

**NEUE ORGANOKATALYSATOREN  
AUF DER BASIS VON  
AMINOSÄUREN UND PEPTIDEN**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde  
der  
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der  
Universität zu Köln

vorgelegt von  
Diplom-Chemiker Burkhard Koch  
aus Trier

Köln 2006



**NEUE ORGANOKATALYSATOREN  
AUF DER BASIS VON  
AMINOSÄUREN UND PEPTIDEN**

Gutachter:

Prof. Dr. A. Berkessel  
Prof. Dr. H.-G. Schmalz

Tag der mündlichen Prüfung:

7. November 2006



*für meine Eltern*



# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>9</b>
<b>3</b>	<b>KENNTNISSTAND</b> .....	<b>13</b>
<b>3.1</b>	<b>Asymmetrische Organokatalyse</b> .....	<b>13</b>
3.1.1	Allgemeines.....	13
3.1.2	Organokatalyse mit Prolin und Derivaten .....	17
3.1.3	Anwendungen .....	24
<b>3.2</b>	<b><math>\alpha</math>-Effekt</b> .....	<b>25</b>
3.2.1	Allgemeines.....	25
3.2.2	$\alpha$ -Effekt in der (Organo-)Katalyse.....	26
<b>3.3</b>	<b>Juliá-Colonna-Epoxidierung</b> .....	<b>29</b>
3.3.1	Allgemeines.....	29
3.3.2	Varianten.....	30
3.3.3	Mechanismus .....	31
3.3.4	Anwendung .....	33
<b>3.4</b>	<b>Amin-katalysierte Epoxidierung von Alkenen</b> .....	<b>34</b>
3.4.1	Allgemeines.....	34
3.4.2	Mechanismus .....	35
<b>4</b>	<b>KONZEPTION</b> .....	<b>37</b>
<b>4.1</b>	<b>Mechanistische Untersuchungen zur <i>Juliá-Colonna</i>-Reaktion</b> .....	<b>37</b>
4.1.1	„Nest“-Motive als neue Katalysatorstrukturen .....	37
4.1.2	C <sup><math>\alpha</math></sup> -methylierte Aminosäuren als helix-stabilisierende Einheiten.....	38
4.1.3	Untersuchung nichtlinearer Effekte .....	39
<b>4.2</b>	<b>Synthese neuer Prolin-Derivate</b> .....	<b>40</b>
4.2.1	Grundsätzliche Überlegungen.....	40

4.2.2	Aza-Prolin-Derivate.....	41
4.2.3	Bizyklische Prolin-Analoga .....	42
4.2.4	Prolin-Acylsulfonamide .....	43
4.2.5	Prolin-Thioamide.....	43
4.2.6	Chirale Aminodiole.....	45
4.2.7	Katalyse.....	46
<b>5</b>	<b>DURCHFÜHRUNG UND ERGEBNISSE.....</b>	<b>48</b>
<b>5.1</b>	<b><i>Juliá-Colonna</i>-Epoxidierung .....</b>	<b>48</b>
5.1.1	„Nest“-Motive als neue Katalysatorstrukturen.....	48
5.1.2	C <sup>α</sup> -methylierte Aminosäuren als Helix-stabilisierende Einheiten.....	49
5.1.3	Untersuchungen nichtlinearer Effekte.....	51
<b>5.2</b>	<b>Aza-Prolin-Derivate .....</b>	<b>52</b>
5.2.1	Synthese racemischer Aza-Prolin-Derivate .....	52
5.2.2	Synthese racemischer Aza-Prolin-Acylsulfonamide.....	60
5.2.3	Synthese enantiomerenreiner Aza-Prolin-Derivate.....	62
5.2.4	Katalyse I: Asymmetrische Aldol-Reaktion .....	64
5.2.5	Katalyse II: Asymmetrische <i>Michael</i> -Additionen an Nitroolefine .....	65
5.2.6	Katalyse III: Amin-katalysierte Epoxidierung von Alkenen .....	66
<b>5.3</b>	<b>Bizyklische Prolin-Derivate .....</b>	<b>67</b>
5.3.1	Synthese.....	67
5.3.2	Katalyse I: Asymmetrische Aldol-Reaktion .....	72
5.3.3	Katalyse II: Asymmetrische <i>Michael</i> -Additionen an Nitroolefine .....	74
5.3.4	Katalyse III: Amin-katalysierte Epoxidierung von Alkenen .....	75
<b>5.4</b>	<b>Acylsulfonamide und Thioamide .....</b>	<b>76</b>
5.4.1	Synthese der Acylsulfonamide.....	76
5.4.2	Festphasenanbindung .....	79
5.4.3	Synthese des Thioamids <b>24</b> .....	79
5.4.4	Katalyse I: Asymmetrische Aldol-Reaktion .....	82
5.4.5	Katalyse II: Asymmetrische <i>Michael</i> -Additionen an Nitroolefine .....	88
5.4.6	Katalyse III: Amin-katalysierte Epoxidierung von Alkenen .....	89

<b>5.5</b>	<b>Mechanistische Untersuchungen.....</b>	<b>90</b>
5.5.1	Untersuchungen zum kinetischen Isotopeneffekt in der Acylsulfonamid-katalysierten Aldol-Reaktion.....	90
5.5.2	NMR-spektroskopische Untersuchungen der direkten Aldol-Reaktion .....	91
<b>5.6</b>	<b>Chirale Aminodiole .....</b>	<b>94</b>
5.6.1	Synthese .....	94
5.6.2	Katalyse: Amin-katalysierte Epoxidierung von Alkenen.....	96
<b>6</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>98</b>
<b>6.1</b>	<b>Arbeiten zur <i>Juliá-Colonna</i>-Epoxidierung .....</b>	<b>98</b>
6.1.1	„Nest“-Motive als neue Katalysatorstrukturen .....	98
6.1.2	C <sup>α</sup> -methylierte Aminosäuren als helix-stabilisierende Einheiten.....	99
6.1.3	Untersuchungen nichtlinearer Effekte .....	101
<b>6.2</b>	<b>Aza-Prolin-Derivate.....</b>	<b>102</b>
6.2.1	Synthese .....	102
6.2.2	Katalyse .....	106
<b>6.3</b>	<b>Acylsulfonamide .....</b>	<b>107</b>
6.3.1	Synthese .....	107
6.3.2	Katalyse .....	108
<b>6.4</b>	<b>Thioamide.....</b>	<b>115</b>
6.4.1	Synthese .....	115
6.4.2	Katalyse .....	117
<b>6.5</b>	<b>Bizyklische Prolin-Derivate.....</b>	<b>121</b>
<b>6.6</b>	<b>Amin-katalysierte Epoxidierungen.....</b>	<b>125</b>
<b>7</b>	<b>AUSBLICK.....</b>	<b>129</b>
<b>8</b>	<b>EXPERIMENTELLER TEIL.....</b>	<b>134</b>
<b>8.1</b>	<b>Allgemeine experimentelle Bedingungen.....</b>	<b>134</b>

<b>8.2</b>	<b>Arbeiten zur <i>Juliá-Colonna</i>-Epoxidierung .....</b>	<b>138</b>
8.2.1	Kalibriergerade zur Bestimmung der Kupplungsausbeute.....	138
8.2.2	Detektion von freien Aminofunktionen an polymeren Trägern (NF31-Test) .....	138
8.2.3	Kalibration von TentaGel S-NH <sub>2</sub> <b>75</b> .....	138
8.2.4	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Peptidkupplung mittels Fmoc/PyBOP Protokoll.....	139
8.2.5	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Peptidkupplung mittels Boc/PyBOP Protokoll.....	139
8.2.6	Darstellung von Peptid-Trimeren <b>76 a-I</b> .....	140
8.2.7	Synthese von Polymerbeads mit unterschiedlichem Beladungsanteil an ( <i>D</i> )- und ( <i>L</i> )-Leucin-Ketten <b>5</b> .....	141
<b>8.3</b>	<b>Synthese von Aza-Prolin-Derivaten.....</b>	<b>142</b>
8.3.1	Darstellung von 3,4-Dihydro-2 <i>H</i> -pyrazol-3-carbonsäure- benzylester <i>rac</i> - <b>86</b> .....	142
8.3.2	Darstellung von 3,4-Dihydro-2 <i>H</i> -pyrazol-3-carbonsäure- methylester <i>rac</i> - <b>79</b> .....	144
8.3.3	Darstellung von 2-Benzyl-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyrazol-3-carbonsäure- methylester <i>rac</i> - <b>80</b> .....	146
8.3.4	Darstellung von 2-Benzyl-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyrazol-3-carbonsäure <i>rac</i> - <b>81</b> .	148
8.3.5	Darstellung von <i>N</i> -(2-Benzyl-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyrazol-3-carbonyl)-4- methylbenzolsulfonamid <i>rac</i> - <b>101</b> .....	150
8.3.6	Darstellung von 4,5-Dihydropyrazol-1,5-dicarbonsäure-1- <i>tert</i> -butylester-5- methylester <i>rac</i> - <b>93</b> .....	152
8.3.7	Darstellung von 4,5-Dihydropyrazol-1,5-dicarbonsäure-1- <i>tert</i> -butylester <i>rac</i> - <b>103</b> .....	154
8.3.8	Darstellung von (Toluol-4-sulfonylaminocarbonyl)-4,5-dihydro-pyrazol-1- carbonsäure- <i>tert</i> -butylester <i>rac</i> - <b>102</b> .....	157
8.3.9	Darstellung von 2-Benzylpyrazolidin-1,5-dicarbonsäure-1- <i>tert</i> -butylester-5- methylester <i>rac</i> - <b>94</b> .....	160
8.3.10	Darstellung von 4,5-Dihydropyrazol-1,5-dicarbonsäure-1-benzylester-5- methylester <i>rac</i> - <b>82</b> .....	162

8.3.11 Darstellung von 4,5-Dihydropyrazol-1,5-dicarbonsäure-1-benzylester <i>rac-83</i> .....	164
8.3.12 Darstellung von 3,4-Dihydro-2 <i>H</i> -pyrazol-3-carbonsäure <i>rac-16</i> .....	166
8.3.13 Darstellung von Pyrazolidin-1,2,3-tricarbonsäure-2-benzylester-1- <i>tert</i> - butylester-3-methylester <i>rac-84</i> .....	167
8.3.14 Darstellung von Pyrazolidin-1,2,3-tricarbonsäure-2-benzylester-1- <i>tert</i> - butylester <i>rac-166</i> .....	169
8.3.15 Darstellung von 2-Benzyl-pyrazolidin-1,5-dicarbonsäure-1-benzylester-5- methylester <i>rac-88</i> .....	171
8.3.16 Darstellung von 2-Methyl-pyrazolidin-1,5-dicarbonsäure-1-benzylester-5- methylester <i>rac-91</i> .....	173
8.3.17 Darstellung von 1-Benzyl-4,5-dihydro-1 <i>H</i> -pyrazol-3-carbonsäure- methylester <b>90</b> .....	175
8.3.18 Darstellung von Pyrazolidin-1,3-dicarbonsäure-3-benzylester-1- <i>tert</i> - butylester <i>rac-87</i> .....	177
8.3.19 Darstellung von Pyrazolidin-1,3-dicarbonsäure-1- <i>tert</i> -butylester <i>rac-17</i> ....	179
8.3.20 Darstellung von 3-Methyl-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyrazol-3-carbonsäure- benzylester <i>rac-96</i> .....	180
8.3.21 Darstellung von 1-Benzyl-3-methyl-pyrazolidin-3-carbonsäure- benzylester <i>rac-97</i> .....	182
8.3.22 Versuch zur Darstellung von 1-Benzyl-3-methyl-pyrazolidin-3- carbonsäure <i>rac-98</i> .....	184
8.3.23 Darstellung von (1 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>R</i> )-10,10-Dimethyl-3-thia-4-aza- tricyclo[5.2.1.0 <sup>1,5</sup> ]decan-3,3-dioxid <b>105</b> .....	186
8.3.24 Darstellung von (1 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>R</i> )-10,10-Dimethyl-4-trimethylsilanyl-3-thia-4-aza- tricyclo[5.2.1.0 <sup>1,5</sup> ]decan-3,3-dioxid <b>107</b> .....	188
8.3.25 Darstellung von 1-[(1 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>R</i> )-10,10-Dimethyl-3,3-dioxo-3λ <sup>6</sup> -thia-4-aza- tricyclo[5.2.1.0 <sup>1,5</sup> ]dec-4-yl]-propenon <b>106</b> .....	190
8.3.26 Darstellung von (S)-3,4-Dihydro-2 <i>H</i> -pyrazol-3-yl-[(1 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>R</i> )-10,10- dimethyl-3,3-dioxo-3λ <sup>6</sup> -thia-4-aza-tricyclo[5.2.1.0 <sup>1,5</sup> ]dec-4-yl]-methanon <b>108</b> .....	192
<b>8.4 Darstellung von Acylsulfonamiden.....</b>	<b>194</b>

8.4.1	Darstellung von ( <i>L</i> )-Boc-Prolin-4-nitrophenylester <b>125</b> .....	194
8.4.2	Darstellung von <i>N</i> -Toluolsulfonyl-( <i>L</i> )-Boc-Prolinamid <b>127</b> .....	196
8.4.3	Verbesserte Darstellung von <i>N</i> -Toluolsulfonyl-( <i>L</i> )-Boc-Prolinamid <b>127</b> ....	198
8.4.4	Darstellung von <i>N</i> -Toluolsulfonyl-( <i>L</i> )-Prolinamid <b>21</b> .....	199
8.4.5	Darstellung von <i>N</i> -2,4,6-Tris-(isopropylbenzol)sulfonyl-( <i>L</i> )-Boc-prolinamid <b>126</b> .....	203
8.4.6	Darstellung von <i>N</i> -2,4,6-Tris-(isopropylbenzol)sulfonyl-( <i>L</i> )-prolinamid <b>20</b>	205
8.4.7	Darstellung von <i>N</i> -4-Nitrobenzolsulfonyl-( <i>L</i> )-Boc-prolinamid <b>129</b> .....	207
8.4.8	Darstellung von <i>N</i> -4-Nitrobenzolsulfonyl-( <i>L</i> )-prolinamid <b>22</b> .....	209
8.4.9	Darstellung von festphasengebundenem <i>N</i> -Toluolsulfonyl-( <i>L</i> )- Prolinamid <b>23</b> .....	211
8.4.10	Untersuchung des kinetischen Isotopeneffekts in der direkten Aldol- Reaktion .....	213
<b>8.5</b>	<b>Synthese von Prolinthioamid-Derivaten .....</b>	<b>214</b>
8.5.1	Darstellung Boc-( <i>L</i> )-Prolinamid <b>133</b> .....	214
8.5.2	Darstellung von Boc-( <i>L</i> )-Prolinthioamid <b>134</b> .....	216
8.5.3	Darstellung von ( <i>S</i> )-2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydroisindol-2-carbonyl)-pyrrolidin- 1-carbonsäure- <i>tert</i> -butylester <b>132</b> .....	218
8.5.4	Darstellung von <i>N</i> -Toluolsulfonyl-( <i>L</i> )-Boc-Prolinthioamid <b>137</b> .....	220
8.5.5	Darstellung von <i>N</i> -Toluolsulfonyl-( <i>L</i> )-Prolinthioamid <b>24</b> .....	223
8.5.6	Kristalldaten für Iminiumion <b>25</b> .....	226
<b>8.6</b>	<b>Darstellung bicyklischer Prolin-Derivate .....</b>	<b>227</b>
8.6.1	Darstellung von 2-[( <i>R</i> )-1-Phenylethylimino]essigsäureethylester <b>109</b> .....	227
8.6.2	Darstellung von (1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-2-[( <i>R</i> )-1-phenylethyl]-2-azabicyclo-[2.2.1]hept-5- en-3-carbonsäureethylester <b>112</b> .....	229
8.6.3	Darstellung von (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-2-[( <i>R</i> )-1-phenylethyl]-2-azabicyclo- [2.2.1]heptan-3-carbonsäureethylester Hydrochlorid <b>113</b> .....	230
8.6.4	Darstellung von (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-2-[( <i>R</i> )-1-Phenylethyl]-2-azabicyclo- [2.2.1]heptan-3-carbonsäurehydrochlorid <b>114</b> .....	233
8.6.5	Darstellung von (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-2-Azabicyclo-[2.2.1]heptan-3-carbonsäure- hydrochlorid <b>115</b> .....	234

8.6.6	Darstellung von (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-2-Azabicyclo-[2.2.1]heptan-3-carbonsäure <b>13</b> .....	236
8.6.7	Darstellung von 4-Methyl- <i>N</i> -[(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-2-(( <i>R</i> )-1-phenylethyl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-carbonyl]-benzolsulfonamid <b>116</b> .....	237
8.6.8	Darstellung von <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-2-Aza-bicyclo[2.2.1]heptan-3-carbonyl)-4-methylbenzolsulfonamid <b>14</b> .....	240
8.6.9	Darstellung von (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )- <i>N,N,N,N</i> -bistetramethylenweinsäure-diamid <b>120</b> .....	242
8.6.10	Darstellung von [(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-2-(( <i>R</i> )-1-Phenyl-ethyl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-yl]-pyrrolidin-1-yl-methanon <b>121</b> .....	244
8.6.11	Darstellung von (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-2-Aza-bicyclo[2.2.1]-heptan-3-yl)(pyrrolidin-1-yl)methanon <b>122</b> .....	247
8.6.12	Darstellung von (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-3-pyrrolidin-1-ylmethyl-2-aza-bicyclo[2.2.1]-heptan <b>15</b> .....	248
<b>8.7</b>	<b>Synthese chiraler Aminodiole .....</b>	<b>250</b>
8.7.1	Darstellung von ( <i>R</i> )-2-[Benzyl-(( <i>R</i> )-2-hydroxy-2-phenyl-ethyl)-amino]-1-phenyl-ethanol <b>142</b> .....	250
8.7.2	Darstellung ( <i>R</i> )-2-(( <i>R</i> )-2-Hydroxy-2-phenylethylamino)-1-phenylethanol <b>29</b> .....	251
8.7.3	Darstellung von (2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-4-Hydroxypyrrolidin-2-carbonsäureisopropyl esterhydrochlorid <b>146</b> .....	254
8.7.4	Darstellung von (2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-1-Benzyl-4-hydroxypyrrolidin-2-carbonsäureisopropylester <b>147</b> .....	255
8.7.5	Darstellung von (3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-1-Benzyl-5-hydroxymethyl-pyrrolidin-3-ol <b>148</b> ....	257
8.7.6	Darstellung von (3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-5-Hydroxymethyl-pyrrolidin-3-ol <b>162</b> .....	259
<b>8.8</b>	<b>Allgemeine Katalysevorschriften .....</b>	<b>261</b>
8.8.1	Allgemeine Vorschrift zur Epoxidierung von <i>trans</i> -Chalkon <b>2</b> .....	261
8.8.2	Allgemeine Vorschrift zur Addition von Aceton <b>7</b> an 4-Nitrobenzaldehyd <b>8</b> .....	262
8.8.3	Allgemeine Vorschrift zur Epoxidierung von <i>trans</i> -Stilben <b>26</b> .....	263
8.8.4	Allgemeine Vorschrift zur Addition von Cyclohexanon <b>10</b> an trans-Nitrostyrol <b>11</b> .....	264

<b>9</b>	<b>ANHANG.....</b>	<b>266</b>
<b>9.1</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>266</b>
<b>9.2</b>	<b>Abkürzungen.....</b>	<b>273</b>
<b>9.3</b>	<b>Zusammenfassung im Sinne der Promotionsordnung der Universität zu Köln.....</b>	<b>275</b>
<b>9.4</b>	<b>Erklärung.....</b>	<b>277</b>
<b>9.5</b>	<b>Tafel zentraler Strukturen.....</b>	<b>278</b>

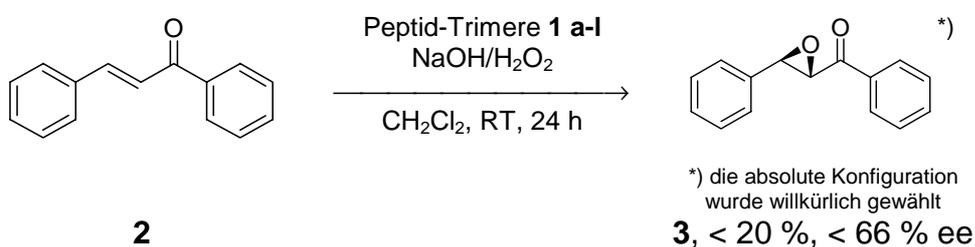
# 1 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Synthese und Anwendung neuer, auf Peptiden und Aminosäuren basierenden Organokatalysatoren. Dabei wurden folgende Gebiete bearbeitet:

1. Mechanistische Untersuchungen zur *Juliá-Colonna*-Reaktion
2. Synthese neuer, auf Prolin basierender Organokatalysatoren und deren Anwendung in Aldol- und *Michael*-Reaktionen
3. Synthese chiraler Aminodiole und deren Anwendung in der Amin-katalysierten Epoxidierung von Alkenen

## Arbeiten zur *Juliá-Colonna*-Reaktion

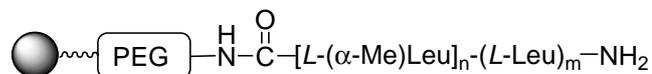
Zur Überprüfung, ob sich das von *Milner-White et al.* entdeckte Bindungsmotiv für anionische Einheiten („*nest*“ und „*egg*“-Prinzip) zum Design neuartiger Peptidkatalysatoren für die *Juliá-Colonna*-Reaktion eignet, wurden verschiedene Tripeptide **1 a-l** mit unterschiedlichem Anteil an (*D*)- oder (*L*)-Leucin bzw. Alanin und Glycin auf fester Phase aufgebaut. Diese wurden in der *Juliá-Colonna*-Epoxidierung von *trans*-Chalkon **2** zu Chalkon-Epoxid **3** eingesetzt. Es konnte jedoch nur eine geringe Aktivität und Enantioselektivität (< 20 % Umsatz, < 66 % ee) erzielt werden. (s. Abb. 1-1). Als Grund wurde die fehlende Ausbildung einer definierten Sekundärstruktur diskutiert.



