ppm.

Upscaling-Vorschrift für (*R*)-2-Oxo-1-(3-oxobutyl)cyclohexancarbonsäureethylester (*R*-3h)

Eine Mischung aus Enamin **44hf** (2.700 g, 8.322 mmol) und $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ (83.1 mg, 0.416 mmol) in Aceton (25 ml) wurde bei RT gerührt, bis das Cu-Salz vollständig gelöst war (ca. 70 min). Anschließend wurde die grünblaue Lösung mit MVK (**2a)** (1.39 ml, 16.6 mmol) versetzt. Man ließ für 22 h bei RT rühren und entfernte anschließend alle flüchtigen Anteile im Hochvakuum. Die weitere Aufarbeitung erfolgte gemäß **AV-6**. Nach Chromatographie (SiO_2, CH/MTB = 2/1, R_f = 0.19) erhielt man (*R*)-**3h** als farbloses Öl (1.801 g, 7.495 mmol, 90%) mit einer Selektivität von 98 % *ee* (bestimmt nach Derivatisierung zu **46b** gemäß **AV-7**). Die Reisolierung des Auxiliars **29f** wurde durch weitere Aufarbeitung der vereinigten wäßrigen Phasen erreicht: Nach Zugabe von KOH-Lsg. (5 Gew.-% in H_2O) bei 0 °C (pH 12–13), dreimaliger Extraktion mit CH_2Cl_2 (je 25 ml), Trocknen der vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ und Entfernen des Lösungsmittels wurde **29f** als ^{1}H- und ^{13}C-NMR-spektroskopisch reines Material erhalten (1.376 g, 7.989 mmol, 96%).

(*R*)-2-Oxo-1-(3-oxobutyl)cyclohexancarbonsäureisobutylester (*R*-3i)[19c]



Gemäß **AV-6** wurde Enamin **44if** (80 mg, 0.23 mmol) in Gegenwart von $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ (2.3 mg, 0.011 mmol) mit MVK umgesetzt. Nach Chromatographie (SiO_2, CH/MTB = 4/1) erhielt man (*R*)-**3i** als farbloses Öl (49 mg, 0.18 mmol, 80%) mit einer Selektivität von 86% *ee*. Der *ee*-Wert und die Konfiguration wurden nach Umesterung zu (*R*)-**3h** bestimmt.

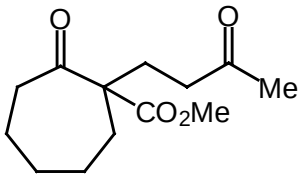
$C_{15}H_{24}O_4$ M = 268.35 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 4/1) = 0.15

$[\alpha]_D^{20}$ = +81 (*c* = 5.4 in $CHCl_3$, 86% *ee*)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.93 (d, *J* = 6.7 Hz, 6 H; 2 CH_3), 1.41–2.20 (m, 8 H), 2.12 (s, 3 H; CH_3), 2.26–2.68 (m, 5 H), 3.90 (d, *J* = 6.7 Hz, 2 H; OCH_2) ppm.

(+)-2-Oxo-1-(3-oxobutyl)cycloheptancarbonsäuremethylester (3j)[49]



Gemäß **AV-6** wurde Enamin **44jh** (70 mg, 0.21 mmol) in Gegenwart von $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ (4.2 mg, 0.021 mmol) mit MVK umgesetzt. Nach Chromatographie (SiO_2, CH/MTB = 2/1) erhielt man (+)-**3j** als farbloses Öl (38 mg, 0.16 mmol, 76%) mit einer Selektivität von 90% *ee*. Der *ee*-Wert wurde nach Derivatisierung zu **46c** gemäß **AV-7** bestimmt.

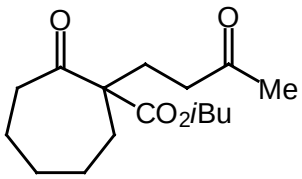
$C_{13}H_{20}O_4$ M = 240.29 g/mol

$\mathbf{R_f}$ (SiO_2, CH/MTB = 2/1) = 0.19

$[\alpha]_D^{20}$ = +29 (*c* = 7.5 in $CHCl_3$, 90% *ee*)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.45–1.77 (m, 7 H), 1.81–1.98 (m, 1 H), 2.05–2.25 (m, 2 H), 2.12 (s, 3 H; CH_3), 2.32–2.67 (m, 4 H), 3.72 (s, 3 H; OCH_3) ppm.

(+)-2-Oxo-1-(3-oxobutyl)cycloheptancarbonsäureisobutylester (3k)[19c]



Gemäß **AV-6** wurde Enamin **44kf** (90 mg, 0.25 mmol) in Gegenwart von $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ (2.5 mg, 0.012 mmol) mit MVK umgesetzt. Nach Chromatographie (SiO_2, CH/MTB = 4/1) erhielt man (+)-**3k** als farbloses Öl (38 mg, 0.13 mmol, 54%) mit einer Selektivität von 80% *ee*. Der *ee*-Wert wurde nach Derivatisierung zu **46d** gemäß **AV-7** und anschließender Umesterung zu **46c** bestimmt. Die Konfiguration ist nicht bekannt, stimmt jedoch mit der von (+)-**3j** überein.

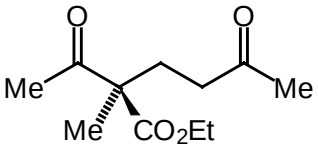
$C_{16}H_{26}O_4$ M = 282.38 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 4/1) = 0.14

$[\alpha]_D^{20}$ = +26 (*c* = 6.5 in $CHCl_3$, 80% *ee*)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 6 H; 2 CH_3), 1.44–2.20 (m, 11 H), 2.06 (s, 3 H; CH_3), 2.26–2.64 (m, 4 H), 3.84 (d, *J* = 6.5 Hz, 2 H; OCH_2) ppm.

(*R*)-2-Acetyl-2-methyl-5-oxohexansäureethylester (*R*-3l)[46b,81]



Gemäß **AV-6** wurde Enamin **44lo** (100 mg, 0.320 mmol) in Gegenwart von $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ (6.4 mg, 0.032 mmol) mit MVK umgesetzt. Nach Chromatographie (SiO_2, CH/MTB = 2/1) erhielt man (*R*)-**3l** als farbloses Öl (51 mg, 0.24 mmol, 74%) mit einer Selektivität von 96% *ee*. Der *ee*-Wert wurde nach Derivatisierung zu (*R*)-**46e** gemäß **AV-7** bestimmt.

$C_{11}H_{18}O_4$ M = 214.26 g/mol

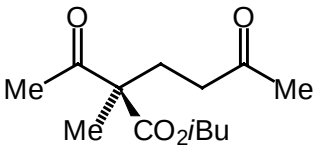
R_f (SiO_2, CH/MTB = 2/1) = 0.14

$[\alpha]_D^{20}$ = +9.02 (*c* = 13.3 in $CHCl_3$, 96% *ee*)

Lit. [46b]: $[\alpha]_D^{22}$ = +8.38 (*c* = 12.9 in $CHCl_3$, 87% *ee*)

Lit. [81]: $[\alpha]_D^{22}$ = –8.32 [*c* = 13.0 in $CHCl_3$, 86% *ee*, (*S*)-**3l**]

(*R*)-2-Acetyl-2-methyl-5-oxohexansäureisobutylester (*R*-3m)



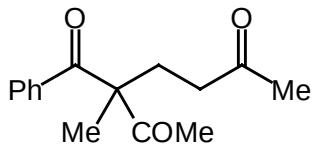
Gemäß **AV-6** wurde Enamin **44mf** (100 mg, 0.306 mmol) in Gegenwart von $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ (3.0 mg, 0.015 mmol) mit MVK umgesetzt. Nach Chromatographie (SiO_2, CH/MTB = 4/1) erhielt man (*R*)-**3m** als farbloses Öl (48 mg, 0.20 mmol, 65%) mit einer Selektivität von 74% *ee*. Der *ee*-Wert wurde nach Derivatisierung zu (*R*)-**46f** gemäß **AV-7** bestimmt, die Konfiguration nach Umesterung von (*R*)-**46f** zu (*R*)-**46e**.

$C_{13}H_{22}O_4$ M = 242.31 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 4/1) = 0.12

$[\alpha]_D^{20}$ = +4.8 (*c* = 6.1 in $CHCl_3$, 74% *ee*)

2-Acetyl-2-methyl-1-phenylhexan-1,5-dion (3n)



Gemäß **AV-6** wurde Enamin **44nf** (80 mg, 0.26 mmol) in Gegenwart von $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ (2.6 mg, 0.013 mmol) mit MVK umgesetzt. Nach Chromatographie (SiO_2, CH/MTB = 4/1) erhielt man **3n** als farbloses Harz (5 mg, 0.02 mmol, 8%). Der *ee*-Wert wurde nicht bestimmt.

$C_{15}H_{18}O_3$ M = 246.30 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 4/1) = 0.10

$[\alpha]_D^{20}$ = –19 (*c* = 4.2 in $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.43 (s, 3 H; CH_3), 2.09 (s, 3 H; CH_3), 2.11 (s, 3 H; CH_3), 2.19–2.43 (m, 4 H), 7.36–7.59 (m, 3 H), 7.72–7.81 (m, 2 H) ppm.

Umesterung von (*R*)-3f zu (*R*)-3e und von (*R*)-3i zu (*R*)-3h

Zu einer Lösung des Isobutylesters **(*R*)-3i** bzw. **(*R*)-3f** (0.080–0.15 mmol) in wasserfreiem Ethanol (ca. 0.1 mol/l) wurde $Ti(OEt)_4$ (2 eq) gegeben. Das Gemisch wurde für 6 h bei 80 °C in einem dicht verschlossenen Reaktionsgefäß gerührt und anschließend in Salzsäure (1 N, 5 ml) gegossen. Nach dreimaliger Extraktion mit MTB (je 5 ml) wurden die vereinigten organischen Phasen mit ges. $NaHCO_3$-Lsg. gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand ohne zusätzliche Reinigung mittels GC an chiraler Phase analysiert. Laut ^{1}H-NMR wurden jeweils 15–50% der Edukte zu den Ethylestern umgesetzt. Daneben konnte die Bildung nicht näher definierter Zersetzungsprodukte beobachtet werden.

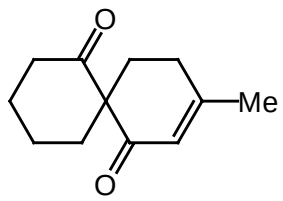
Umesterung von 46d zu 46c und von (*R*)-46f zu (*R*)-46e

Zu einer Lösung des Isobutylesters **46d** bzw. (*R*)-**46f** (0.080–0.15 mmol) in wasserfreiem Methanol (für **46d**) bzw. EtOH [für (*R*)-**46f**] (ca. 0.1 mol/l) wurden DBU (0.5 eq) und LiBr (5 eq) gegeben. Das Gemisch wurde für 72 h bei 50 °C in einem dicht verschlossenen Reaktionsgefäß gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte analog zu der voranstehenden Umesterungsvorschrift für (*R*)-**3i** und (*R*)-**3f**. Laut ^{1}H-NMR konnten Umsetzungen zwischen 50% und 70% erreicht werden. Es traten keine Nebenprodukte auf.

Allgemeine Vorschrift zur Derivatisierung der Michael-Produkte 3 durch Aldol-Kondensation zu 46b–f (AV-7)

Eine Lösung des jeweiligen Michael-Produktes **3** in MTB (ca. 0.15 mol/l) wurde mit Pyrrolidin (0.85 eq) und Eisessig (0.85 eq) versetzt. Man ließ für 14 h bei RT rühren und entfernte anschließend das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer. Nach Chromatographie des Rückstandes (SiO_2) erhielt man die Kondensationsprodukte **46b–f**.

4-Methylspiro[5.5]undec-3-en-2,7-dion (46a)



Verbindung (+)-**3g** (43 mg, 0.20 mmol) wurde mit dem dreifachen Volumen an konz. H_2SO_4 versetzt und für 14 h bei RT gerührt. Anschließend wurde Eiswasser (5 ml) zugegeben und das resultierende Gemisch dreimal mit MTB (je 5 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. $NaHCO_3$-Lsg. gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt ohne zusätzliche Reinigung mittels GC an chiraler Phase analysiert. Die Struktur von **46a** wurde zusätzlich durch HMQC- und HMBC-Messungen bestätigt.

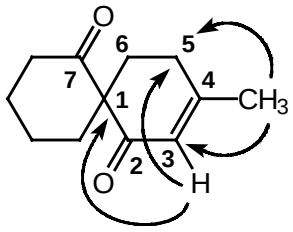
$C_{12}H_{16}O_2$ M = 192.25 g/mol

GC: Gradientenelution: 100 °C → 140 °C mit 0.25 °C min^{-1}
t_1 = 97.5 min t_2 = 115.1 min

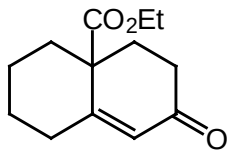
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.52 (ddd, *J* = 13.9, 10.5, 3.8 Hz, 1 H), 1.67–1.79 (m, 3 H), 1.83–1.90 (m, 1 H), 1.92 (s, 3 H), 1.95–2.02 (m, 1 H), 2.24–2.31 (m, 1 H), 2.33–2.41 (m, 2 H), 2.48 (dt, *J* = 13.6, 5.0 Hz, 1 H), 2.55 (ddd, *J* = 13.5, 7.6, 5.4 Hz, 1 H), 2.75 (ddd, *J* = 14.3, 10.3, 5.9 Hz, 1 H), 5.80 (q, *J* = 0.94 Hz, 1 H) ppm.

^{13}C{^{1}H}-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 20.97 (CH_2), 23.93 (CH_3), 26.98 (CH_2), 28.04 (5-CH_2), 30.85 (CH_2), 35.12 (CH_2), 41.06 (CH_2), 58.60 (1-C), 125.35 (3-CH), 160.97 (4-C), 198.30 (2-C=O), 210.98 (7-C=O) ppm.

Ausgewählte HMBC-Beziehungen:



(*R*)-Bicyclo[4.4.0]dec-1-en-3-on-6-carbonsäureethylester (*R*-46b)[49,81]



Gemäß **AV-7** wurde (*R*)-**3h** (100 mg, 0.416 mmol, 99% *ee*) zu (*R*)-**46b** umgesetzt, welches nach Chromatographie (SiO_2, CH/MTB = 4/1) als farbloses Öl erhalten wurde (49 mg, 0.22 mmol, 53%).

$C_{13}H_{18}O_3$ M = 222.28 g/mol

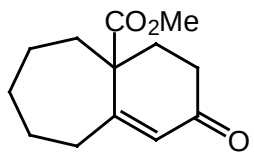
R_f (SiO_2, CH/MTB = 4/1) = 0.14

GC: Gradientenelution: 115 °C → 160 °C mit 0.5 °C min^{-1}
t(*S*) = 58.9 min *t*(*R*) = 62.7 min

$[\alpha]_D^{20}$ = +258 (*c* = 5.70 in $CHCl_3$, 99% *ee*)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H; CH_3), 1.30–1.50 (m, 3 H), 1.67–1.99 (m, 3 H), 2.25–2.49 (m, 6 H), 4.22 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H; OCH_2), 5.92 (s, 1 H) ppm.

Bicyclo[5.4.0]undec-7-en-9-on-1-carbonsäuremethylester (46c)[49]



Gemäß **AV-7** wurde (+)-**3j** (38 mg, 0.16 mmol) zu **46c** umgesetzt, welches nach Chromatographie (SiO_2, CH/MTB = 4/1) als farbloses Öl erhalten wurde (18 mg, 0.081 mmol, 51%).

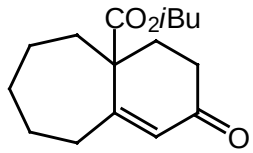
$C_{13}H_{18}O_3$ M = 222.28 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 4/1) = 0.12

GC: Gradientenelution: 115 °C → 160 °C mit 0.33 °C min^{-1}
t_1 = 94.5 min t_2 = 98.0 min.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.15–1.43 (m, 3 H), 1.67–1.90 (m, 2 H), 1.92–2.18 (m, 4 H), 2.22–2.58 (m, 5 H), 3.71 (s, 3 H; OCH_3), 5.98 (s, 1 H) ppm.

Bicyclo[5.4.0]undec-7-en-9-on-1-carbonsäureisobutylester (46d)



Gemäß **AV-7** wurde (+)-**3k** (85 mg, 0.30 mmol) zu **46d** umgesetzt, welches nach Chromatographie (SiO_2, CH/MTB = 4/1) als gelbliches Öl erhalten wurde (40 mg, 0.15 mmol, 50%).

$C_{16}H_{24}O_3$ M = 264.36 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 4/1) = 0.20

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.90 (d, *J* = 6.7 Hz, 6 H; 2 CH_3), 1.18–1.42 (m, 3 H), 1.70–2.16 (m, 7 H), 2.20–2.58 (m, 5 H), 3.89 (d, *J* = 6.4 Hz, 2 H; OCH_2), 5.98 (s, 1 H) ppm.

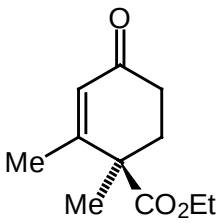
^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.88 (2 CH_3), 23.71 (CH_2), 27.60 (CH), 30.26 (CH_2), 30.76 (CH_2), 33.15 (CH_2), 34.82 (CH_2), 35.79 (CH_2), 37.14 (CH_2), 51.03 (C), 71.22 (CH_2), 129.32 (CH), 167.22 (C), 173.95 (C=O), 198.82 (C=O) ppm.

IR (ATR): 1/λ = 2957 (m), 2930 (m), 2872 (w), 2858 (w), 1722 (vs), 1672 (vs), 1469 (w), 1447 (w), 1368 (w), 1342 (w), 1260 (m), 1243 (m), 1209 (m), 1175 (m), 1162 (m), 987 (w) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 264 (46) [M^+], 212 (10), 208 (29), 184 (8), 180 (37), 163 (100), 152 (31), 135 (18), 121 (21), 107 (11), 91 (26), 79 (21), 77 (19), 67 (15), 57 (42).

HR-MS: ber. 264.1725 gef. 264.1727 (M^+)

(*R*)-1,2-Dimethyl-4-oxo-2-cyclohexencarbonsäureethylester (*R*-46e)[81]



Gemäß **AV-7** wurde (*R*)-**3l** (169 mg, 0.789 mmol, 96% *ee*) zu (*R*)-**46e** umgesetzt, welches nach Chromatographie (SiO_2, CH/MTB = 2/1) als farbloses Öl erhalten wurde (136 mg, 0.693 mmol, 89%). Auf gleiche Weise wurde *rac*-**46e** aus *rac*-**3l** mit identischer Ausbeute erhalten.

$C_{11}H_{16}O_3$ M = 196.24 g/mol

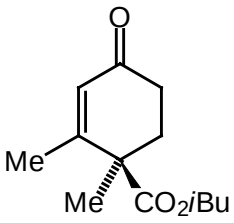
R_f (SiO_2, CH/MTB = 2/1) = 0.24

GC: Gradientenelution: 85 °C → 115 °C mit 0.4 °C min^{-1}
t(*R*) = 87.5 min *t*(*S*) = 84.7 min

$[\alpha]_D^{20}$ = +129 (*c* = 10.2 in $CHCl_3$, 96% *ee*)
Lit. [81]: $[\alpha]_D^{20}$ = –106.5 [*c* = 11.5 in $CHCl_3$, 86% *ee*, (*S*)-**46e**]

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.27 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H; CH_3), 1.43 (s, 3 H; CH_3), 1.84–2.02 (m, 1 H), 1.96 (d, *J* = 1.4 Hz, 3 H; CH_3), 2.34–2.56 (m, 3 H), 4.19 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H; OCH_2), 5.91 (q, *J* = 1.2 Hz, 1 H) ppm.

(*R*)-1,2-Dimethyl-4-oxo-2-cyclohexencarbonsäureisobutylester (*R*-46f)



Gemäß **AV-7** wurde (*R*)-**3m** (30 mg, 0.13 mmol) zu (*R*)-**46f** umgesetzt, welches nach Chromatographie (SiO_2, CH/MTB = 4/1) als farbloses Öl erhalten wurde (27 mg, 0.12 mmol, 93%). Auf gleiche Weise wurde *rac*-**46f** aus *rac*-**3m** mit identischer Ausbeute erhalten.

$C_{13}H_{20}O_3$ M = 224.30 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 4/1) = 0.16

GC: isotherme Elution: 95 °C für 30 min;
dann Gradientenelution: 95 °C → 110 °C mit 0.25 °C min^{-1}
t(*S*) = 125.4 min *t*(*R*) = 130.5 min

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 6 H; 2 CH_3), 1.44 (s, 3 H; CH_3), 1.84–2.04 (m, 2 H), 1.97 (d, *J* = 1.3 Hz, 3 H; 2 CH_3), 2.35–2.57 (m, 3 H), 3.86–3.97 (m, 2 H), 5.92 (q, *J* = 1.1 Hz, 1 H) ppm.

^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 19.03 (2 CH_3), 21.10 (CH_3), 22.45 (CH_3), 27.71 (CH), 34.30 (CH_2), 34.40 (CH_2), 47.38 (C), 71.50 (CH_2), 128.12 (CH), 161.44 (C), 174.06 (C=O), 198.27 (C=O) ppm.

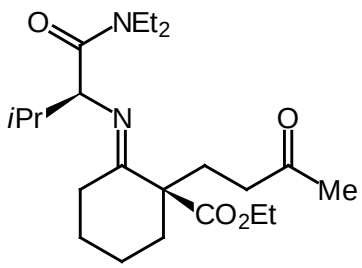
IR (ATR): 1/λ = 2962 (m), 2875 (w), 1727 (s), 1677 (s), 1626 (w), 1469 (m), 1441 (w), 1377 (m), 1333 (m), 1254 (m), 1233 (m), 1176 (m), 1099 (m), 988 (m) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 224 (21) [M^+], 196 (6), 140 (22), 123 (74), 112 (26), 109 (35), 95 (43), 79 (15), 67 (24), 57 (100).

HR-MS: ber. 224.1421 gef. 224.1421 (M^+)

9.7 Vorschriften zu Kapitel 5.7

(*R*)-*N*-[2-Ethoxycarbonyl-2-(3-oxobutyl)-1-cyclohexyliden]-*L*-valindiethylamid (*R*-47)



Zu einer Lösung von Enamin **44hf** (110 mg, 0.339 mmol) in Aceton (1.5 ml) wurde $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ (3.4 mg, 0.017 mmol) gegeben. Man ließ bei RT rühren, bis das Metallsalz vollständig in Lösung gegangen war (30 min) und versetzte dann mit MVK (**2a**) (60 µl, 0.7 mmol). Das Reaktionsgemisch wurde für 14 h bei RT gerührt. Anschließend wurden alle flüchtigen Anteile im Vakuum entfernt und der Rückstand an Al_2O_3 90 (II-III) chromatographiert (CH/MTB = 1/1). Man erhielt (*R*)-**47** als farbloses vikoses Öl (92 mg, 0.23 mmol, 69%) mit einer Selektivität von 98% *de* [bestimmt nach Hydrolyse zu (*R*)-**3h**].

$C_{22}H_{38}N_2O_4$ M = 394.55 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 1/1) = 0.26

$[\alpha]_D^{20}$ = +30.8 (*c* = 6.00 in $CHCl_3$)

^{1}H-NMR (500 MHz, C_6D_6): δ = 0.99 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H; CH_3), 1.05 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H; CH_3), 1.10 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H; CH_3), 1.12 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H; CH_3), 1.22 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H; CH_3), 1.29–1.41 (m, 2 H), 1.50–1.65 (m, 3 H), 1.89 (s, 3 H; CH_3), 2.00–2.08 (m, 1 H), 2.20 (ddd, *J* = 13.8, 10.6, 5.3 Hz, 1 H), 2.41–2.54 (m, 3 H), 2.58 (ddd, *J* = 14.4, 10.0, 4.7 Hz, 1 H), 2.71 (ddd, *J* = 16.8, 10.6, 4.7 Hz, 1 H), 2.83 (dt, *J* = 13.9, 4.3 Hz, 1 H), 3.28–3.36 (m, 3 H; NCH_2, NC*H*H), 3.49–3.57 (m, 1 H; NCH*H*), 4.04–4.09 (m, 2 H; OCH_2), 4.26 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H; NCH) ppm.