**Abb. 1-1:** *Juliá-Colonna*-Epoxidierung von *trans*-Chalkon **2** mit Peptid-Trimeren **1 a-l**.

Festphasengebundene (*L*)-Leucin-Pentamere stellen die derzeit kleinsten bekannten selektiven Katalysatoren für die *Juliá-Colonna*-Reaktion dar. Da C<sup>α</sup>-methylierte Aminosäuren die helicale Sekundärstruktur von Peptiden stabilisieren, wurden (*L*-

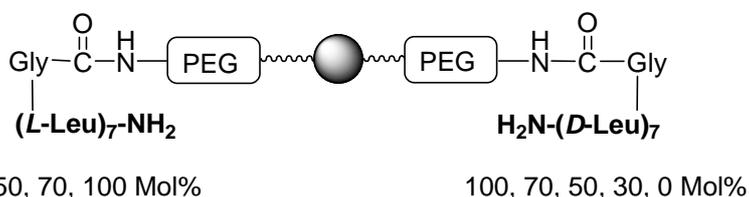
Leucin-Pentamere **4 a-d** mit unterschiedlichen Anteilen an (*L*)-( $\alpha$ -Me)-Leucin-Einheiten (s. Abb. 1-2) in der *Juliá-Colonna*-Epoxidierung eingesetzt.



**Abb. 1-2:** Struktur der Pentapeptide **4 a-d** ( $m + n = 5$ ) mit unterschiedlichem Anteil an ( $\alpha$ -Me)-Leucin-Einheiten (PEG = Polyethylenglycol-Linker).

Durch den Einbau von einer oder zwei  $C^\alpha$ -methylierten Aminosäuren konnte die Aktivität gegenüber dem (*L*)-Leucin-Homopentamer bei annähernd gleich bleibender Enantioselektivität verdoppelt bzw. verdreifacht werden.

Ein Hinweis auf die katalytisch aktive Spezies in der *Juliá-Colonna*-Epoxidierung konnte durch Untersuchung nichtlinearer Effekte gewonnen werden. Dazu wurden statistische Mischungen aus festphasengebundenen (*L*)- und (*D*)-Leucin-Ketten **5** auf fester Phase synthetisiert (s. Abb. 1-3) und in der Epoxidierung von *trans*-Chalkon **2** eingesetzt. Es konnte kein nichtlinearer Effekt nachgewiesen werden.



**Abb. 1-3:** Statistische Mischungen von festphasengebundenen (*L*)- und (*D*)-Leucin-Ketten **5** auf fester Phase

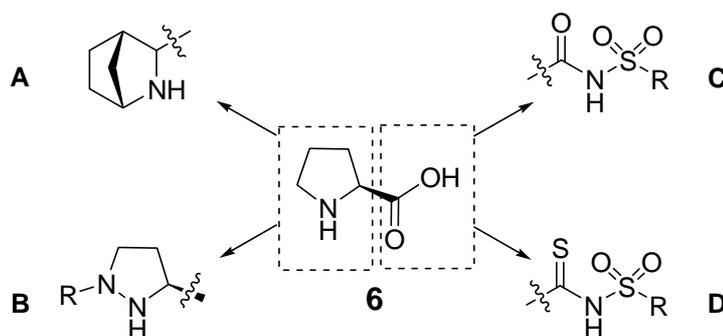
Zusammenfassend stützen alle hier gewonnenen Ergebnisse das derzeitige mechanistische Bild von isolierten, helicalen Peptidketten, an deren *N*-Terminus die katalytisch aktive Region liegt.

### Neue Organokatalysatoren auf Basis von Prolin **6**

Zur Erhöhung der Aktivität und Selektivität von Organokatalysatoren auf Basis von Prolin **6** wurden mehrere Strategien verfolgt:

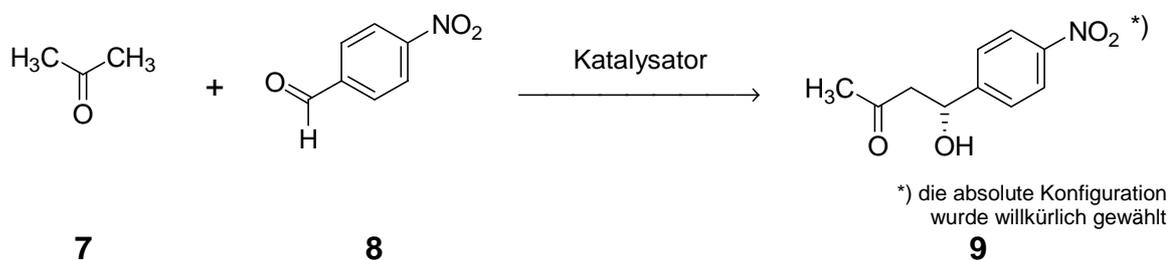
- A** Der Austausch des fünfgliedrigen Pyrrolidin-Ringes durch ein bicyklisches, rigides Grundgerüst.
- B** Die Einführung eines Stickstoffatoms mit unterschiedlichen Substituenten in Nachbarschaft zur sekundären Aminfunktion, welches durch den  $\alpha$ -Effekt zur gesteigerten Aktivität führen sollte.
- C** Der Austausch der Carbonsäurefunktion gegen eine Acylsulfonamid-Einheit, welche durch Variation des Sulfonamid-Restes eine modulare Katalysatorstruktur lieferte.
- D** Die Umwandlung der Acylsulfonamide in die korrespondierenden Thioamide, um die Acidität der NH-Funktion weiter zu erhöhen.

Die Modifikationen am Prolin-Grundgerüst sind in Abb. 1-4 zusammengefasst.



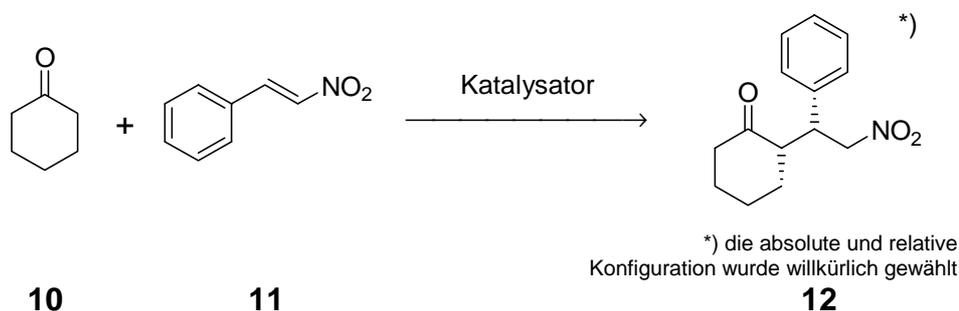
**Abb. 1-4:** Modifizierung der Prolin-Grundstruktur zur Erhöhung von Aktivität und Selektivität.

Als Testreaktionen für die neuen Katalysatoren wurde die Addition von Aceton **7** an 4-Nitrobenzaldehyd **8** (Aldol-Reaktion) untersucht (s. Abb. 1-5).



**Abb. 1-5:** Addition von Aceton **7** an 4-Nitrobenzaldehyd **8** als Modellreaktion für eine asymmetrische, direkte Aldolreaktion.

Weiterhin wurde die Addition von Cyclohexanon **10** an *trans*-Nitrostyrol **11** (*Michael*-Reaktion) untersucht (s. Abb. 1-6).

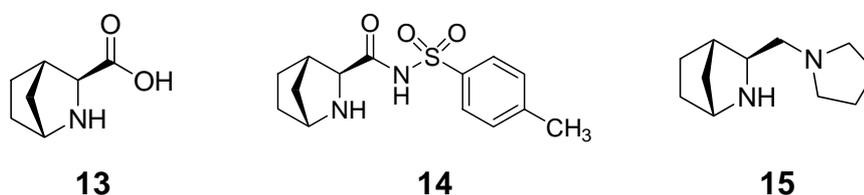


**Abb. 1-6:** Addition von Cyclohexanon **10** an *trans*-Nitrostyrol **11** als Modellreaktion einer asymmetrischen *Michael*-Reaktion.

Die Modifikationen des Prolin-Grundgerüsts führten zu folgenden Ergebnissen:

### A

Aufbauend auf literaturbekannten Synthesevorschriften konnten drei bicyklische Verbindungen dargestellt werden (s. Abb. 1-7).

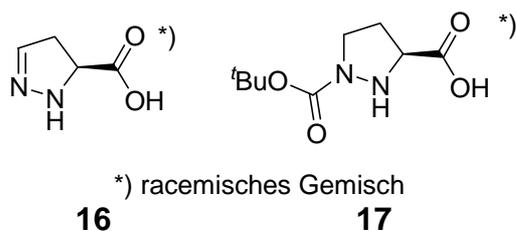


**Abb. 1-7:** Strukturen der bicyklischen Katalysatoren **13-15**.

Die Einführung des bicyklischen Rückgrates führte zum Verlust an katalytischer Aktivität und Enantioselektivität gegenüber den analogen monozyklischen Verbindungen. Als Ursache wurden die mangelnde Flexibilität des bicyklischen Rückgrats und eine damit verbundene verlangsamte Enamin-Bildung diskutiert.

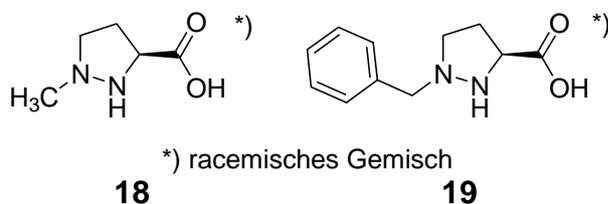
### B

Die Synthese der Aza-Prolin-Derivate wurde basierend auf literaturbekannten Syntheserouten zunächst racemisch durchgeführt. Dabei konnten durch Optimierung der Reaktionsbedingungen die Derivate *rac*-**16** und *rac*-**17** in guten Ausbeuten erhalten werden (s. Abb. 1-8).



**Abb. 1-8:** Strukturen der racemischen Aza-Prolin-Derivate *rac-16* und *rac-17*.

Diese zeigten in den Modellreaktionen keine katalytische Aktivität. Als Grund hierfür wurden mesomere Effekte vermutet, die zu einer Verringerung der Nukleophilie der sekundären Amin-Funktion führen. Weiterhin wurde versucht, die beiden Methyl- und Benzyl-substituierten Derivate *rac-18* und *rac-19* zu synthetisieren (s. Abb. 1-9).

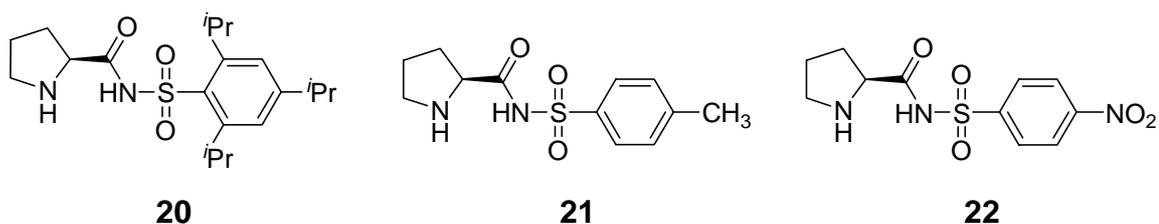


**Abb. 1-9:** Strukturen der racemischen Aza-Prolin-Derivate *rac-18* und *rac-19*.

Die beiden Verbindungen konnten aufgrund der hohen Oxidationsempfindlichkeit der freien Amine jedoch nicht isoliert werden. Auch das C<sup>α</sup>-methylierte Derivat war nicht oxidationsstabil. Es bildete sich in allen Fällen das entsprechende Pyrazolin. Als Mechanismus für die Oxidation wurde ein radikalischer Autoxidationsprozess vorgeschlagen.

## C

Es wurden drei aromatische Acylsulfonamide mit verschiedenen elektronischen und sterischen Eigenschaften synthetisiert (s. Abb. 5-48).



**Abb. 1-10:** Strukturen der Aryl-substituierten Acylsulfonamide **20-22**.

Alle Acylsulfonamide zeigten in der Addition von Aceton **7** an 4-Nitrobenzaldehyd **8** durchweg höhere Selektivität als Prolin **6** und andere Prolin-basierende Organokatalysatoren. Mit Katalysator **20** konnten Enantioselektivitäten bis 98 % ee bei einer Katalysatorbeladung von nur 5 Mol% erzielt werden. Durch Bestimmung des kinetischen Isotopeneffekts konnte die Enamin-Bildung als geschwindigkeitsbestimmender Schritt in der Acylsulfonamid-katalysierten Adol-Reaktion identifiziert werden. Zudem wurde eine Korrelation zwischen Acidität und Aktivität postuliert. Die gegenüber Prolin **6** verringerte katalytische Aktivität wurde der erhöhten Acidität dieser Verbindungen zugeschrieben, welche zu verlangsamer Enamin-Bildung führte. Durch die verringerte Reaktivität konnte das Substratspektrum der Acylsulfonamide nicht auf weniger reaktive Aldehyde oder auf die *Michael*-Addition erweitert werden. Die Festphasenanbindung eines Acylsulfonamids konnte dagegen erfolgreich durchgeführt werden (s. Abb. 1-11).

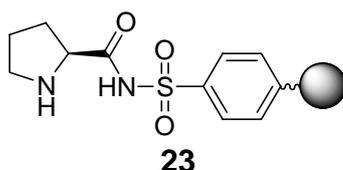


Abb. 1-11: Struktur des festphasengebundenen Acylsulfonamids **23**.

Das festphasengebundene Acylsulfonamid **23** konnte mehrere Male ohne Verlust an Selektivität und Aktivität in der Katalyse eingesetzt werden. Die Umsatzgeschwindigkeit und die Enantioselektivität waren gegenüber dem freien Katalysator jedoch verringert.

### D

Die Synthese des Thioamids **24** konnte durch Umsetzung des Acylsulfonamids mit Phosphorpentasulfid und Zugabe von Base durchgeführt werden (s. Abb. 1-12).

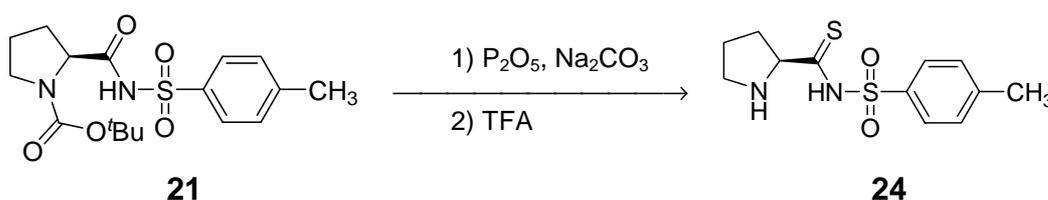


Abb. 1-12: Synthese des Thioamids **24**.

Das Thioamid **24** zeigte einen fast völligen Verlust an katalytischer Aktivität. Als Grund hierfür wurde die im Vergleich zu den Acylsulfonamiden erhöhte Acidität vermutet. Die Isolierung des stabilen Iminiumions **25** (s. Abb. 1-13) gab zudem einen Hinweis auf eine gehinderte Enamin-Bildung bei dieser Verbindungsklasse.

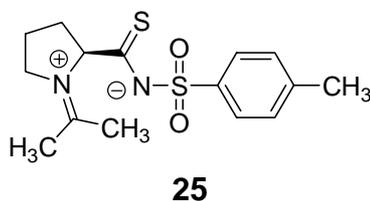


Abb. 1-13: Struktur des Iminiumions **25**.

### Amin-katalysierte Epoxidierung von Alkenen

Als Modellreaktion wurde die Epoxidierung von *trans*-Stilben **26** zu *trans*-Stilben-Epoxid **27** untersucht (s. Abb. 1-14).

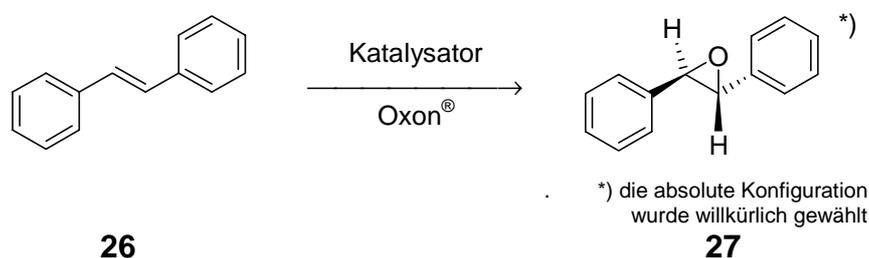


Abb. 1-14: Epoxidierung von *trans*-Stilben **26** als Modellreaktion einer Amin-katalysierten Epoxidierung.

Sämtliche in den Abschnitten **A** bis **D** beschriebenen Amin-Katalysatoren zeigten geringe oder keine Reaktivität. Als Grund wurde die in allen Katalysatoren vorhandene Anwesenheit polarer, leicht ionisierbarer funktioneller Gruppen vermutet, welche die Bildung der katalytisch aktiven Peroxomonosulfat-Komplexe stören könnte.

Zusätzlich wurden zwei weitere Katalysatoren auf Aminodiol-Basis synthetisiert (s. Abb. 1-15).

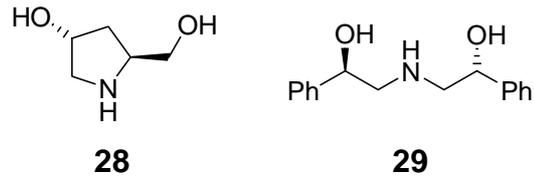


Abb. 1-15: Strukturen der Aminodiole **28** und **29**.

Während das von Prolin **6** abgeleitete Diol **28** nur geringe Aktivität zeigte und keine Enantioselektivität induzieren konnte, wurde unter Verwendung von Aminodiol **29** dagegen die höchste Aktivität beobachtet, die für die Amin-katalysierte Epoxidierung von *trans*-Stilben **26** bislang beschrieben wurde. Jedoch konnte auch hier keine Enantioselektivität beobachtet werden.

## 2 Einleitung

Die Synthese unterschiedlichster organischer Verbindungen spielt eine zentrale Rolle in der chemischen Industrie. Dabei werden verschiedene Anforderungen an einen ökonomischen und ökologisch verträglichen Herstellungsprozess gestellt. Von großer Bedeutung ist eine hohe „Atomökonomie“ chemischer Reaktionen, d.h. möglichst alle Atome der Ausgangsstoffe sollen Teil des gewünschten Reaktionsprodukts sein.<sup>[1]</sup> Dies vermeidet die Produktion von Abfällen, deren Abtrennung und Entsorgung oft problematisch ist. Reaktionen mit hoher Atomökonomie sind oft katalytische Prozesse, und auch deshalb durchlaufen rund 90 % aller Chemieprodukte während ihrer Herstellung ein katalytisches Verfahren. Erst der Einsatz von Katalysatoren ermöglicht die großtechnische Anwendung vieler Prozesse.

In den letzten Jahrzehnten tritt zunehmend die Gewinnung enantiomerenreiner Verbindungen in den Vordergrund der organischen Synthese. Dies ist aufgrund der teilweise völlig verschiedenen Wirkung der beiden Enantiomere auf biologische Systeme verständlich. Insbesondere in der Produktion von Agrochemikalien und Pharmaka ist daher die Enantiomerenreinheit chiraler Wirkstoffe erforderlich.

Die Herstellung enantiomerenreiner Substanzen in großem Maßstab erfolgt oft durch eine klassische Racematspaltung mittels Kristallisation, durch Trennung der Enantiomere mittels chromatographischer Techniken oder einer „*ex chiral pool*“-Synthese ausgehend von natürlich vorkommenden, enantiomerenreinen Verbindungen. Diese Prozesse leiden allerdings oft unter geringer Atomökonomie und den dadurch bedingten Nachteilen.

Daneben hat sich das Gebiet der asymmetrischen Katalyse als eine ökonomische und ökologische Alternative etabliert. Hier wird durch Verwendung möglichst geringer Mengen an enantiomerenreinen Katalysatoren aus achiralen Edukten durch Chiralitätstransfer das gewünschte Produkt-Enantiomer gebildet. Die enantiomerenreine Darstellung von Fein- und Spezialchemikalien erfolgt dabei vorwiegend durch Metall- oder Biokatalyse. In der Metallkatalyse werden enantiomerenreine, meist synthetische Liganden mit einem katalytisch aktiven Metall komplexiert. Eine Vielzahl an Ligandensystemen wurde entwickelt und erfolgreich für die unterschiedlichsten stereoselektiven Transformationen eingesetzt. So wird zum Beispiel der Rhodium-

BINAP-Komplex **30** als Katalysator im Schlüsselschritt des *Takasago*-Prozesses, einer industriellen Mentholsynthese, eingesetzt. Er katalysiert dabei die enantioselektive Isomerisierung von Geranyldiethylamin **31** zum (*R*)-Citronellal-Enamin **32** (s. Abb. 2-1).<sup>[2]</sup>

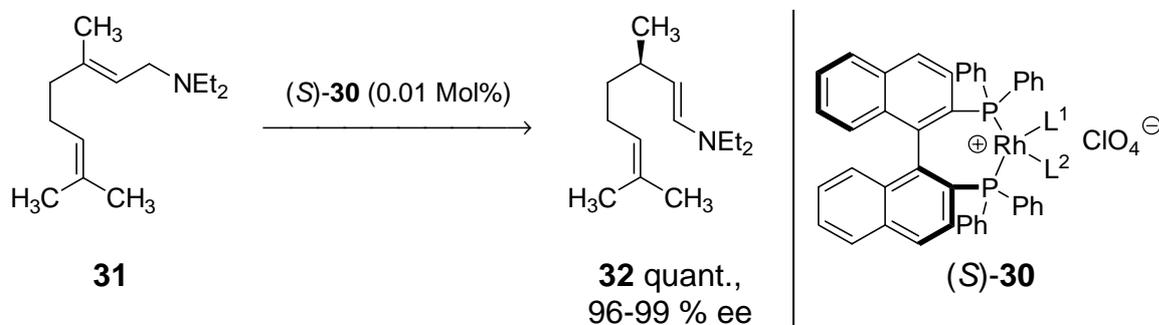
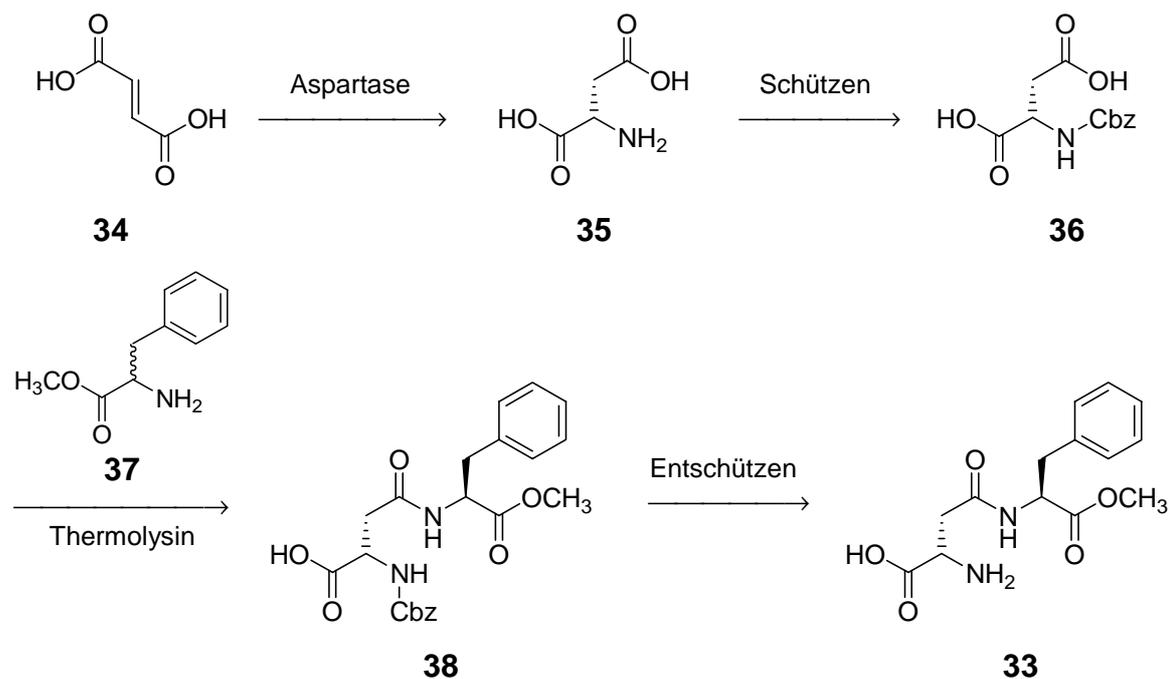


Abb. 2-1: Schüsselschritt der industriellen (-)-Menthol-Synthese.

Dieser Prozess wird im Tonnen-Maßstab durchgeführt und es werden Selektivitäten und Aktivitäten erreicht, die mit denen von enzymatischen Transformationen vergleichbar sind. Die Bedeutung der asymmetrischen Katalyse wurde durch die Vergabe des Chemie-Nobelpreises 2001 an *Noyori*, *Knowles* und *Sharpless* für ihre Arbeiten zu asymmetrischen Hydrierungen bzw. Oxidationen unterstrichen.

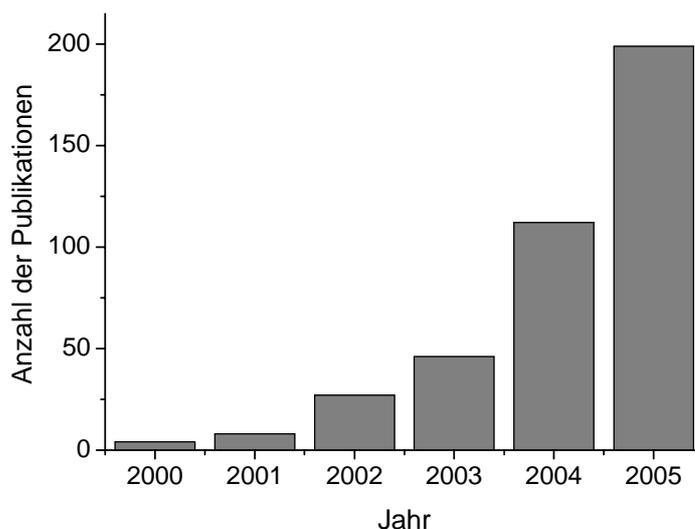
Die Biokatalyse auf der anderen Seite verwendet Enzyme oder ganze Zellen („*Weiß*e Biotechnologie“) zur enantioselektiven Transformation. Beispielsweise nutzt die *Holland Sweetener Company*, eine Tochterfirma der *DSM*, eine mehrstufige Synthese zur Herstellung des Süßstoffes *Aspartam* **33** in Kilotonnen Maßstab. Dabei werden zwei Schritte durch Enzyme katalysiert (s. Abb. 2-2): Die Aspartase-katalysierte enantioselektive Addition von Ammoniak an Fumarsäure **34** führt zur (*L*)-Asparaginsäure **35**. In einem zweiten enzymkatalysierten Schritt wird die geschützte Aminosäure **36** durch Thermolysin-katalysierte selektive Kupplung mit dem racemischen Phenylalaninester **37** in das Dipeptid **38** überführt. Abschließende Entschützung führt zu *Aspartam* **33**.<sup>[3]</sup>



**Abb. 2-2:** Biokatalytische Synthese des Süßstoffes *Aspartam* **33** (Cbz = Carbobenzyloxy-Schutzgruppe).

Die Vorteile solcher biokatalytischer Verfahren sind die hohe Selektivität und Aktivität der Enzyme und die sehr milden Reaktionsbedingungen. Hauptnachteil ist das im Allgemeinen enge Substratspektrum natürlicher Enzyme und die Beschränkung auf ein Produkt-Enantiomer. Hier wurden jedoch in den letzten Jahren Verfahren entwickelt, die Effizienz der Enzyme z.B. durch gerichtete Evolution der gewünschten Transformation anzupassen.<sup>[4]</sup>

Erst in jüngerer Zeit etablierte sich die Verwendung niedermolekularer, rein organischer Katalysatoren. Viele dieser synthetischen Katalysatoren imitieren die Wirkmechanismen natürlicher Enzyme. Sie besitzen jedoch eine größere Substrattoleranz und Stabilität und den Vorteil der einfachen Zugänglichkeit beider Enantiomere. Gegenüber Metall-basierenden Katalysatorsystemen zeichnen sie sich häufig durch eine geringe Toxizität und einer höheren Stabilität gegenüber Luft und Wasser aus. Der Begriff „Organokatalyse“ für diese Art der Katalyse wurde erst um die Jahrtausendwende eingeführt. Das steigende Interesse an diesem Teil der Katalyse lässt sich durch den exponentiellen Anstieg an Publikationen illustrieren, die sich mit der Entwicklung oder Anwendung organokatalytischer Verfahren befassen (s. Abb. 2-3).



**Abb. 2-3:** Anzahl der Publikationen zum Thema „Organokatalyse“ (Quelle: *SciFinder*).

Trotz des gestiegenen Interesses steht die Organokatalyse erst am Anfang einer Entwicklung, die sie als eine echte Alternative zu Metall- und Biokatalyse etablieren soll. Einer der Hauptnachteile der Organokatalysatoren ist ihre geringe Reaktivität. Ziel der vorliegenden Arbeit war daher die Entwicklung neuer Ansätze, die zu Organokatalysatoren von höherer Effizienz und Selektivität führen sollen.

## 3 Kenntnisstand

### 3.1 Asymmetrische Organokatalyse

#### 3.1.1 Allgemeines

Unter „Organokatalyse“ versteht man die Beschleunigung von chemischen Reaktionen durch Zusatz niedermolekularer, rein organischer Verbindungen. Der erst vor wenigen Jahren etablierte Begriff grenzt dieses Gebiet der Katalyse einerseits von der metallorganischen Katalyse, andererseits von der Katalyse durch Enzyme (Biokatalyse) ab. Obwohl sich die Anfänge der Organokatalyse bis in das erste Jahrzehnt des vergangenen Jahrhunderts zurückverfolgen lassen, sind besonders in den letzten fünf Jahren eine Vielzahl neuer Katalysatoren und Methoden publiziert worden.<sup>[5,6]</sup>

Organokatalysatoren besitzen gegenüber Metall-basierenden Katalysatoren eine Reihe von Vorteilen. Durch den Verzicht auf ein katalytisch wirksames Metall(-ion) zeichnen sich Organokatalysatoren häufig durch eine geringere Toxizität und eine erhöhte Toleranz gegenüber Sauerstoff und Feuchtigkeit aus, was die Reaktionsführung an der Luft und in nicht getrockneten Lösungsmitteln erlaubt. In Prozessen, in denen keine Metallverunreinigungen toleriert werden (z.B. in der Produktion von Pharmaka), bieten sie eine interessante Alternative zu metall-basierenden Systemen. Weiterhin sind sie strukturell oft einfach aufgebaut und ausgehend z.B. von enantiomerenreinen Naturstoffen leicht zugänglich. Der Vorteil gegenüber Enzymen ist ihr im Allgemeinen breiteres Substratspektrum, die erhöhte Stabilität und die oft problemlose Zugänglichkeit beider Enantiomere. Dies macht ihre Anwendung auch aus wirtschaftlicher Sicht interessant.<sup>[5]</sup>

Im Laufe der letzten Jahre haben sich – analog der Metallkatalyse – einige „privilegierte Katalysatorstrukturen“<sup>[7]</sup> herauskristallisiert. In Abb. 3-1 sind einige der Strukturen zusammengefasst, von denen sich viele der derzeit bekannten Organokatalysatoren ableiten.

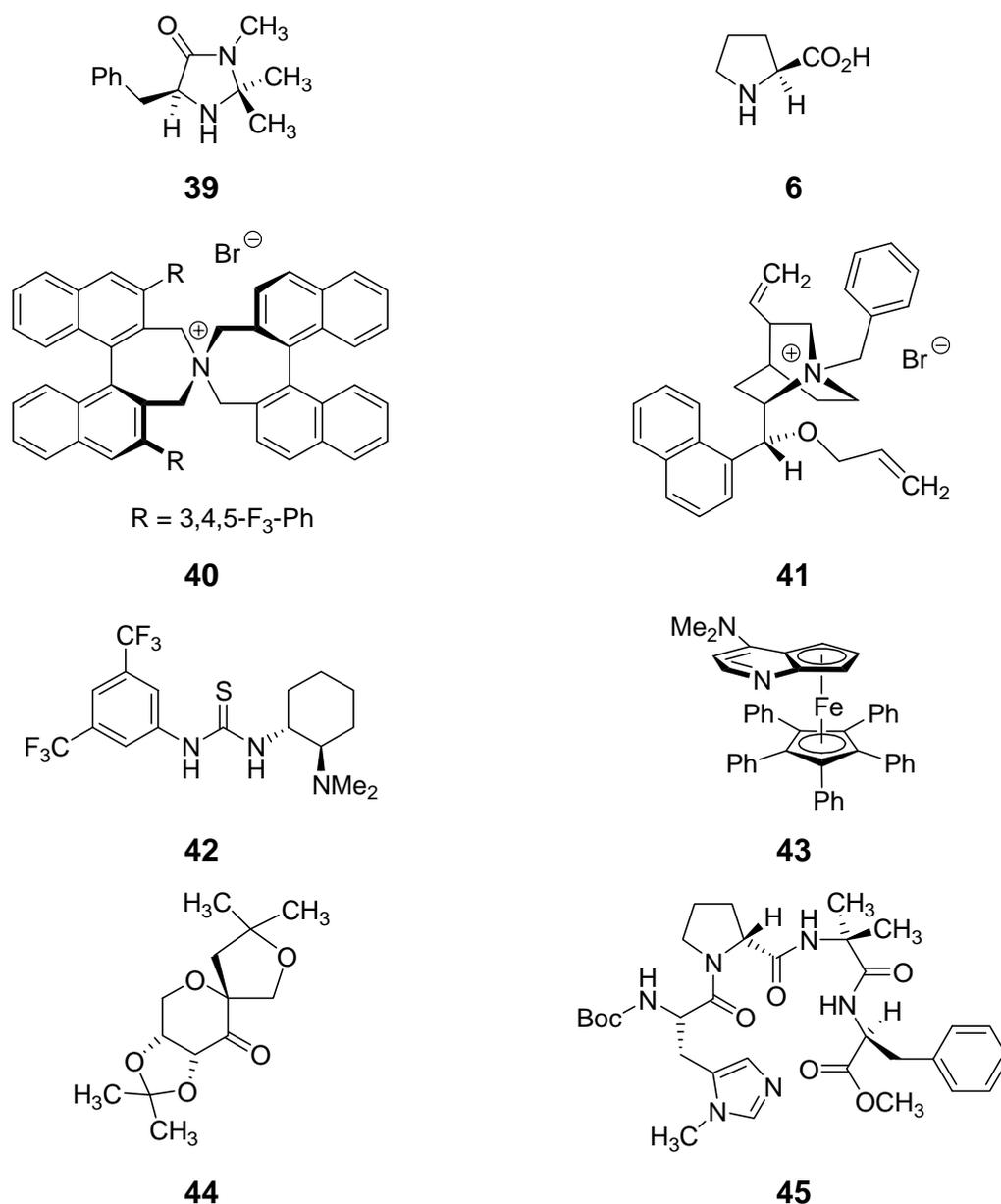
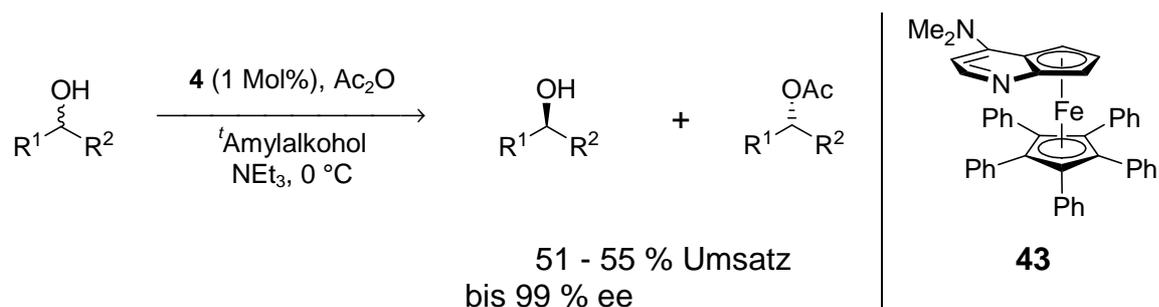


Abb. 3-1: Strukturen einiger wichtiger Organokatalysatoren.

Von *MacMillan et al.* wurden Imidazolidinone **39** vorgestellt, die eine breite Anwendung z.B. in der Katalyse von *Diels-Alder*-Reaktionen, [3+2]-Cycloadditionen und *Michael*-Reaktionen gefunden haben.<sup>[8]</sup> Prolin **6** ist einer der universellsten Organokatalysatoren für z.B. Aldol-, *Mannich*- und *Michael*-Reaktionen.<sup>[9]</sup> Von *Maruoka et al.* wurde das C<sub>2</sub>-symmetrische Ammoniumsalz **40** entwickelt, welches erfolgreich in der Phasentransferkatalyse eingesetzt werden konnte.<sup>[10]</sup> Cinchona-Alkaloide wie **41** werden als Salze bereits seit längerem als Phasentransferkatalysatoren eingesetzt und können dabei eine Reihe von Reaktionen wie z.B. Aldol-, *Michael*- und *Darzens*-Reaktion katalysieren.<sup>[11]</sup> Eine weitere prominente Klasse von Organokatalysatoren

stellen (Thio-)Harnstoffe des Typs **42** dar. Sie wurden erfolgreich z.B. für *Michael*- und *Aza-Henry*-Reaktionen sowie in der kinetischen Racemattrennung von Azlactonen und Oxazinonen eingesetzt.<sup>[12]</sup> Von *Fu et al.* wurden das planar-chirale DMAP-Derivat **43** vorgestellt, welches als effektiver Acylierungskatalysator eingesetzt wurde.<sup>[13]</sup> *Shi et al.* entwickelten das von Fructose abgeleitete Keton **44**, welches herausragende Ergebnisse in der Epoxidierung von Alkenen und  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Estern zeigte.<sup>[14]</sup> Ein Beispiel für einen Peptid-basierenden Organokatalysator ist das von *Miller et al.* entwickelte Tetrapeptid **45**, welches in der kinetischen Racematspaltung von Aminen eingesetzt wurde.<sup>[6,15]</sup>

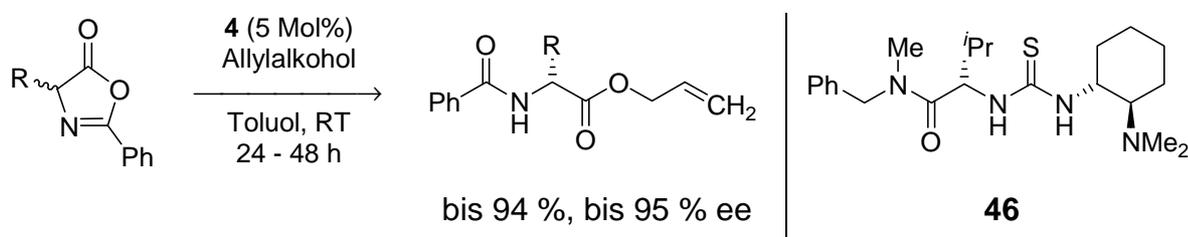
Die Wirkungsweise der genannten Organokatalysatoren ist sehr unterschiedlich. Daher wurde versucht, das Gebiet der Organokatalyse nach verschiedenen Gesichtspunkten einzuteilen. Beispielsweise wurde vorgeschlagen, die Vielzahl der Reaktionen anhand der zugrunde liegenden Mechanismen in *Lewis*-Säure- bzw. *Lewis*-Base-Katalyse und *Brønsted*-Säure- bzw. *Brønsted*-Base-Katalyse einzuteilen. Oft fehlen jedoch wichtige mechanistische Informationen, um eine Zuordnung zu treffen.<sup>[16]</sup> Eine sehr grundlegende Einteilung unterscheidet zwischen „Kovalenter Katalyse“ und „Nicht-kovalenter Katalyse“. Im ersten Fall werden im Laufe des Katalysezyklus kovalente Bindungen zwischen Substrat und Katalysator ausgebildet. Alle Reaktionen, in denen Enamin- oder Iminium-Ionen-Zwischenstufen durchlaufen werden, fallen in diese Kategorie. Prolin **6** und abgeleitete Derivate sowie Imidazolidinone wie **39** sind die bekanntesten Katalysatoren dieses Typs. Auf die Enamin-Katalyse wird ausführlicher in Abschnitt 3.1.2 eingegangen. Des Weiteren zählen asymmetrische Acylierungen oft zum Gebiet der kovalenten Organokatalyse. Hier treten im Laufe der Katalyse Acyl-Ammonium- bzw. Acyl-Phosphonium-Intermediate auf. Ein Beispiel für einen Acylierungskatalysator ist das planar-chirale DMAP-Derivat **43** von *Fu et al.* Eine Anwendung ist in Abb. 3-2 gezeigt.



**Abb. 3-2:** Kinetische Racemattrennung von Alkoholen mit dem planar-chiralen DMAP-Derivat **43** nach *Fu et al.*<sup>[13]</sup>

Eine Vielzahl sekundärer Alkohole konnte mit hohen Selektivitäten in dieser kinetischen Racematspaltung eingesetzt werden.<sup>[17]</sup>

In die Kategorie der „Nicht-kovalenten Katalyse“ fallen alle Reaktionen, in denen Carbonylverbindungen durch Wasserstoffbrücken aktiviert werden. Dies kann z.B. durch Harnstoffe oder Dirole erreicht werden. Ein aktuelles Beispiel für diese Art der Organokatalyse wurde kürzlich von *Berkessel et al.* vorgestellt.<sup>[18,19]</sup> Unter Verwendung des chiralen Thioharnstoffes **46** konnten racemische Azlactone mit hohen Ausbeuten und Selektivitäten durch alkoholische Ringöffnung in die korrespondierenden *N*-Acylaminosäureester überführt werden (s. Abb. 3-3).