^{13}C{^{1}H}-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 12.64 (CH_3), 14.06 (CH_3), 14.40 (CH_3), 19.54 (CH_3), 19.61 (CH_3), 22.76 (CH_2), 26.79 (CH_2), 28.31 (CH_2), 29.60 (CH_2), 29.83 (CH_3), 31.81 (CH), 36.32 (CH_2), 39.27 (CH_2), 39.80 (CH_2), 40.71 (CH_2), 56.71 (C), 60.66 (CH_2), 71.79 (CH), 170.93 (C), 171.92 (C), 173.97 (C), 208.64 (C=O) ppm.

IR (ATR): 1/λ = 2965 (m), 2936 (m), 2871 (w), 1718 (s), 1631 (s), 1449 (m), 1429 (m), 1380 (m), 1365 (m), 1271 (m), 1219 (m), 1186 (m), 1168 (m), 1135 (m), 1098 (m), 1027 (w) cm^{-1}.

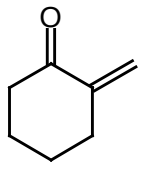
MS (EI): *m/z* (%) = 394 (2) [M^+], 351 (5) [M^+ – COMe], 324 (5) [M^+ – COMe – C_2H_3], 294 (72) [M^+ – $CONEt_2$], 224 (39), 220 (9), 194 (14), 178 (38), 170 (30), 151 (28), 142 (29), 124 (22), 100 (25), 95 (17), 81 (25), 72 (100).

HR-MS: ber. 394.2832 gef. 394.2827 (M^+)

EA:				
	ber.	C 66.97	H 9.71	N 7.10
	gef.	C 66.19	H 9.63	N 6.87

9.8 Vorschriften zu Kapitel 5.8

2-Methylencyclohexanon (2c)[85]



Zu einer Lösung von Cyclohexanon (**48a**) (10.8 g, 139 mmol) in wasserfreiem CH_3CN (68 ml) wurde *N*,*N*-Dimethylmethylenammoniumchlorid (13.6 g, 115 mmol) gegeben. Man ließ 2.5 h bei RT rühren, wobei das Mannichsalz **49** ausfiel. Dieses wurde abgesaugt und mit CH_3CN gewaschen. Nach Trocknen im Hochvakuum erhielt man **49**[83] als farblosen, hygroskopischen und feinkristallinen Feststoff (16.4 g, 85.6 mmol, 74%). Ein Teil des Mannichsalzes **49** (4.00 g, 20.9 mmol) wurde portionsweise unter Rühren in konz. KOH-Lsg. (Temp. < 5 °C, 30 ml) gegeben. Die Mischung wurde mit H_2O (15 ml) und ges. NaCl-Lsg. (20 ml) verdünnt und dreimal mit CH_2Cl_2 (50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$

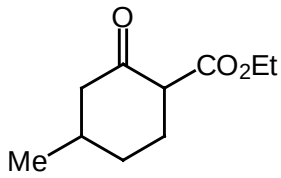
getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde in CH_3CN (4 ml) gelöst. Zur Quarternisierung des Amins wurde MeI (2.5 ml) in CH_3CN (8 ml) bei 0 °C langsam zugetropft (exotherme Reaktion!). Man ließ für 14 h bei RT rühren und entfernte alle flüchtigen Anteile im Vakuum. Der Rückstand wurde ohne weitere Reinigung direkt zu **2c** umgesetzt: Dazu wurde unter Rühren $NaCO_3$-Lsg. (10 Gew.-%, H_2O, ca. 40 ml) zugegeben und anschließend dreimal mit Pentan (je 40 ml) extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ und Abdestillieren des Lösungsmittels erhielt man **2c** als schwach gelbliches, stechend riechendes Öl (1.52 g, 13.8 mmol, 66%), das laut ^{1}H-NMR nahezu rein war und ohne weitere Reinigung verwendet wurde. Verbindung **2c** ist ohne Stabilisatorzusatz in Substanz nicht lagerfähig und wurde daher direkt weiter umgesetzt.

$C_7H_{10}O$ M = 110.16 g/mol

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.50–2.08 (m, 4 H), 2.41 (t, *J* = 6.9 Hz, 2 H; CH_2), 2.54–2.60 (m, 2 H; CH_2), 5.12 (q, *J* = 2.5 Hz, 1 H; C*H*H), 5.81 (q, *J* = 2.5 Hz, 1 H; CH*H*) ppm.

9.9 Vorschriften zu Kapitel 6

4-Methyl-2-cyclohexanoncarbonsäureethylester (1q)[95]



Eine Suspension von NaH (75%, 891 mg, 27.9 mmol) in absolutem THF (5.5 ml) unter N_2-Atmosphäre wurde mit Diethylcarbonat (2.63 g, 22.3 mmol) versetzt. Unter Rückfluß wurden zunächst ein Drittel einer Lösung von Methylcyclohexanon (**48b**) (1.00 g, 8.92 mmol) in THF (2 ml) zugetropft und dann eine katalytische Menge KH (35%, ca. 60 mg) zugegeben. Anschließend wurde die verbleibende Lösung von **48b** zugetropft. Man ließ 30 min unter Rückfluß kochen, kühlte für 10 min im Eisbad und hydrolysierte mit AcOH (3 M in H_2O, 3.5 ml). Das Reaktionsgemisch wurde mit ges. NaCl-Lsg. (12 ml) versetzt und dreimal mit MTB (je 15 ml) extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ und Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographiert (SiO_2, CH/MTB = 20/1). Man erhielt **1q** als farbloses Öl (1.27 g, 6.89 mmol, 77%). Die Ketoestereinheit liegt laut NMR-Spektren in $CDCl_3$-Lösung fast vollständig in der Enolform vor (Keto/Enol ~ 0.05/1).

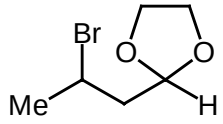
$C_{10}H_{16}O_3$ M = 184.24 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 20/1) = 0.21

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) (Enoltautomer): δ = 0.99 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H; CH_3), 1.12–1.23 (m, 1 H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H; CH_3), 1.69–1.82 (m, 2 H), 1.79–1.96 (m, 1 H), 2.11–2.20 (m, 1 H), 2.28–2.38 (m, 2 H), 4.20 (q, *J* = 6.9 Hz, 2 H; OCH_2), 12.20 (s, 1 H; OH) ppm.

^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$) (Enoltautomer): δ = 14.30 (CH_3), 21.27 (CH_3), 22.04 (CH_2), 28.26 (CH), 30.53 (CH_2), 37.19 (CH_2), 60.13 (CH_2), 97.27 (C), 171.56 (C), 172.70 (C) ppm.

2-(2-Brompropyl)-1,3-dioxolan (51b)[83]



Crotonaldehyd (4.00 g, 57.1 mmol) wurde bei -25 °C in Ethylenglykol (4.25 g, 68.5 mmol) vorgelegt. Unter Rühren wurde wasserfreies HBr (ca. 6.0 g) eingeleitet. Das Reaktionsgemisch wurde mit H_2O (15 ml) verdünnt und nach Zugabe von ges. NaCl-Lsg. (20 ml) dreimal mit MTB (je 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. $NaHCO_3$-Lsg. neutralisiert, mit H_2O gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde

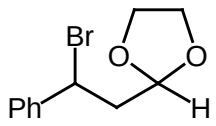
der Rückstand im Kugelrohr destilliert (p = 1 mbar, OT: 60 °C). Man erhielt **51b** als farbloses Öl (6.56 g, 33.6 mmol, 59%). Das Dioxolan **51b** ist bei –20 °C begrenzt lagerfähig.

$C_6H_{11}BrO_2$ M = 195.05 g/mol

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.75 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H; CH_3), 2.01 (ddd, *J* = 14.5, 6.0, 5.0 Hz, 1 H; C*H*H), 2.27 (ddd, *J* = 14.5, 8.5, 3.5 Hz, 1 H; CH*H*), 3.81–4.01 (m, 4 H; 2 OCH_2), 4.16–4.33 (m, 1 H), 5.04 (dd, *J* = 6.0, 3.5 Hz, 1 H; OCH) ppm.

^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 26.89 (CH_3), 45.04 (CH_2), 45.48 (CH), 64.80 (CH_2), 64.90 (CH_2), 102.93 (CH) ppm.

2-(2-Brom-2-phenylethyl)-1,3-dioxolan (51c)



Zimtaldehyd (**2m**) (500 mg, 3.78 mmol) wurde bei –10 °C in Toluol (5 ml) vorgelegt. Unter Rühren wurde wasserfreies HBr (ca. 400 mg) eingeleitet, wobei man auf RT erwärmen ließ. Die Umsetzung wurde ^{1}H-NMR-spektroskopisch verfolgt. Das Reaktionsgemisch wurde mit ges. $NaHCO_3$-Lsg. neutralisiert und mit H_2O gewaschen. Die vereinigten wäßrigen Phasen wurden einmal mit Toluol (15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet. Zu dem Filtrat (Toluolvolumen insgesamt 20 ml) wurden Ethylenglykol (352 mg, 5.68 mmol) und eine katalytische Menge *p*TsOH (1–2 mg) gegeben. Man ließ das Gemisch in Gegenwart von Na_2SO_4 für 18 h bei 60 °C rühren. Anschließend wurde der Ansatz filtriert, das Filtrat mit ges. $NaHCO_3$-Lsg. und mit H_2O gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Anschließend wurden der größte Teil des Lösungsmittels abdestilliert und der Rückstand chromatographiert (SiO_2, CH/MTB = 14/1). Man erhielt **51c** als gelbliches Öl (379 mg, 1.47 mmol, 39 %), das sich auch bei -20 °C unter HBr-Eliminierung innerhalb weniger Tage zersetzte.

$C_{11}H_{13}BrO_2$ M = 257.12 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 14/1) = 0.21

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.39 (dt, *J* = 14.3, 6.0 Hz, 1 H; C*H*H), 2.67 (ddd, *J* = 14.2, 9.1, 4.5 Hz, 1 H; CH*H*), 3.83–3.99 (m, 4 H; 2 OCH_2), 4.97 (dd, *J* = 5.7, 4.4 Hz, 1 H), 5.15 (dd, *J* = 6.2, 9.0 Hz, 1 H), 7.26–7.38 (m, 3 H), 7.40–7.45 (m, 2 H) ppm.

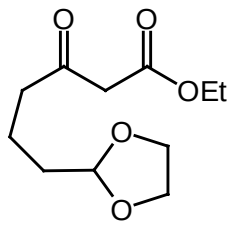
$^{13}C\{^1H\}$-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 43.92 (CH_2), 49.74 (CH), 64.87 (CH_2), 64.97 (CH_2), 102.61 (CH), 127.24 (2 CH), 128.50 (CH), 128.76 (2 CH), 141.64 (C) ppm.

IR (ATR): 1/λ = 2955 (w), 2884 (m), 1495 (w), 1455 (m), 1409 (w), 1165 (w), 1131 (s), 1062 (m), 1039 (m), 998 (m), 964 (m), 943 (m), 764 (w), 696 (s) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) (bezogen auf ^{35}Br) = 255 (1) [M^+ – H], 176 (8) [M^+ – Br], 104 (10), 73 (100).

HR-MS: $C_{11}H_{12}{}^{35}BrO_2$: ber. 255.0021 gef. 255.0027 (M^+)

6-[2-(1,3-Dioxolanyl)]-3-oxohexansäureethylester (52a)[89]



Zu einer Suspension von NaH (75%, 811 mg, 25.4 mmol) in absolutem THF (30 ml) unter N_2-Atmosphäre wurde bei 0 °C innerhalb von 20 min Acetessigsäureethylester (**1o**) (3.00 g, 23.1 mmol) getropft. Man ließ für 10 min bei 0 °C rühren. Anschließend wurde *n*BuLi (2.5 M in Hexan, 9.4 ml, 23 mmol) innerhalb von 10 min zugetropft, für 15 min bei 0 °C gerührt und mit dem Dioxolan **51a** (4.17 g, 23.1 mmol) versetzt (Zugabe erfolgte rasch und in einer Portion). Man ließ auf RT erwärmen und für 4 h bei RT rühren. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit ges. NH_4Cl-Lsg. (ca. 10 ml) hydrolysiert, mit H_2O (20 ml) verdünnt und dreimal mit MTB (je 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographiert (SiO_2, CH/MTB = 1/1). Man erhielt **52a** als farbloses Öl (2.76 g, 12.0 mmol, 52%). Die Ketoestereinheit liegt in $CDCl_3$-Lösung im Tautomerengleichgewicht mit der Enolform vor (Keto/Enol ~ 1/0.05).

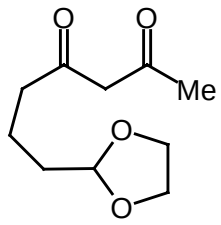
$C_{11}H_{18}O_5$ M = 230.26 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 1/1) = 0.21

^1H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): (Ketotautomer) δ = 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H; CH_3), 1.61 (m, 4 H; 5-, 6-CH_2), 2.61 (t, *J* = 6.9 Hz, 2 H; 4-CH_2), 3.42 (s, 2 H; 2-CH_2), 3.77–4.00 (m, 4 H; 2 OCH_2), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H; OCH_2), 4.84 (t, *J* = 4.2 Hz, 1 H; OCH); (Enoltautomer) δ = 4.98 (s, 1 H), 12.08 (s, 1 H; OH) ppm.

$^{13}C\{^1H\}$-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): (Ketotautomer) δ = 14.08 (CH_3), 17.80 (CH_2), 32.76 (CH_2), 42.56 (CH_2), 49.32 (CH_2), 61.32 (CH_2), 64.85 (2 CH_2), 104.18 (CH), 167.19 (C=O), 202.38 (C=O) ppm.

7-[2-(1,3-Dioxolanyl)]-2,4-heptandion (52b)



Gemäß der voranstehenden Vorschrift für **52a** wurde Acetylaceton (**1p**) (4.00 g, 40.0 mmol) in Gegenwart von NaH (75%, 1.49 g, 46.6 mmol) und *n*BuLi (2.5 M in Hexan, 16.0 ml, 40.0 mmol) in THF (35 ml) mit **51a** (6.03 g, 33.3 mmol) umgesetzt. Nach Chromatographie (SiO_2, CH/MTB = 2/1) erhielt man **52b** als farbloses Öl (3.68 g, 22.0 mmol, 55%). Die Ketoestereinheit liegt in $CDCl_3$-Lösung im Tautomerengleichgewicht mit der Enolform vor (Keto/Enol ~ 0.2/1).

$C_{10}H_{16}O_4$ M = 200.23 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 2/1) = 0.20

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): (Ketotautomer) δ = 2.23 (s, 3 H; CH_3), 2.58 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H; 5-CH_2), 3.57 (s, 2 H; 3-CH_2) (alle weiteren Signale werden durch das Enoltautomer überlagert); (Enoltautomer) δ = 1.64–1.79 (m, 4 H; 6- u. 7-CH_2), 2.05 (s, 3 H; CH_3), 2.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 2 H; 5-CH_2), 3.81–3.90 (m, 2 H; OCH_2), 3.91–4.00 (m, 2 H; OCH_2), 4.87 (t, *J* = 4.4 Hz, 1 H; OCH), 5.50 (s, 1 H; 3-CH), 15.46 (s_{br}, 1 H; OH) ppm.

$^{13}C\{^1H\}$-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): (Ketotautomer) δ = 17.56 (CH_2), 30.67 (CH_3), 32.57 (CH_2), 43.11 (CH_2), 57.66 (CH_2), 64.71 (2 CH_2), 103.98 (CH), 201.94 (C=O), 203.56 (C=O); (Enoltautomer) δ = 19.79 (CH_2), 24.78 (CH_3), 32.94 (CH_2), 37.65 (CH_2), 64.71 (2 CH_2), 99.64 (CH), 103.92 (CH), 191.28 (C=O), 193.37 (C=O) ppm.

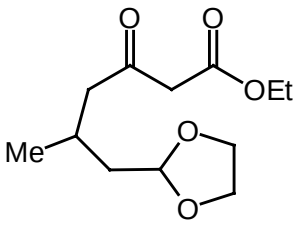
IR (ATR): 1/λ = 2956 (m), 2882 (m), 1725 (m), 1706 (m), 1608 (s), 1455 (m), 1413 (m), 1362 (m), 1233 (m), 1135 (s), 1029 (m), 944 (m) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 200 (5) [M^+], 157 (5) [M^+ – COMe], 99 (10), 85 (12), 73 (100).

HR-MS: ber. 200.1046 gef. 200.1050 (M^+)

EA: ber. C 59.99 H 8.05
gef. C 59.85 H 8.19

6-[2-(1,3-Dioxolanyl)]-5-methyl-3-oxohexansäureethylester (52c)



Gemäß der Vorschrift für **52a** wurde Acetessigsäureethylester (**1o**) (1.74 g, 13.3 mmol) in Gegenwart von NaH (75%, 555 mg, 17.3 mmol) und *n*BuLi (2.5 M in Hexan, 5.9 ml, 15 mmol) in THF (18 ml) mit **51b** (2.00 g, 10.3 mmol) umgesetzt. Nach Chromatographie (SiO_2, CH/MTB = 3.5/1) erhielt man **52c** als farbloses Öl (242 mg, 0.991 mmol, 7%). Die Ketoestereinheit liegt in $CDCl_3$-Lösung im Tautomerengleichgewicht mit der Enolform vor (Keto/Enol ~ 1/0.05).

$C_{12}H_{20}O_5$ M = 244.28 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 3.5/1) = 0.21

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): (Ketotautomer) δ = 0.99 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H; 5-CH_3), 1.27 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H; CH_3), 1.62 (dd, *J* = 6.5, 4.5 Hz, 2 H; 4-CH_2), 2.22–2.47 (m, 2 H), 2.59–2.75 (m, 1 H), 3.41 (s, 2 H; 2-CH_2), 3.74–3.98 (m, 4 H; 2 OCH_2), 4.19 (q, *J* = 7.5 Hz, 2 H; OCH_2), 4.86 (t, *J* = 5.0 Hz, 1 H; OCH); (Enoltautomer) δ = 1.00 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H; 5-CH_3), 1.28 (t, *J* = 6.5 Hz, 3 H; CH_3), 4.18 (q, *J* = 6.5 Hz, 2 H; OCH_2), 4.91 (t, *J* = 5.0 Hz, 1 H; OCH), 4.97 (s, 1H; 2-CH), 12.17 (s, 1 H; OH) (alle weiteren Signale werden durch das Ketotautomer überlagert) ppm.

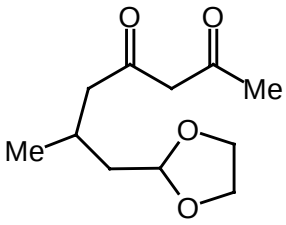
^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): (Ketotautomer) δ = 13.94 (CH_3), 20.39 (CH_3), 25.13 (CH), 40.10 (CH_2), 49.56 (CH_2), 49.91 (CH_2), 61.14 (CH_2), 64.48 (CH_2), 64.53 (CH_2), 103.25 (CH), 167.07 (C=O), 201.96 (C=O) ppm.

IR (ATR): 1/λ = 2960 (m), 2939 (m), 2881 (m), 1743 (s), 1715 (s), 1645 (w), 1630 (w), 1412 (m), 1368 (m), 1319 (m), 1237 (m), 1147 (s), 1031 (s), 976 (m), 955 (m), 943 (m) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 244 (13) [M^+], 157 (6) [M^+ – COMe], 122 (5), 113 (17), 84 (6), 73 (100).

HR-MS: ber. 244.1311 gef. 244.1311 (M^+)

7-[2-(1,3-Dioxolanyl)]-6-methyl-2,4-heptandion (52d)



Gemäß der Vorschrift für **52a** wurde Acetylaceton (**1p**) (3.61 g, 36.1 mmol) in Gegenwart von NaH (75%, 1.26 g, 39.4 mmol) und *n*BuLi (2.5 M in Hexan, 14.4 ml, 36.1 mmol) in THF (55 ml) mit **51b** (6.40 g, 32.8 mmol) umgesetzt. Nach Chromatographie (SiO_2, CH/MTB = 2/1) erhielt man **52d** als farbloses Öl (283 mg, 1.32 mmol, 4%). Die Ketoestereinheit liegt in $CDCl_3$-Lösung im Tautomerengleichgewicht mit der Enolform vor (Keto/Enol ~ 0.15/1).

$C_{11}H_{18}O_4$ M = 214.26 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 2/1) = 0.26

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): (Ketotautomer) δ = 0.98 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H; 6-CH_3), 3.54 (s, 2 H; 3-CH_2), 4.85 (t, *J* = 5.0 Hz, 1 H; OCH) (alle weiteren Signale werden durch das Enoltautomer überlagert); (Enoltautomer) δ = 1.00 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H; 6-CH_3), 1.50–1.77 (m, 3 H), 2.06 (s, 3 H; 1-CH_3), 2.13–2.43 (m, 2 H), 3.78–4.00 (m, 4 H; 2 OCH_2), 4.90 (t, *J* = 5.0 Hz, 1 H; OCH), 5.48 (s, 1 H; 3-CH), 15.48 (s_{br}, 1 H; OH) ppm.

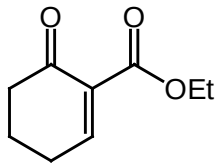
^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): (Ketotautomer) δ = 20.57 (CH_3), 40.22 (CH_2), 50.79 (CH_2), 58.28 (CH_2), 64.63 (CH_2), 203.41 (C=O) (alle weiteren Signale werden durch das Enoltautomer überlagert); (Enoltautomer) δ = 20.10 (CH_3), 25.21 (CH_3), 27.30 (CH), 40.45 (CH_2), 45.56 (CH_2), 64.69 (CH_2), 64.74 (CH_2), 100.73 (CH), 103.41 (CH), 192.12 (C=O), 192.30 (C=O) ppm.

IR (ATR): 1/λ = 2958 (m), 2880 (m), 1607 (vs), 1457 (m), 1434 (m), 1412 (m), 1380 (m), 1362 (m), 1291 (m), 1240 (m), 1130 (s), 1034 (m), 954 (m) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 214 (4) [M^+], 171 (6) [M^+ – COMe], 115 (9), 113 (18), 111 (9), 85 (19), 73 (100).

HR-MS: ber. 214.1205 gef. 214.1204 (M^+)

Cyclohex-1-en-6-oncarbonsäureethylester (53a)[52b,88]

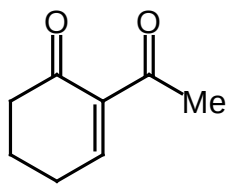


Eine Lösung von **52a** (2.40 g, 10.4 mmol) in einem entgastem und N_2-gesättigten HOAc-H_2O-Gemisch (1/1, 80 ml) wurde für 2 d bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit NaCl gesättigt und viermal mit MTB (je 80 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. $NaHCO_3$-Lsg. neutralisiert, mit H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand destilliert (Kugelrohr, p = 1 mbar, OT: 130 °C). Die Zielverbindung wurde als farbloses Öl erhalten (1.23 g, 7.33 mmol, 70 %). Laut ^{1}H-NMR liegt **53a** als Gemisch von Keto- und Dienoltautomeren vor (Enon/Dienol ~ 1/0.7).

$C_9H_{12}O_3$ M = 168.19 g/mol

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): (Ketotautomer) δ = 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H; CH_3), 1.98–2.12 (m, 2 H), 2.41–2.56 (m, 4 H), 4.27 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H; OCH_2), 7.65 (t, *J* = 4.3 Hz, 1 H; 2-CH); (Dienoltautomer) δ = 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H; CH_3), 2.21–2.36 (m, 2 H), 2.41–2.50 (m, 2 H), 4.24 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H; OCH_2), 5.44 (dt, *J* = 9.7, 4.3 Hz, 1 H; 3-CH), 6.24 (dt, *J* = 9.7, 1.9 Hz, 1 H; 2-CH), 12.50 (s, 1 H; OH) ppm.

2-Acetylcyclohex-2-en-1-on (53b)[88]

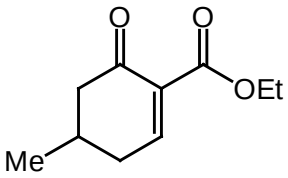


Analog zur voranstehenden Vorschrift für **53a** wurde **52b** (2.70 g, 13.5 mmol) in einem HOAc-H_2O-Gemisch (1/1, 80 ml) umgesetzt. Nach Kugelrohrdestillation (p = 1 mbar, OT: 125 °C) erhielt man **53b** als farbloses Öl (1.13 g, 8.16 mmol, 61 %). Laut ^{1}H-NMR liegt **53b** als Gemisch von Enon- und Dienoltautomeren vor (Keto/Dienol ~ 1/0.2).

$C_8H_{10}O_2$ M = 138.17 g/mol

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): (Ketotautomer) δ = 1.99–2.08 (m, 2 H; 5-CH_2), 2.09 (s, 3 H; CH_3), 2.45–2.58 (m, 4 H; 4- u. 6-CH_2), 7.67 (t, *J* = 4.1 Hz, 1 H; 3-CH); (Dienoltautomer) δ = 2.28–2.43 (m, 2 H), 2.46 (s, 3 H; CH_3), 5.59 (dt, *J* = 9.9, 4.3 Hz, 1 H; 4-CH), 6.23 (dt, *J* = 9.7, 1.6 Hz, 1 H; 3-CH), 15.59 (s, 1 H; OH) (alle weiteren Signale werden durch das Ketotautomer überlagert) ppm.

4-Methylcyclohex-1-en-6-oncarbonsäureethylester (53d)[88]



Eine Suspension von NaH (60%, 326 mg, 8.14 mmol; ölfrei gewaschen mit Pentan) unter N_2-Atmosphäre in THF (1 ml) wurde bei 0 °C innerhalb von 15 min mit einer Lösung von Ketoester **1q** (1.00 g, 5.43 mmol) in THF (14 ml) versetzt. PhSeCl (905 mg, 5.97 mmol) wurde in einer Portion zugegeben. Nach 2-minütigem Rühren wurde die resultierende Lösung bei 0 °C portionsweise und unter Rühren zu einer Mischung aus MTB, Cyclohexan und ges. $NaHCO_3$-Lsg. (jeweils 15 ml) gegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wäßrige dreimal mit MTB (je 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhielt man das rohe Selenid als farbloses Harz:

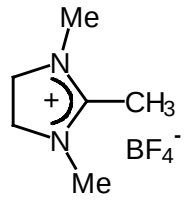
^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): (Gemisch von zwei Diastereomeren) δ = 0.98 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 1.17–1.28 (m, 3 H), 1.54–1.78 (m, 2 H), 1.81–2.09 (m, 2 H), 2.07–2.22 (m, 1 H), 2.30–2.42 (m, 1 H), 2.51–2.63 (m, 1 H), 4.09–4.22 (m, 2 H), 7.23–7.42 (m, 3 H), 7.53–7.62 (m, 2 H) ppm.

Zu einer Lösung des Selenids in CH_2Cl_2 (15 ml) wurde innerhalb von 5 min H_2O_2 (35%, 1.05 g, 10.9 mmol) getropft. Man ließ für 10 min bei RT rühren. Anschließend wurde der Ansatz in eine Mischung aus CH_2Cl_2 (15 ml) und ges. Na_2CO_3-Lsg. (15 ml) gegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wäßrige dreimal mit CH_2Cl_2 (je 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand destilliert (Kugelrohrdestillation, p = 1 mbar, OT: 130 °C). Man erhielt **53d** als farbloses Öl (849 mg, 5.66 mmol, 86%). Das Verhältnis von Keto- zu Dienoltautomer beträgt laut ^{1}H-NMR in $CDCl_3$ 4/1.

$C_{10}H_{14}O_3$ M = 182.21 g/mol

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): (Ketotautomer) δ = 1.08 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H), 1.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H), 2.08–2.35 (m, 3 H), 2.48–2.68 (m, 2 H), 4.25 (q, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 7.63 (dd, *J* = 5.6 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1 H); (Dienoltautomer) δ = 1.03–1.10 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 1.32 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 2.12–2.31 (m, 2 H), 2.55–2.61 (m, 1 H), 4.23 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 5.53 (dd, *J* = 9.6 Hz, *J* = 3.6 Hz, 1 H), 6.19 (dd, *J* = 9.6 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 12.46 (s, 1 H) ppm.

N,N'-Dimethyl-2-methylimidazolidinium-tetrafluoroborat (57)[94a]



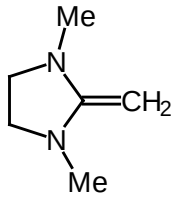
Eine Mischung aus *N,N'*-Dimethylethylendiamin (**56**) (1.00 g, 11.3 mmol), Ethylorthoacetat (1.84 g, 11.3 mmol) und Eisessig (681 mg, 11.3 mmol) wurde unter Rühren für 40 min auf 100 °C erhitzt. Man ließ abkühlen, gab EtOAc (6 ml) hinzu und versetzte bei 0 °C tropfenweise mit HBF_4 (54% in Et_2O, 1.60 ml, 11.3 mmol). Die entstandenen Kristalle wurden abgesaugt, mit EtOAc gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Nach Umkristallisation aus EtOH erhielt man kristallines **57** in Form farbloser Nadeln (2.11 g, 10.5 mmol, 93%).

$C_6H_{13}BF_4N_2$ M = 199.99 g/mol

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.23 (s, 3 H; CH_3), 3.13 (s, 6 H; 2 NCH_3), 3.90 (s, 4 H; 2 NCH_2) ppm.

EA:	ber.	C 36.04	H 6.55	N 14.01
	gef.	C 35.83	H 6.59	N 13.86

N,N'-Dimethyl-2-methylenimidazolidin (58)[94b]



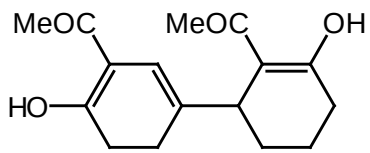
Zu einer Suspension des Tetrafluoroborats **57** (2.00 g, 10.0 mmol) in absolutem THF unter N_2-Atmosphäre wurde portionsweise NaH (75%, 288 mg, 12.0 mmol) gegeben. Man ließ das Reaktionsgemisch rühren bis die Gasentwicklung beendet war und dekantierte dann mit Hilfe einer Kanüle die klare Lösung ab. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand (unter N_2) destilliert (Kugelrohrdestillation, p = 1 mbar, OT: 60 °C). Man erhielt **58** als farbloses Öl (684 mg, 6.10 mmol, 61%), das sich bei Kontakt mit Luftfeuchtigkeit sofort zersetzte und daher unter N_2 gehandhabt wurde.

$C_6H_{12}N_2$ M = 112.17 g/mol

^{1}H-NMR (200 MHz, C_6D_6): δ = 2.55 (s, 6 H; 2 NCH_3), 2.73 (s, 4 H; 2 NCH_2), 3.25 (s, 2 H; CH_2) ppm.

^{13}C{^{1}H}-NMR (200 MHz, C_6D_6): δ = 36.25 (2 CH_3), 50.99 (2 CH_2), 52.90 (CH_2) ppm.

2-Acetyl-4-(2-acetyl-3-hydroxy-2-cyclohexenyl)-1,3-cyclohexadien-1-ol (60)



Eine Mischung von **53b** (200 mg, 1.45 mmol) und $FeCl_3 \cdot 6 H_2O$ (20 mg, 0.072 mmol) in CH_2Cl_2 (2.5 ml) wurde für 14 h bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand an Kieselgel (CH/MTB = 5/1) chromatographiert. Man erhielt **60** als farblosen Feststoff (128 mg, 0.928 mmol, 64%). Laut NMR-Messungen liegt die Verbindung in $CDCl_3$-Lösung vollständig als Dienol-Enol-Tautomer vor.

$C_{16}H_{20}O_4$ M = 276.33 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 5/1) = 0.12

Schmp.: 114–115 °C

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.55–1.67 (m, 2 H), 1.67–1.72 (m, 1 H), 1.77–1.83 (m, 1 H), 2.04 (s, 3 H; CH_3), 2.08 (s, 3 H; CH_3), 2.21–2.31 (m, 1 H), 2.34–2.38 (m, 2 H), 2.38–2.44 (m, 1 H), 2.48–2.59 (m, 2 H), 3.25 (s_{br}, 1 H; 1'-CH), 5.78 (s, 1 H; 3-CH), 15.59 (s, 1 H; OH), 16.26 (s, 1 H; OH) ppm.

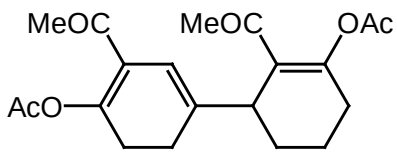
^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 16.87 (CH_2), 19.65 (CH_3), 24.62 (CH_3), 26.18 (CH_2), 26.70 (CH_2), 30.85 (CH_2), 35.38 (CH_2), 40.85 (CH), 108.26 (C), 108.58 (C), 119.42 (CH), 134.72 (C), 178.80 (C), 182.81 (C), 199.32 (C=O), 200.61 (C=O) ppm.

IR (ATR): 1/λ = 2941 (m), 2872 (w), 1651 (m), 1605 (s), 1448 (m), 1410 (m), 1363 (m), 1328 (m), 1316 (m), 1271 (m), 1242 (m), 1218 (m), 951 (m) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 276 (28) [M^+], 258 (100) [M^+ – OH], 243 (27) [M^+ – OH – Me], 215 (35) [M^+ – OH – Me – CO], 202 (21), 187 (11), 139 (13), 91 (11), 77 (8).

HR-MS: ber. 276.1362 gef. 276.1365 (M^+)

1-Acetoxy-2-acetyl-4-(3-acetoxy-2-acetyl-2-cyclohexenyl)-1,3-cyclohexadien (61)



Eine Mischung aus **60** (25 mg, 0.090 mmol), Acetanhydrid (37 mg, 0.36 mmol) und DMAP (1.3 mg, 0.011 mmol) in Pyridin (1 ml) wurde für 14 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von H_2O (3 ml) wurde dreimal mit MTB (je 5 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 N Salzsäure gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographiert (SiO_2, CH/MTB = 1/1). Man erhielt **61** als farbloses Harz (16 mg, 0.044 mmol, 49%).

$C_{20}H_{24}O_6$ M = 360.41 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 1/1) = 0.19

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.59–1.74 (m, 4 H), 2.12–2.22 (m, 1 H), 2.20 (s, 3 H; CH_3), 2.21 (s, 3 H; CH_3), 2.27 (s, 3 H; CH_3), 2.31 (s, 3 H; CH_3), 2.42–2.64 (m, 5 H), 3.50 (s_{br}, 1 H; 1'-CH), 6.17 (s, 1 H; 3-CH) ppm.

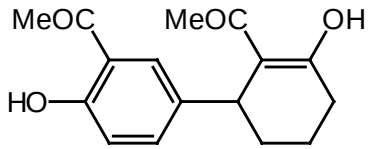
^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 17.91 (CH_2), 19.47 (CH_3), 20.69 (CH_3). 21.18 (CH_3), 25.74 (CH_2), 28.32 (CH_2), 28.55 (CH_2), 30.25 (CH_3), 40.16 (CH_2), 41.58 (CH), 120.29 (CH), 121.72 (C), 127.74 (C), 141.91 (C), 153.49 (C), 155.59 (C), 168.43 (C=O), 168.61 (C=O), 198.07 (C=O), 199.95 (C=O) ppm.

IR (ATR): 1/λ = 2937 (w), 1756 (vs), 1696 (s), 1670 (m), 1646 (m), 1601 (m), 1424 (w), 1369 (m), 1247 (m), 1204 (vs), 1147 (s), 1128 (s), 1075 (w), 1054 (w), 1015 (w) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 360 (1) [M^+], 318 (37) [M^+ – $COCH_2$], 275 (17) [M^+ – $COCH_2$ – $COCH_3$], 258 (100) [M^+ – COMe – OCOMe], 243 (23), 230 (10), 215 (46), 202 (18), 163 (23), 139 (46), 91 (8), 69 (20).

HR-MS: ber. 360.1573 gef. 360.1575 (M^+)

2-Acetyl-3-(3-acetyl-4-hydroxyphenyl)cyclohexan-1-on (62)



Eine Mischung von Dimer **60** und Pd/C (10%, 90 mg) in Toluol (2 ml) wurde für 3.5 h in einem dicht verschlossenen Reaktionsgefäß bei 130 °C gerührt. Man ließ auf RT abkühlen und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Nach Chromatographie des Rückstandes (SiO_2, CH/MTB = 2/1) erhielt man **62** als farbloses Harz (18 mg, 0.065 mmol, 60%). Laut NMR-Spektren liegt die Verbindung vollständig in der Enolform vor.

$C_{16}H_{18}O_4$ M = 274.32 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 2/1) = 0.24

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.47–1.66 (m, 2 H; CH_2), 1.75–1.82 (m, 1 H; CH*H*), 1.89 (s, 3 H; CH_3), 1.94–2.03 (m, 1 H; C*H*H), 2.43–2.48 (m, 2 H; CH_2), 2.61 (s, 3 H; CH_3), 3.91 (dd, *J* = 5.2, 3.3 Hz, 1 H; 3-H), 6.95 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H; 5'-H), 7.32 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1 H; 6'-H), 7.47 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H; 2 -H), 12.16 (s, 1 H; OH), 16.33 (s, 1 H; OH) ppm.

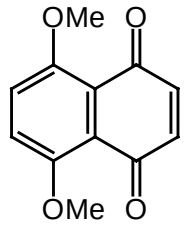
^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 16.39 (CH_2), 25.33 (CH_3), 26.68 (CH_3), 30.87 (CH_2), 32.10 (CH_2), 39.36 (CH), 108.78 (C), 118.68 (CH), 119.51 (C), 129.17 (CH), 135.81 (C), 136.00 (CH), 161.01 (C), 183.00 (C), 200.79 (C=O), 204.35 (C=O) ppm.

IR (ATR): 1/λ = 3009 (w), 2939 (m), 2872 (w), 1720 (w), 1703 (w), 1642 (vs), 1613 (s), 1482 (s), 1414 (m), 1366 (s), 1300 (s), 1285 (m), 1240 (m), 1216 (s), 1189 (m), 1174 (m), 1023 (w), 961 (m), 908 (w), 834 (m), 784 (m) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 274 (40) [M^+], 256 (100) [$M^+ - H_2O$], 241 (16) [$M^+ - H_2O - CH_3$], 231 (33) [$M^+ - CH_3 - CO$], 228 (13) [$M^+ - CH_3 - CH_2O$], 213 (49) [$M^+ - H_2O - CH_3 - CO$], 200 (20), 185 (21), 171 (9), 152 (10), 137 (12), 122 (10), 97 (8), 84 (12), 69 (11).

HR-MS: ber. 274.1205 gef. 274.1210 (M^+)

5,8-Dimethoxy-1,4-naphthochinon (63e)[104b]



Eine Lösung von **65d** (120 mg, 0.483 mmol) in einem CH_3CN-$CHCl_3$-Gemisch (5 ml / 1 ml) wurde tropfenweise mit einer wäßrigen Lösung von CAN (795 mg, 1.45 mmol, in 2 ml H_2O) versetzt. Man ließ die Mischung für 2 h bei RT kräftig rühren. Anschließend wurde mit H_2O (6 ml) verdünnt und dreimal mit CH_2Cl_2 (je 8 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographiert (SiO_2, MTB). Man erhielt **63e** als tiefroten feinkristallinen Feststoff (74 mg, 0.34 mmol, 70 %).

$C_{12}H_{10}O_4$ M = 218.29 g/mol

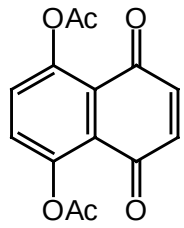
R_f (SiO_2, MTB) = 0.14

Schmp.: 157–158 °C (Lit. [104b]: 160–161 °C)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.94 (s, 6 H; 2 OCH_3), 6.76 (s, 2 H; 2-, 3-CH), 7.31 (s, 2 H; 6-, 7-CH) ppm.

^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 56.82 (CH_3), 120.30 (CH), 120.88 (C), 138.30 (CH), 153.65 (C), 184.84 (C=O) ppm.

5,8-Diacetoxy-1,4-naphthochinon (63f)[105]

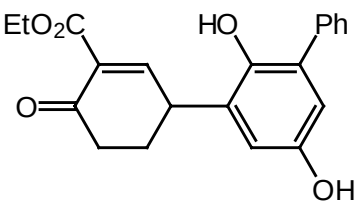


Eine Suspension von Naphthazarin (**63h**) (200 mg, 1.05 mmol) in Ac_2O (5 ml) wurde mit einer katalytischen Menge $HClO_4$ versetzt. Man ließ für 10 min bei RT rühren und goß die Suspension anschließend auf Eiswasser. Nach Zugabe von CH_2Cl_2 wurde die organische Phase abgetrennt, mit H_2O gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der erhaltene Feststoff aus MTB/CH_2Cl_2 (5/1) umkristallisiert. Die Zielverbindung wurde in Form orangeroter Kristalle gewonnen (226 mg, 0.824 mmol, 78%).

$C_{14}H_{10}O_6$ M = 274.23 g/mol

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.44 (s, 6 H; 2 OCH_3), 6.80 (s, 2 H; 2-, 3-CH), 7.40 (s, 2 H; 6-, 7-CH) ppm.

5-(2,5-Dihydroxybiphenyl-3-yl)-2-oxo-1-cyclohexencarbonsäureethylester (64a)



Eine Lösung von **53a** (100 mg, 0.600 mmol) und 2-Phenyl-1,4-benzochinon (**63b**) (110 mg, 0.600 mmol) in CH_2Cl_2 (1.5 ml) wurde mit $FeCl_3 \cdot 6\ H_2O$ (8.0 mg, 0.030 mmol) versetzt und für 12 h bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels und zweifacher Chromatographie (SiO_2, 1. CH/MTB = 2/1, 2. CH/EtOAc = 4/1) wurde **64a** als gelbliches Harz erhalten (103 mg, 0.29 mmol, 49%). Laut NMR-Messungen liegt die Ketoestereinheit in $CDCl_3$-Lösung vollständig in der Ketoform vor.

$C_{21}H_{20}O_5$ M = 352.38 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 2/1) = 0.14
R_f (SiO_2, CH/EtOAc = 4/1) = 0.17

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H; CH_3), 1.84–1.99 (m, 2 H; 3-CH_2), 2.25–2.43 (m, 2 H; 4-CH_2), 4.21 (td, *J* = 8.0, *J* = 5.2 Hz, 1 H; 5-CH), 4.17–4.26 (m, 1 H; OC*H*H), 4.41–4.49 (m, 1 H; OCH*H*), 4.86 (s_{br}, 1 H; OH), 5.55 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H; 6-CH), 6.66 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H; 4'-CH od. 6'-CH), 6.83 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H; 4'-CH od. 6'-CH), 7.26–7.30 (m, 1 H), 7.36–7.40 (m, 2 H), 7.72–7.76 (m, 2 H), 12.76 (s, 1 H; OH) ppm.

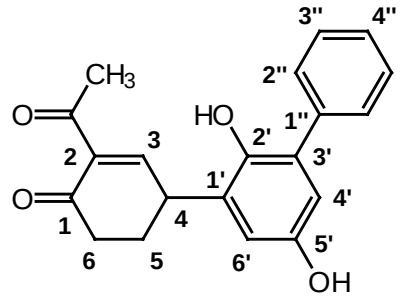
^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.30 (CH_3), 24.38 (CH_2), 27.34 (CH_2), 40.07 (CH), 60.66 (CH_2), 78.79 (CH), 97.53 (C), 110.38 (CH), 113.99 (CH), 123.65 (CH), 127.16 (CH), 128.11 (2 CH), 128.21 (2 CH), 132.63 (C), 136.60 (C), 150.01 (C), 150.30 (C), 172.39 (C), 177.06 (C) ppm.

IR (ATR): 1/λ = 3427 (m_{br}), 1723 (m), 1646 (s), 1608 (m), 1576 (m), 1463 (m), 1420 (s), 1369 (m), 1323 (m), 1285 (s), 1249 (vs), 1237 (vs), 1204 (s), 1181 (s), 1076 (m), 1039 (m), 908 (m), 847 (m), 770 (m), 697 (m) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 352 (6) [M^+], 306 (100) [M^+ – EtOH], 280 (8), 264 (15), 250 (8), 237 (15), 223 (24), 178 (11), 165 (14), 152 (8), 115 (8), 102 (8), 91 (7), 77 (9), 69 (17).

HR-MS: ber. 352.1311 gef. 352.1311 (M^+)

2-Acetyl-4-[(2,5-dihydroxy-3-phenyl)phenyl]cyclohex-2-en-1-on (64b)



Gemäß der voranstehenden Vorschrift für Verbindung **64a** wurde **53b** (100 mg, 0.72 mmol) mit Chinon **63b** (133 mg, 0.72 mmol) in Gegenwart von $FeCl_3 \cdot 6\,H_2O$ (9.8 mg, 0.036 mmol) in CH_2Cl_2 (1.5 ml) umgesetzt. Nach Chromatographie (SiO_2, CH/MTB = 2/1) erhielt man **64b** als farblosen Feststoff (87 mg, 0.27 mmol, 37%). Die Struktur von **64b** wurde durch HMQC-, HMBC- und NOE-Experimente ermittelt.

$C_{20}H_{18}O_4$ M = 322.36 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 2/1) = 0.10

Schmp.: 159–161 °C

^{1}H-NMR (500 MHz, [D_6]-Aceton): δ = 1.76–1.85 (m, 1 H; 6-CH*H*), 1.95–2.01 (m, 1 H; 6-C*H*H), 2.29–2.46 (m, 2 H; 5-CH_2), 2.37 (s, 3 H; CH_3), 3.45–3.51 (m, 1 H; 4-CH), 5.55 (d, *J* = 7.4 Hz, 1 H; 3-CH), 6.77 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H; 6'-CH), 6.84 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H; 4'-CH), 7.23–7.28 (m, 1 H; 4''-CH), 7.35–7.40 (m, 2 H; 3''-CH), 7.67–7.71 (m, 2 H; 2''-CH), 7.96 (s, 1 H; 5'-OH), 11.71 (s, 1 H; 2'-OH) ppm.

^{13}C{^{1}H}-NMR (125 MHz, [D_6]-Aceton): δ = 25.35 (5-CH_2), 25.48 (CH_3), 30.44 (6-CH_2), 41.57 (4-CH), 80.92 (3-CH), 107.81 (2-C), 111.84 (6'-CH), 114.61 (4'-CH), 124.46 (3'-C), 128.07 (4''-CH), 129.11 (2 2''-CH), 129.87 (2 3''-CH), 134.30 (1'-C), 138.39 (1''-C), 150.13 (2'-C), 153.28 (5'-C), 187.39 (1-C), 202.03 (C=O) ppm.

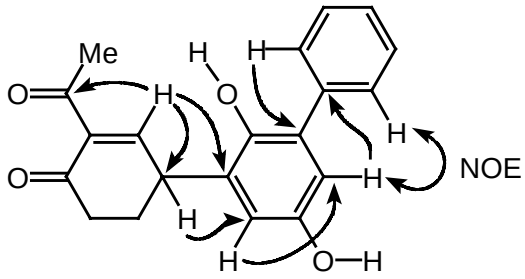
IR (ATR): 1/λ = 3340 (m), 2935 (w), 2883 (w), 1700 (w), 1601 (s), 1576 (m), 1505 (w), 1459 (m), 1419 (vs), 1363 (m), 1321 (m), 1301 (m), 1280 (m), 1261 (m), 1239 (m), 1198 (s), 1163 (m), 991 (w), 899 (m), 874 (m), 855 (m), 814 (w), 769 (m), 698 (m) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 322 (100) [M^+], 305 (10) [M^+ - OH], 289 (9), 279 (19), 261 (9), 199 (14), 186 (16), 165 (8), 91 (8), 77 (7), 69 (10).

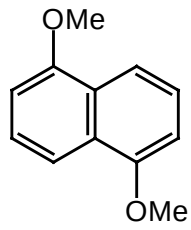
HR-MS: ber. 322.1205 gef. 322.1208 (M^+)

EA: ber. C 74.52 H 5.63
gef. C 74.10 H 5.80

Ausgewählte HMBC- und NOE-Beziehungen für **64b**:



1,5-Dimethoxynaphthalin (65d)[84]

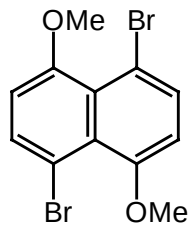


Unter N_2-Atmosphäre wurde eine Lösung von 1,5-Dihydroxynaphthalin (**65a**) (10.00 g, 62.43 mmol) in wäßriger KOH-Lsg. (8.76 g, 156 mmol, 10 Gew.-%) tropfenweise mit $(MeO)_2SO_2$ (13.0 ml, 137 mmol) versetzt. Die Mischung wurde für 30 min bei 80 °C gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abgesaugt, mit H_2O gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt **65b** als schwach grauen Feststoff (10.00 g, 53.13 mmol, 85%), der ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

$C_{12}H_{12}O_2$ M = 188.23 g/mol

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.48 (s, 6 H; 2 OCH_3), 6.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H; 2-, 6-CH), 7.35 (t, *J* = 8.5 Hz, 2 H; 3-, 7-CH), 8.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H; 4-, 8-CH) ppm.