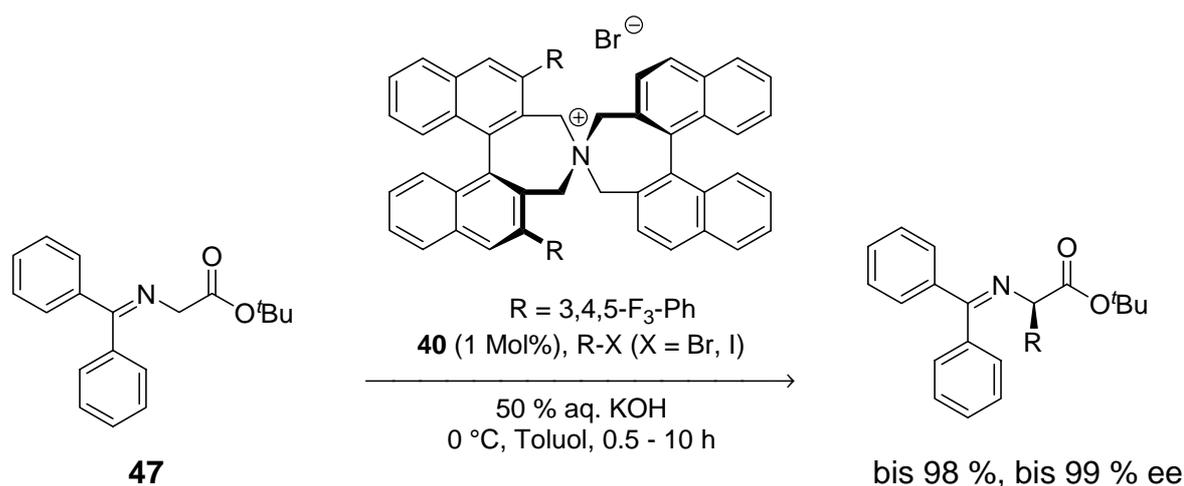


**Abb. 3-3:** Dynamisch-kinetische Racematspaltung von Azlactonen mit dem chiralen Thioharnstoff **46**.

Wie experimentelle Untersuchungen und quantenchemische Berechnungen zeigten, erfolgt die Aktivierung des Azlactons durch zweifache Wasserstoffbrückenbindung zur *quasi-Lewis-sauren* (Thio-)Harnstofffunktion des Katalysators. Das Alkohol-Nukleophil bildet zudem eine Wasserstoffbrückenbindung zum *Brønsted*-basischen tertiären Amin. Auf diese Weise ist das Azlacton für den Angriff des Alkoholmoleküls aktiviert und räumlich präorganisiert. Die Verbindung **46** ist somit auch ein Beispiel für einen bifunktionalen Katalysator, da sowohl Elektrophil als auch Nukleophil aktiviert und räumlich günstig zueinander angeordnet werden.

Peptid-basierende Organokatalysatoren, die über Wasserstoffbrückenbindung die Aktivierung und Koordination des Substrates bewirken, stellen die (*L*)-Leucin-Oligomere dar, die in der *Juliá-Colonna*-Epoxidierung von Enonen eingesetzt werden. Auf diese Reaktion wird in Abschnitt 3.3 ausführlicher eingegangen.

Eine weitere große Gruppe innerhalb der nicht-kovalenten Katalyse bilden die Phasentransferkatalysatoren. Hier treten im Katalysezyklus chirale Ionenpaare auf. Neben den von natürlichen Alkaloiden abgeleiteten Ammoniumsalzen des Typs **41** (s. Abb. 3-1) hat insbesondere der von *Maruoka et al.* entwickelte synthetische spirozyklische Ammoniumkatalysator **40** eine breite Anwendung gefunden. So lassen sich beispielsweise geschützte Glycinderivate wie **47** in Anwesenheit von nur geringen Mengen des Katalysators **40** (bis zu 0.2 Mol%) in hohen Ausbeuten und Enantio-selektivitäten alkylieren (s. Abb. 3-4).<sup>[20,21]</sup>



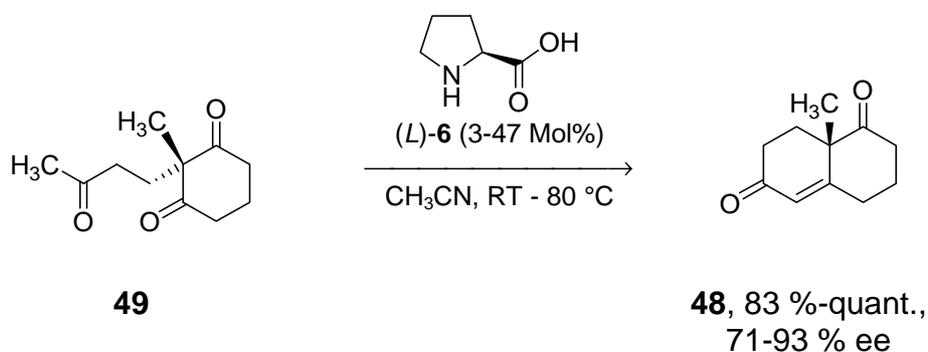
**Abb. 3-4:** Alkylierung von Glycinderivaten mit dem spirozyklischen Ammoniumsalz **40** nach *Maruoka et al.*<sup>[20,21]</sup>

Verschiedene Derivate dieses Katalysators wurden darüber hinaus erfolgreich in der asymmetrischen Aldol- und *Michael*-Reaktion sowie in der Epoxidierung von Enonen eingesetzt.<sup>[10]</sup>

### 3.1.2 Organokatalyse mit Prolin und Derivaten

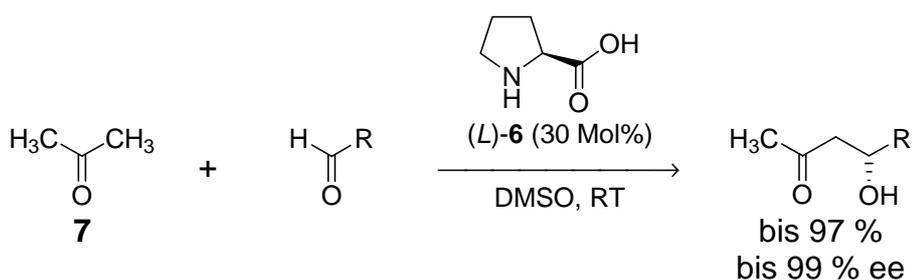
Prolin **6** ist einer der universellsten Organokatalysatoren und sein molekularer Aufbau zählt zu den „privilegierten Katalysatorstrukturen“<sup>[7]</sup> in der Organokatalyse.

Die erste Anwendung von Prolin **6** als Katalysator wurde in einer intramolekularen Aldolreaktion zur Synthese des *Wieland-Miescher*-Ketons **48** beschrieben. Diese Reaktion wurde unabhängig von zwei Arbeitsgruppen bereits in den Siebziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts publiziert (s. Abb. 3-5).<sup>[22,23]</sup>



**Abb. 3-5:** Die *Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert*-Reaktion.<sup>[22,23]</sup>

Das Potential dieser Reaktion wurde erst im Jahr 2000 wieder entdeckt, als *List, Lerner* und *Barbas III* das zugrunde liegende Prinzip für die intermolekulare Aldolreaktionen zwischen Aldehyden und Ketonen nutzten.<sup>[24,25]</sup> Diese Methode erlaubt die Addition von Aceton **7** und einigen weiteren einfachen Ketonen an verschiedene Aldehyde in hohen Ausbeuten und guten bis sehr guten Enantioselektivitäten (s. Abb. 3-6). Um Nebenreaktionen zu vermeiden, muss die Keton-Komponente in großem Überschuss zugefügt werden.



**Abb. 3-6:** Prolin-katalysierte, direkte asymmetrische Aldolreaktion.

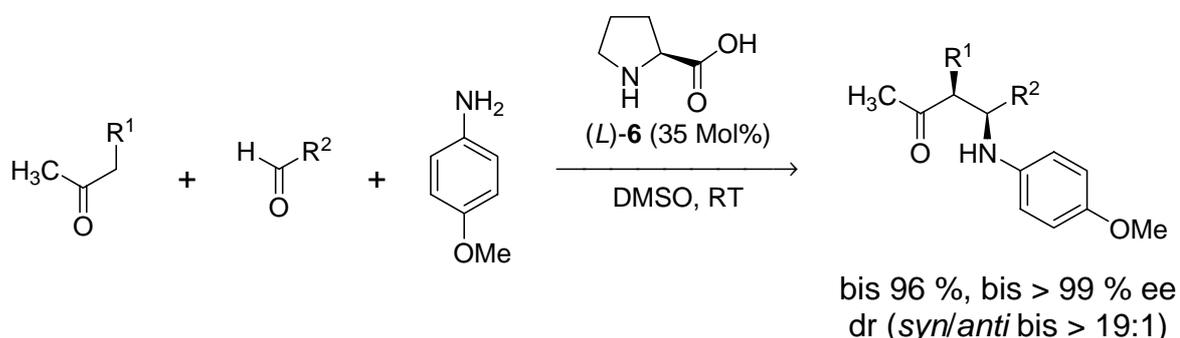
Die Reaktion toleriert Wasser und Sauerstoff und kann bei Raumtemperatur durchgeführt werden. Eine Reihe von anderen Aminosäuren und Aminosäurederivaten wurde getestet, doch konnten mit Prolin **6** die besten Ergebnisse erzielt werden. Kürzlich wurden auch acyclische Aminosäuren als effektive Katalysatoren in

der asymmetrischen Aldolreaktion beschrieben, jedoch ist hier das Substratspektrum stark eingeschränkt.<sup>[26,27,28]</sup>

Während die Aldehyd-Komponente in großem Umfang variierbar ist, ist die Zahl der geeigneten Keton-Donoren begrenzt. So werden z.B. bei der Verwendung von Acetophenon oder 3-Pentanon nur geringe Mengen Aldolprodukt erhalten.

Die Prolin-katalysierte Aldolreaktion wurde in den folgenden Jahren weiterentwickelt. Beispielsweise konnten andere Substratkombinationen verwendet werden (Aldehyd an Aldehyd und Keton an Keton). Weiterhin konnten durch die Verwendung von  $\alpha$ -substituierten Ketonen als Donoren zwei Stereozentren mit hoher Diastereoselektivität und Enantioselektivität aufgebaut werden.<sup>[9,29]</sup>

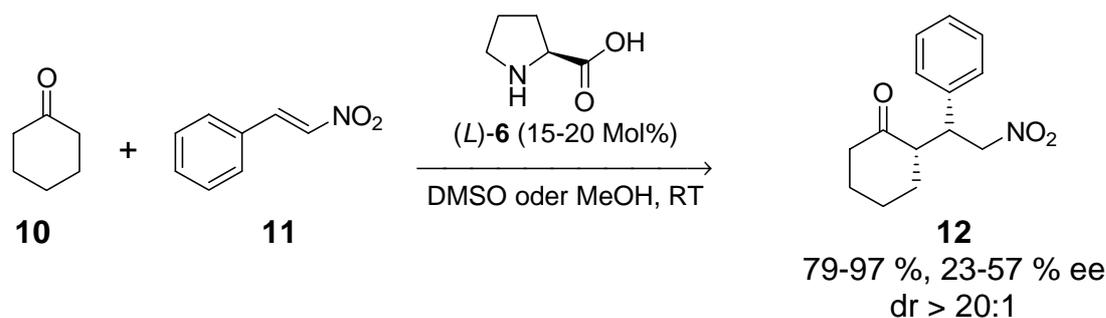
Schnell wurde erkannt, dass sich das Konzept auch auf verwandte Reaktionen ausdehnen lässt. So wurde eine stereoselektive, Prolin **6**-katalysierte direkte Dreikomponenten-*Mannich*-Reaktion entwickelt (s. Abb. 3-7). Die Reaktion hat den Vorteil, dass unmodifizierte Ketone eingesetzt werden können und die benötigten Imine *in situ* gebildet werden.



**Abb. 3-7:** Enantioselektive, Prolin-katalysierte Dreikomponenten-*Mannich*-Reaktion.

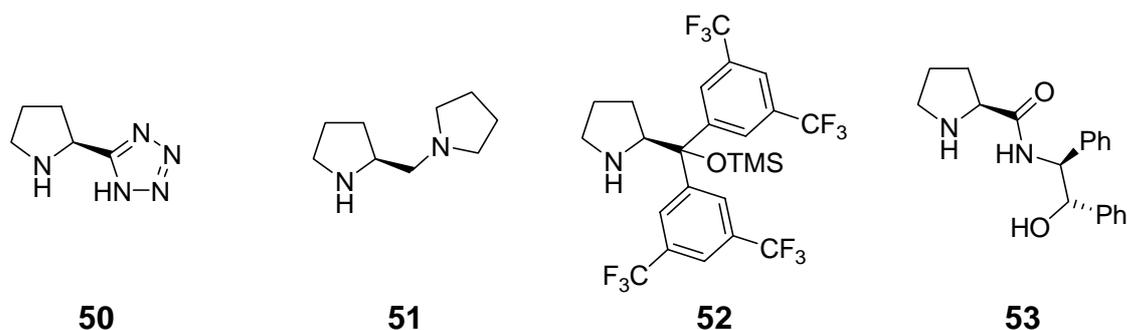
Es konnte eine Vielzahl von verschiedenen Aldehyden eingesetzt werden, allerdings waren die Schwankungen in Ausbeute und Selektivität recht hoch.<sup>[30,31]</sup>

Weiterhin kann Prolin **6** auch *Michael*-Reaktionen katalysieren. In der Prolin-katalysierten Addition von Ketonen an Nitroolefine konnten *List* und *Enders* zwar gute Ausbeuten, jedoch nur geringe bis mäßige Selektivitäten erzielen.<sup>[32,33]</sup> Ein Beispiel hierfür ist in Abb. 3-8 gezeigt.



**Abb. 3-8:** Enantioselektive, Prolin-katalysierte Addition von Cyclohexanon **10** an *trans*-Nitrostyrol **11**.

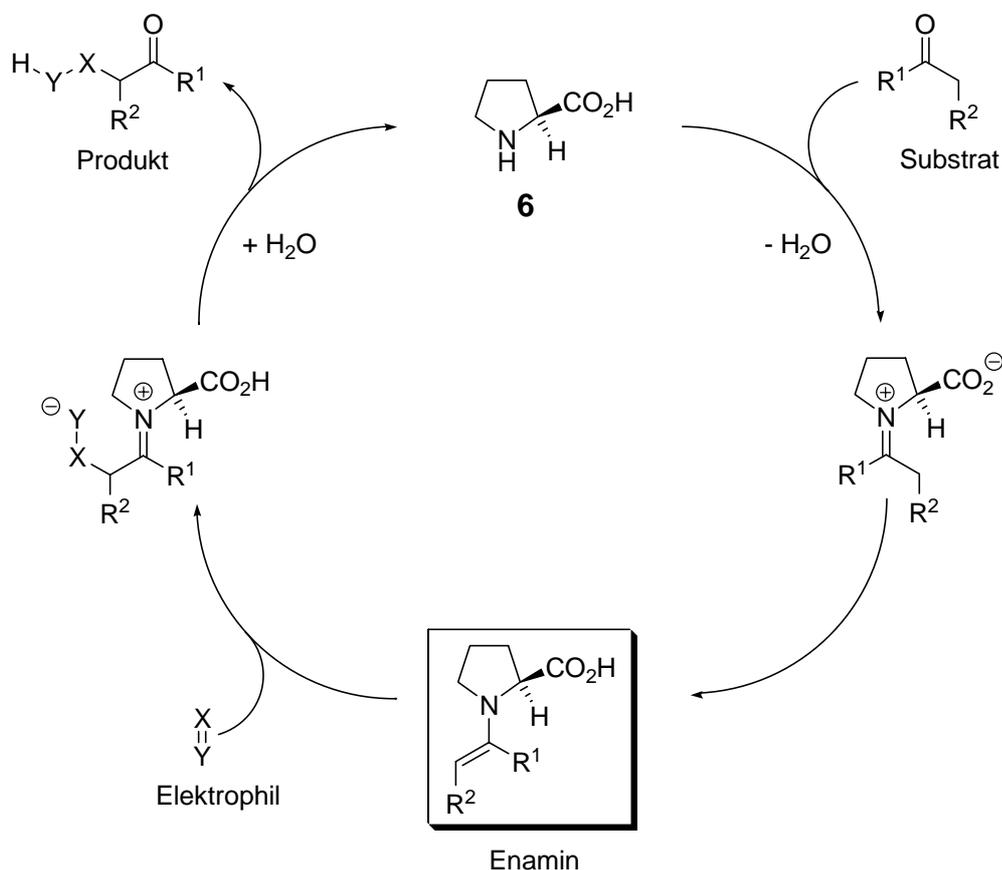
Durch die Einführung einer Vielzahl von Organokatalysatoren, die sich von Prolin **6** ableiten, konnte das Anwendungsspektrum erweitert sowie in vielen Fällen die Selektivitäten erhöht werden. In Abb. 3-9 sind die Strukturen einiger dieser Katalysatoren gezeigt.



**Abb. 3-9:** Strukturen einiger ausgewählter Prolin-abgeleiteter Organokatalysatoren.

Die Untersuchung der Mechanismen der o.g. Reaktionen führte zu der Erkenntnis, dass allen ein gemeinsamer Katalysezyklus zugrunde liegt. Dieser Umstand ließ sich ausnutzen, um die Bandbreite der Prolin-katalysierten Reaktionen um ein Vielfaches zu erweitern. Alle bisherigen experimentellen und theoretischen Untersuchungen weisen auf einen Mechanismus hin, in dem aus Prolin **6** und der Carbonylkomponente über ein Iminiumion intermediär ein Enamin gebildet wird (s. Abb. 3-10).<sup>[34]</sup> Bis jetzt konnten diese Enamin-Intermediate allerdings weder isoliert noch spektroskopisch nachgewiesen werden. Diese intermediär auftretenden Enamine können als Carbanion-Äquivalente an eine Vielzahl von Elektrophilen addieren. Nach Hydrolyse des gebildeten Iminiumsalzes wird das Produkt freigesetzt und der Katalysator steht für einen weiteren Zyklus zur Verfügung.<sup>[29]</sup>

Durch quantenchemische Berechnungen und kinetische Untersuchungen konnte zudem gezeigt werden, dass im Übergangszustand der Aldolreaktion nur ein Molekül Prolin involviert ist, was frühere Annahmen über die Beteiligung mehrerer Prolin-Moleküle widerlegte.<sup>[35]</sup>



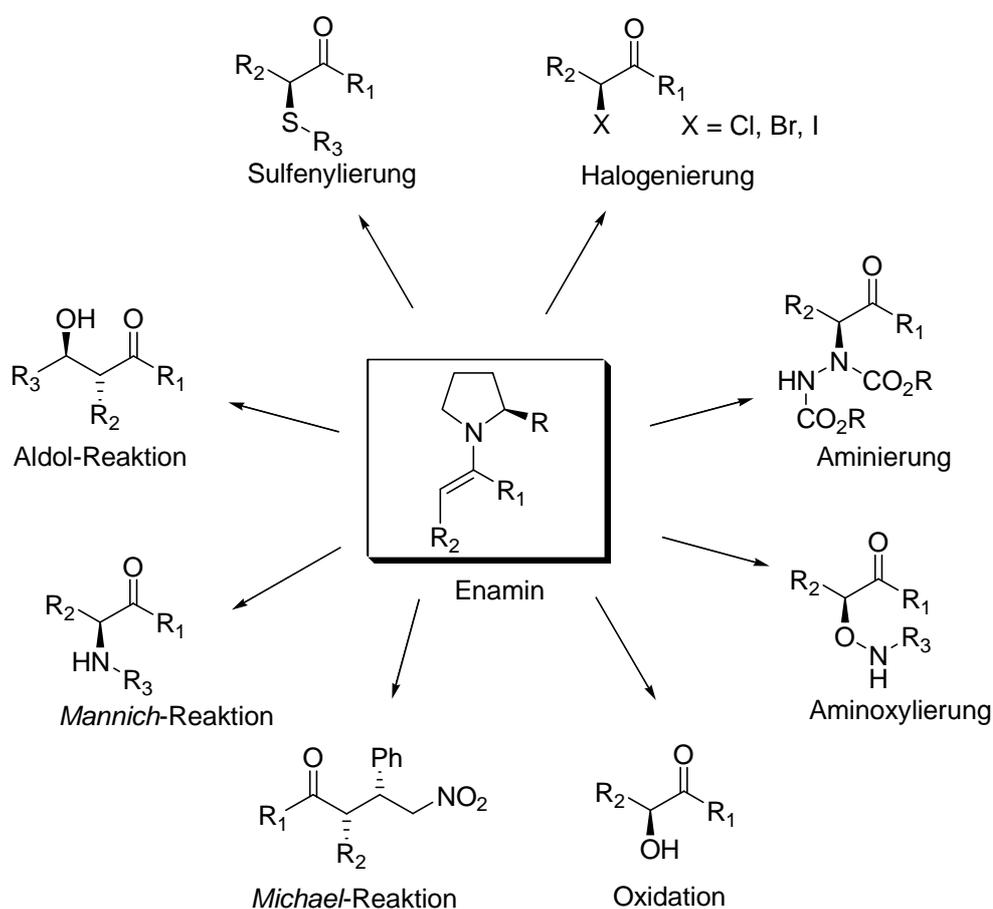
**Abb. 3-10:** Enamin-Katalysezyklus der nukleophilen Addition an Elektrophile des Typs X=Y (X=Y: C=N, N=N, N=O, C=C).

In Prolin-katalysierten Reaktionen wird sowohl die Bildung des Enamins als auch der Angriff des Enamins auf das Elektrophil als geschwindigkeitsbestimmender Schritt diskutiert. Durch kinetische Studien an Amin-katalysierten intermolekularen Aldol-Reaktionen identifizierten *Chen et al.* die Addition des Enamins an den Aldehyd als geschwindigkeitsbestimmenden Schritt.<sup>[36]</sup> Auch bei vielen quantenchemischen Berechnungen wurde von der Annahme ausgegangen, dass der Angriff des Enamins auf das Elektrophil der geschwindigkeitsbestimmende Schritt in der Reaktion ist.<sup>[37,38]</sup> *Boyd et al.* konnten zudem durch Berechnungen an Prolin-katalysierten intermolekularen Aldolreaktionen zeigen, dass das Lösungsmittel einen entscheidenden Einfluss

auf die Reaktionsgeschwindigkeit hat. In DMSO wurde für die Bildung des Enamins eine höhere Aktivierungsenergie als für die Knüpfung der C-C-Bindung ermittelt.<sup>[39]</sup>

Neben der nukleophilen Addition können Enamine zudem nukleophile Substitutionen eingehen. Eine Vielzahl dieser Reaktionen sind in den vergangenen zwei Jahren entwickelt worden, wie z.B.  $\alpha$ -Halogenierungen (Halogen = Cl, Br, I),  $\alpha$ -Sulfonylierungen und intramolekulare  $\alpha$ -Alkylierungen. Hierbei lieferten von Prolin abgeleitete Derivate oft bessere Ergebnisse als Prolin **6** selbst.