4,8-Dibrom-1,5-dimethoxynaphthalin (65c)[103]

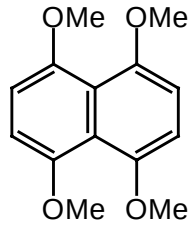


Zu einer Suspension von **65b** (3.20 g, 17.0 mmol) in CH_3CN (40 ml) wurde NBS (6.66 g, 37.4 mmol) gegeben. Man ließ für 12 h bei RT rühren. Anschließend wurde der entstandene Feststoff abgesaugt und mit CH_3CN gewaschen. Man erhielt **65c** als farblosen Feststoff (4.53 g, 13.1 mmol, 77%), der ohne weitere Reinigung verwendet werden konnte.

$C_{12}H_{10}Br_2O_2$ M = 346.02 g/mol

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.92 (s, 6 H; 2 OCH_3), 6.74 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H; 2-, 6-CH), 7.70 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H; 3-, 7-CH) ppm.

1,4,5,8-Tetramethoxynaphthalin (65d)[104a]



Eine Lösung von NaOMe (191 mg, 4.79 mmol) in absolutem MeOH (12 ml) unter N_2-Atmosphäre wurde nacheinander mit wasserfreiem DMF (12 ml), CuI (912 mg, 4.79 mmol) und **65c** (500 mg, 1.45 mmol) versetzt. Man ließ für 48 h unter Rückfluß kochen. Anschließend wurde das Gemisch in eine mit NH_4Cl-gesättigte, wäßrige NH_3-Lsg. (10%, 40 ml) gegossen. Nach dreimaliger Extraktion mit MTB (je 40 ml) wurden die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographiert (SiO_2, CH/MTB = 2/1). Man erhielt **65d** als farblosen Feststoff (251 mg, 1.01 mmol, 70%).

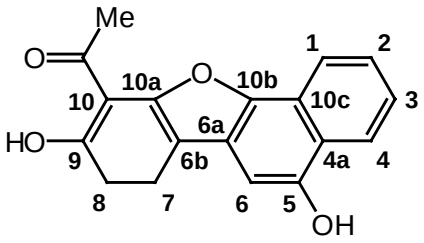
$C_{14}H_{16}O_4$ M = 248.28 g/mol

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.91 (s, 12 H; 4 OCH_3), 6.85 (s, 4 H) ppm.

10-Acetyl-7,8-dihydronaphtho[1,2-*b*]benzofuran-5,9-diol (66b) und 2-(2-Acetyl-3-oxocyclohexyl)-1,4-naphthochinon (67b)

Eine Mischung aus Diketon **53b** (100 mg, 0.72 mmol), 1,4-Naphthochinon (**63c**) (229 mg, 1.45 mmol) und $FeCl_3 \cdot 6\ H_2O$ (9.8 mg, 0.036 mmol) in CH_2Cl_2 (2.5 ml) wurde für 12 h bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand an SiO_2 (CH/MTB = 2/1) chromatographiert: Zunächst erhielt man das unpolarere **67b** in einer ersten Fraktion (R_f = 0.28) als gelben Feststoff (34 mg, 0.12 mmol, 16%). Verbindung **67b** ist sowohl in Substanz als auch in Lösung lichtempfindlich. Die Ketoestereinheit in **67b** liegt laut NMR-Spektren vollständig in der Enolform vor. In einer zweiten Fraktion (R_f = 0.16) konnte die polarere Verbindung **66b** gewonnen werden, die nach einer zweiten Chromatographie (SiO_2, CH/MTB = 4/1, R_f = 0.11) als spektroskopisch reiner zitronengelber Feststoff erhalten wurde (70 mg, 0.24 mmol, 33%). Die Struktur von **66b** wurde durch HMQC- und HMBC-Experimente bestätigt.

Verbindung **66b**:



$C_{18}H_{14}O_4$ M = 294.31 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 2/1) = 0.16
R_f (SiO_2, CH/MTB = 4/1) = 0.11

Schmp.: 165–168 °C

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.67 (s, 3 H; CH_3), 2.82–2.87 (m, 2 H; 7-CH_2), 2.89–2.94 (m, 2 H; 8-CH_2), 5.29 (s, 1 H, OH), 6.85 (s, 1 H; 6-CH), 7.46 (ddd, *J* = 8.0, 7.2, 0.9 Hz, 1 H; 3-CH), 7.59 (ddd, *J* = 7.9, 7.3, 0.8 Hz, 1 H; 2-CH), 8.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H; 1-CH), 8.22 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H; 4-CH), 15.79 (s, 1 H, OH) ppm.

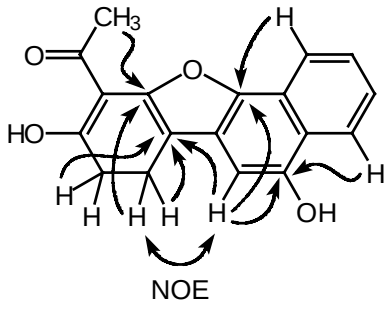
^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz): δ = 16.90 (7-CH_2), 22.11 (CH_3), 36.25 (8-CH_2), 99.24 (6-CH), 104.94 (10-C), 108.91 (6b-C), 119.50 (1-CH), 121.50 (10c-C), 121.97 (6a-C), 122.63 (4b-C), 122.79 (4-CH), 123.95 (3-CH), 127.00 (2-CH), 144.89 (10b-C), 147.93 (5-C), 149.41 (10a-C), 177.25 (9-C), 210.77 (C=O) ppm.

IR (ATR): 1/λ = 3369 (m), 2960 (w), 2927 (w), 2855 (w), 1629 (s), 1591 (s), 1446 (m), 1398 (m), 1385 (m), 1346 (m), 1321 (m), 1261 (m), 1233 (m), 1192 (w), 1154 (w), 1114 (w), 1061 (m), 929 (m), 820 (m), 761 (m), 755 (m) cm^{-1}.

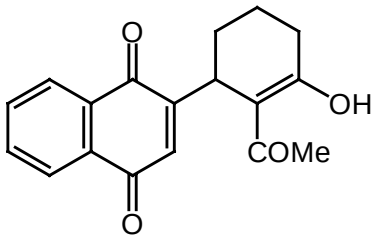
MS (EI): *m/z* (%) = 294 (100) [M^+], 276 (27) [M^+ - H_2O], 247 (7), 234 (11), 165 (9), 152 (5), 69 (12).

HR-MS: ber. 294.0892 gef. 294.0892 (M^+)

Ausgewählte HMBC- und NOE-Beziehungen für **66b**:



Verbindung **67b**:



$C_{18}H_{16}O_4$ M = 296.3 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 2/1) = 0.28

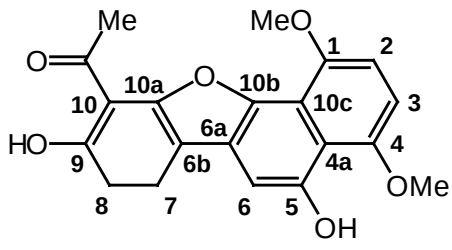
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.47–1.58 (m, 1 H; CH*H*), 1.64–1.73 (m, C*H*H), 1.75–1.82 (m, 1 H; CH*H*), 1.89–1.96 (m, 1 H; C*H*H), 1.97 (s, 3 H; CH_3), 2.40–2.45 (m, 2 H; CH_2), 4.34–4.39 (m, 1 H; 1'-CH), 6.67 (d, *J* = 0.7 Hz, 1 H; 3-CH), 7.74–7.80 (m, 2 H; 6-CH, 7-CH), 8.06–8.11 (m, 1 H; 5-CH), 8.13–8.17 (m, 1 H; 8-CH), 16.30 (s, 1 H; OH) ppm.

^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 16.49 (CH_2), 24.82 (CH_3), 27.40 (CH_2), 30.50 (CH_2), 33.25 (CH), 106.88 (3-CH), 126.25 (CH), 126.82 (CH), 132.07 (C), 132.27 (C), 133.90 (CH), 134.05 (CH), 136.05 (CH), 153.73 (C), 183.61 (C), 184.63 (C), 184.77 (C), 199.90 (C=O) ppm.

MS (EI): *m/z* (%) = 296 (3) [M^+], 278 (100) [$M^+ - H_2O$], 253 (15) [M^+ – COMe], 250 (23), 235 (5), 222 (5), 207 (5), 197 (9), 165 (7), 158 (11), 149 (8), 137 (17), 123 (11), 111 (11), 95 (20), 81 (59), 69 (86).

HR-MS: ber. 278.0943 gef. 278.0944 ($M^+ - H_2O$)

10-Acetyl-7,8-dihydro-1,4-dimethoxynaphtho[1,2-*b*]benzofuran-5,9-diol (66e)



Gemäß der voranstehenden Vorschrift für **66b** wurden **53b** (150 mg, 1.09 mmol), 5,8-Dimethoxy-1,4-naphthochinon (**63e**) (237 mg, 1.09 mmol) und $FeCl_3 \cdot 6\ H_2O$ (14.7 mg, 0.0540 mmol) in CH_2Cl_2 (3 ml) umgesetzt. Nach Chromatographie (SiO_2, CH/MTB = 2/1) erhielt man **66e** als gelben Feststoff (23 mg, 0.065 mmol, 6%). Umkristallisieren aus CH/MTB (2/1) ergab **66e** in From gelber, nadelförmiger Kristalle. Die Struktur von **66b** wurde durch HMQC- und HMBC-Experimente bestätigt.

$C_{20}H_{18}O_6$ M = 354.36 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 2/1) = 0.13

Schmp.: 214 °C (Zersetzung)

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.71 (s, 3 H; CH_3), 2.84 (t, *J* = 6.9 Hz, 2 H; 8-CH_2), 2.92 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H; 7-CH_2), 3.99 (s, 3 H; 1-OCH_3), 4.05 (s, 3 H; 4-OCH_3), 6.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H; 3-CH), 6.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H; 2-CH), 6.92 (s, 1 H; 6-CH), 9.52 (s, 1 H; 5-OH), 15.75 (s, 1 H; OH) ppm.

^{13}C{^{1}H}-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 16.75 (7-CH_2), 21.56 (2'-CH_3), 36.31 (8-CH_2), 56.21 (1-OMe), 56.60 (4-OMe), 101.10 (6-CH), 103.18 (3-CH), 104.91 (10-C), 105.15 (2-CH), 107.67 (6b-C), 112.87 (4a-C), 115.27 (11b-C), 125.59 (6a-C), 142.92 (5-C), 149.42 (1-C), 149.93 (10a-C), 150.49 (4-C), 150.80 (11a-C), 177.44 (1'-C), 201.97 (9-C) ppm.

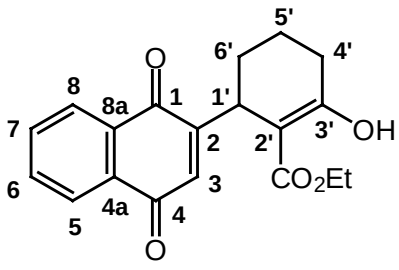
IR (ATR): 1/λ = 3368 (m), 2957 (m) 2926 (m), 2853 (m), 1651 (m), 1612 (m), 1592 (m), 1454 (m), 1442 (m), 1400 (m), 1377 (m), 1352 (m), 1278 (m), 1255 (s), 1223 (m), 1181 (m), 1148 (m), 1043 (s), 795 (s) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 354 (100) [M^+], 339 (44) [$M^+ - CH_3$], 324 (18) [$M^+ - 2\ CH_3$], 306 (6), 264 (6), 177 (7).

HR-MS: ber. 354.1103 gef. 354.1106 (M^+)

EA: $C_{20}H_{18}O_6 \cdot 0.5\ H_2O$ (363.37) ber. C 66.11 H 5.27
gef. C 66.04 H 5.00

2-(2-Ethoxycarbonyl-3-oxocyclohexyl)-1,4-naphthochinon (67a)



Gemäß der Vorschrift für **66b** wurden **53a** (100 mg, 0.600 mmol), 1,4-Naphthochinon (**63c**) (94 mg, 0.60 mmol) und $FeCl_3 \cdot 6\ H_2O$ (8.1 mg, 0.030 mmol) in CH_2Cl_2 (1.5 ml) umgesetzt. Nach Chromatographie (SiO_2, CH/MTB = 7/1) erhielt man **67a** als gelben Feststoff (66 mg, 0.20 mmol, 34%). Die Struktur von **67a** wurde durch HH-COSY-, HMQC- und HMBC-Experimente bestätigt. Die Ketoestereinheit liegt laut NMR-Spektren vollständig in der Enolform vor.

$C_{19}H_{18}O_5$ M = 326.4 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 7/1) = 0.23

Schmp.: 104–105 °C

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.05 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H; CH_3), 1.48–1.62 (m, 1 H; 5'-C*H*H), 1.64–1.73 (m, 2 H; 5'-CH*H*, 6'-C*H*H), 1.84–1.95 (m, 1 H; 6'-CH*H*), 2.33–2.39 (m, 2H; 4'-CH), 4.03–4.11 (m, 2 H; OCH_2), 4.27–4.32 (m, 1 H; 1'-CH), 6.65 (s, 1 H; 3-CH), 7.72–7.79 (m, 2 H; 6-CH, 7-CH), 8.04–8.10 (m, 1 H; 5-CH), 8.12–8.17 (m, 1 H; 8-CH), 12.56 (s, 1 H; OH) ppm.

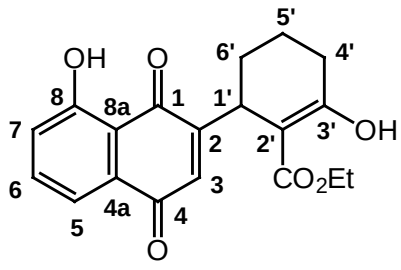
^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.0 (CH_3), 17.1 (5'-CH_2), 27.2 (6'-CH_2), 28.9 (4'-CH_2), 31.7 (1'-CH), 60.5 (OCH_2), 97.7 (2'-C), 126.1 (5-CH), 126.7 (8-CH), 132.1 (4a-C), 132.4 (8a-C), 133.7 (6-CH und 7-CH), 134.7 (3-CH), 154.7 (2-C), 171.5 (C=O), 175.0 (3'-C), 184.6 (1-C=O), 186.0 (4-C=O) ppm.

IR (ATR): 1/λ = 2980 (w), 2941 (w), 1662 (vs), 1614 (m), 1595 (m), 1403 (w), 1360 (w), 1330 (m), 1313 (m), 1302 (m), 1269 (m), 1256 (m), 1243 (m), 1222 (s), 1177 (m), 1133 (w), 1084 (m) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 326 (3) [M^+], 308 (22) [$M^+ - H_2O$], 293 (36) [$M^+ - H_2O$ – Me], 280 (100) [M^+ – EtOH], 252 (86) [M^+ – EtOH – CO], 224 (81) [M^+ – EtOH – 2 CO], 210 (23), 196 (67), 181 (17), 168 (19), 152 (18), 139 (19), 123 (14), 115 (14), 105 (17), 77 (17).

HR-MS: ber. 326.1154 gef. 326.1155 (M^+)

2-(2-Ethoxycarbonyl-3-oxocyclohexyl)-8-hydroxy-1,4-naphthochinon (67c)



Gemäß der Vorschrift für **66b** wurden **53a** (100 mg, 0.595 mmol), Juglon (**63d**) (104 mg, 0.595 mmol) und $FeCl_3 \cdot 6\ H_2O$ (4.8 mg, 0.018 mmol) in CH_2Cl_2 (2 ml) umgesetzt. Nach zweifacher Chromatographie (SiO_2, 1. CH/MTB = 6/1, 2. CH/MTB = 8/1) erhielt man **67c** als orangen Feststoff (57 mg, 0.17 mmol, 28%). Umkristallisieren aus CH/MTB (2/1) lieferte orangegelbe Nadeln. Die Struktur von **67c** wurde durch HH-COSY-, HMQC- und HMBC-Experimente bestätigt. Die Ketoestereinheit liegt laut NMR-Spektren vollständig in der Enolform vor.

$C_{19}H_{18}O_6$ M = 342.35 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 6/1) = 0.26
R_f (SiO_2, CH/MTB = 8/1) = 0.17

Schmp.: 138–139 °C

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.07 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H; CH_3), 1.47–1.60 (m, 1 H; 5'-C*H*H), 1.66–1.74 (m, 2 H; 5'-CH*H*, 6'-C*H*H), 1.86–1.96 (m, 1 H; 6'-CH*H*), 2.32–2.39 (m, 2 H; 4'-CH_2), 4.04–4.13 (m, 2 H; OCH_2), 4.25–4.30 (m, 1 H; 1'-CH), 6.62 (s, 1 H; 3-CH), 7.27 (dd, *J* = 8.0, 1.9 Hz, 1 H; 5-CH), 7.58–7.64 (m, 2 H; 6-CH, 7-CH), 12.15 (s, 1 H; OH), 12.56 (s, 1 H; OH) ppm.

^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.1 (CH_3), 17.1 (5'-CH_2), 27.2 (6'-CH_2), 28.9 (3'-CH_2), 31.2 (1'-CH), 60.5 (OCH_2), 97.5 (2'-C), 115.2 (8a-C), 118.7 (8-CH), 124.3 (5-CH), 132.1 (4a-C), 135.5 (3-CH), 136.5 (6-CH), 154.6 (2-C), 161.7 (8-C), 171.3 (C=O), 175.1 (3'-C), 184.4 (4-C=O), 190.0 (1-C=O) ppm.

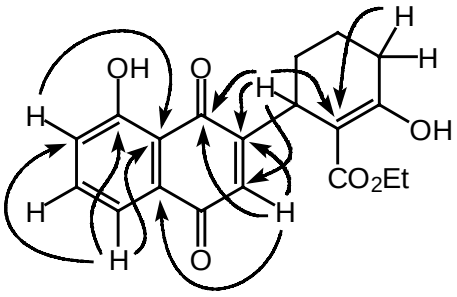
IR (ATR): 1/λ = 2942 (w), 1663 (s), 1637 (vs), 1610 (s), 1457 (m), 1361 (m), 1308 (m), 1291 (s), 1263 (s), 1221 (vs), 1176 (m), 1168 (m), 1084 (m), 836 (m) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 342 (6) [M^+], 324 (2), [$M^+ - H_2O$], 296 (100) [M^+ – EtOH], 268 (20) [M^+ – EtOH – CO], 240 (51) [M^+ – EtOH – 2 CO], 226 (10), 212 (17), 197 (6), 184 (8), 165 (9), 128 (6), 115 (5), 77 (4).

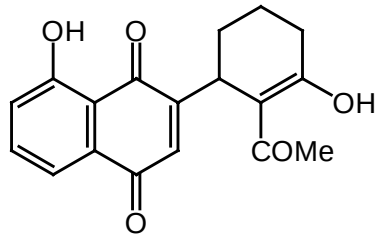
HR-MS: ber. 342.1103 gef. 342.1110 (M^+)

EA:	$C_{19}H_{18}O_6 \cdot 0.5\ H_2O$ (351.36)	ber.	C 64.95	H 5.45
		gef.	C 65.10	H 5.41

Ausgewählte HMBC-Beziehungen für **67c**:



2-(2-Acetyl-3-oxocyclohexyl)-8-hydroxy-1,4-naphthochinon (67d)



Gemäß der Vorschrift für **66b** wurden **53b** (80.0 mg, 0.579 mmol), Juglon (**63d**) (101 mg, 0.579 mmol) und $FeCl_3 \cdot 6\ H_2O$ (7.8 mg, 0.029 mmol) in CH_2Cl_2 (1 ml) umgesetzt. Nach Chromatographie (SiO_2, CH/MTB = 6/1) erhielt man **67d** als rotorangen Feststoff (15 mg, 0.017 mmol, 3%). Die Ketoestereinheit liegt laut NMR-Spektren vollständig in der Enolform vor.

$C_{18}H_{16}O_5$ M = 312.32 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 6/1) = 0.19

Schmp.: 179 °C (Zersetzung)

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.47–1.56 (m, 1 H), 1.67–1.74 (m, 1 H), 1.79–1.86 (m, 1 H), 1.91–1.98 (m, 1 H), 1.99 (s, 3 H; CH_3), 2.41–2.45 (m, 2 H; 4-CH), 4.34–4.37 (m, 1 H; 1'-CH), 6.65 (s, 1 H; 3-CH), 7.29 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1 H; 5-CH), 7.61–7.67 (m, 2 H; 6-CH, 7-CH), 12.07 (s, 1 H; OH), 16.30 (s, 1 H; OH) ppm.

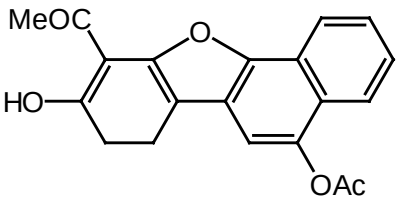
^{13}C{^{1}H}-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 16.5 (CH_2), 24.8 (CH_3), 27.4 (CH_2), 30.5 (CH_2), 32.8 (1'-CH), 106.7 (2'-C), 115.2 (8a-C), 119.0 (7-CH), 124.5 (5-CH), 132.1 (4a-C), 136.8 (CH), 136.9 (CH), 153.7 (2-C), 161.9 (8-C), 183.7 (C), 184.0 (C), 189.9 (C=O), 199.8 (C=O) ppm.

IR (ATR): 1/λ = 2941 (w), 1662 (m), 1637 (s), 1608 (s), 1456 (m), 1413 (m), 1362 (m), 1292 (s), 1272 (m), 1243 (m), 1217 (m), 1168 (m) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 312 (1) [M^+], 294 (100) [$M^+ - H_2O$], 269 (10) [M^+ – COMe], 266 (12) [$M^+ - H_2O$ – CO], 251 (4) [$M^+ - H_2O$ – COMe], 241 (6), 213 (4), 186 (3), 97 (6), 81 (6).

HR-MS: ber. 312.0998 gef. 312.0997 (M^+)

5-Acetoxy-10-acetyl-7,8-dihydronaphtho[1,2-*b*]benzofuran-9-ol (68)



Eine Mischung aus **66b** (15 mg, 0.051 mmol) und wasserfreiem NaOAc (17 mg, 0.20 mmol) in Ac_2O (1 ml) wurde für 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde mit Eiswasser (3 ml) versetzt und das Gemisch dreimal mit CH_2Cl_2 (je 4 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. $NaHCO_3$-Lsg. und H_2O gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen aller flüchtigen Anteile im Vakuum erhielt man als Rückstand spektroskopisch reines **68** als farblosen Feststoff (17 mg, 0.040 mmol, 99%).

$C_{20}H_{16}O_5$ M = 336.34 g/mol

Schmp.: 204–205 °C

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.49 (s, 3 H; CH_3), 2.67 (s, 3 H; CH_3), 2.82–2.87 (m, 2 H), 2.93–2.97 (m, 2 H), 7.32 (s, 1 H; 6-CH), 7.48 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.0 Hz, 1 H), 7.60 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.1 Hz, 1 H), 7.87–7.90 (m, 1 H), 8.19–8.22 (m, 1 H), 15.84 (s, 1 H; OH) ppm.

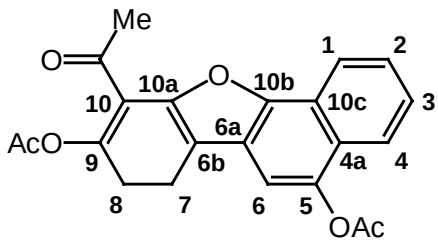
^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 16.84 (CH_2), 21.01 (CH_3), 22.23 (CH_3), 36.15 (CH_2), 104.74 (C), 109.25 (C), 109.73 (CH), 119.93 (CH), 121.42 (C), 122.22 (CH), 122.42 (C), 123.76 (C), 124.97 (CH), 127.00 (CH), 142.86 (C), 147.48 (C), 149.97 (C), 169.91 (C), 177.61 (C=O), 201.63 (C=O) ppm.