Eine Übersicht ausgewählter Beispiele fasst die durch Enamin-Katalyse zugänglichen Substanzklassen zusammen (s. Abb. 3-11).<sup>[29,40,41]</sup>

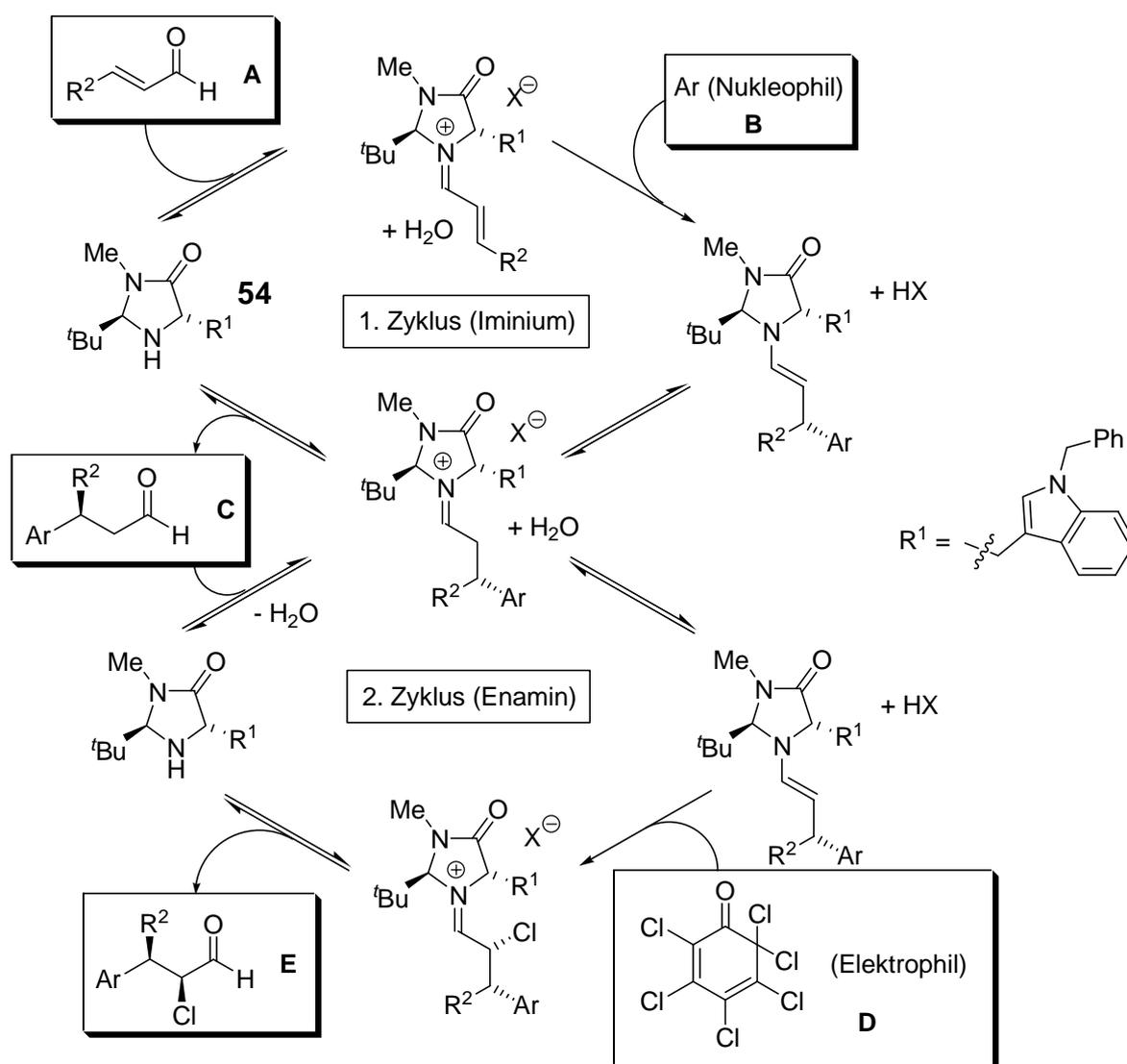


**Abb. 3-11:** Ausgewählte Beispiele für Produkte, die über Enamin-Zwischenstufen erhalten werden können.

Die neueste Entwicklung im Bereich der Enamin-Katalyse ist die Verknüpfung von Enamin- und Iminium-Katalyse in Form von Tandem- oder Kaskade-Reaktionen. In der Iminium-Katalyse wird durch die reversible Reaktion von Amin-Katalysatoren mit  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen ein reaktives Iminium-Ion erzeugt. Die

dadurch erhöhte Elektrophilie kann durch Reaktion mit einer Vielzahl von Nucleophilen ausgenutzt werden.<sup>[8]</sup>

Obwohl Enamin- und Iminium-Katalyse divergierende Reaktionsarten in der Organokatalyse repräsentieren, so basieren sie doch auf demselben Ursprung. Wie aus Abb. 3-10 ersichtlich, treten auch im Enamin-Katalysezyklus Iminiumionen als Zwischenstufen auf. Es lag daher nahe, beide Katalyseformen zu kombinieren und dabei möglicherweise denselben Katalysator für zwei (oder mehr) Reaktionen in einer Eintopf-Synthese zu verwenden. Erste erfolgreiche Anwendungen dieses Konzepts wurden von *MacMillan*, *List* und *Jørgensen* im Jahre 2005 vorgestellt.<sup>[42,43,44]</sup> Ein Beispiel für einen solchen Tandem-Prozess ist in Abb. 3-12 gezeigt.

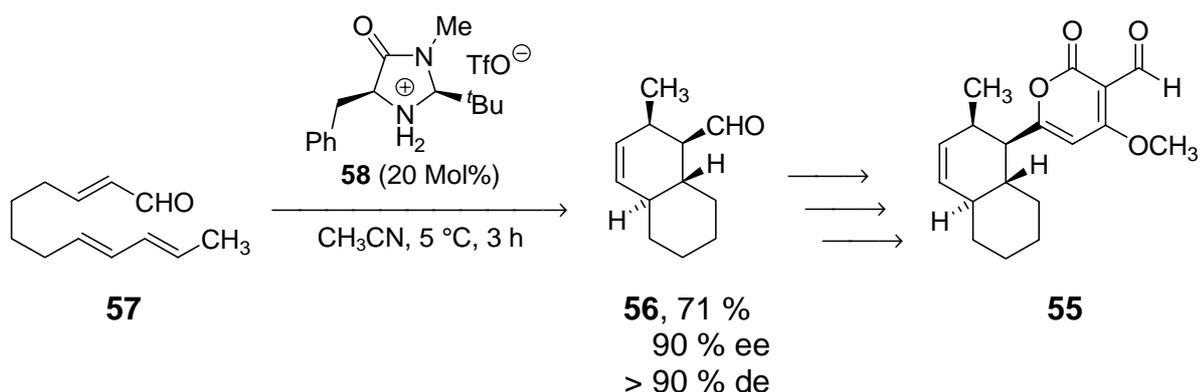


**Abb. 3-12:** Beispiel für die Verknüpfung von Enamin- und Iminiumkatalyse in einer enantioselektiven Tandem-Reaktion (Ar = aromatisches Nucleophil).<sup>[42]</sup>

Der Katalysator **54** vermittelt dabei sowohl die Addition des aromatischen Nukleophils (**B**) an das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Enal (**A**) (1. Zyklus, Iminium-Katalyse) als auch den folgenden Angriff der elektrophilen Chlor-Verbindung (**D**) an das primär gebildete Additionsprodukt (**C**) (2. Zyklus, Enamin-Katalyse). In allen Fällen werden dabei für das Endprodukt (**E**) Enantioselektivitäten von  $\geq 99\%$  ee erhalten.<sup>[42]</sup>

### 3.1.3 Anwendungen

Obwohl viele organokatalytische Methoden erst vor kurzem entwickelt wurden, haben einige bereits Einzug in die organische (Total-)Synthese erhalten. In vielen Fällen können aufwändige Schutzgruppentechniken entfallen. Beispielsweise ist der Schlüsselschritt in der Synthese von *Solanapyron D* **55** eine organokatalytische intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion, die das gewünschte Produkt **56** in guten Ausbeuten und unter Kontrolle aller vier Stereozentren liefert (s. Abb. 3-13).



**Abb. 3-13:** Imidazolidinon-katalysierte intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion als Schlüsselschritt in der Totalsynthese von *Solanapyron D* **55**.

Die Totalsynthese von *Solanapyron D* **55** konnte durch die Verwendung des organokatalytischen Verfahrens von 19 auf 9 Schritte verkürzt werden.<sup>[45]</sup>

Ein anderes Beispiel für die erfolgreiche Anwendung organokatalytischer Verfahren ist die *de novo* Synthese von Kohlenhydraten. Obwohl schon eine breite Palette an Methoden zur Synthese von Kohlenhydraten existiert, erfordern diese oft viele Schritte und die umfangreiche Anwendung von Schutzgruppentechniken. Die Verwendung der Prolin-katalysierten Aldolreaktion zum Aufbau von Kohlenhydratstrukturen erscheint besonders attraktiv, da hier unmodifizierte Substrate eingesetzt

werden können. Beispielsweise konnten *Enders et. al.* durch die Prolin-katalysierte Reaktion von 2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5-on (Dioxanon) **59** als Dihydroxyaceton-Äquivalent mit verschiedenen chiralen Aldehyden eine Reihe von geschützten Zuckern und Aminozuckern in moderaten bis sehr guten Ausbeuten sowie exzellenten Enantio- und Diastereoselektivitäten synthetisieren. Die so erhaltenen Zwischenstufen **60** lassen sich durch Entschützen in die freien Kohlenhydrate überführen.<sup>[46,47]</sup> In Abb. 3-14 ist dies an der Synthese von *D*-Psicose **61** illustriert.

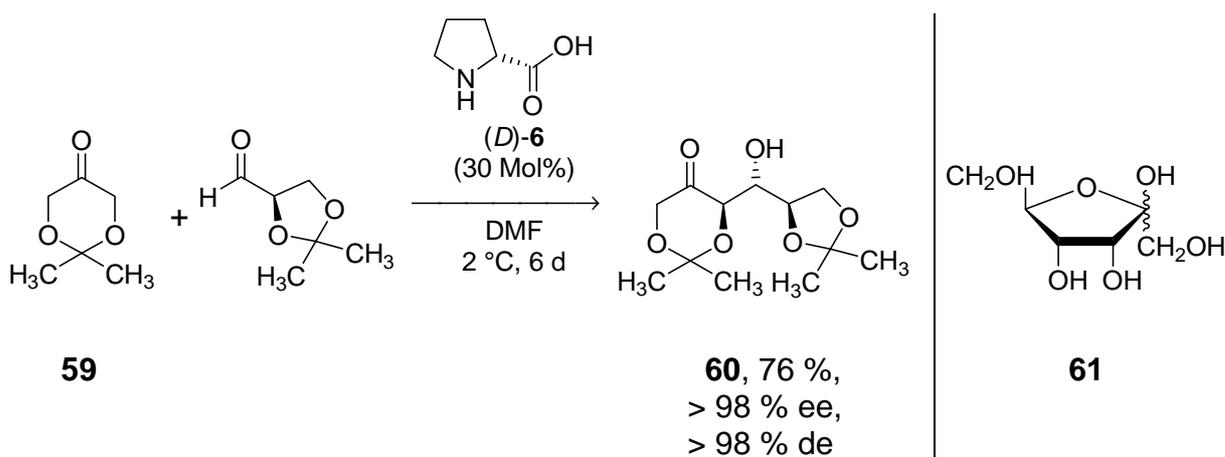


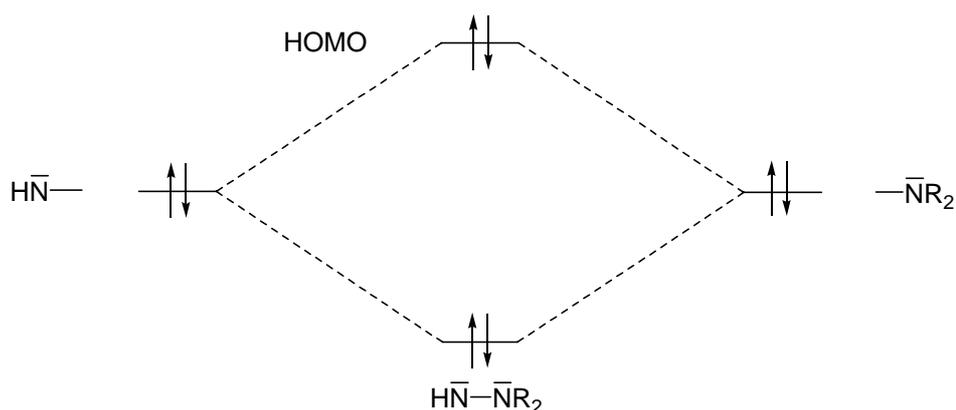
Abb. 3-14: Organokatalytische Synthese von *D*-Psicose **61**.

Durch diese Reaktion sind verschiedene Kohlenhydrat-Strukturen in hohen Enantio- und Diastereoselektivitäten in nur zwei Schritten zugänglich.

## 3.2 $\alpha$ -Effekt

### 3.2.1 Allgemeines

Der  $\alpha$ -Effekt bezeichnet die Erhöhung der Nucleophilie eines Atoms durch einen  $\alpha$ -ständigen Substituenten mit freien Elektronenpaaren (in Regelfall ein Heteroatom). Oft kann die Acidität von Anionen mit deren Nucleophilie korreliert werden. Bei  $\alpha$ -Nucleophilen beobachtet man jedoch eine Abweichung von dieser Korrelation. Sie zeigen eine ungewöhnlich hohe Nucleophilie. Der induktive Effekt des  $\alpha$ -Heteroatoms wird durch die Konjugation der freien Elektronenpaare überkompensiert. Die repulsive Wechselwirkung der freien Elektronenpaare führt zu besetzten Orbitalen höherer Energie und damit höherer Nucleophilie (s. Abb. 3-15).<sup>[48,49]</sup>



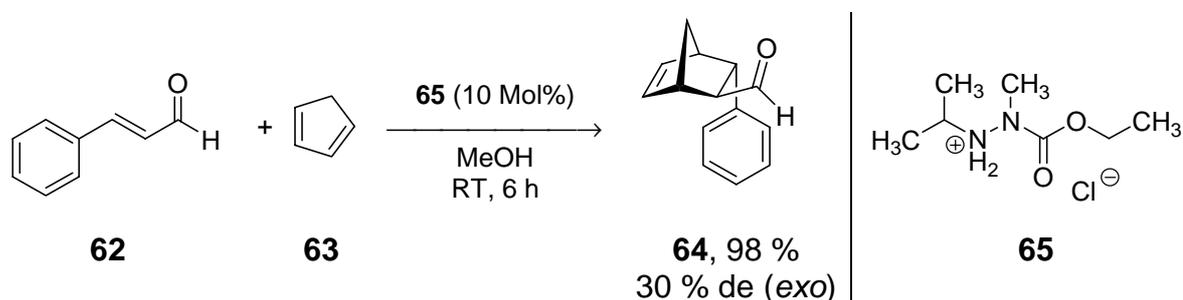
**Abb. 3-15:** Orbitalschema für die durch Konjugation zweier benachbarter freier Elektronenpaare erhöhte Nucleophilie ( $\alpha$ -Effekt).

Diese erhöhte Reaktivität von  $\alpha$ -Nucleophilen wurde bereits 1965 von *Edwards* und *Pearson* als „ $\alpha$ -Effekt“ bezeichnet.<sup>[50]</sup> Die genauen Ursachen des  $\alpha$ -Effektes sind Gegenstand aktueller Forschung. Neben der oben gezeigten Grenzorbitalbetrachtung werden verschiedene weitere Faktoren diskutiert, wie z.B. Destabilisierung des Grundzustands, Stabilisierung des Übergangszustands, Stabilisierung des Produkts oder Einflüsse des Lösungsmittels.<sup>[51,52,53]</sup>

### 3.2.2 $\alpha$ -Effekt in der (Organo-)Katalyse

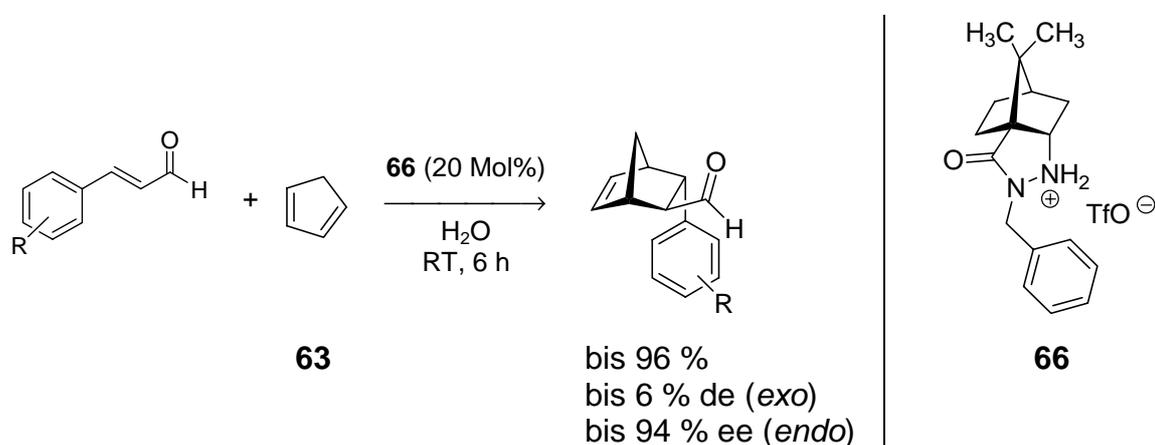
In der Iminium-Katalyse wurde bereits der Einfluss des  $\alpha$ -Effektes auf die Reaktivität der verwendeten Amin-Katalysatoren untersucht. Da nach *MacMillan et al.* die Bildung des Iminium-Ions der geschwindigkeitsbestimmende Schritt in der Katalyse ist,<sup>[54]</sup> sollte durch Erhöhung der Nucleophilie der verwendeten Amin-Katalysatoren eine Beschleunigung der Reaktion und eine Verringerung der Katalysatorbeladung möglich sein. Dieses Konzept wurde von *Tomkinson et al.* in der Iminium-katalysierten *Diels-Alder*-Reaktion erstmalig aufgegriffen.<sup>[55]</sup> Sie synthetisierten eine Reihe von acyclischen, Hydrazin-basierenden Katalysatoren und setzten sie in der Reaktion von Zimtaldehyd **62** mit Cyclopentadien **63** ein (s. Abb. 3-16). Es konnten dabei hohe Ausbeuten, aber nur mäßige Diastereoselektivitäten erzielt werden. Die Reaktionsgeschwindigkeiten und die Ausbeuten mit den korrespondierenden Katalysatoren ohne  $\alpha$ -Heteroatom waren dabei in allen Fällen sehr viel niedriger. Quantenchemische Berechnungen zeigten eine signifikante Senkung der Aktivie-

rungsenergien zur Bildung des Iminiumions bei Einführung eines  $\alpha$ -Heteroatoms.<sup>[56,57]</sup>



**Abb. 3-16:** Iminium-katalysierte *Diels-Alder*-Reaktion mit dem substituierten Hydrazin **65**.

Ein weiteres Beispiel wurde von *Ogilvie et al.* vorgestellt.<sup>[58]</sup> Basierend auf ähnlichen Überlegungen wie *Tomkinson et al.* wurde der von Campher abgeleiteter Hydrazid-Katalysator **66** entwickelt und in *Diels-Alder*-Reaktionen zwischen Cyclopentadien **63** und verschiedenen substituierten Zimtaldehyden eingesetzt (s. Abb. 3-17). Je nach Substitutionsmuster erhielten sie bevorzugt das *endo*- oder *exo*-Produkt in hohen Enantiomerenüberschüssen, jedoch in beiden Fällen mit geringer Diastereoselektivität.

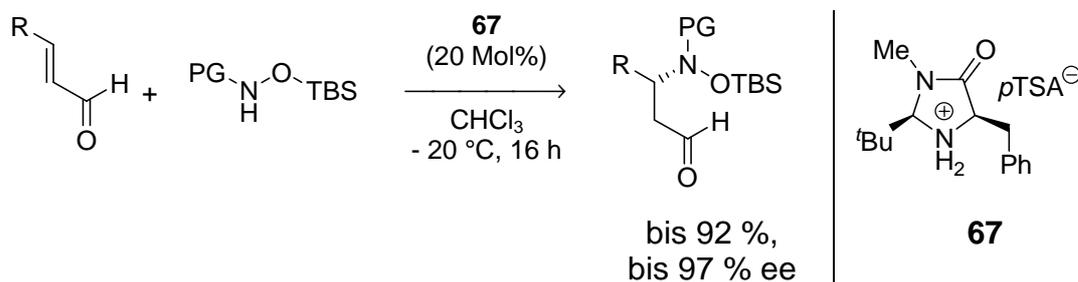


**Abb. 3-17:** Iminium-katalysierte *Diels-Alder*-Reaktion mit dem chiralen Campher-Hydrazid **66**.

Mittels NMR-spektroskopischer Untersuchungen wurde ermittelt, dass die Bildung des Iminium-Ions mit dem Hydrazid-Katalysator **66** aufgrund des  $\alpha$ -Effektes tatsächlich sehr schnell ist, während die Bildung des Iminium-Ions mit einem Imidazolidin-Katalysator von *MacMillan* wesentlich langsamer verläuft. Durch weitere Untersuchungen konnte jedoch gezeigt werden, dass die Cycloaddition der

geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist und hier der  $\alpha$ -Effekt keine Reaktionsbeschleunigung hervorrufen kann.<sup>[59]</sup>

Ein weiteres interessantes Beispiel zur Ausnutzung des  $\alpha$ -Effekts in der Organokatalyse wurde kürzlich von *MacMillan et al.* vorgestellt.<sup>[60]</sup> In diesem Fall wird nicht der Katalysator, sondern ein Substrat durch den  $\alpha$ -Effekt aktiviert. Bei der 1,4-Addition von Aminen an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyde wurde das Amin so modifiziert, dass es durch den  $\alpha$ -Effekt wesentlich nukleophiler als der verwendete Amin-Katalysator war.