IR (ATR): 1/λ = 2935 (w), 1756 (m), 1629 (m), 1593 (m), 1366 (m), 1348 (m), 1334 (m), 1208 (s), 1188 (m), 1060 (m), 908 (w), 763 (m) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 336 (100) [M^+], 294 (92) [$M^+ - CH_2CO$], 276 (27) [M^+ – COMe – OH], 247 (14), 234 (16), 165 (13), 152 (7).

HR-MS: ber. 336.0998 gef. 336.0998 (M^+)

10-Acetyl-5,9-diacetoxy-7,8-dihydronaphtho[1,2-*b*]benzofuran (69)



Eine Mischung aus **66b** (45 mg, 0.15 mmol), Ac_2O (0.8 ml) und DMAP (1.9 mg, 0.016 mmol) in Pyridin (1.5 ml) wurde für 14 h bei RT gerührt. Anschließend wurde mit ges. NH_4Cl-Lsg. versetzt (4 ml) und dreimal mit CH_2Cl_2 (je 5 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. $NaHCO_3$-Lsg. und H_2O gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographiert (SiO_2, CH/MTB = 2/1). Man erhielt **69** als farblosen Feststoff (40 mg, 0.11 mmol, 70%). Die Struktur von **69** wurde durch HMQC- und HMBC-Experimente bestätigt.

$C_{22}H_{18}O_6$ M = 378.38 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 2/1) = 0.15

Schmp.: 137–139 °C

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.49 (s, 3 H; CH_3), 2.50 (s, 3 H; CH_3), 2.53 (s, 3 H; CH_3), 2.89 (t, *J* = 6.5 Hz, 2 H; 8-CH), 3.05 (t, *J* = 6.6 Hz, 2 H; 7-CH), 7.36 (s, 1 H; 6-CH), 7.54 (ddd, *J* = 8.2, 6.8, 1.1 Hz, 1 H; 3-CH), 7.63 (ddd, *J* = 8.1, 7.1, 0.8 Hz, 1 H; 2-CH), 7.92 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H; 4-CH), 8.17 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H; 1-CH) ppm.

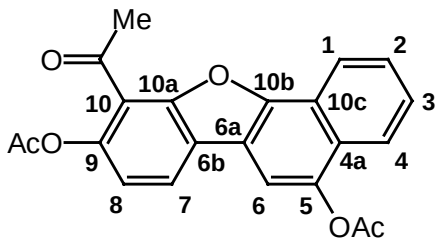
^{13}C{^{1}H}-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.0 (7-CH_2), 20.6 (CH_3), 21.0 (CH_3), 21.6 (CH_3), 40.0 (8-CH_2), 109.9 (6-CH), 117.3 (6b-C), 117.8 (10-C), 120.0 (1-CH), 121.5 (11b-C), 121.8 (6a-C), 122.5 (4-CH), 125.1 (4a-C), 125.8 (3-CH), 127.2 (2-CH), 143.0 (5-C), 148.4 (11a-C), 149.4 (10a-C), 153.1 (9-C), 168.2 (C=O), 169.7 (C=O), 198.4 (C=O) ppm.

IR (ATR): 1/λ = 2926 (w), 1759 (s), 1705 (m), 1640 (w), 1622 (w), 1597 (w), 1421 (w), 1367 (s), 1205 (vs), 1179 (s), 1169 (s), 1110 (m), 1059 (m), 1022 (m), 904 (w), 764 (m) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 378 (3) [M^+], 376 (64) [M^+ – 2 H], 334 (80) [M^+ – H – COMe], 292 (100) [M^+ – 2 COMe], 277 (32), 274 (30), 249 (49), 221 (13), 192 (7), 189 (9), 165 (18), 163 (24), 91 (8).

HR-MS: ber. 376.0947 gef. 376.0945 (M^+ – 2 H)

10-Acetyl-5,9-diacetoxynaphtho[1,2-*b*]benzofuran (70)



Eine Mischung aus **69** (6.0 mg, 0.016 mmol) und aktiviertem MnO_2 (100 mg) in Benzol (0.5 ml) wurde für 45 min bei 50 °C und anschließend für 12 h bei RT gerührt. Das Gemisch wurde filtriert und das Filtrat eingeengt. Chromatographie des Rückstandes (SiO_2, CH/MTB = 2/1) ergab **70** als farblosen Feststoff (3.3 mg, 0.0088 mmol, 56%). Die Struktur von **70** wurde durch HMQC- und HMBC-Experimente bestätigt.

$C_{22}H_{16}O_6$ M = 376.37 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 2/1) = 0.14

Schmp.: 152 °C (Zersetzung)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.38 (s, 3 H; CH_3), 2.53 (s, 3 H; CH_3), 2.99 (s, 3 H; CH_3), 7.17 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H; 8-CH), 7.65 (ddd, *J* = 8.2, 6.8, 1.0 Hz, 1 H; 3-CH), 7.73 (ddd, *J* = 8.2, 7.1, 1.1 Hz, 1 H; 2-CH), 7.80 (s, 1H; 6-CH), 8.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H; 1-CH), 8.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H; 7-CH), 8.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H; 4-CH) ppm.

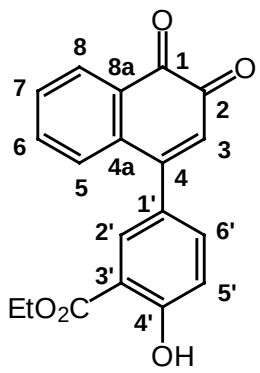
^{13}C{^{1}H}-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.06 (2 CH_3), 32.45 (CH_3), 110.51 (6-CH), 117.47 (6a-C), 117.76 (10-C), 119.01 (8-CH), 121.10 (4-CH), 121.53 (10c-C), 122.43 (1-CH), 123.48 (7-CH), 123.94 (6b-C), 126.42 (4a-C), 127.09 (3-CH), 127.58 (2-CH), 143.29 (10b-C), 147.37 (9-C), 150.41 (5-C), 154.21 (10a-C), 169.65 (C=O), 169.88 (C=O), 196.02 (C=O) ppm.

IR (ATR): 1/λ = 2967 (w), 2856 (w), 1759 (s), 1705 (m), 1640 (w), 1622 (w), 1597 (w), 1446 (w), 1421 (w), 1367 (m), 1205 (vs), 1179 (s), 1169 (s), 1110 (m), 1059 (m), 1022 (m), 962 (w), 904 (w), 863 (w), 764 (m) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 376 (16) [M^+], 334 (29) [$M^+ - CH_2CO$], 292 (100), 274 (6), 249 (10), 163 (6), 97 (7), 71 (10).

HR-MS: ber. 376.0947 gef. 376.0950 (M^+)

4-(3-Ethoxycarbonyl-4-hydroxyphenyl)-1,2-naphthochinon (71a)



Eine Mischung von Oxoester **53a** (50 mg, 0.30 mmol), 1,2-Naphthochinon (**63i**) (229 mg, 1.45 mmol) und $FeCl_3 \cdot 6\ H_2O$ (2.9 mg, 0.018 mmol) in CH_2Cl_2 (2.5 ml) wurde für 14 h bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographiert (SiO_2, 1. CH/MTB = 1/1, 2. CH/MTB = 4/1). Man erhielt **71a** als feinkristallinen roten Feststoff (41 mg, 0.13 mmol, 43%). Die Struktur von **71a** wurde durch HMQC- und HMBC-Experimente bestätigt.

$C_{19}H_{14}O_5$ M = 322.32 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 1/1) = 0.29
R_f (SiO_2, CH/MTB = 4/1) = 0.14

Schmp.: 158–159 °C

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.42 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H; CH_3), 4.45 (q, *J* = 7. 1 Hz, 2 H; CH_2), 6.43 (s, 1 H; 3-CH), 7.14 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H; 5'-CH), 7.30 (dd, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1 H; 5-CH), 7.54 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1 H; 6'-CH), 7.56 (td, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1 H; 6-CH), 7.62 (td, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 1 H; 7-CH), 7.97 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H; 2'-CH) 8.22 (dd, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1 H; 8-CH), 11.13 (s, 1 H; OH) ppm.

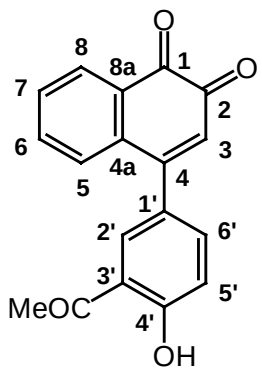
^{13}C{^{1}H}-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.2 (CH_3), 62.0 (CH_2), 113.1 (3'-C), 118.3 (5'-CH), 127.4 (1'-C), 127.5 (3-CH), 129.3 (5-CH), 130.0 (2'-CH), 130.7 (8-CH), 130.9 (6-CH), 131.7 (8a-C), 134.9 (4a-C), 135.2 (7-CH, 6'-CH), 155.8 (4-C), 162.8 (4'-C), 169.5 (C=O), 179.5 (1-C), 180.5 (2-C) ppm.

IR (ATR): 1/λ = 1700 (m), 1674 (vs), 1662 (vs), 1611 (m), 1601 (m), 1587 (m), 1489 (m), 1402 (m), 1374 (m), 1346 (m), 1314 (m), 1291 (s), 1234 (s), 1209 (s), 1089 (m), 1017 (m), 796 (m), 777 (m) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%): 324 (16) [M^+ + 2 H], 294 (28) [M^+ – CO], 278 (18) [M^+ + 2 H – EtOH], 248 (75), 220 (11), 192 (26), 176 (14), 163 (100), 152 (10), 139 (18), 115 (9), 87 (9), 75 (10).

HR-MS: ber. 324.0998 gef. 324.0993 (M^+ + 2 H)

4-(3-Acetyl-4-hydroxyphenyl)]-1,2-naphthochinon (71b)



Gemäß der Vorschrift für Verbindung **71a** erhielt man durch Umsetzung von Diketon **53b** (100 mg, 0.72 mmol), 1,2-Naphthochinon (**63i**) (344 mg, 2.17 mmol) und $FeCl_3 \cdot 6\ H_2O$ (9.8 mg, 0.036 mmol) in CH_2Cl_2 (3 ml) nach zweifacher Chromatographie (SiO_2, 1. CH/MTB = 1/1, 2. Toluol/MTB = 20/1) **71b** als zinnoberroten Feststoff (82 mg, 0.28 mmol, 39%). Die Struktur von **71a** wurde durch HMQC- und HMBC-Experimente bestätigt.

$C_{18}H_{12}O_4$ M = 292.29 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 1/1) = 0.21
R_f (SiO_2, Toluol/MTB = 20/1) = 0.19

Schmp.: 225–226 °C

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.68 (s, 3 H, CH_3), 6.43 (s, 1 H, 3-CH), 7.14 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H, 5'-CH), 7.29 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1 H, 5-CH), 7.56 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1 H, 6'-CH), 7.57 (td, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1 H, 7-CH), 7.62 (td, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1 H, 6-CH), 7.84 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H, 2'-CH) 8.23 (dd, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 1 H, 8-CH), 12.50 (s, 1 H, OH) ppm.

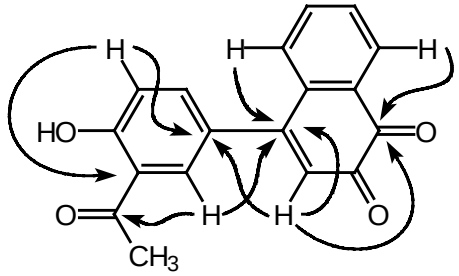
^{13}C{^{1}H}-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 26.74 (CH_3), 119.21 (5'-CH), 119.78 (3'-C), 127.19 (1'-C), 127.51 (3-CH), 129.15 (5-CH), 130.63 (2'-CH), 130.84 (8-CH), 131.08 (7-CH), 131.78 (8a-C), 134.89 (4a-C), 135.26 (6-CH), 136.01 (6'-CH), 155.64 (4-C), 163.57 (4'-C), 179.34 (1-C), 180.42 (2-C), 204.13 (C=O) ppm.

IR (ATR): 1/λ = 3373 (w), 2962 (w), 2929 (w), 1722 (w), 1697 (m), 1642 (vs), 1599 (m), 1586 (m), 1561 (w), 1478 (m), 1364 (m), 1313 (m), 1293 (s), 1250 (m), 1214 (m), 966 (w), 755 (m) cm^{-1}.

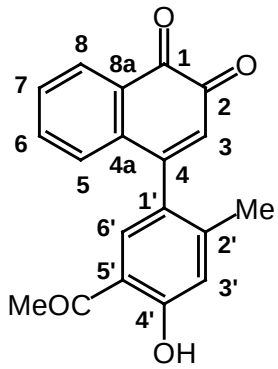
MS (EI): *m/z* (%) = 294 (21) [M^+ + 2 H], 264 (100) [M^+ – CO], 249 (74) [M^+ – CO – CH_3], 221 (26), 189 (14), 165 (64), 139 (20), 111 (12), 97 (19), 85 (20), 83 (23), 81 (24), 71 (27).

HR-MS: ber. 294.0892 gef. 294.0894 (M^+ + 2 H)

Ausgewählte HMBC-Beziehungen für **71b**:



4-(5-Ethoxycarbonyl-4-hydroxy-2-methylphenyl)-1,2-naphthochinon (71c)



Gemäß der Vorschrift für Verbindung **71a** erhielt man durch Umsetzung von Diketon **53d** (500 mg, 2.74 mmol), 1,2-Naphthochinon (**63i**) (1.52 g, 9.60 mmol) und $FeCl_3 \cdot 6\ H_2O$ (37.1 mg, 0.137 mmol) in CH_2Cl_2 (14 ml) nach Chromatographie (SiO_2, CH/MTB = 5/1) **71c** als roten Feststoff (498 mg, 1.48 mmol, 54%). Die Struktur von **71c** wurde durch HMQC- und HMBC-Experimente bestätigt.

$C_{20}H_{16}O_5$ M = 336.34 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 5/1) = 0.07

Schmp.: 49 °C

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H; CH_3), 2.21 (s, 3 H; CH_3), 4.35–4.45 (m, 2 H; CH_2), 6.36 (s, 1 H; 3-CH), 6.92–6.95 (m, 1 H; 5-CH), 6.96 (s, 1 H; 3'-CH), 7.50–7.59 (m, 2 H; 6-CH, 7-CH), 7.70 (s, 1 H; 6'-CH), 8.17–8.21 (m, 1 H; 8-CH), 10.93 (s, 1 H; OH) ppm.

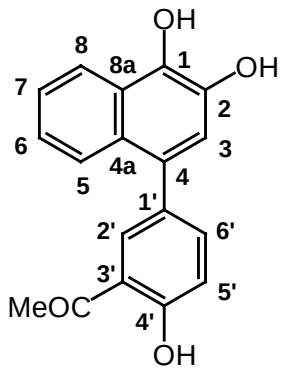
^{13}C{^{1}H}-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.10 (CH_3), 20.48 (CH_3), 61.70 (CH_2), 110.84 (5'-C), 119.35 (3'-CH), 127.56 (1'-C), 128.40 (3-CH), 129.00 (5-CH), 129.58 (6'-CH), 130.41 (8-CH), 130.94 (7-CH), 131.38 (8a-C), 135.43 (4a-C), 135.54 (6-CH), 144.07 (2'-C), 156.19 (4-C), 162.01 (4'-C), 169.58 (C=O), 179.31 (1-C), 180.65 (2-C) ppm.

IR (ATR): 1/λ = 2982 (w), 2935 (w), 1700 (m), 1673 (vs), 1617 (m), 1585 (m), 1489 (m), 1478 (m), 1450 (m), 1376 (m), 1338 (m), 1320 (m), 1286 (m), 1255 (s), 1220 (s), 795 (m) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 338 (100) [M^+ + 2 H], 311 (19) [M^+ + 2 H – C_2H_3], 308 (24) [M^+ – C_2H_4], 292 (58) [M^+ + 2 H – EtOH], 280 (11), 262 (12), 234 (38), 189 (9), 178 (32), 165 (12), 152 (9), 91 (8).

HR-MS: ber. 338.1154 gef. 338.1154 (M^+ + 2 H)

4-(3-Acetyl-4-hydroxyphenyl)-1,2-dihydroxynaphthalin (72)



Eine Mischung aus **71b** (10 mg, 0.034 mmol) in Et_2O (3 ml) und $Na_2S_2O_4$ (ges. wäßrige Lösung, 1.5 ml) wurde für 25 min bei RT kräftig gerührt. Die organische Phase wurde separiert und die wäßrige zweimal mit Et_2O (je 3 ml) extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 und Entfernen des Lösungsmittels erhielt man als Rückstand spektroskopisch reines **72** als farblosen Feststoff (9.6 mg, 0.033 mmol, 96%). Verbindung **72** ist O_2-empfindlich und wird in Substanz an Luft rasch zu **71b** reoxidiert. Die Struktur von **72** wurde durch HMQC- und HMBC-Experimente bestätigt.

$C_{18}H_{14}O_4$ M = 294.31 g/mol

Schmp.: 164–165 °C

^{1}H-NMR (500 MHz, [D_6]-Aceton): δ = 2.71 (s, 3 H, CH_3), 7.06 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H, 5'-CH), 7.17 (s, 1 H, 3-CH), 7.27 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.1 Hz, 1 H, 6-CH), 7.43 (ddd, *J* = 8.2, 6.8, 1.0 Hz, 1 H, 7-CH), 7.60 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1 H, 6'-CH), 7.70 (dd, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1 H, 5-CH), 7.90 (s_{br}, 1 H, OH), 7.95 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H, 2'-CH), 8.21 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1 H, 8-CH), 8.46 (s_{br}, 1 H, OH), 12.34 (s, 1 H, OH) ppm.

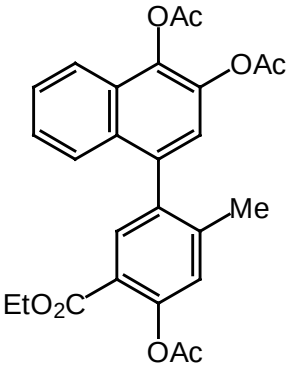
^{13}C{^{1}H}-NMR (125 MHz, [D_6]-Aceton): δ = 26.19 (CH_3), 117.75 (5'-CH), 119.11 (3-CH), 119.60 (3'-C), 121.28 (8-CH), 123.52 (7-CH), 124.93 (6-CH), 125.27 (5-CH), 126.09 (8a-C), 127.22 (4a-C), 130.66 (4-C), 131.54 (1'-C), 132.45 (2'-CH), 132.48 (2-C), 138.15 (1-C), 138.19 (6'-CH), 161.36 (4'-C), 205.50 (C=O) ppm.

IR (ATR): $1/\lambda$ = 3398 (m), 2956 (w), 2926 (w), 1702 (w), 1638 (vs), 1606 (m), 1586 (m), 1514 (w), 1475 (m), 1441 (w), 1367 (s), 1311 (s), 1292 (vs), 1243 (m), 1213 (s), 1169 (m), 1095 (w), 964 (m), 763 (m) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 294 (100) [M^+], 280 (8) [$M^+ - H - CH_3$], 265 (4) [$M^+ - H - CO$], 251 (7) [$M^+ - COMe$], 205 (8), 176 (6), 165 (6), 149 (7), 140 (8), 97 (6), 83 (6), 71 (7), 69 (13).

HR-MS: ber. 294.0892 gef. 294.0892 (M^+)

2-Acetoxy-5-(3,4-diacetoxy-1-naphthyl)-4-methylbenzoesäureethylester (73)



Eine Suspension aus **71c** (25 mg, 0.074 mmol), wasserfreiem NaOAc (24 mg, 0.30 mmol) und Zinkstaub (73 mg, 1.1 mmol) in Ac_2O (2 ml) wurde für 1.5 min bei 60 °C und anschließend für 12 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Eiswasser gegossen, und die wäßrige Lösung wurde dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H_2O gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen aller flüchtigen Anteile und Chromatographie (SiO_2, CH/MTB = 2/1) des Rückstandes erhielt man **73** als farbloses Harz (19 mg, 0.040 mmol, 54%).

$C_{26}H_{24}O_8$ M = 464.47 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 2/1) = 0.10

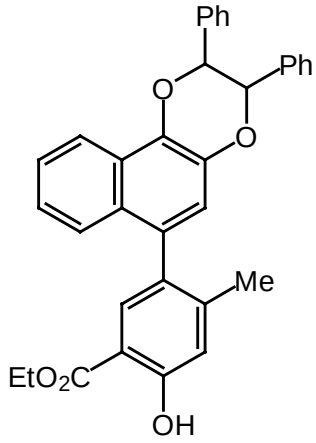
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H; CH_3), 2.09 (s, 3 H; CH_3), 2.35 (s, 3 H; CH_3), 2.40 (s, 3 H; CH_3), 2.50 (s, 3 H; CH_3), 4.29 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H; OCH_2), 7.08 (s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.41–7.43 (m, 2 H), 7.52–7.57 (m, 1 H), 7.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H) ppm.

^{13}C{^{1}H}-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.2 (CH_3), 20.3 (CH_3), 20.5 (CH_3), 20.7 (CH_3), 21.1 (CH_3), 61.0 (CH_2), 120.7 (C), 121.6 (CH), 122.8 (CH), 125.1 (CH), 126.1 (CH), 126.6 (CH), 127.1 (CH), 127.9 (C), 130.8 (C), 133.6 (CH), 136.5 (C), 136.66 (C), 136.68 (C), 138.5 (C), 144.0 (C), 150.3 (C), 164.2 (C=O), 168.1 (C=O), 168.3 (C=O), 169.8 (C=O) ppm.

MS (EI): *m/z* (%) = 464 (6) [M^+], 422 (26) [$M^+ - CH_2CO$], 419 (8) [$M^+ - EtO$], 380 (53) [$M^+ - 2\ CH_2CO$], 338 (100) [$M^+ - 3\ CH_2CO$], 292 (41) [$M^+ - 3\ CH_2CO - EtOH$], 263 (13), 235 (10), 219 (8), 189 (14), 178 (21).

HR-MS: ber. 464.1471 gef. 464.1476 (M^+)

6-(5-Carboxyethyl-4-hydroxy-2-methylphenyl)-2,3-diphenyl-2,3-dihydronaphtho[1,2-*b*]-1,4-dioxin (74)



Eine Lösung von **71c** (50 mg, 0.15 mmol) und *trans*-Stilben (80 mg, 0.45 mmol) wurde unter Rühren für 12 h dem Sonnenlicht ausgesetzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand chromatographiert (SiO_2, CH/MTB = 30/1). Man erhielt **74** als farblosen Feststoff (37 mg, 0.072 mmol, 48%). Verbindung **74** liegt laut NMR-Messungen als Gemisch zweier Diastereomere vor.

$C_{34}H_{28}O_5$ M = 516.59 g/mol

R_f (SiO_2, CH/MTB = 30/1) = 0.24

Schmp.: 109 –110 °C

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): (Gemisch zweier Diastereomere) δ = 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H; CH_3), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H; CH_3), 2.08 (s, 3 H; CH_3), 2.09 (s, 3 H; CH_3), 4.33–4.42 (m, 4 H; 2 OCH_2), 5.00 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 5.04 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 5.09 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 5.14 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 6.97 (s, 2 H), 7.11–7.19 (m, 10 H), 7.24–7.31 (m, 12 H), 7.31–7.34 (m, 2 H), 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.47 (ddd, *J* = 8.0, 6.5, 1.0 Hz, 2 H), 7.76 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 10.85 (s, 1 H; OH), 10.86 (s, 1 H; OH) ppm.

^{13}C{^{1}H}-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): (Gemisch zweier Diastereomere) δ = 14.14 (CH_3), 14.18 (CH_3), 20.72 (CH_3), 20.76 (CH_3), 61.25 (CH_2), 61.26 (CH_2), 80.96 (2 CH), 81.04 (CH), 81.09 (CH), 110.25 (C), 110.30 (C), 118.26 (CH), 118.33 (CH), 119.39 (CH), 119.46 (CH), 120.87 (CH), 120.88 (CH), 124.53 (2 CH), 125.52 (C), 125.61 (C), 125.70 (CH), 125.80 (CH), 127.69 (4 CH), 128.24 (2 CH), 128.26 (2 CH), 128.44 (C), 128.57 (CH), 128.63 (CH), 131.09 (C), 131.16 (C), 131.54 (CH), 131.64 (CH), 131.85 (C), 131.89 (C), 136.15 (C), 136.33 (C), 136.36 (C), 136.59 (C), 138.62 (2 C), 146.24 (C=O), 146.27 (C=O) ppm.