**Abb. 3-18:** Enantioselektive 1,4-Addition eines Amins mit  $\alpha$ -Effekt an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyde (PG = Carbamat-Schutzgruppe, TBS = Tributylsilyl).

Konkurrierende (und somit inhibierende) Addition des Katalysators an den Aldehyd wurde so vermieden und die substituierten Aldehyde konnten in guten bis sehr guten Ausbeuten und hohen Enantioselektivitäten erhalten werden.

### 3.3 Juliá-Colonna-Epoxidierung

#### 3.3.1 Allgemeines

*Julia* <sup>[61]</sup> und *Colonna* <sup>[62]</sup> berichteten Anfang der Achtziger Jahre des letzten Jahrhunderts über die katalytische Wirkung von Polyaminosäuren in der Epoxidierungsreaktion von *trans*-Chalkon **2**, die zu dem entsprechenden Epoxid **3** führt (s. Abb. 3-19).

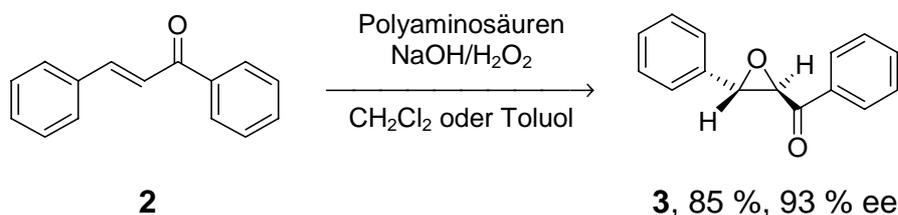


Abb. 3-19: Juliá-Colonna-Epoxidierung von *trans*-Chalkon **2**.

Die Reaktion findet in einem dreiphasigen System statt, welches aus wässriger alkalischer Wasserstoffperoxidlösung, organischer Phase mit dem gelösten Edukt sowie den Polyaminosäuren als fester, unlöslicher Phase besteht. Durch Verwendung von Polyalanin wurden Ausbeuten von 85 % und Enantiomerenüberschüsse von 93 % erreicht. Die absolute Konfiguration der entstehenden Chalkon-Epoxide **3** und *ent*-**3** kann durch Verwendung von (*L*)- bzw. (*D*)-Aminosäuren gesteuert werden. Die als Katalysatoren benötigten Polyaminosäuren lassen sich auf verschiedene Weise synthetisieren. Oft erfolgt eine Polymerisation von *N*-Carboxyanhydriden, welche durch Reaktion von Aminosäuren mit Thionylchlorid oder Phosgen zugänglich sind. Als Initiator dienen Nukleophile wie Wasser oder Amine (s. Abb. 3-20).

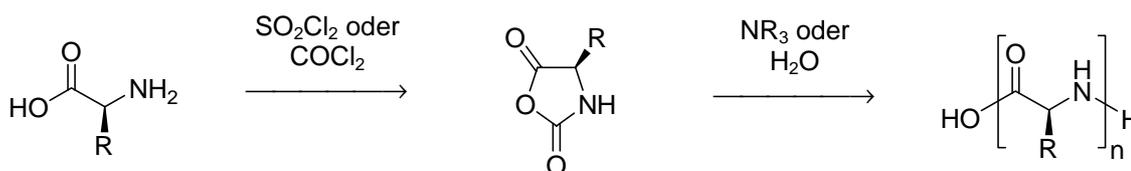


Abb. 3-20: Darstellung von *N*-Carboxyanhydriden aus Aminosäuren und die daraus durch Polymerisation erzeugten Polyaminosäuren.

Es werden Polyaminosäuren mit statistisch verteilter Kettenlänge erhalten, deren Länge in gewissen Grenzen durch das Verhältnis von Nukleophil und *N*-Carboxyanhydrid steuerbar ist.<sup>[63]</sup> Da die Polymerisation statistisch verläuft, ist die gleichbleibende Zusammensetzung des Katalysators nicht gewährleistet. Eine Lösung dieses Problems ist die kontrollierte Synthese von Polyaminosäuren auf festen Trägern. Mittels Standard-Peptidkupplungstechnik lassen sich so Peptidketten definierter Länge aufbauen.

Die *Juliá-Colonna*-Reaktion bietet einen metallfreien Zugang zu enantiomerenreinen Epoxyketonen und ist somit eine – auch wirtschaftlich – interessante Alternative zu Metall-basierenden Katalysatorsystemen.<sup>[64,65]</sup> In der Epoxidierung von elektronenarmen Olefinen komplementiert sie die Titan-Tartrat-katalysierte Epoxidierung von Allylalkoholen nach *Sharpless*<sup>[66]</sup> und die Epoxidierung mit chiralen Dioxiranen nach *Shi*.<sup>[67]</sup>

Allerdings ist das Substratspektrum der *Juliá-Colonna*-Reaktion begrenzt, so sind *trans*-Chalkon-Derivate, die an der Alken-Doppelbindung weitere Substituenten tragen sowie die entsprechenden *cis*-Derivate völlig unreaktiv. Die Reste an der Enon-Grundstruktur sind nur durch Alkyl- und Arylsubstituenten variierbar.<sup>[68]</sup> Daneben ist die oft lange Reaktionszeit von ein bis drei Tagen als weiterer Nachteil zu nennen. Außerdem formt der Polypeptid-Katalysator unter den Reaktionsbedingungen ein Gel, was die Aufarbeitung und das Recycling erschwert. Für die letztgenannten Punkte sind in den vergangenen Jahren Verbesserungen vorgestellt worden (s. Abschnitt 3.3.2). Der Hauptnachteil des engen Substratspektrums konnte bis jetzt jedoch nicht überwunden werden.

### 3.3.2 Varianten

Im Laufe der letzten Jahre wurden die Reaktionsbedingungen auf zweiphasige Systeme erweitert. So wurde die wässrige alkalische Wasserstoffperoxidlösung durch Harnstoff-Wasserstoffperoxid-Addukt und 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) in Tetrahydrofuran ersetzt.<sup>[69]</sup> Umsatz und Enantioselektivität blieben erhalten, die Reaktionszeit wurde jedoch deutlich verkürzt. In einer dritten Variante wurde Natriumpercarbonat als Oxidationsmittel in einem ebenfalls zweiphasigen System eingesetzt.<sup>[70]</sup>

Weiterhin konnte durch Zusatz von achiralen Phasentransferkatalysatoren wie Tetra-butylammoniumbromid die Reaktionsgeschwindigkeit erhöht und auch unter den klassischen Bedingungen unreaktive Substrate wie Vinylsulfone und ungesättigte Ketoester epoxidiert werden. Durch die erhöhte Reaktivität war außerdem eine Verringerung der Katalysatorbeladung möglich, was die nachfolgende Aufarbeitung des Reaktionsgemisches vereinfachte.<sup>[71,72,73]</sup>

Durch die Immobilisierung der Polyaminosäuren an festen Trägern wie Silicagel,<sup>[74,75]</sup> Polystyrolharzen,<sup>[76,77]</sup> oder an löslichen Polymeren wie Polyethylenglycol<sup>[78]</sup> konnte die Aufarbeitung und die Wiederverwendung vereinfacht werden. Außerdem wurde ein kontinuierliches Verfahren mit polymergebundenen Poly-Leucinketten in einem Membranreaktor entwickelt.<sup>[79]</sup>

### 3.3.3 Mechanismus

Die Untersuchung des Reaktionsmechanismus der *Juliá-Colonna*-Reaktion ist nach wie vor ein aktives Forschungsgebiet. Die Reaktion stellt eine stereoselektive Variante der *Weitz-Scheffer*-Reaktion dar.<sup>[80]</sup> Als nukleophile Epoxidierungsmethode erlaubt sie – im Gegensatz zu Persäuren – die Oxidation elektronenarmer Doppelbindungen. Die Durchführung der *Weitz-Scheffer*-Reaktion kann sowohl in homogener Phase als auch zweiphasig unter Verwendung von Phasentransferkatalysatoren erfolgen. Der Mechanismus der *Weitz-Scheffer*-Reaktion ist in Abb. 3-21 dargestellt.

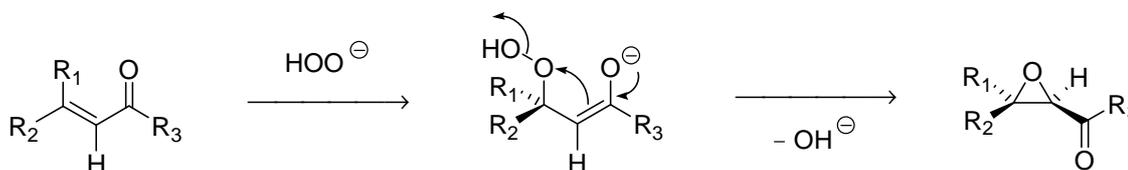


Abb. 3-21: Mechanismus der Epoxidierung nach *Weitz-Scheffer*.

Der Angriff des Hydroperoxid-Anions am β-Kohlenstoffatom des Enons führt zu einem organischen Hydroperoxid, welches durch Ringschluss und Abspaltung eines Hydroxid-Anions in das entsprechende Epoxid übergeht. Durch Verwendung chiraler Phasentransferkatalysatoren<sup>[81]</sup> oder chiraler Hydroperoxide<sup>[82]</sup> kann die Reaktion auch stereoselektiv geführt werden.

Schon in den frühen Publikationen zum Mechanismus der *Juliá-Colonna*-Reaktion wurden Untersuchungen zum Effekt der Aminosäuresequenz auf die katalytische Aktivität unternommen.<sup>[61,62,83]</sup> Als reaktives Zentrum konnte der *N*-Terminus der Peptidkette identifiziert werden. Für die Enantioselektivität der Reaktion erwies sich die Sekundärstruktur des Polypeptids von entscheidender Bedeutung.<sup>[84,85]</sup> So konnte eine positive Korrelation zwischen der Helicität der Aminosäurekette und der Enantioselektivität der Reaktion nachgewiesen werden.<sup>[86]</sup> *Berkessel et al.* konnten durch computergestützte Modellierung des Reaktionsverlaufes zeigen, dass sich das Substrat bevorzugt am *N*-terminalen Ende anlagert.<sup>[76]</sup> Dies ist plausibel, da hier drei freie Aminogruppen vorliegen, die nicht in intramolekularen Wasserstoffbrücken gebunden sind und so mit der Carbonylfunktion des Substrates wechselwirken können. Zwei dieser Aminogruppen bewirken die Bindung des Substrats am *N*-Terminus. Das Hydroperoxid-Anion wird durch eine dritte, noch freie NH-Gruppe gebunden und kann seitenselektiv das  $\beta$ -Kohlenstoffatom des Substrates angreifen. Es wurde ebenfalls gezeigt, dass die Helicität der Peptidkette verantwortlich für die asymmetrische Induktion ist. Die geringste Kettenlänge, bei der volle Enantioselektivität (> 95 % ee) beobachtbar ist, wurde mit vier bis fünf Leucin-Resten bestimmt.<sup>[76]</sup> Dies konnte in späteren Untersuchungen bestätigt werden.<sup>[87]</sup> Zudem entspricht diese Länge genau der Anzahl von Aminosäuren, die für eine Windung einer Helix benötigt wird und ist somit ein weiterer Hinweis auf die Notwendigkeit einer helicalen Struktur zur asymmetrischen Induktion. Dieser vorgeschlagene Mechanismus wurde später von *Kelly* und *Roberts*, ebenfalls basierend auf Berechnungen und experimentellen Befunden, bestätigt.<sup>[88]</sup>

Durch kinetische Messungen an löslichen, PEG-gebundenen Poly-(*L*)-Leucinen (PLL) mittels Reaktionskalorimetrie konnte gezeigt werden, dass die Reaktion über einen schnellen, reversiblen Angriff des *trans*-Chalkons **2** an ein PLL-gebundenes Hydroperoxid-Anion erfolgt (s. Abb. 3-22).



lassen sich durch nukleophile Ringöffnung zwei Stereozentren gleichzeitig aufbauen. Die Reaktion hat ihr Potential in einer Reihe von enantioselektiven Synthesen bewiesen. Abb. 3-23 zeigt einige Beispiele, bei denen die Stereozentren mittels *Juliá-Colonna*-Epoxidierung erzeugt wurden.<sup>[97,98]</sup>

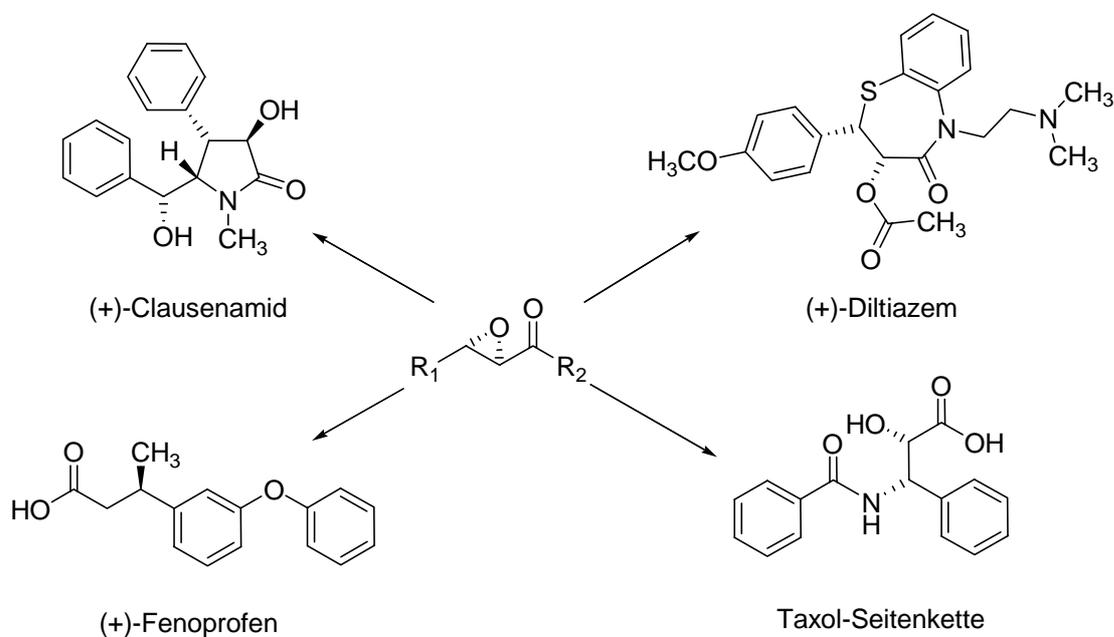
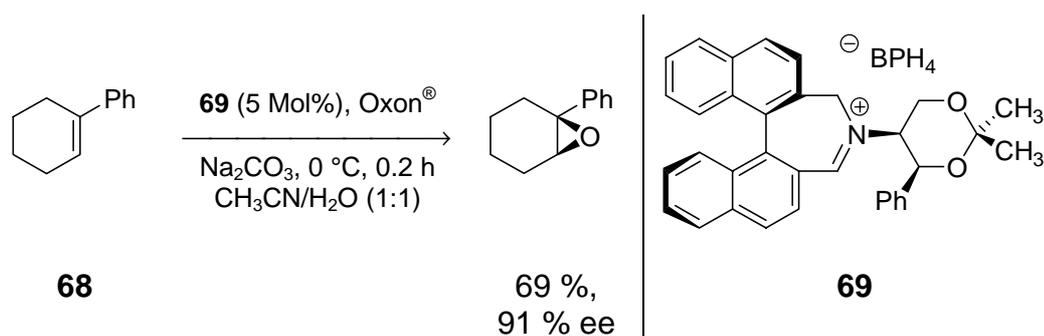


Abb. 3-23: Beispiele für die Generierung von Stereozentren mittels *Juliá-Colonna*-Epoxidierung.

### 3.4 Amin-katalysierte Epoxidierung von Alkenen

#### 3.4.1 Allgemeines

Neben der *Juliá-Colonna*-Reaktion gibt es noch weitere organokatalytische Epoxidierungsreaktionen. Die Verwendung chiraler Dioxirane, *in situ* hergestellt aus Ketonen und Persulfaten, stellt dabei das bisher erfolgreichste System für die organokatalysierte Epoxidierung von Alkenen dar. Die besten Ergebnisse und die breiteste Anwendbarkeit wurde mit dem *Shi*-Keton als Katalysator erreicht (vgl. Abschnitt 3.1.1). Daneben hat sich die Epoxidierung mit chiralen Iminiumionen als Alternative etabliert. Die dafür benötigten Katalysatoren wurden beispielsweise durch Kondensation aus Aminen und chiralen, von BINOL abgeleiteten Brommethyl-Aldehyden erhalten. Ein Beispiel ist in Abb. 3-24 gezeigt.<sup>[99]</sup>



**Abb. 3-24:** Epoxidierung von Phenylcyclohexen **68** mit dem Iminium-Salz **69**

Als Oxidationsmittel wurde Oxon<sup>®</sup> (2 KHSO<sub>5</sub> + KHSO<sub>4</sub> + K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) verwendet. Enantiomerenüberschüsse von über 90 % konnten allerdings nur in wenigen Fällen erzielt werden. Eine Vereinfachung wurde dadurch erreicht, dass die Iminium-Salze *in situ* durch Kondensation von Aldehyden und chiralen sekundären Aminen erzeugt wurden. Enantioselektivitäten von bis zu 65 % wurden mit diesem System erzielt, allerdings bei hohen Katalysatorbeladungen von 50 bis 100 Mol%.<sup>[100]</sup> Aggarwal *et al.* fanden, dass sekundäre Amine auch in Abwesenheit von Aldehyden die Epoxidierung von Alkenen katalysieren. Pyrrolidin wurde als effektivster Katalysator identifiziert. Damit gelang z.B. die Epoxidierung von Phenylcyclohexen in einer Ausbeute von 95 %.<sup>[101]</sup> Mit einem chiralen, von Pyrrolidin abgeleitetem Katalysator konnte die Reaktion auch stereoselektiv geführt werden, allerdings wurden nur moderate Enantioselektivitäten erzielt (21 bis 66 % ee). Das Substratspektrum ist bei allen Amin-katalysierten Epoxidierungen bisher recht eng, außerdem ist die Zahl der verfügbaren aktiven Aminkatalysatoren sehr gering.

### 3.4.2 Mechanismus

Die ursprüngliche Annahme, dass Radikal-Kationen bei der Reaktion eine Rolle spielen, wurde nach weiterführenden Experimenten aufgegeben. Stattdessen wurde dem sekundären Amin eine doppelte Rolle als Aktivator von Oxon<sup>®</sup> und als Phasentransferkatalysator zugeschrieben.<sup>[102,103]</sup> Die Aktivierung erfolgt dabei über Wasserstoffbrücken, welche die Elektrophilie des Oxidationsmittels erhöhen.

Der Grund für die bisher erreichte geringe Selektivität wurde den verschiedenen möglichen Ammonium-Salz-Komplexen zugeschrieben, die aus dem Amin-Katalysator **70** und dem Peroxomonosulfat-Anion gebildet werden können (s. Abb.

3-25, Struktur **B**). Diese besitzen verschiedene Reaktivität und auch Selektivität in der Epoxidierungsreaktion.<sup>[102]</sup> Der Mechanismus der Reaktion ist in Abb. 3-25 zusammengefasst.