IR (ATR): $1/\lambda$ = 1672 (s), 1623 (m), 1603 (m), 1579 (w), 1490 (w), 1463 (m), 1456 (m), 1375 (s), 1331 (m), 1252 (s), 1216 (s), 1175 (m), 1068 (m), 1047 (m), 1019 (m), 765 (m), 698 (m) cm^{-1}.

MS (EI): *m/z* (%) = 516 (50) [M^+], 234 (6), 180 (100), 165 (14).

HR-MS: ber. 516.1937 gef. 516.1938 (M^+)

Anhang

10 Daten zur Kristallstrukturanalyse von 37

Die Messung wurde mit einem Siemens SMART CCD Diffraktometer durchgeführt. Die Datenerfassung erfolgte mit dem Programm SMART,[115a] die Intensitätsintegration und Skalierung durch SAINT.[115a] Nach semiempirischer Absorptionskorrektur durch Angleichung symmetriegleicher Reflexe (SADABS)[115b] wurden Strukturlösung und Verfeinerung mit SHELXTL[115c] vorgenommen. Die Positionen der H-Atome wurden für idealisierte Positionen berechnet. Die Koordinaten aller anderen Atome wurden mit anisotropen Auslenkungsparametern verfeinert. Die BF_4-Gruppen sind stark fehlgeordnet.

Tabelle A1 Kristalldaten

Summenformel	$CuC_{18}H_{22}N_2O_2S_4B_2F_8$
Molmasse	663.81 g mol^{-1}
Kristallsystem	orthorhombisch
Raumgruppe	$P2_12_12_1$ (Nr. 19)
a, b, c	11.622(2) Å, 13.384(3) Å, 19.837(4) Å
α, β, γ	90° 90° 90°
	(Zellparameter von 5152 Reflexionen)
V	3085.6(11) $Å^3$
Z	4
ρ (ber.)	1.429 g cm^{-3}
$\mu(Mo_{K\alpha})$	10.3 cm^{-1}
Kristallgröße	0.5 x 0.5 x 0.3 mm^3

Tabelle A2 Datenerfassung

Diffraktometer	Siemens SMART CCD
Temperatur	298 K
Strahlung	$Mo_{K\alpha}$ 0.71073 Å
θ-Bereich für die Datenerfassung	0.0° bis 55.0°
Scantyp	Omega-Scan
Datensatz	–17:17; –20:18; –30:22
Reflexe ingesamt, unabhängig	22243, 6987
beobachtete Reflexe mit I > 4.0 σ(I)	2855

Tabelle A3 Verfeinerung

Anzahl Parameter	423
R_1, wR_2, S	0.0809, 0.2279, 1.007
Minimierung von $\Sigma w(F_o^2 - F_c^2)$	mit $w = 1/[\sigma^2 F_o^2 + (0.0884\ P)^2]$
	und $P = (\text{Max}\ F_o^2 + 2\ F_c^2)/3$
min./max. Restelektronendichte	–0.47 / 0.38 e Å^{-3}

Tabelle A4 Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Verschiebungsparameter U_{eq}

Atom	x	y	z	U_{eq} / Å^2
Cu	0.24300(5)	0.31160(5)	0.24562(3)	0.0649(2)
S(1)	0.1696(2)	0.1121(2)	0.47266(12)	0.1348(10)
S(2)	0.09410(14)	0.31333(14)	0.16330(9)	0.0823(6)
S(3)	0.3001(2)	0.3832(2)	0.50190(11)	0.1227(10)
S(4)	0.38752(16)	0.33969(14)	0.16352(10)	0.0921(7)
O(1)	-0.0011(3)	0.2038(3)	0.3830(2)	0.0947(16)
O(2)	0.4856(3)	0.3689(4)	0.3965(3)	0.103(2)
N(1)	0.1199(3)	0.2709(3)	0.3093(2)	0.061(2)
N(2)	0.3669(3)	0.3295(3)	0.3102(2)	0.061(2)
C(1)	0.2899(7)	0.0509(7)	0.4751(4)	0.131(3)
C(2)	0.3513(7)	0.0569(6)	0.4165(5)	0.124(4)
C(3)	0.3018(4)	0.1109(3)	0.3636(3)	0.049(2)
C(4)	0.1912(6)	0.1471(4)	0.3906(3)	0.069(2)
C(5)	0.1055(5)	0.2096(4)	0.3579(3)	0.067(2)
C(6)	-0.0728(6)	0.2733(6)	0.3458(4)	0.110(3)
C(7)	0.0063(4)	0.3168(4)	0.2894(3)	0.070(2)
C(8)	-0.0224(5)	0.2803(5)	0.2180(3)	0.085(2)
C(9)	0.0630(6)	0.4417(6)	0.1435(4)	0.112(3)
C(10)	0.1731(7)	0.4415(8)	0.5158(5)	0.141(4)
C(11)	0.1209(7)	0.4710(7)	0.4591(5)	0.125(4)
C(12)	0.1847(5)	0.4567(5)	0.4007(3)	0.081(2)
C(13)	0.2889(5)	0.4027(5)	0.4151(3)	0.082(3)
C(14)	0.3783(5)	0.3662(5)	0.3693(4)	0.079(2)
C(15)	0.5624(5)	0.3273(6)	0.3457(4)	0.100(3)
C(16)	0.4836(4)	0.3004(5)	0.2871(3)	0.072(2)

Fortsetzung S. 217

Fortsetzung Tabelle A4

Atom	x	y	z	U_{eq} / Å^2
C(17)	0.5077(5)	0.3569(6)	0.2221(4)	0.096(3)
C(18)	0.4199(7)	0.2180(7)	0.1264(4)	0.129(3)
*B(1)	0.3196(6)	0.5906(5)	0.2429(4)	0.094(3)
*B(2)	0.1770(7)	0.0389(6)	0.1918(5)	0.110(4)
*B(1A)	0.3196(6)	0.5906(5)	0.2429(4)	0.094(3)
*B(2A)	0.1770(7)	0.0389(6)	0.1918(5)	0.110(4)
*F(1)	0.2414(6)	0.5155(5)	0.2524(4)	0.116(3)
*F(2)	0.4093(7)	0.5745(6)	0.2843(5)	0.165(4)
*F(3)	0.2765(6)	0.6797(5)	0.2659(4)	0.126(3)
*F(4)	0.3431(14)	0.6024(9)	0.1817(5)	0.318(8)
*F(5)	0.2116(13)	0.0381(9)	0.1254(4)	0.292(7)
*F(6)	0.0678(6)	0.0542(6)	0.1956(8)	0.295(10)
*F(7)	0.2088(6)	-0.0440(5)	0.2153(7)	0.246(7)
*F(8)	0.2356(6)	0.1227(3)	0.2130(3)	0.092(2)
*F(1A)	0.2442(9)	0.5148(8)	0.2425(7)	0.119(5)
*F(2A)	0.4103(9)	0.5635(10)	0.2790(9)	0.36(2)
*F(3A)	0.2827(9)	0.6773(7)	0.2537(10)	0.205(11)
*F(4A)	0.3662(14)	0.5900(10)	0.1781(6)	0.224(8)
*F(5A)	0.178(2)	0.0112(14)	0.1303(6)	0.274(19)
*F(6A)	0.0688(9)	0.0552(9)	0.2161(9)	0.211(8)
*F(7A)	0.2088(12)	-0.0399(7)	0.2310(6)	0.123(6)
*F(8A)	0.2419(12)	0.1163(11)	0.2052(8)	0.218(8)

Tabelle A5 Atomkoordinaten der H-Atome und isotrope Verschiebungsparameter U

Atom	x	y	z	U / Å^2
H(1)	0.3147(7)	0.0153(7)	0.5127(4)	0.1961
H(2)	0.4227(7)	0.0263(6)	0.4120(5)	0.1853
H(3)	0.3321(4)	0.1216(3)	0.3208(3)	0.0733
H(6A)	0.1004(6)	0.3261(6)	0.3751(4)	0.1645
H(6B)	0.1384(6)	0.2391(6)	0.3262(4)	0.1645
H(7)	0.0093(4)	0.3899(4)	0.2914(3)	0.1043

Fortsetzung S. 218

Fortsetzung Tabelle A5

Atom	x	y	z	U / Å^2
H(8A)	0.0931(5)	0.3111(5)	0.2025(3)	0.1276
H(8B)	0.0330(5)	0.2084(5)	0.2181(3)	0.1276
H(9A)	0.007(3)	0.4452(7)	0.118(3)	0.1679
H(9B)	0.125(3)	0.4694(14)	0.118(3)	0.1679
H(9C)	0.054(5)	0.4790(11)	0.1844(4)	0.1679
H(10)	0.1426(7)	0.4519(8)	0.5586(5)	0.2113
H(11)	0.0477(7)	0.4990(7)	0.4588(5)	0.1875
H(12)	0.1630(5)	0.4790(5)	0.3581(3)	0.1208
H(15A)	0.6015(5)	0.2684(6)	0.3628(4)	0.1509
H(15B)	0.6196(5)	0.3760(6)	0.3320(4)	0.1509
H(16)	0.4865(4)	0.2283(5)	0.2788(3)	0.1083
H(17A)	0.5781(5)	0.3323(6)	0.2018(4)	0.1435
H(17B)	0.5175(5)	0.4274(6)	0.2318(4)	0.1435
H(18A)	0.480(4)	0.2253(11)	0.093(2)	0.1941
H(18B)	0.3521(17)	0.192(2)	0.105(3)	0.1941
H(18C)	0.445(6)	0.1729(16)	0.1611(7)	0.1941

Tabelle A6 Anisotrope Verschiebungsparameter U / Å^2

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
Cu	0.0450(3)	0.0972(4)	0.0525(3)	0.0102(4)	0.0037(4)	0.0067(4)
S(1)	0.1374(18)	0.181(2)	0.0859(15)	0.0221(15)	0.0111(14)	-0.0061(17)
S(2)	0.0751(9)	0.1101(11)	0.0618(10)	0.0059(10)	-0.0100(8)	0.0059(10)
S(3)	0.1182(16)	0.171(2)	0.0789(13)	-0.0099(14)	-0.0119(12)	0.0022(14)
S(4)	0.0826(11)	0.1208(14)	0.0728(11)	0.0245(11)	0.0226(10)	0.0101(11)
O(1)	0.062(2)	0.126(3)	0.096(3)	0.028(3)	0.024(2)-	0.002(3)
O(2)	0.057(2)	0.142(4)	0.110(4)	-0.033(3)	-0.024(3)	0.001(3)
N(1)	0.040(2)	0.075(3)	0.068(3)	-0.005(3)	-0.004(2)	0.000(2)
N(2)	0.045(2)	0.077(3)	0.061(3)	-0.006(3)	0.004(2)	-0.003(2)
C(1)	0.110(6)	0.170(6)	0.112(6)	0.046(5)	-0.027(5)	0.045(5)
C(2)	0.097(5)	0.119(6)	0.155(8)	0.000(6)	-0.018(6)	0.014(5)
C(3)	0.045(2)	0.049(3)	0.053(3)	0.014(2)	-0.021(2)	0.013(2)

Fortsetzung S. 219

Fortsetzung Tabelle A6

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C(4)	0.084(4)	0.082(4)	0.041(3)	0.003(3)	0.001(3)	-0.010(3)
C(5)	0.056(3)	0.080(4)	0.064(4)	0.008(3)	0.013(3)	-0.021(3)
C(6)	0.064(4)	0.155(6)	0.110(6)	0.016(5)	0.027(4)	0.024(4)
C(7)	0.037(2)	0.077(3)	0.095(5)	0.010(4)	0.001(3)	-0.004(3)
C(8)	0.053(3)	0.089(4)	0.113(5)	-0.008(4)	-0.023(3)	-0.004(3)
C(9)	0.094(5)	0.137(6)	0.105(6)	0.021(5)	-0.021(5)	-0.016(5)
C(10)	0.101(5)	0.221(9)	0.101(6)	-0.040(7)	0.034(5)	0.022(6)
C(11)	0.088(5)	0.168(7)	0.119(7)	-0.016(6)	0.030(5)	0.021(5)
C(12)	0.053(3)	0.111(5)	0.078(4)	-0.025(4)	0.004(3)	-0.004(4)
C(13)	0.074(4)	0.111(5)	0.062(4)	-0.024(3)	-0.007(3)	-0.021(4)
C(14)	0.040(3)	0.087(4)	0.109(5)	0.008(4)	-0.006(3)	-0.001(3)
C(15)	0.050(3)	0.137(6)	0.114(6)	-0.008(5)	-0.007(4)	0.001(4)
C(16)	0.040(3)	0.106(4)	0.070(4)	-0.001(4)	0.009(3)	0.000(3)
C(17)	0.061(4)	0.129(5)	0.097(5)	-0.002(5)	0.019(4)	-0.013(4)
C(18)	0.104(5)	0.165(7)	0.119(6)	-0.036(6)	0.048(5)	-0.013(5)
B(1)	0.072(4)	0.076(4)	0.133(7)	0.052(5)	-0.019(5)	-0.025(4)
B(2)	0.098(6)	0.100(6)	0.132(9)	-0.005(6)	-0.001(7)	-0.015(6)
B(1A)	0.072(4)	0.076(4)	0.133(7)	0.052(5)	-0.019(5)	-0.025(4)
B(2A)	0.098(6)	0.100(6)	0.132(9)	-0.005(6)	-0.001(7)	-0.015(6)
F(1)	0.091(4)	0.128(5)	0.128(6)	0.042(5)	-0.017(6)	-0.045(4)
F(2)	0.146(6)	0.117(6)	0.232(10)	0.025(6)	-0.113(6)	-0.023(5)
F(3)	0.120(5)	0.106(4)	0.152(6)-	-0.061(4)-	-0.036(5)	0.045(4)
F(4)	0.59(2)	0.214(10)	0.149(8)	0.026(8)	0.163(11)	-0.165(13)
F(5)	0.426(17)	0.317(10)	0.133(7)	-0.121(7)	0.048(10)	-0.194(12)
F(6)	0.101(5)	0.125(6)	0.66(3)	0.054(11)	-0.091(10)	0.031(5)
F(7)	0.083(5)	0.106(5)	0.55(2)	-0.029(9)	0.002(8)	0.039(4)
F(8)	0.135(5)	0.054(3)	0.086(4)	-0.009(3)	0.013(4)	0.002(4)
F(1A)	0.125(9)	0.120(8)	0.112(9)	-0.001(7)	-0.034(11)	-0.010(8)
F(2A)	0.066(7)	0.108(9)	0.90(6)	-0.12(2)	-0.054(18)	0.031(7)
F(3A)	0.088(8)	0.087(8)	0.44(3)	0.026(13)	0.069(12)	-0.013(7)
F(4A)	0.306(17)	0.161(10)	0.204(12)	-0.128(9)	0.162(12)	-0.116(11)
F(5A)	0.52(5)	0.161(15)	0.141(19)-	-0.024(13)	-0.04(2)	-0.14(2)
F(6A)	0.146(9)	0.087(8)	0.40(2)	-0.099(11)	0.192(11)	-0.042(7)
F(7A)	0.182(12)	0.094(7)	0.094(9)	0.030(7)	-0.015(9)	-0.085(8)
F(8A)	0.167(11)	0.38(2)	0.108(11)	-0.076(12)	0.042(11)	-0.200(12)

Tabelle A7 Bindungslängen in Å

Atome	Bindungslänge	Atome	Bindungslänge
Cu-S(2)	2.380(2)	C(6)-C(7)	1.561(9)
Cu-S(4)	2.370(2)	C(7)-C(8)	1.535(8)
Cu-N(1)	1.985(4)	C(10)-C(11)	1.339(14)
Cu-N(2)	1.942(4)	C(11)-C(12)	1.387(11)
S(1)-C(1)	1.621(9)	C(12)-C(13)	1.439(9)
S(1)-C(4)	1.712(6)	C(13)-C(14)	1.464(9)
S(2)-C(8)	1.791(6)	C(15)-C(16)	1.523(9)
S(2)-C(9)	1.799(8)	C(16)-C(17)	1.521(10)
S(3)-C(10)	1.692(9)	F(1)-B(1)	1.368(10)
S(3)-C(13)	1.746(6)	F(2)-B(1)	1.345(12)
S(4)-C(17)	1.831(7)	F(3)-B(1)	1.372(10)
S(4)-C(18)	1.827(9)	F(4)-B(1)	1.254(13)
O(1)-C(5)	1.337(7)	F(5)-B(2)	1.377(13)
O(1)-C(6)	1.451(9)	F(6)-B(2)	1.288(11)
O(2)-C(14)	1.359(7)	F(7)-B(2)	1.259(12)
O(2)-C(15)	1.457(9)	F(8)-B(2)	1.378(10)
N(1)-C(5)	1.277(7)	F(1A)-B(1A)	1.341(13)
N(1)-C(7)	1.509(6)	F(2A)-B(1A)	1.325(15)
N(2)-C(14)	1.278(9)	F(3A)-B(1A)	1.256(12)
N(2)-C(16)	1.484(6)	F(4A)-B(1A)	1.395(15)
C(1)-C(2)	1.366(12)	F(5A)-B(2A)	1.275(16)
C(2)-C(3)	1.398(11)	F(6A)-B(2A)	1.364(14)
C(3)-C(4)	1.474(8)	F(7A)-B(2A)	1.361(14)
C(4)-C(5)	1.453(8)	F(8A)-B(2A)	1.309(17)

Tabelle A8 Bindungswinkel in °

Atome	Winkel	Atome	Winkel
S(2)-Cu-S(4)	92.42(7)	S(1)-C(4)-C(3)	112.5(4)
S(2)-Cu-N(1)	85.14(12)	S(1)-C(4)-C(5)	118.8(5)
S(2)-Cu-N(2)	172.17(13)	C(3)-C(4)-C(5)	128.6(5)
S(4)-Cu-N(1)	172.72(13)	O(1)-C(5)-N(1)	116.1(5)

Fortsetzung S. 221

Fortsetzung Tabelle A8

Atome	Winkel	Atome	Winkel
S(4)-Cu-N(2)	84.74(12)	O(1)-C(5)-C(4)	115.8(5)
N(1)-Cu-N(2)	98.54(16)	N(1)-C(5)-C(4)	128.1(5)
C(1)-S(1)-C(4)	92.3(4)	O(1)-C(6)-C(7)	105.4(5)
Cu-S(2)-C(8)	97.6(2)	N(1)-C(7)-C(6)	100.1(4)
Cu-S(2)-C(9)	107.8(3)	N(1)-C(7)-C(8)	107.6(4)
C(8)-S(2)-C(9)	102.5(3)	C(6)-C(7)-C(8)	114.5(5)
C(10)-S(3)-C(13)	91.5(4)	S(2)-C(8)-C(7)	108.4(4)
Cu-S(4)-C(17)	97.1(2)	S(3)-C(10)-C(11)	113.2(7)
Cu-S(4)-C(18)	106.4(3)	C(10)-C(11)-C(12)	114.7(7)
C(17)-S(4)-C(18)	102.2(4)	C(11)-C(12)-C(13)	110.7(6)
C(5)-O(1)-C(6)	107.8(5)	S(3)-C(13)-C(12)	109.5(4)
C(14)-O(2)-C(15)	106.1(6)	S(3)-C(13)-C(14)	120.6(5)
Cu-N(1)-C(5)	138.7(4)	C(12)-C(13)-C(14)	129.9(6)
Cu-N(1)-C(7)	110.6(3)	O(2)-C(14)-N(2)	118.0(6)
C(5)-N(1)-C(7)	110.1(4)	O(2)-C(14)-C(13)	113.3(6)
Cu-N(2)-C(14)	136.8(4)	N(2)-C(14)-C(13)	128.6(5)
Cu-N(2)-C(16)	116.2(3)	O(2)-C(15)-C(16)	104.5(4)
C(14)-N(2)-C(16)	106.8(4)	N(2)-C(16)-C(15)	104.6(5)
S(1)-C(1)-C(2)	113.3(7)	N(2)-C(16)-C(17)	107.4(5)
C(1)-C(2)-C(3)	117.0(7)	C(15)-C(16)-C(17)	114.8(5)
C(2)-C(3)-C(4)	104.8(6)	S(4)-C(17)-C(16)	109.6(4)

11 Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetyl	HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
ALB	Aluminium-Lithium-Binolat	HR	Hochauflösung
ATR	abgeschwächte Totalreflexion	*i*Bu	Isobutyl
ber.	berechnet	*i*Pr	Isopropyl
BINOL	2,2'-Dihydroxy-1,1'-binaphthyl	konz.	konzentriert
Bn	Benzyl	LDA	Lithiumdiisopropylamid
Boc	*tert.*-Butoxycarbonyl	LSB	Lithium-Natrium-Binolat
br	breit	Lsg.	Lösung
CAN	Cerammoniumnitrat $[Ce(NH_4)_2(NO_3)_6]$	M	molar
CH	Cyclohexan	MTB	*tert.*-Butylmethylether
COSY	Correlated Spectroscopy	MVK	Methylvinylketon
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en	NBS	*N*-Bromsuccinimid
DC	Dünnschichtchromatographie	NOE	Nuclear Overhauser Effect
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid	OAc	Acetoxy
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon	OT	Ofentemperatur (bei Kugelrohrdestillation)
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer	Ph	Phenyl
DMAP	4-Dimethylaminopyridin	PhTRAP	2,2"-Bis(1-diphenylphosphinoethyl)-1,1"-biferrocen
DMF	Dimethylformamid	RAMP	(*R*)-*N*-Amino-*O*-methylprolinol
EA	Elementaranalyse		
EI	Elektronenstoß-Ionisation	R_f	Retentionsverhältnis
eq	Äquivalent	RT	Raumtemperatur (23 °C)
Et_2O	Diethylether	*s*Bu	*sec.*-Butyl
EtOAc	Acetessigsäureethylester	SAMP	(*S*)-*N*-Amino-*O*-methylprolinol
FAB	Fast-Atom Bombardment		
GaSB	Gallium-Natrium-Binolat	Schmp.	Schmelzpunkt
GC	Gaschromatographie	SEP	(*S*)-2-(1-Ethyl-1-methoxypropyl)pyrrolidin
gef.	gefunden		
ges.	gesättigt	*t*Bu	*tert.*-Butyl
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation	THF	Tetrahydrofuran
		TMSCl	Trimethylsilylchlorid
HMPTA	Hexamethylphosphorsäuretriamid	Tos	*p*-Toluolsulfonyl

12 Literaturverzeichnis

1 a) K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, VCH, Weinheim, **1996**; b) K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 46–126.

2 a) B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 285–307; b) P. A. Wender, S. T. Handy, D. L. Wright, *Chem. Ind. (London)* **1997**, 765–769; c) *Konzept Nachhaltigkeit, vom Leitbild zur Umsetzung*, Deutscher Bundestag, Referat Öffentlichkeitsarbeit (Hrsg.), Bonn, **1998**.

3 a) *Transition Metals for Organic Synthesis*, M. Beller, C. Bolm (Hrsg.), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**; b) *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, B. Cornils, W. A. Herrmann (Hrsg.), Wiley-VCH, Weinheim, **1999**.

4 a) K. D. Shimizu, M. L. Snapper, A. Hoyveda, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1885–1889; b) T. Bein, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 335–338; c) W. F. Maier, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1294–1296.

5 a) *Catalytic Asymmetric Synthesis*, I. Ojima (Hrsg.), Wiley-VCH, **1993**; b) D. J. Berrisford, C. Bolm, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1159–1171; c) *Transition Metal Reagents and Catalysts*, J. Tsuji, Wiley, New York, **2000**.

6 E. J. Corey, A. Guzman-Perez, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 402.

7 a) T. Komnenos, *Liebigs Ann. Chem.* **1883**, *218*, 145–169; b) L. Claisen, *J. Prakt. Chem.* **1887**, *35*, 413–415.

8 a) A. Michael, *J. Prakt. Chem.* **1887**, *35*, 113–114; b) A. Michael, *J. Prakt. Chem.* **1887**, *35*, 349–356; c) A. Michael, O. Schulthess, *J. Prakt. Chem.* **1892**, *45*, 55–63; d) A. Michael, *Chem. Ber.* **1894**, *27*, 2126–2130; e) A. Michael, *Chem. Ber.* **1900**, *33*, 3731–3769.

9 Übersicht: P. Perlmutter, *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis*, J. E. Baldwin, P. D. Magnus (Hrsg.), Tetrahedron Organic Chemistry Series Vol. 9, Pergamon, Oxford, **1992**.

10 J. Christoffers, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1259–1266.

11 a) J. W. Conforth, R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1949**, 1855–1864; Übersicht: b) R. Gawley, *Synthesis* **1976**, 777–794.

12 a) A. Garcia-Raso, J. Garcia-Raso, B. Campaner, R. Mestres, J. V. Sinisterra, *Synthesis* **1982**, 1037–1042; b) R. M. Lawrence, P. Perlmutter, *Chem. Lett.* **1992**, 305–308; c) J. H. Clark, D. G. Cork, *Chem. Lett.* **1983**, 1145–1148; d) J. Boyer, R. J. P. Corriu, R. Perez, C. Reye, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 122–123; e) B. C. Ranu, S. Bhar, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1327–3132; f) P. Laszlo, P. Pennetreau, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2645–2648; g) R. Sreekuma, P. Rugmini, R. Padmakumar, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6557–6560; h) E. Diez-Barra, A. de la Hoz, S. Merino, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2359–2362; i) D. J. Macquarrie, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, 601–602; j) D. J. Macquarrie, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4125–4128.

13 H. Kotsuki, K. Arimura, T. Ohishi, R. Maruzasa, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3770–3773.

14 T. Saegusa, Y. Ito, S. Tomita, H. Kinoshita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, *45*, 496–499.

15 a) J. H. Nelson, P. N. Howells, G. C. DeLullo, G. L. Landen, R. A. Henry, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1246–1249; b) K. Irie, K. Miyazu, K. Watanabe, *Chem. Lett.* **1980**, 353–354; c) K. Watanabe, K. Miyazu, K. Irie, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 3212–3215.

16 a) P. Kocovsky, D. Dvorak, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5015–5018; b) M. Basato, B. Corain, P. de Roni, G. Favero, R. Jaforte, *J. Mol. Catal.* **1987**, *42*, 115–125; c) C. P. Fei, T. H. Chan, *Synthesis* **1982**, 467–468; d) T. Naota, H. Taki, M. Mizuno, S.-I. Murahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5954–5955; e) P. Laszlo, M.-T. Montaufier, S. L. Randriamahefa, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4867–4870.

17 F. Bonadies, A. Lattanzi, L. R. Orelli, S. Pesci, A. Scettri, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7649–7650.

18 a) E. Keller, B. L. Feringa, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1879–1882; b) H. Kotsuki, K. Arimura, R. Maruzawa, *Synlett* **1999**, 650–652.

19 a) J. Christoffers, *Chem. Commun.* **1997**, 943–944; b) J. Christoffers, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 3141–3149; c) J. Christoffers, H. Oertling, N. Önal, *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 546–553.

20 J. Christoffers, H. Oertling, *Synlett* **2000**, 349–350.

21 J. Christoffers, *Org. Synth.* **2000**, *im Druck*.

22 G. Bartoli, M. Bosco, M. C. Bellucci, E. Marcatoni, L. Sambri, E. Torregiani, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 617–620.

23 a) R. P. Eckberg, J. H. Nelson, J. W. Kenney, P. N. Howells, R. A. Henry, *Inorg. Chem.* **1977**, *16*, 3128–3132; b) B. Corain, M. Basato, *J. Mol. Catal.* **1993**, *81*, 133–155.

24 allgemeine Übersichten zu asymmetrischen Michael-Reaktionen: a) Y. Yamamoto, S. G. Pyne, D. Schinzer, B. L. Feringa, J. F. G. A. Jansen in *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)* **1995**, 4. Auflage, Vol. E21b, G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann (Hrsg.), Thieme, Stuttgart, Kap. 1.5.2; b) B. E. Rossiter, N. M. Swingle, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 771–806; c) M. P. Sibi, S. Manyem, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8033–8061.

25 a) A. K. Gosh, P. Mathiavanan, J. Capiello, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1–45; b) D. A. Evans, T. Rovis, M. C. Kozlowski, J. S. Tedrow, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1994–1995; c) J. S. Johnson, D. A. Evans, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 325–335; d) H. Wynberg, R. Helder, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4057–4060; e) K. Hermann, H. Wynberg, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *69*, 2208–2212; f) N. Kobayashi, K. Iwai, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7071–7072; g) K. Hermann, H. Wynberg, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2238–2244; h) D. J. Cram, G. D. Y. Sogah, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 625–628; i) M. Yamaguchi, T. Shiraishi, M. Hirama, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1243–1245; j) E. J. Corey, M. C. Noe, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5347–5350; k) F.-Y. Zhang, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1097–1100.

26 a) H. Brunner, B. Hammer, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 305–306; b) H. Brunner, J. Kraus, *J. Mol. Catal.* **1989**, *49*, 133–142.

27 a) A. Schionato, S. Paganelli, C. Botteghi, *J. Mol. Catal.* **1989**, *50*, 11–18; b) C. Botteghi, A. Schionato, C. Rosini, P. Salvadori, *J. Mol. Catal.* **1990**, *63*, 155–165; c) C. Botteghi, S. Paganelli, A. Schionato, C. Boga, A. Fava, *J. Mol. Catal.* **1991**, *66*, 7–21.

28 a) G. Desimoni, P. Quadrelli, P. P. Righetti, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2927–2934; b) G. Desimoni, G. Faita, G. Mellerio, P. P. Righetti, C. Zanelli, *Gazz. Chim. Ital.* **1992**, *122*, 269–273; c) G. Desimoni, G. Dusi, G. Faita, P. Quadrelli, P. P. Righetti, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4131–4144.

29 a) M. Sawamura, H. Hamashima, Y. Ito, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4439–4454; b) M. Sawamura, H. Hamashima, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8295–8296.

30 J. Ji, D. Barnes, J. Zhang, S. A. King, S. J. Wittenberger, H. E. Morton, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10215–10216.

31 N. End, L. Macko, M. Zehnder, A. Pfaltz, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 818–824.

32 M. A. Stark, G. Jones, C. Richards, *Organometallics* **2000**, *19*, 1282–1291.

33 a) H. Sasai, T. Arai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1571–1572; b) H. Sasai, T. Arai, Y. Satow, K. N. Houk, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6194–6198; c) T. Arai, H. Sasai, K.-I. Aoe, K. Okamura, T. Date, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 103–105; d) T. Arai, Y. M. A. Yamada, N. Yamamoto, H. Sasai, M. Shibasaki, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1368–1372; Übersichten: e) O. Reiser, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1996**, *44*, 380–388; f) M. Shibasaki, H. Sasai, *Pure & Appl. Chem.* **1996**, *68*, 523–530; g) M. Shibasaki, H. Sasai, T. Arai, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1290–1310.

34 H. Sasai, E. Emori, T. Arai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5561–5564.

35 E. Keller, N. Veldman, A. L. Spek, B. L. Feringa, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3403–3413.

36 Y. S. Kim, S. Matsunaga, J. Das, A. Sekine, T. Ohshima, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6506–6507.

37 J. Christoffers, *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 1353–1358.

38 a) J. Christoffers, A. Mann, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1475–1479; b) J. Christoffers, *J. Prakt. Chem.* **1999**, *341*, 495–498.

39 Übersicht: K. Fuji, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2037–2066.

40 Übersicht: a) J. d´Angelo, D. Desmaële, F. Dumas, A. Guingant, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 459–505; b) J. Leonard, E. Díez-Barra, S. Merino, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2051–2061.

41 a) S. Yamada, K. Hiroi, K. Achiwa, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 4233–4236; siehe auch: b) B. De Jeso, J. C. Pommier, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4511–4514; c) Y. Ito, M. Sawamura, K. Kominami, T. Saegusa, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5303–5306.

42 M. Pfau, G. Revial, A. Guingant, J. d´Angelo, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 273–274.

43 a) H. Brunner, J. Kraus, H.-J. Lautenschläger, *Monatsh. Chem.* **1988**, *119*, 1161–1167; b) K. D. Belfield, J. Seo, *Synth. Commun*. **1995**, *25*, 1133–1144; c) A. Guingant, H. Hammami, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 411–414.

44 a) L. Ambroise, D. Desmaële, J. Mahuteau, J. d´Angelo, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9705–9708; b) M. Pfau, A. Tomas, S. Lim, G. Revial, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1143–1147; c) C. Cave, V. Daley, J. d´Angelo, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 79–82; d) C. Cave, D. Desmaële, J. d´Angelo, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4361–4368.

45 a) K. Tomioka, K. Ando, K. Yasuda, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 715–716; b) K. Tomioka, K. Yasuda, K. Koga, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1345–1346; c) K. Tomioka, W. Seo, K. Ando, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6637–6640.

46 a) K. Ando, K. Yasuda, K. Tomioka, K. Koga, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 277–282; b) K. Ando, W. Seo, K. Tomioka, K. Koga, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 13081–13088.

47 D. Enders, D. Kownatka, T. Hundertmark, O. F. Prokopenko, J. Runsink, *Synthesis* **1997**, 649–652.

48 a) D. Enders, P. Teschner, G. Raabe, *Synlett* **2000**, 637–640; b) D. Enders, P. Teschner, G. Raabe, *Heterocycles* **2000**, *52*, 733–749.

49 J. Christoffers, U. Rößler, T. Werner, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 701–705.

50 Y. Schulze, Wissenschaftliche Hausarbeit, Technische Universität Berlin, **2000**.

51 Übersichten: a) S. Saito, H. Yamamoto, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1959–1962; b) *Lewis Acids in Organic Synthesis*, H. Yamamoto (Hrsg.), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.

52 a) J. Christoffers, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 759–761; b) J. Christoffers, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4539–4540.

53 A. Mann, Diplomarbeit, Technische Universität Berlin, **1998**.

54 H.-U. Blaser, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 935–952.

55 a) C. G. Frost, M. J. Williams, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1785–1788; b) G. J. Dawson, C. G. Frost, C. J. Martin, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7793–7796; c) J. V. Allen, G. J. Dawson, C. G. Frost, M. J. Williams, S. J. Coote, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 799–808.

56 a) H. Brunner, U. Obermann, P. Wimmer, *J. Organomet. Chem.* **1986**, *316*, C1–C3; b) H. Brunner, U. Obermann, *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 499–507; c) H. Brunner, U. Obermann, P. Wimmer, *Organometallics* **1989**, *8*, 821–826; d) H. Brunner, C. Henrichs, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *6*, 653–656; e) H. Brunner, B. Haßler, *Z. Naturforsch.* **1998**, *53b*, 476–480.

57 Übersichten: a) T. Okuda, T. Yoshida, T. Hatano in *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.*, W. Herz, G. W. Kirby, R. E. Moore, W. Steglich, C. Tamm (Hrsg.), Springer, Wien, **1995**, Vol. 66, 1–117; b) G. Bringmann, F. Pokorny in *The Alkaloids*, G. A. Cordell (Hrsg.), Academic, New York, **1995**, Vol. 46, 127–271; c) G. Bringmann, M. Breuning, *Synthesis* **1999**, 525–558.

58 Übersichten: a) *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, P. J. Stang, F. Diederich, Wiley-VCH, Weinheim **1998**; b) M. Sainsbury, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 3327–3359.

59 a) **34a**: J. G. Wilson, L. A. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 560–564; b) **34b**: E. Booth, V. C. E. Burnop, W. E. Jones, *J. Chem. Soc.* **1944**, 666–667.

60 H. Witte, W. Seeliger, *Liebigs Ann. Chem.* **1974**, 996–1009.

61 H. Vorbrüggen, K. Krolikiewicz, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9353–9372.

62 F. C. Schaefer, G. A. Peters, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 412–418.

63 a) J. Huheey, E. Keiter, R. Keiter, *Anorganische Chemie - Prinzipien von Struktur und Reaktivität*, 2. Auflage, de Gruyter, Berlin, **1995**; b) L. H. Gade, *Koordinationschemie*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**; c) K. L. Bray, C. P. Butts, G. C. Lloyd-Jones, M. Murray, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1998**, 1421–1422.

64 a) E. C. Constable, *Metals and Ligand Reactivity: An Introduction to Organic Chemistry of Metal Complexes*, VCH, Weinheim, **1995**; b) C. Kaes, A. Katz, M. W. Hosseini, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3553–3590.

65 J. Christoffers, A. Mann, J. Pickardt, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 5377–5388.

66 T. W. Greene, P. G. M. Wutts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3. Auflage, Wiley, New York, **1999**.

67 I. Steels, J. P. Declercq, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 599–602.

68 J. Christoffers, U. Rößler, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1207–1215.

69 I. Saito, Y. Kikugawa, S.-I. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* **1970**, *18*, 1731–1736.

70 a) K. J. Jensen, J. Alsina, M. F. Songster, J. Vagner, F. Albericio, G. Barany, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5441–5452; b) H. Le, J. Gallard, M. Mayer, E. Guittet, R. Michelot, *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 2201–2209; c) G. F. Costello. R. James, J. S. Shaw, A. M. Slater, N. C. J. Stutchbury, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 181–189; d) K. J. L. Augustyns, A. M. Lambeir, M. Borloo, I. De Meester, I. Vedernikova, G. Vanhoof, D. Hendriks, S. Scharpe, A. Haemers, *Eur. J. Med. Chem.* **1997**, *32*, 300–309; e) D. J. Hoover, S. Lefkowitz-Snow, J. L. Burgess-Henry, W. H. Martin, S. J. Armento, I. A. Stock, R. K. McPherson, P. E. Genereux, E. M. Gibbs, J. L. Treadway, *J. Med. Chem.* **1988**, *41*, 2934–2938.

71 a) M. Mikolajczyk, P. Kielbasinski, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 233–284; b) D. Döpp, H. Döpp in *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)* **1985**, Ergänzungsband E5, Teil 2, 960–961.

72 a) T. Abellan, C. Najera, J. M. Sansano, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2211–2214; b) M. Gacek, K. Undheim, R. Hakansson, *Tetrahedron* **1977**, *33*, 589–592; c) J. P. Devlin, W. D. Ollis, J. E. Thorpe, R. J. Wood, B. J. Broughton, P. J. Warren, K. R. H. Wooldridge, D. E. Wright, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 830–841; d) T. Szirtes, L. Kisfaludy, E. Palosi, L. Szporny, *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 741–745; e) D. M.

Ashworth, B. Atrash, G. R. Baker, A. J. Baxter, P. D. Jenkins, D. M. Jones, M. Szelke, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1163–1166; f) D. Obrecht, C. Spiegler, P. Schönholzer, K. Müller, H. Heimgartner, F. Stierli, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 1666–1696.

73 C. A. M. Fraga, E. J. Barreiro, *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 1133–1144.

74 K. Nakamura, T. Miyai, A. Nagar, S. Oka, A. Ohno, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 1179–1187.

75 a) J. H. Clark, J. M. Miller, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 64–65; b) J. H. Clark, J. M. Miller, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 1743–1745.

76 F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Organische Chemie, Ein weiterführendes Lehrbuch*, H. J. Schäfer, D. Hoppe, G. Erker (Hrsg.), VCH, Weinheim, **1995**.

77 Y. Taimai, A. Kamifuku, E. Koshiishi, S. Miyano, *Chem. Lett.* **1995**, 957–958.

78 a) B. Ranu, P. Dutta, A. Sarkar, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6027–6028; Übersicht: b) J. Otera, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1449–1470.

79 D. Seebach, E. Hungerbühler, R. Naef, P. Schnurrenberger, B. Weidmann, M. Züger, *Synthesis* **1982**, 138–141.

80 S. Janardhanam, A. Balakumar, K. Rajagopalan, L. Sughanti Bai, K. Ravikumar, S. S. Rajan, *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 297–310.

81 G. Fráter, U. Müller, W. Günther, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1269–1277.

82 D. Seebach, A. Thaler, D. Blaser, S. Y. Ko, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 1102–1118.

83 L. F. Tietze, T. Eicher, *Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum und Forschungslaboratorium*, 2. Auflage, Thieme, Stuttgart, **1991**.

84 Autorenkollektiv, *Organikum*, 20. Auflage, Johann Ambrosius Bart, Heidelberg, **1996**.

85 J. L. Roberts, P. S. Borromeo, C. D. Poulter, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1621–1624.

86 J. Christoffers, A. Mann, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2871–2874.

87 J. Christoffers, A. Mann, *Chem. Eur. J., im Druck.*

88 a) H. J. Reich, J. M. Renga, I. L. Reich, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5434–5447; b) Übersicht: H. J. Reich, S. Wollowitz, *Org. React.* **1993**, *44*, 1–296.

89 M. Kato, V. P. Kamat, A. Yoshikoshi, *Synthesis* **1988**, 699–701.

90 Übersicht: E. M. Kaiser, J. D. Petty, P. L. A. Knutson, *Synthesis* **1977**, 509–550.

91 a) B. B. Snyder, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1133–1136; b) H.-J. Liu, W.-L. Yeh, E. N. N. Browne, *Can. J. Chem.* **1995**, *73*, 1135–1147.

92 C. H. Depuy, R. J. Van Lanen, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3360–3365.

93 Übersicht: V. K. Aggarwal, A. Ali, M. P. Coogan, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 293–312.

94 a) U. Gruseck, M. Heuschmann, *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 2053–2064; b) U. Gruseck, M. Heuschmann, *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 2065–2074.

95 L. Ruest, G. Blouin, P. Deslongchamps, *Synth. Commun.* **1976**, *3*, 169–174.

96 Über die Synthese von Verbindung **60** als Nebenprodukt bei einer Umsetzung von **53b** wurde bereits von einer anderen Arbeitsgruppe berichtet. Analog zu Lit. [52] schlugen die Autoren eine Reaktion des Dienoltautomers als vinyloger Michael-Donor vor: Y. Y. Ozols, A. N. Pyrko, F. A. Lakhvich, B. A. Vigante, R. R. Dubure, G. Y. Dubur, A. A. Akhrem, *Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.)* **1990**, *26*, 58–62; Originalartikel: *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii* **1990**, *26*, 66–71.

97 a) D. Walker, J. D. Hiebert, *Chem. Rev.* **1967**, *67*, 153–195; b) Umfassende Übersicht zur Reaktivität und Verwendung von Chinonen: *The Chemistry of the Quinoid Compounds*, S. Patai (Hrsg.), Wiley, New York, **1974**.

98 a) S. Mashraqui, P. Keehn, *Synth. Commun.* **1982**, *8*, 637–645; Übersicht: b) A. J. Fatiadi, *Synthesis* **1976**, 65–104; c) A. J. Fatiadi, *Synthesis* **1976**, 133–1167.

99 a) P. N. Rylander, *Organic Syntheses with Noble Metal Catalysts*, Academic, New York, **1973**, S. 1–59; b) P. A. Wehrli, R. I. Fryer, F. Pigott, G. Silverman, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2340–2343.

100 A. Streitwieser, C. H. Heathcock, *Organische Chemie*, VCH, Weinheim, **1980**.

101 M. S. Pearson, B. J. Jensky, F. X. Greer, J. P. Hagstrom, N. M. Wells, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4617–4622.

102 V. P. Papageorgiou, A. N. Assimopoulou, E. A. Couladouros, D. Hepworth, K. C. Nicolaou, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 280–311.

103 M. C. Carreño, J. L. García Ruano, G. Sanz, M. A. Toledo, A. Urbano, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5328–5331.

104 a) A. Terada, Y. Tanoue, A. Hatada, H. Sakamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 205–213; b) Y. Tanoue, A. Terada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 2039–2045.

105 K. Tolkiehn, K. Krohn, *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 1575–1583.

106 A. Cornelis, P. Laszlo, *Synthesis* **1985**, 909–918.

107 a) H. J. Risse, H. Tiedmann, *Z. Naturforsch.* **1965**, *20b*, 1074–1076; b) K.-F. Wedemeyer, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)* **1976**, Vol. VI/1c, Teil 1, 564–566.

108 R. H. Thomson in Lit. [97b], 111–161.

109 a) T. A. Geissman, T. G. Halsall, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 1280–1284; b) K.-F. Wedemeyer, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)* **1976**, Vol. VI/1c, Teil 1, 584–587.

110 a) J. M. Blatchly, R. J. S. Green, J. F. W. McOmie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1972**, 2286–2291.

111 a) L. Horner, S. Göwecke, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 1267–1276; b) L. C. March, M. M. Joullíe, *J. Heterocyclic Chem.* **1970**, *7*, 249–256.

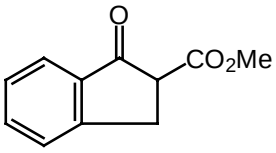
112 a) S. Farid, D. Hess, *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 3747–3764; b) K.-F. Wedemeyer, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)* **1976**, Vol. VI/1c, Teil 1, 589–593.

113 a) J. Christoffers, A. Mann, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2511–2514; b) J. Christoffers, A. Mann, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1977–1982.

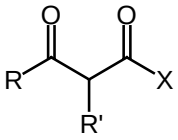
114 J. Christoffers, H. Oertling, unveröffentlichte Ergebnisse.

115 a) SMART, SAINT: Software Reference Manual; Version 4.0, Siemens Analytical X-Ray Instruments, Madison (WI), **1996**; b) G. M. Sheldrick, SADABS: Empirical Absorption Correction Program, Göttingen, **1996**; c) G. M. Sheldrick, SHELXTL: Version 4.0, Siemens Analytical X-Ray Instruments, Madison (WI), **1995**.