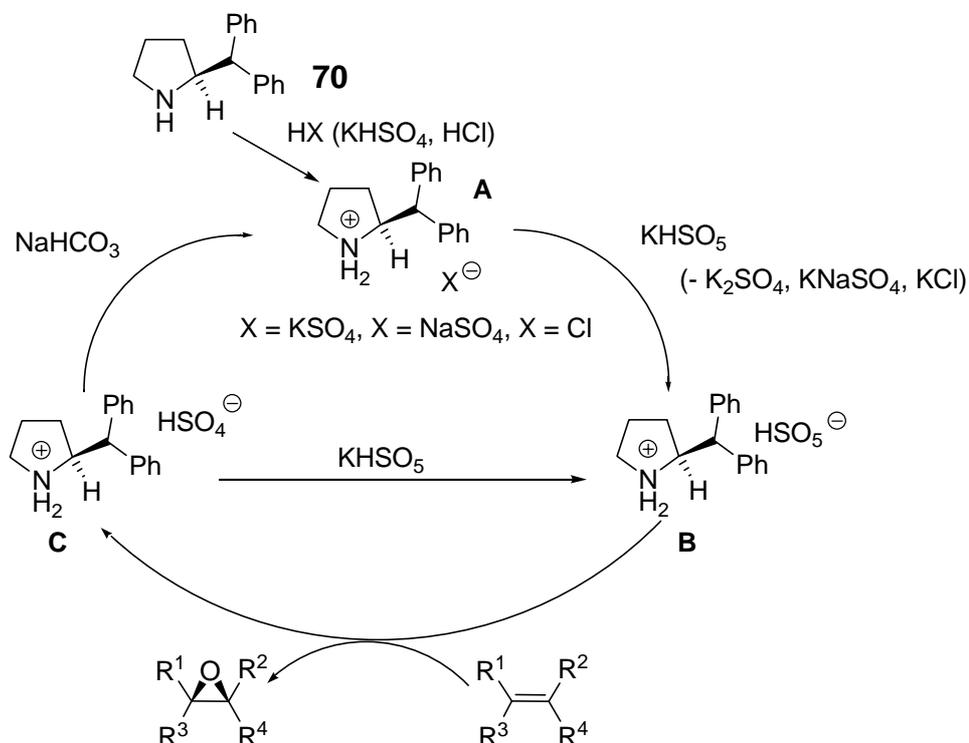


Abb. 3-25: Mechanismus der Amin-katalysierten Epoxidierung von Alkenen nach Aggarwal *et al.*<sup>[102]</sup>

Die Amin-Katalysatoren wurden als Hydrochloride eingesetzt, da so besser reproduzierbare Ergebnisse erreicht wurden. Durch eine leichte Veränderung des Reaktionsmediums konnten jedoch auch die freien Amine eingesetzt werden, welche *in situ* in die Ammoniumsalze überführt werden. Die erreichten Enantioselektivitäten waren jedoch auch hier geringer als im Falle der Keton-katalysierten Epoxidierungen. Mit dem chiralen Pyrrolidin-Katalysator **71** wurden maximal 61 % ee in der Epoxidierung von Phenylcyclohexen **68** erzielt (s. Abb. 3-26).<sup>[104]</sup>

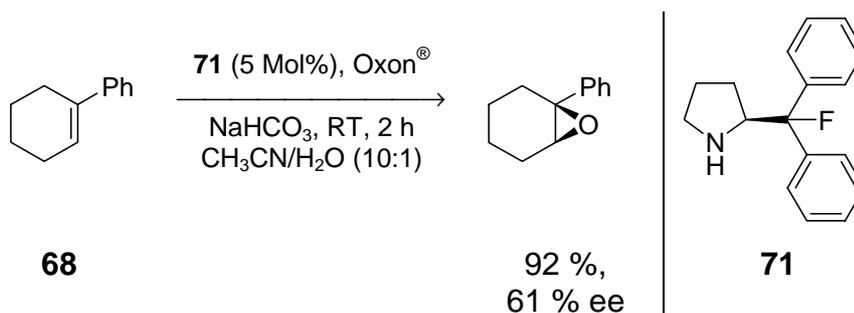


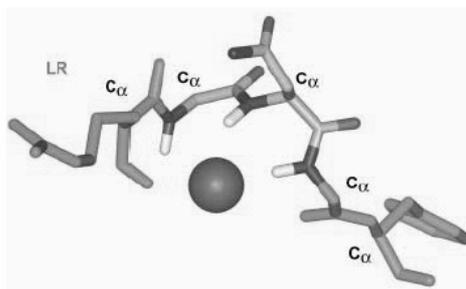
Abb. 3-26: Enantioselektive Epoxidierung von Phenylcyclohexen **68** mit dem chiralen Amin **71**.

## 4 Konzeption

### 4.1 Mechanistische Untersuchungen zur *Juliá-Colonna*-Reaktion

#### 4.1.1 „Nest“-Motive als neue Katalysatorstrukturen

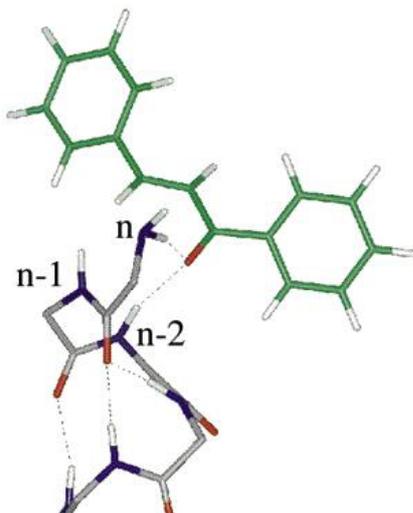
Wie in Abschnitt 3.3.3 dargelegt, steht eine vollständige Aufklärung des Mechanismus der *Juliá-Colonna*-Reaktion noch aus. Aus diesem Grunde war es Ziel der vorliegenden Arbeit, neue Erkenntnisse zum Ablauf der Reaktion zu gewinnen. Ein Ansatzpunkt waren die Arbeiten von *Milner-White et al.*, die durch Strukturanalyse einer Vielzahl von natürlichen und synthetischen Polypeptiden ein gemeinsames, oft wiederkehrendes Bindungsmotiv für negative oder teilweise negativ geladene Einheiten identifizierten.<sup>[105]</sup> Es besteht aus drei konsekutiven Aminofunktionen in der Hauptkette von Peptiden, welches sie als „*nest*“ bezeichneten. Dieses Motiv wird in natürlichen Proteinen vorwiegend von alternierenden Glycin- und (*L*)-Aminosäure-Einheiten bzw. in synthetischen Peptiden auch von alternierenden (*D*)- und (*L*)-Aminosäuren gebildet. „*Nests*“ sind in der Lage, negativ oder teilweise negativ geladene Einheiten („*eggs*“) zu binden (s. Abb. 4-1). Die biologische Funktion ist dabei die Stabilisierung der Sekundär- und Tertiärstrukturen von Peptiden durch Bindung der Amid-Carbonyl-Sauerstoffatome in der Hauptkette oder der Stabilisierung von negativ geladenen Übergangszuständen.



**Abb. 4-1:** Bindung einer negativ geladenen Einheit („*egg*“) durch drei konsekutive NH-Gruppen („*nest*“) nach *Milner-White et al.*<sup>[105]</sup>

Dieses Motiv ähnelt sehr stark dem Bindungsmodus, der im Mechanismus der *Juliá-Colonna*-Reaktion postuliert wurde. Hier wird durch den Angriff eines Hydroperoxy-

Anions auf das  $\beta$ -C-Atom des durch Wasserstoffbrücken gebundenen Enons („egg“) ein anionisches Intermediat (Hydroxyperenolat) erzeugt, welches durch drei terminale NH-Gruppen („nest“) stabilisiert wird. Die Bindung von *trans*-Chalkon **2** an den N-Terminus einer Helix ist in Abb. 4-2 gezeigt.



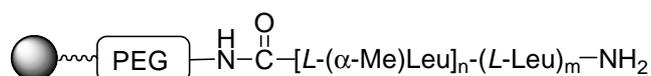
**Abb. 4-2:** Bindung von *trans*-Chalkon **2** („egg“) an den N-Terminus einer Peptid-Helix („nest“) in der *Juliá-Colonna*-Reaktion. (n, n-1, n-2 entsprechen den letzten drei, nicht in intrahelicale Wasserstoffbrücken involvierten NH-Funktionen).<sup>[76]</sup>

Dies macht deutlich, dass die Verwendung von Peptidsequenzen, die ein „nest“-Motiv ausbilden zu Katalysatoren mit erhöhter Effizienz und breiterer Anwendbarkeit führen könnte. In Zusammenarbeit mit *J. Milner-White* sollen daher Peptid-Trimere ausgewählt werden, die typischerweise „nest“-Motive ausbilden. Durch Aufbau dieser Peptide an fester Phase können ihre katalytischen Eigenschaften in der *Juliá-Colonna*-Reaktion untersucht werden. Dadurch sollte es möglich sein, neue, niedermolekulare Katalysatoren für die *Juliá-Colonna*-Reaktion zu entwickeln.

### 4.1.2 C<sup>α</sup>-methylierte Aminosäuren als Helix-stabilisierende Einheiten

Alle derzeitigen experimentellen und theoretischen Untersuchungen deuten darauf hin, dass die helicale Struktur des Polypeptid-Katalysators für die Aktivität, aber auch die Selektivität in der *Juliá-Colonna*-Reaktion verantwortlich ist. Die zunehmende katalytische Aktivität mit steigender Kettenlänge der Polypeptide wird mit dem höheren Anteil an helicalen Strukturen im Gleichgewicht der möglichen Konformeren

erklärt. C<sup>α</sup>-methylierte Aminosäuren sind dafür bekannt, dass sie helicale Strukturen in Polypeptidketten stabilisieren.<sup>[106]</sup> Anhand von NMR-spektroskopischen Untersuchungen an löslichen (α-Me)-Leucin-Oligomeren konnte gezeigt werden, dass bereits ab drei Aminosäureresten eine konformativ stabile 3<sub>10</sub>-Helix ausgebildet wird.<sup>[107]</sup> Durch den Einbau C<sup>α</sup>-methylierter Aminosäuren sollten daher Katalysatoren mit erhöhter Effizienz bei bereits sehr kurzen Peptidsequenzen resultieren. Als Zielverbindungen wurden daher Pentapeptide **4 a-d** mit unterschiedlichem Gehalt an (α-Me)-Leucin-Einheiten am C-Terminus ausgewählt (s. Abb. 4-3).

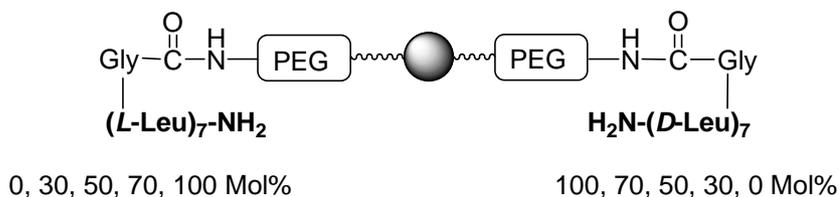


**Abb. 4-3:** Struktur der Pentapeptide **4 a-d** ( $m + n = 5$ ) mit unterschiedlichem Anteil an (α-Me)-Leucin-Einheiten (PEG = Polyethylenglycol-Linker).

Diese sollen in der *Juliá-Colonna*-Epoxidierung von *trans*-Chalkon **2** eingesetzt und mit den katalytischen Eigenschaften von (L)-Leucin-Homopeptiden verglichen werden.

#### 4.1.3 Untersuchung nichtlinearer Effekte

Die derzeit vorgeschlagenen Modelle zum Mechanismus der *Juliá-Colonna*-Reaktion basieren alle auf der Annahme, dass die einzelnen Peptidketten isoliert vorliegen und keine Aggregate bilden. Um diese Annahme zu überprüfen, sollen Mischungen von (D)- und (L)-Leucin-Ketten **5** auf festem Träger synthetisiert (s. Abb. 4-4) und in der Epoxidierung von *trans*-Chalkon eingesetzt werden.



**Abb. 4-4:** Statistische Mischungen von (D)- und (L)-Leucin-Ketten **5** auf fester Phase zur Überprüfung auf nichtlineare Effekte in der *Juliá-Colonna*-Reaktion (PEG = Polyethylenglycol-Linker).

Die An- bzw. Abwesenheit eines nichtlinearen Effektes, also die Korrelation zwischen dem Enantiomerenüberschuss des gebildeten Epoxids ( $ee_{\text{prod}}$ ) und dem Enantiomerenüberschuss des Katalysators ( $ee_{\text{kat}}$ ), soll die Annahme Monomerer als katalytisch aktiver Spezies in der *Juliá-Colonna*-Reaktion überprüfen.

## 4.2 Synthese neuer Prolin-Derivate

### 4.2.1 Grundsätzliche Überlegungen

Trotz der enormen Fortschritte, die im Bereich der Organokatalyse in den letzten Jahren erzielt wurden, konnten einige grundlegende Probleme noch nicht gelöst werden. Einer der Hauptnachteile ist die oft geringe Reaktivität der Organokatalysatoren. Typischerweise muss mit Katalysatorbeladungen von 10-30 Mol% gearbeitet werden, um akzeptable Reaktionsgeschwindigkeiten zu erzielen. Ziel dieser Arbeit ist es deshalb, neue Ansätze zur Erhöhung der Reaktivität und Selektivität von Prolin-basierenden Katalysatoren zu entwickeln.

Schon in den ersten Arbeiten über intermolekulare, Prolin-katalysierte Aldol-Reaktionen wurde gezeigt, dass der fünfgliedrige Pyrrolidin-Ring sowie eine acide Funktionalität in räumlicher Nähe zur sekundären Aminfunktion essentiell für die katalytische Aktivität sind.

Daher wurden vier verschiedene Ansatzpunkte ausgewählt, die zu Katalysatoren von höherer Selektivität und Effizienz führen sollten (s. Abb. 4-5). Einerseits sollte die Einführung eines Heteroatoms in Nachbarstellung zur Aminfunktion durch den  $\alpha$ -Effekt zu einer erhöhten Nukleophilie und damit erhöhter Reaktivität führen (**A**). Andererseits soll der Pyrrolidin-Ring durch ein starres, bicyklisches Rückgrat ersetzt werden (**B**). Dies kann zu Katalysatoren führen, die gegenüber Prolin eine erhöhte Selektivität zeigen.

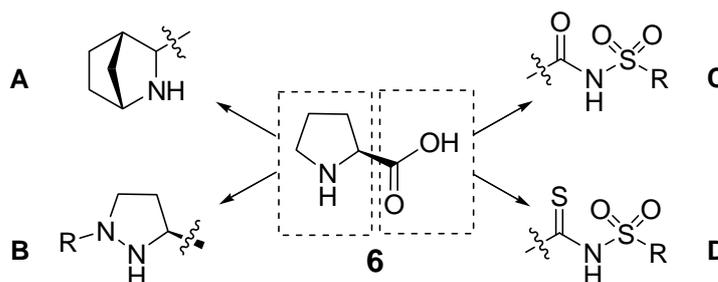
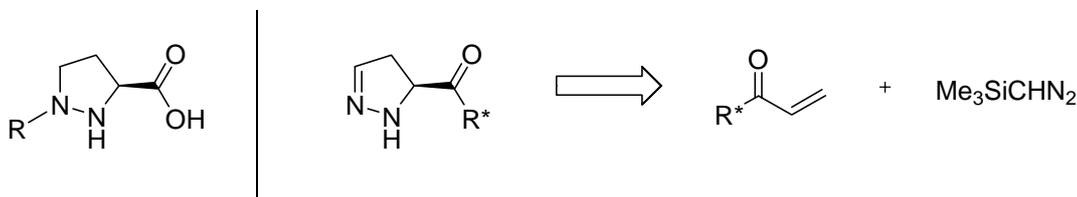


Abb. 4-5: Modifizierung der Prolin-Grundstruktur zur Erhöhung von Aktivität und Selektivität.

Die Carbonsäurefunktion soll darüber hinaus durch eine Acylsulfonamid-Einheit ausgetauscht werden. Dies führt zu modularen Katalysatoren, in denen die katalytischen Eigenschaften durch Wahl des Sulfonamid-Restes modifiziert werden können (C). Schließlich soll durch die Umwandlung in die Thioanaloga und der damit erhöhten Acidität die Reaktivität weiter erhöht werden (D). Im Folgenden wird auf alle Punkte ausführlicher eingegangen.

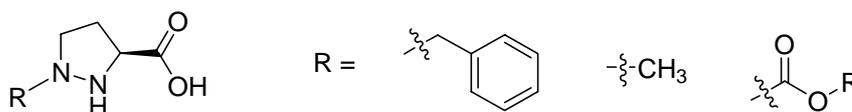
#### 4.2.2 Aza-Prolin-Derivate

Die Einführung von Heteroatomen mit freien Elektronenpaaren in  $\alpha$ -Stellung zu einer nukleophilen Funktionalität führt zu erhöhter Nukleophilie ( $\alpha$ -Effekt). Die formale Einführung eines Stickstoffatoms in Nachbarstellung zur sekundären Aminfunktion des Prolinmoleküls führt zur Substanzklasse der Aza-Proline (s. Abb. 4-6). Eine enantioselektive Synthese der Grundstruktur durch asymmetrische Cycloaddition von Trimethylsilyldiazomethan an chirale Enone und die Anwendung als Prolin-Mimetika in der medizinischen Chemie wurden bereits beschrieben.<sup>[108,109]</sup>



**Abb. 4-6:** Grundstruktur der Aza-Prolin-Derivate und enantioselektive Synthese durch asymmetrische 1,3-dipolare Cycloaddition ( $R^*$  = chirales Auxiliar).

Bis jetzt ist die Verwendung derartiger Verbindungen (oder der entsprechenden Sauerstoffanaloga) als Organokatalysatoren jedoch unbekannt. Neben der erhöhten Reaktivität aufgrund des  $\alpha$ -Effektes ist durch Variation des Substituenten am  $\alpha$ -Stickstoffatom eine Modifizierung durch Einführung von Substituenten mit unterschiedlichen sterischen und elektronischen Eigenschaften möglich (s. Abb. 4-7).

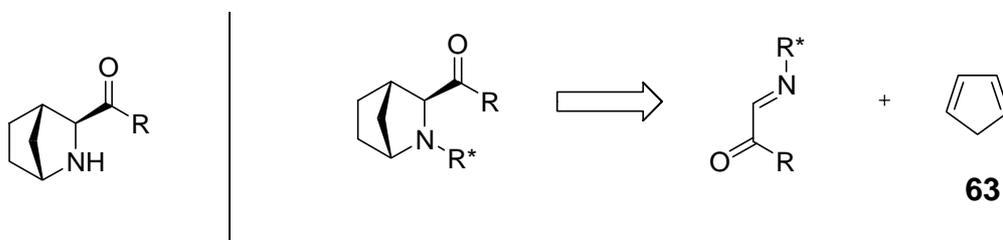


**Abb. 4-7:** Modifizierung der katalytischen Eigenschaften von Aza-Prolin-Derivaten durch Derivatisierung am  $\alpha$ -Stickstoffatom.

Das Konzept der Erhöhung der Reaktivität durch den  $\alpha$ -Effekt wurde erst kürzlich erfolgreich in der Iminiumkatalyse angewendet (s. Abschnitt 3.2.2). Als Zielstrukturen sollen die in Abb. 4-7 gezeigten  $\alpha$ -substituierten Aza-Prolin-Derivate synthetisiert und auf ihre Reaktivität im Vergleich zu Prolin getestet werden.

#### 4.2.3 Bicyklische Prolin-Analoga

Durch die Arbeiten von *Andersson et al.* sind ausgehend von günstigen, kommerziell erhältlichen Startmaterialien eine Reihe von bicyklischen Prolin-Derivaten in enantiomerenreiner Form zugänglich.<sup>[110]</sup> Schlüsselschritt ist die enantioselective Hetero-*Diels-Alder*-Reaktion von chiralen Iminen an Cyclopentadien **63** (s. Abb. 4-8).



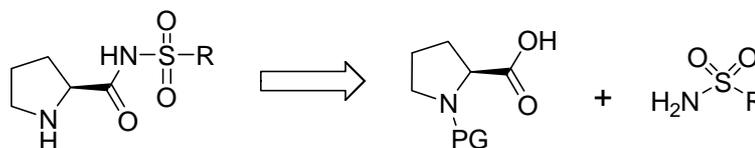
**Abb. 4-8:** Darstellung bicyklischer Prolin-Derivate durch Hetero-*Diels-Alder*-Reaktion ( $R^*$  = chirales Auxiliar).

Bis jetzt wurden Strukturen dieses Typs erfolgreich als Liganden in metall-katalysierten Reaktionen eingesetzt, z.B. in der Addition von Diethylzink an Aldehyde. Eine rein organokatalytische Verwendung ist bisher nicht bekannt, abgesehen von der enantioselectiven Isomerisierung von *meso*-Epoxiden zu Allylalkoholen mit Lithium-Amidbasen in Gegenwart von chiralen, bicyklischen Diaminen.<sup>[111]</sup>

Die Idee ist daher, das starre bicyklische Grundgerüst als Basis neuartiger Organokatalysatoren zu verwenden. Durch die reduzierte Flexibilität des Rückgrats wird eine erhöhte Selektivität angestrebt. Ebenfalls ist denkbar, dass Katalysatoren dieses Typs weniger zur Bildung von katalytisch inaktiven Oxazolidinonen aus Katalysator und Carbonylverbindung neigen. Die Bildung von Oxazolidinonen gilt als einer der Hauptgründe für die Notwendigkeit hoher Katalysatorbeladungen in Prolin-katalysierten Reaktionen.<sup>[112]</sup>

#### 4.2.4 Prolin-Acylsulfonamide

In der medizinischen Chemie werden oft funktionelle Gruppen gegen Isostere ersetzt, die ähnliche chemische Eigenschaften, aber einen anderen strukturellen Aufbau besitzen.<sup>[113]</sup> Acylsulfonamide werden häufig als Isostere für Carbonsäurefunktionen eingesetzt. Durch die elektronenziehende Sulfon-Gruppe wird das NH-Proton acide und die resultierenden  $pK_a$ -Werte sind mit denen von Carbonsäuren vergleichbar. Der Austausch der Carbonsäurefunktion gegen die Acylsulfonamid-Einheit erhöht außerdem die Modularität der Katalysatoren, da durch die Sulfonamid-Einheit Substituenten mit verschiedenen sterischen und elektronischen Eigenschaften eingeführt werden können. Darüber hinaus können Katalysatoren dieses Typs über die Sulfonamid-Einheit leicht an fester Phase immobilisiert werden. Acylsulfonamide lassen sich z.B. in Gegenwart von Peptidkupplungsreagenzien in einem Schritt durch Reaktion von *N*-geschütztem Prolin mit Sulfonamiden darstellen (s. Abb. 4-9).



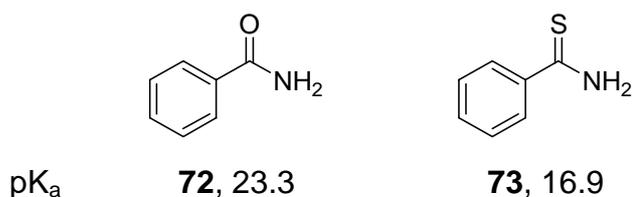
**Abb. 4-9:** Synthese von Prolin-Acylsulfonamiden aus Sulfonamiden und geschützten Prolin-Derivaten (PG = Schutzgruppe)

Die erhaltenen Katalysatoren sollten zunächst in der asymmetrischen Aldolreaktion eingesetzt und die Reaktionsbedingungen in Bezug auf Lösungsmittel, Katalysatorbeladung, Temperatur und Additive optimiert werden.

Eine anschließende Untersuchung des kinetischen Isotopeneffektes soll Aufschluss über den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Reaktion geben und als Ansatzpunkt zur Entwicklung neuer, effektiverer Katalysatoren dienen.