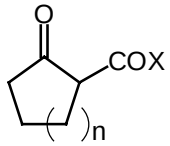
13 Liste der numerierten Verbindungen



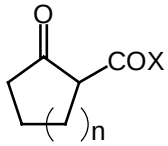
1a



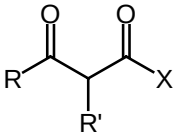
1b, R=X=O*t*Bu, R'=H
1c, R=X=OBn, R'=Me



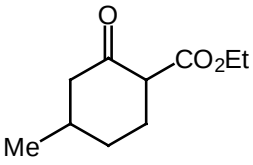
1d, n=1, X=OMe
1e, n=1, X=OEt
1f, n=1, X=O*i*Bu
1g, n=2, X=Me



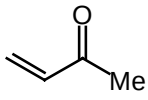
1h, n=2, X=OEt
1i, n=2, X=O*i*Bu
1j, n=3, X=OMe
1k, n=3, X=O*i*Bu



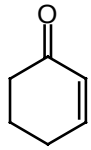
1l, R=R'=Me, X=OEt
1m, R=R'=Me, X=O*i*Bu
1n, R=Ph, R'=X=Me
1o, R=Me, R'=H, X=OEt
1p, R=X=Me, R'= H



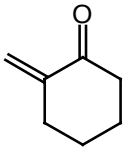
1q



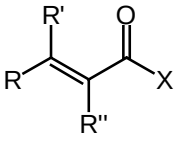
2a



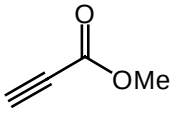
2b



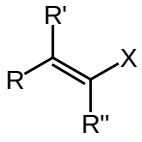
2c



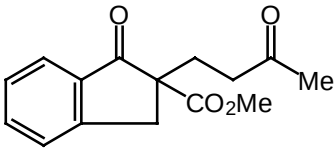
2d, R=Me, R'=R''=H, X=OMe
2e, R=R'=Me, R''=H, X=OMe
2f, R=R'=R''=H, X=OEt
2g, R=R'=H, R''=Me, X=OEt
2h, R=R'=R''=H, X=H



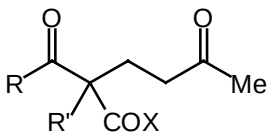
2i



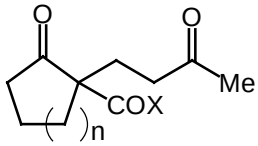
2j, R=R'=R''=H, X=CN
2k, R=R'=H, R''=Me, X=CN
2l, R=Me, R'=R''=H, X=CHO
2m, R=Ph, R'=R''=H, X=CHO



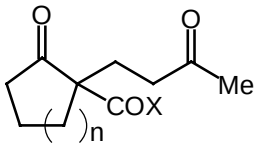
3a



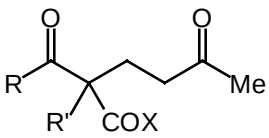
3b, R=X=O*t*Bu, R'=H
3c, R=X=OBn, R'=Me



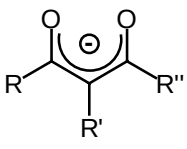
3e, n=1, X=OEt
3f, n=1, X=O*i*Bu
3g, n=2, X=Me
3h, n=2, X=OEt



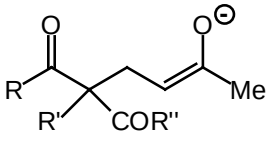
3i, n=2, X=O*i*Bu
3j, n=3, X=OMe
3k, n=3, X=O*i*Bu



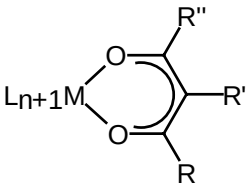
3l, R=R'=Me, X=OEt
3m, R=R'=Me, X=O*i*Bu
3n, R=Ph, R'=X=Me



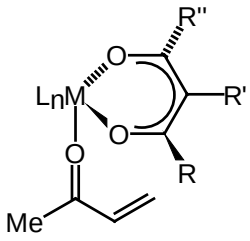
4



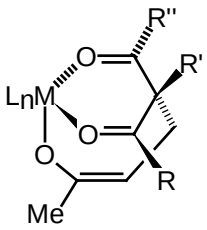
5



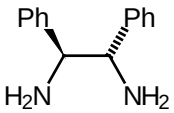
6



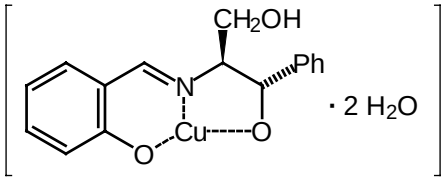
7



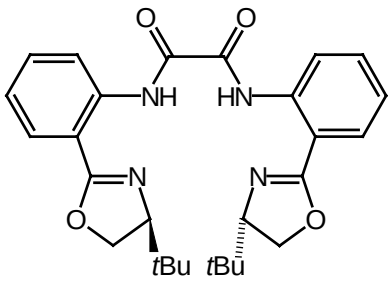
8



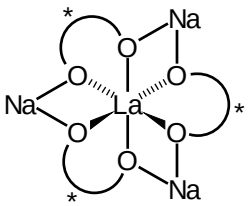
9



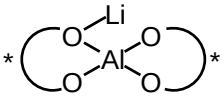
10



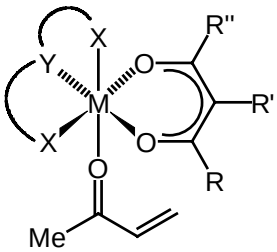
11



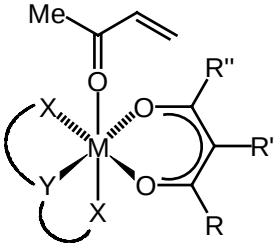
12a



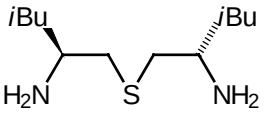
12b



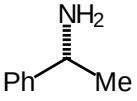
13



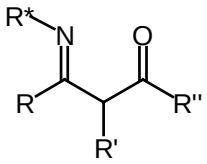
13'



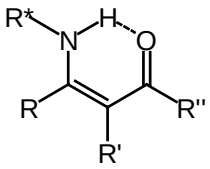
14



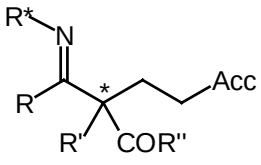
15



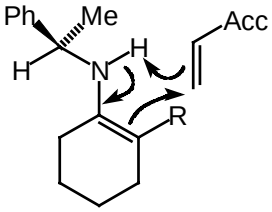
16



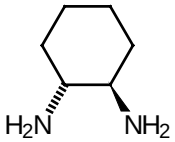
16'



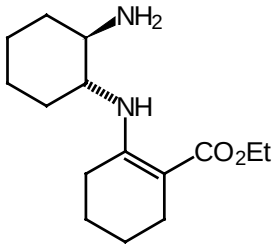
17



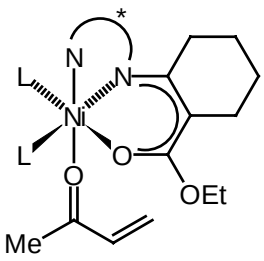
18



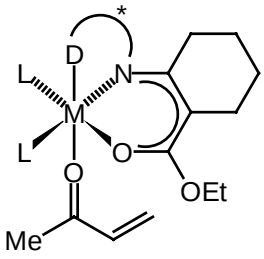
19



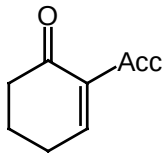
20



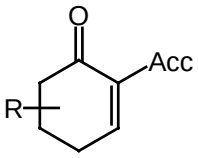
21a



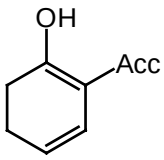
21b



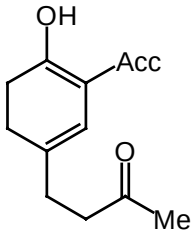
22



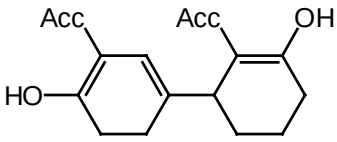
22'



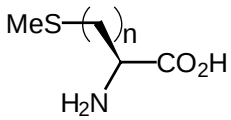
23



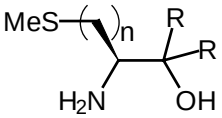
24



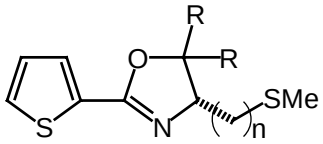
25



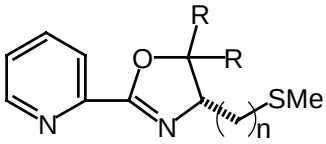
26a, n=1
26b, n=2



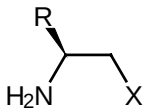
27a, n = 1, R = H
27b, n = 1, R = Ph
27c, n = 2, R = H
27d, n = 2, R = Ph



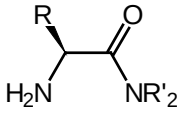
28a, n = 1, R = H
28b, n = 1, R = Ph
28c, n = 2, R = H
28d, n = 2, R = Ph



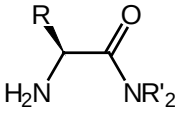
28e, n = 1, R = H
28f, n = 1, R = Ph
28g, n = 2, R = H
28h, n = 2, R = Ph



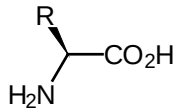
29a, R=*i*Bu, X=NMe_2
29b, R=*i*Bu, X=SEt
29c, R=Bn, X=NMe_2
29d, R=Bn, X=SEt



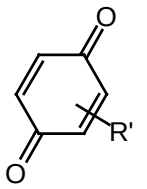
29e, R=*i*Pr, R'=Me
29f, R=*i*Pr, R'=Et
29g, R=*i*Pr, R'=Allyl
29h, R=*i*Pr, R'= $-(CH_2)_5-$
29i, R=*i*Bu, R'=Me
29j, R=*i*Bu, R'= $-(CH_2)_4-$



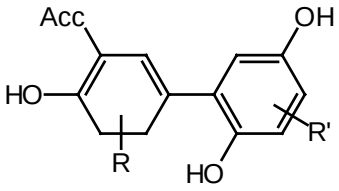
29k, R=*s*Bu, R'=Me
29l, R=*s*Bu, R'= $-(CH_2)_4-$
29m, R=*s*Bu, R'= $-(CH_2)_5-$
29n, R=*t*Bu, R'=Me
29o, R=*t*Bu, R'=Et
29p, R=Bn, R'=Me



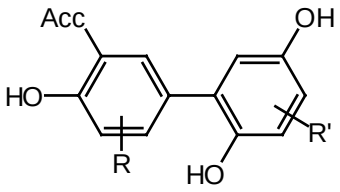
30a, R = *i*Pr
30b, R = *i*Bu
30c, R = *s*Bu
30d, R = *t*Bu
30e, R = Bn



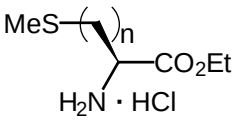
31



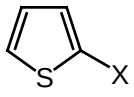
32



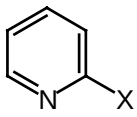
33



34a, 97%
34b, 83%

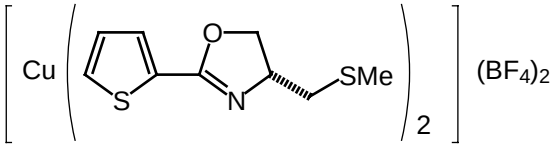


35a, X = CN
35b, X = CO_2H

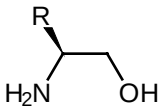


35c, X = CN
35d, X = C(NH)OMe

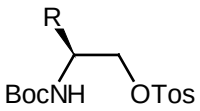
36a	AgOAc	**36i**	$Ni(OAc)_2 \cdot 4\ H_2O$	**36p**	$CuSO_4 \cdot 5\ H_2O$
36b	$CoCl_2 \cdot 6\ H_2O$	**36j**	$Pb(OAc)_2 \cdot 3\ H_2O$	**36q**	$EuCl_3 \cdot 6\ H_2O$
36c	$Co(OAc)_2 \cdot 4\ H_2O$	**36k**	$RhCl_3 \cdot 3\ H_2O$	**36r**	$FeCl_3$
36d	$CrCl_3 \cdot 6\ H_2O$	**36l**	$SnCl_2$	**36s**	$MgBr_2$
36e	$Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$	**36m**	$ZnCl_2$	**36t**	$NiCl_2$
36f	$FeCl_3 \cdot 6\ H_2O$	**36n**	$CuCl_2 \cdot H_2O$	**36u**	$Sc(OTf)_3$
36g	$Mn(OAc)_2 \cdot 4\ H_2O$	**36o**	$Cu(OTf)_2$	**36v**	$ZnBr_2$
36h	$NiCl_2 \cdot 6\ H_2O$				



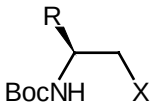
37



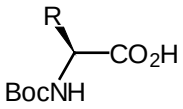
38a, R = *i*Bu
38b, R = Bn



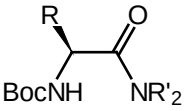
39a, R = *i*Bu
39b, R = Bn



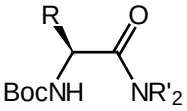
40a, R=*i*Bu, X=NMe_2
40b, R=*i*Bu, X=SEt
40c, R=Bn, X=NMe_2
40d, R=Bn, X=SEt



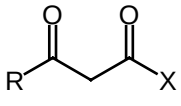
41a, R = *i*Pr
41b, R = *i*Bu
41c, R = *s*Bu
41d, R = *t*Bu
41e, R = Bn



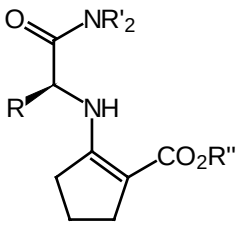
42e, R=*i*Pr, R'=Me
42f, R=*i*Pr, R'=Et
42g, R=*i*Pr, R'=Allyl
42h, R=*i*Pr, R'= $-(CH_2)_5-$
42i, R=*i*Bu, R'=Me
42j, R=*i*Bu, R'= $-(CH_2)_4-$



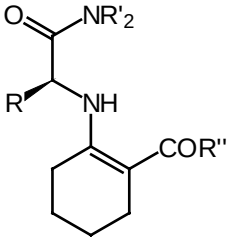
42k, R=*s*Bu, R'=Me
42l, R=*s*Bu, R'= $-(CH_2)_4-$
42m, R=*s*Bu, R'= $-(CH_2)_5-$
42n, R=*t*Bu, R'=Me
42o, R=*t*Bu, R'=Et
42p, R=Bn, R'=Me



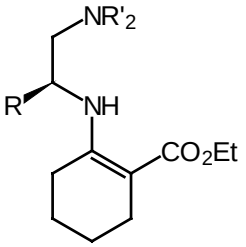
43a, R=Me, X=OMe
43b, R=Me, X=O*i*Bu
43c, R=Ph, X=Me



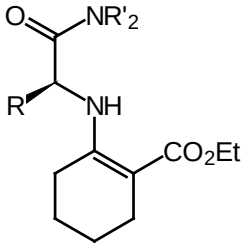
44ef, R=*i*Pr, R'=Et, R''=Et
44em, R=*s*Bu, R'= $-(CH_2)_5-$, R''=Et
44en, R=*t*Bu, R'=Me, R''=Et
44ff, R=*i*Pr, R'=Et, R''=*i*Bu



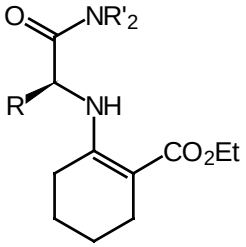
44gf, R=*i*Pr, R'=Et, R''=Me
44gm, R=*s*Bu, R'= $-(CH_2)_5-$, R''=Me
44go, R=*t*Bu, R'=Me, R''=OEt



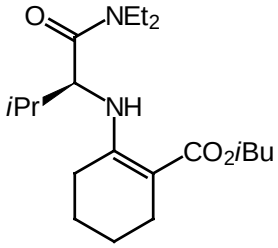
44ha, R=*i*Bu, R'=NMe_2
44hb, R=*i*Bu, R'=SEt
44hc, R=Bn, R'=NMe_2
44hd, R=Bn, R'=SEt



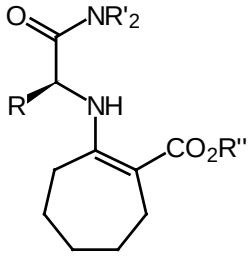
44he, R=*i*Pr, R'=Me
44hf, R=*i*Pr, R'=Et
44hg, R=*i*Pr, R'=Allyl
44hh, R=*i*Pr, R'= $-(CH_2)_5-$
44hi, R=*i*Bu, R'=Me
44hj, R=*i*Bu, R'= $-(CH_2)_4-$



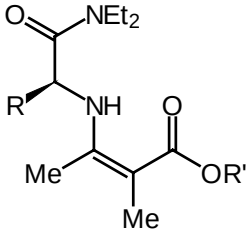
44hk, R=*s*Bu, R'=Me
44hl, R=*s*Bu, R'= $-(CH_2)_4-$
44hn, R=*t*Bu, R'=Me
44ho, R=*t*Bu, R'=Et
44hp, R=*i*Bu, R'=Me



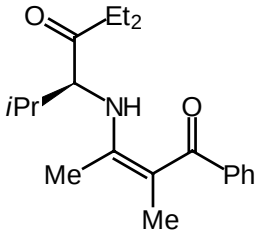
44if



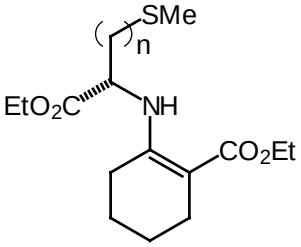
44jh, R=*i*Pr, R'= $-(CH_2)_5-$, R''=Me
44jn, R=*t*Bu, R'=Me, R''=Me
44jo, R=*t*Bu, R'=Et, R''=Me
44kf, R=*i*Pr, R'=Et, R''=*i*Bu



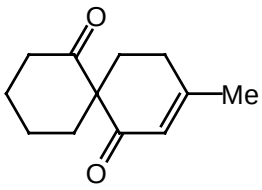
44lf, R=*i*Pr, R'=Et
44lo, R=*t*Bu, R'=Et
44mf, R=*i*Pr, R'=*i*Bu



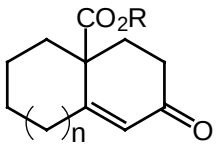
44nf



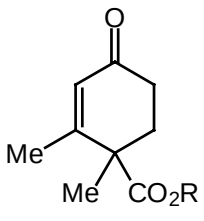
45a, n = 1
45b, n = 2



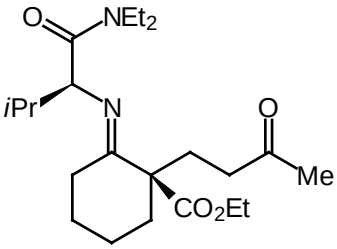
46a



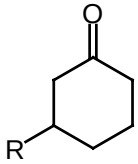
46b, n=1, R=Et
46c, n=2, R=Me
46d, n=2, R=*i*Bu



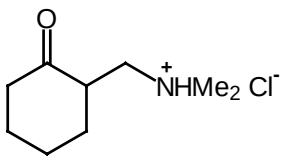
46e, R=Et
46f, R=*i*Bu



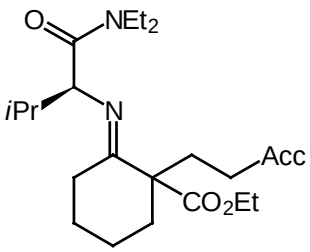
47



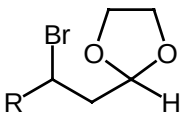
48a, R=H
48b, R=Me



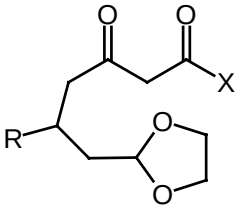
49, 74%



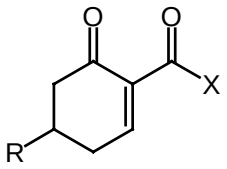
50



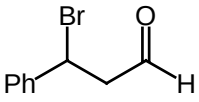
51a, R=H
51b, R=Me
51c, R=Ph



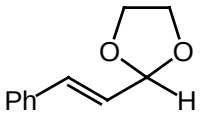
52a, R=H, X=OEt
52b, R=H, X=Me
52c, R=Me, X=OEt
52d, R=Me, X=Me
52e, R=Ph, X=OEt



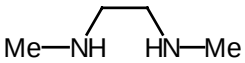
53a, R=H, X=OEt
53b, R=H, X=Me
53c, R=Ph, X=OEt
53d, R=Me, X=OEt



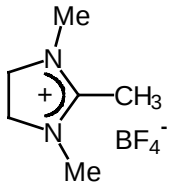
54



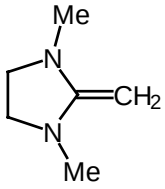
55



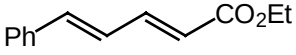
56



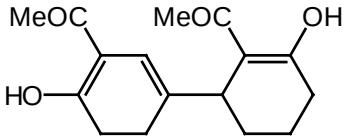
57



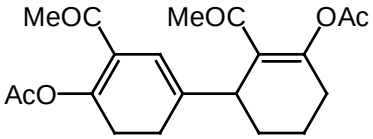
58



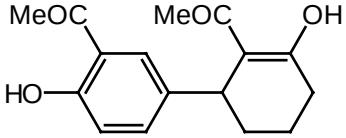
59



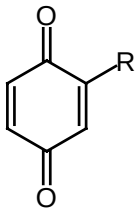
60



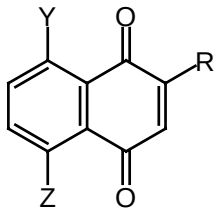
61



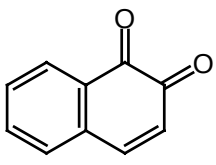
62



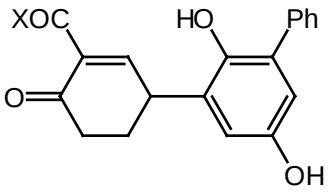
63a, R=H
63b, R=Ph



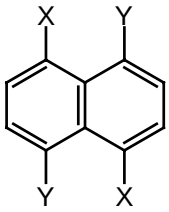
63c, R=H, Y=Z=H
63d, R=H, Y=OH, Z=H
63e, R=H, Y=Z=OMe
63f, R=H, Y=Z=OAc
63g, R=Me, Y=Z=H
63h, R=H, Y=Z=OH



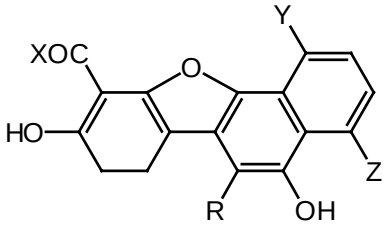
63i



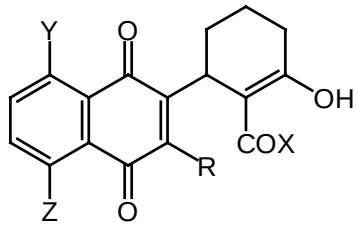
64a, X=OEt
64b, X=Me



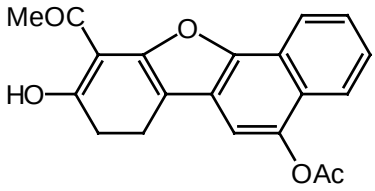
65a, X=H, Y=OH
65b, X=H, Y=OMe
65c, X=Br, Y=OMe
65d, X=Y=OMe



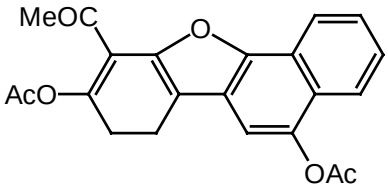
66a, R=H, X=OEt, Y=Z=H
66b, R=H, X=Me, Y=Z=H
66c, R=H, X=OEt, Y=OH, Z=H
66d, R=H, X=Me, Y=OH, Z=H
66e, R=H, X=Me, Y=Z=OMe
66f, R=H, X=OEt, Y=Z=OAc
66g, R=H, X=Me, Y=Z=OAc
66h, R=Me, X=OEt, Y=Z=H



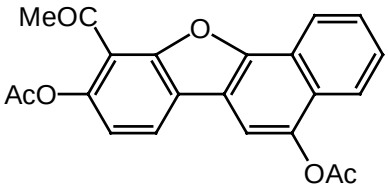
67a, R=H, X=OEt, Y=Z=H
67b, R=H, X=Me, Y=Z=H
67c, R=H, X=OEt, Y=OH, Z=H
67d, R=H, X=Me, Y=OH, Z=H
67e, R=H, X=Me, Y=Z=OMe
67f, R=H, X=OEt, Y=Z=OAc
67g, R=H, X=Me, Y=Z=OAc
67h, R=Me, X=OEt, Y=Z=H



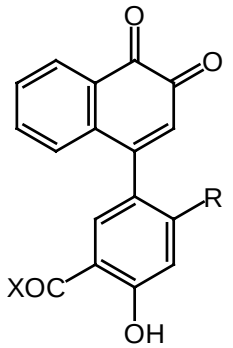
68



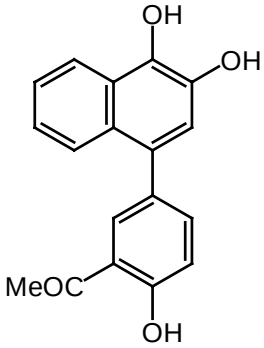
69



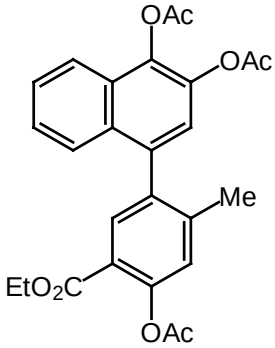
70



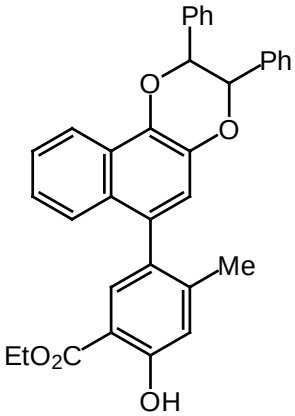
71a, R=H, X=OEt
71b, R=H, X=Me
71c, R=Me, X=OEt



72



73



74

Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Name:	Alexander Mann
Geburtsort und -datum:	Berlin, 10. August 1972
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Familienstand	ledig
Adresse:	Havelländer Weg 18/20, D-14612 Falkensee

Schulbildung

09/1979–06/1983	Sternberg Grundschule (Berlin-Schöneberg)
08/1983–06/1992	Evangelisches Gymnasium zum Grauen Kloster in Berlin (Abitur) (Berlin-Wilmersdorf)

Studium

10/1992–03/1998	Chemiestudium an der Technischen Universität Berlin
03/1995	Vordiplom in Chemie, Technische Universität Berlin
09/1997–03/1998	Diplomarbeit am Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Berlin unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. S. Blechert, Thema: „Übergangsmetallkatalysierte Michael-Reaktionen mit neuen chiralen *N*,*S*- und *N*,*S*,*N*-Chelatliganden“; Diplom.
04/1998–01/2001	Promotion unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. J. Christoffers als wissenschaftlicher Mitarbeiter an der TU Berlin, Thema: „Die Übergangsmetallkatalysierte Michael-Reaktion: Enantioselektivität und vinyloge Donoren“.