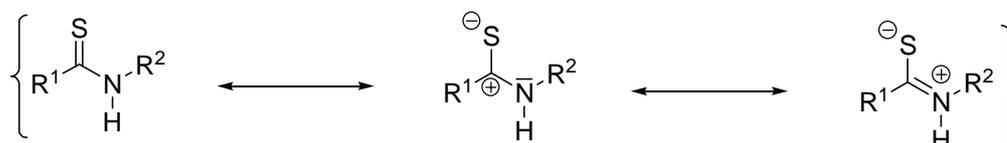
#### 4.2.5 Prolin-Thioamide

Werden Amide in die korrespondierenden Thioamide überführt, so sinkt deren  $pK_a$ -Wert beträchtlich (s. Abb. 4-10).



**Abb. 4-10:** Vergleich der Aciditäten von Amiden und Thioamiden am Beispiel von Benzamid **72** bzw. Thiobenzamid **73** (Werte in DMSO)<sup>[114,115]</sup>

Die erhöhte Acidität und H-Brücken-Donorfähigkeit der NH-Funktion in Thioamiden ist Folge einer effektiveren Resonanzstabilisierung der nach Deprotonierung am Stickstoff vorliegenden negativen Ladung. Betrachtet man die Resonanzstrukturen einer Thioamid-Funktion (s. Abb. 4-11), so lässt sich die erhöhte Acidität gegenüber Amiden durch die geringere Neigung des Schwefels zur Ausbildung einer Doppelbindung zum Carbeniumion (Abb. 4-11, mittlere Struktur), erklären. Die Stabilisierung des Carbeniumions durch das freie Elektronenpaar des Stickstoffs führt zu einem höheren Doppelbindungscharakter der C-N-Bindung und einer höheren Acidität der NH-Funktion in Thioamiden. Quantenchemische Berechnungen zeigten, dass die Thioamid-Gruppe ein guter Wasserstoffbrückendonator, aber ein schlechter Wasserstoffbrückenakzeptor ist.<sup>[116,117]</sup>



**Abb. 4-11:** Resonanzstrukturen einer Thioamid-Bindung.

Es ist zu erwarten, dass die Überführung der in Abschnitt 4.2.4 beschriebenen Acylsulfonamide in die korrespondierenden Thioamide zu Katalysatoren von erhöhter Acidität und damit einhergehender erhöhter Reaktivität führt. Das Konzept wurde kürzlich erfolgreich in der asymmetrischen Aldolreaktion von *Gryko et al.* an einfachen Prolin-Amiden gezeigt.<sup>[118]</sup> Während die Amide völlig inaktiv waren, konnte unter Verwendung der Thioamide eine Reihe von aromatischen Aldehyden mit Aceton als Donor in mittleren Ausbeuten und guten Selektivitäten umgesetzt werden.

Die Überführung von Amiden in Thioamiden wird üblicherweise mit *Lawessons* Reagenz oder ähnlichen Thionierungsreagenzien durchgeführt und liefert ausgehend vom Amid in einem Schritt das gewünschte Produkt (s. Abb. 4-12).

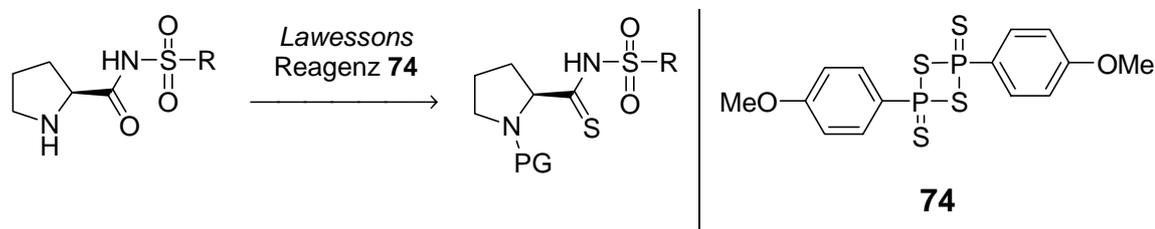


Abb. 4-12. Synthese von Thioamiden durch Umsetzung von Amiden mit *Lawessons* Reagenz **74**.

#### 4.2.6 Chirale Aminodiole

*Yang et al.* identifizierten Diethanolamin als effektiven Katalysator für die Amin-katalysierte Epoxidierung von Alkenen, jedoch wurden bis jetzt keine chiralen Katalysatoren mit diesem Strukturelement in der Katalyse eingesetzt.<sup>[100]</sup>

Ziel ist es daher, chirale Katalysatoren mit einer Diethanolamineinheit zu synthetisieren. Ausgewählt wurde das von kommerziell erhältlichem 4-Hydroxyprolin abgeleitete Diol **28** sowie das acyclische,  $C_2$ -symmetrische Aminodiol **29** (s. Abb. 4-13). Beide Zielstrukturen sind bekannt und die Synthese kann nach Literaturvorschrift erfolgen.<sup>[119,120]</sup>

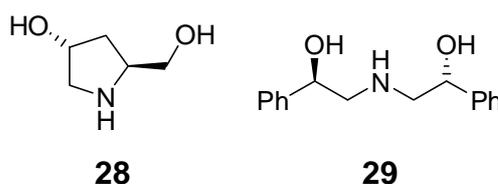
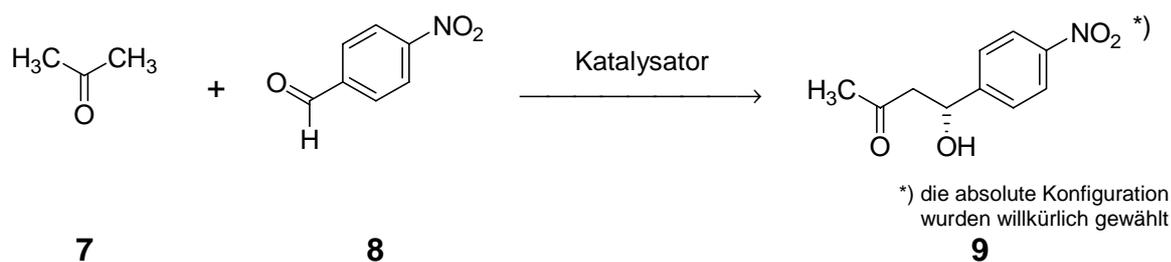


Abb. 4-13: Strukturen der chiralen Aminodiole **28** und **29**.

Nachfolgend sollen die Verbindungen auf ihre katalytischen Eigenschaften in der Epoxidierung von Alkenen untersucht werden. Sollten diese eine chirale Induktion in der Epoxidierung von Alkenen zeigen, könnte eine Optimierung durch Variation der Grundstruktur folgen.

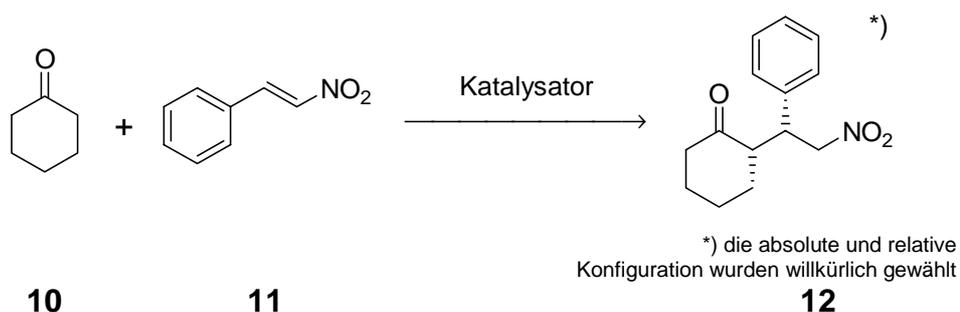
### 4.2.7 Katalyse

Alle Katalysatoren sollen in verschiedenen Reaktionen auf Aktivität und Selektivität getestet werden. Dabei sollen zunächst zwei verschiedene „Benchmark“-Reaktionen verwendet werden, um einen Vergleich mit bestehenden Katalysatorsystemen zu ermöglichen. Dazu zählt einerseits die Addition von Aceton **7** an 4-Nitrobenzaldehyd **8** als Beispiel für eine asymmetrische, direkte Aldolreaktion (s. Abb. 4-14).



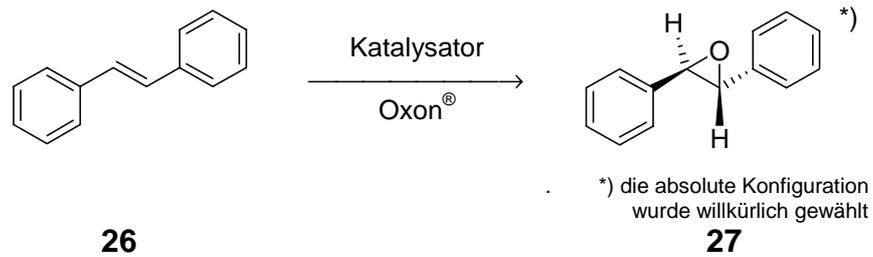
**Abb. 4-14:** Addition von Aceton **7** an 4-Nitrobenzaldehyd **8** als Modellreaktion für eine asymmetrische, direkte Aldolreaktion.

Weiterhin soll die asymmetrische Addition von Ketonen an Nitroolefine (*Michael*-Reaktion) untersucht werden. Als Modellreaktion dient die Addition von Cyclohexanon **10** an *trans*-Nitrostyrol **11** (Abb. 4-15).



**Abb. 4-15:** Addition von Cyclohexanon **10** an *trans*-Nitrostyrol **11** als Modellreaktion einer asymmetrischen *Michael*-Reaktion.

Als drittes soll die Amin-katalysierten Epoxidierung von Alkenen untersucht werden, da hier die Anzahl der bekannten aktiven Katalysatoren sehr begrenzt und die bisher erzielten Enantioselektivitäten mäßig bis gering sind. Als Modellreaktion dient die Epoxidierung von *trans*-Stilben **26** (s. Abb. 4-16).



**Abb. 4-16:** Epoxidierung von *trans*-Stilben **26** als Modellreaktion einer Amin-katalysierten Epoxidierungsreaktion.

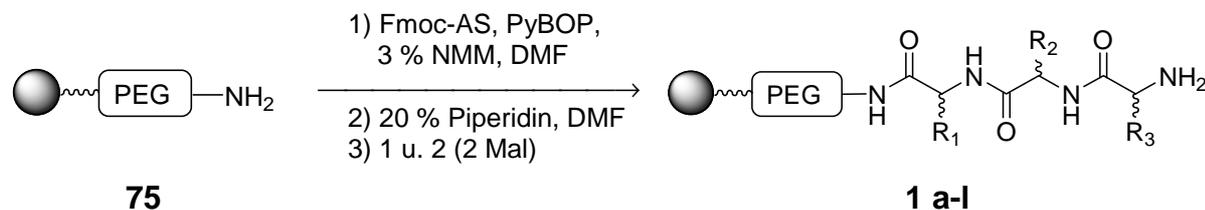
Bei erfolgreicher Anwendung sollen die Katalysatoren darüber hinaus in Reaktionen eingesetzt werden, für die es bis jetzt kein effektives Katalysatorsystem existiert.

## 5 Durchführung und Ergebnisse

### 5.1 Juliá-Colonna-Epoxidierung

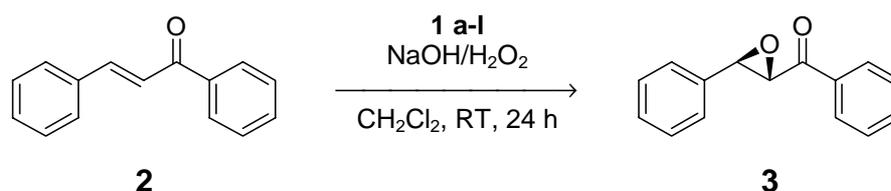
#### 5.1.1 „Nest“-Motive als neue Katalysatorstrukturen

In Zusammenarbeit mit *E. J. Milner-White* wurden 12 Peptid-Trimere ausgewählt, die bevorzugt „nest“-artige Strukturen ausbilden sollten. Dabei wurden vorwiegend alternierende Anordnungen aus (*D*)- und (*L*)-Alanin bzw. Leucin, aber auch Glycin als achirale Aminosäure verwendet. Diese wurden mittels Standard Fmoc/PyBOP-Protokoll auf TentaGel S-NH<sub>2</sub> aufgebaut (s. Abb. 5-1). Die Ausbeuten der jeweiligen Kupplungen wurden sowohl qualitativ mittels NF-31 Test<sup>[121]</sup> als auch quantitativ mittels UV-Absorption der Fmoc/Piperidin-Abspaltungslösungen bestimmt und lagen im Bereich von 90-100 %, bezüglich der Beladung des Harzes.



**Abb. 5-1:** Synthese von Peptid-Trimeren **1 a-l** auf fester Phase mittels Fmoc/PyBOP-Protokoll.

Alle 12 Sequenzen wurden in der *Juliá-Colonna*-Epoxidierung von *trans*-Chalkon **2** eingesetzt. Die Ergebnisse sind in Tab. 5-1 zusammengestellt.

Tab. 5-1: Ergebnisse der Katalyseversuche mit Peptid-Trimeren **1 a-l**.

Eintrag	Tripeptid		Umsatz [%]	ee <sup>[a]</sup> [%]
1	(L)-Leu/(D)-Leu/(L)-Leu	<b>1 a</b>	18	39
2	(L)-Ala/(D)-Ala/(L)-Ala	<b>1 b</b>	7	21
3	(D)-Leu/(L)-(L)eu/(D)-Leu	<b>1 c</b>	7	-28
4	(D)-Ala/(L)-Ala/(D)-Ala	<b>1 d</b>	11	-2
5	(L)-Leu/Gly/(L)-Leu	<b>1 e</b>	10	40
6	(L)-Ala/Gly/(L)-Ala	<b>1 f</b>	8	28
7	(D)-Leu/Gly/(D)-Leu	<b>1 g</b>	8	-66
8	(D)-Ala/Gly/(D)-Ala	<b>1 h</b>	8	-14
9	Gly/(D)-Leu/(L)-Leu	<b>1 i</b>	13	-12
10	Gly/(D)-Ala/(L)-Ala	<b>1 j</b>	20	-12
11	Gly/(L)-Leu/(D)-Leu	<b>1 k</b>	12	37
12	Gly/(L)-Ala/(D)-Ala	<b>1 l</b>	8	14
13	(L-Leu) <sub>3</sub>	<b>76</b>	10	80

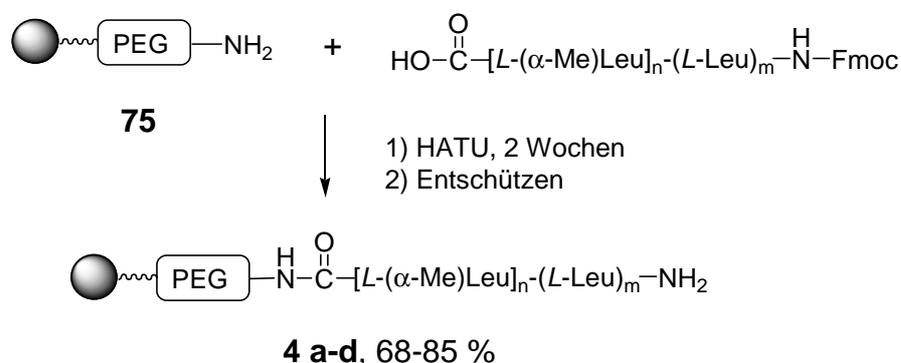
<sup>[a]</sup> Das negative Vorzeichen entspricht dem Enantiomer *ent*-**3**.

Es konnten keine verbesserten katalytischen Eigenschaften gegenüber dem (L)-Leucin-Trimer **76** (Eintrag 13) festgestellt werden. Die erzielten Enantiomerenüberschüsse waren durchweg niedriger, und auch die Ausbeuten überstiegen in keinem Fall 20 %.

### 5.1.2 C<sup>α</sup>-methylierte Aminosäuren als Helix-stabilisierende Einheiten

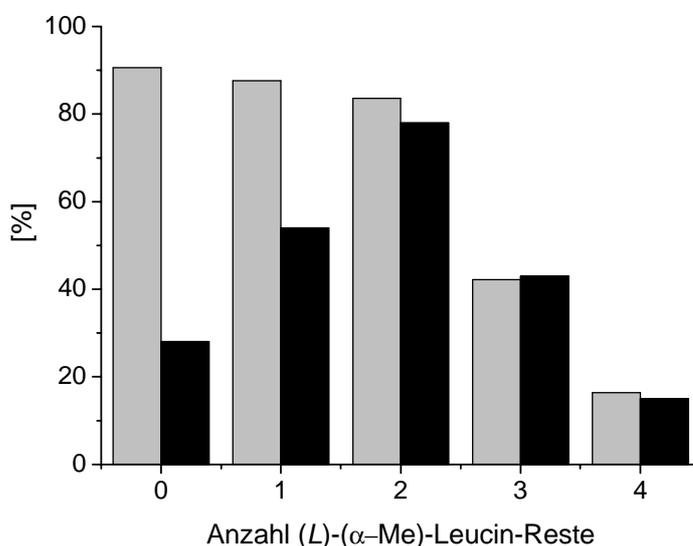
Um den Einfluss von C<sup>α</sup>-methylierten Aminosäuren auf die katalytischen Eigenschaften von Poly-(L)-Leucin-Ketten zu untersuchen, wurden von *M. Rainaldi* mittels konventioneller Flüssigphasen-Synthese Pentamere **4 a-d** mit der Zusammensetzung (L-Leu)<sub>n</sub>[L-(αMe)Leu]<sub>m</sub> (n, m = 1-4) synthetisiert. Die Einfügung der C<sup>α</sup>-methylierten Aminosäuren erfolgte dabei beginnend vom C-Terminus. Mittels HATU als Kupplungsreagenz wurden diese auf TentaGel S-NH<sub>2</sub> **75** immobilisiert (s.

Abb. 5-2). Die Kupplungsausbeuten wurden dabei mittels quantitativem *Kaiser-Test* bestimmt und lagen im Bereich von 68 - 85 %.<sup>[122]</sup>



**Abb. 5-2:** Anbindung von  $(L\text{-Leu})_n[L\text{-}(\alpha\text{Me})\text{Leu}]_m$  ( $m, n = 1\text{-}4$ )-Oligomeren **4 a-d** auf fester Phase.

Als Referenz wurde ein  $(L)$ -Leucin-Pentamer **77** mittels PyBOP/Fmoc-Protokoll (vgl. Abb. 5-1) direkt auf TentaGel S-NH<sub>2</sub> **75** in einer Gesamtausbeute von 86 % aufgebaut. Nach abschließender Fmoc-Abspaltung wurden alle Pentamere in der *Juliá-Colonna*-Epoxidierung von *trans*-Chalkon **2** eingesetzt. Die Ergebnisse sind in Abb. 5-3 zusammengestellt.

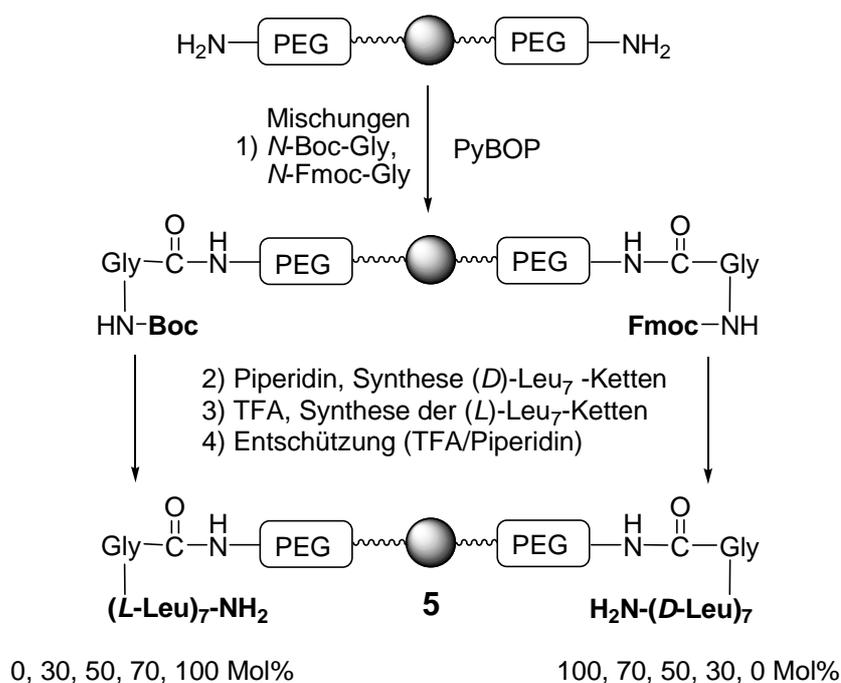


**Abb. 5-3:** Ergebnisse der Katalyseversuche mit  $(L)$ -Leucin-Pentameren **4 a-d** mit unterschiedlichem Anteil an  $(L)$ - $(\alpha\text{-Me})$ -Leucin-Resten (graue Balken: Enantiomerenüberschuss, schwarze Balken: Epoxid-Ausbeute nach 24 h). Die Ausbeuten sind standardisiert auf 100 % der theoretischen Beladung.

Es zeigte sich ein starker Einfluss der C<sup>α</sup>-methylierten Aminosäuren auf Umsatz und Enantioselektivität. Durch Austausch von ein oder zwei (*L*)-Leucin-Resten durch (*L*)-(α-Me)-Leucin wurde die katalytische Aktivität bei vergleichbarem Enantiomerenüberschuss gegenüber dem (*L*)-Leucin-Pentamer **77** stark erhöht (von 28 auf 55 bzw. 78 % Epoxid-Ausbeute nach 24 h). Die weitere Erhöhung des Anteils an (*L*)-(α-Me)-Leucin-Resten sanken sowohl Ausbeute als auch Enantiomerenüberschuss.

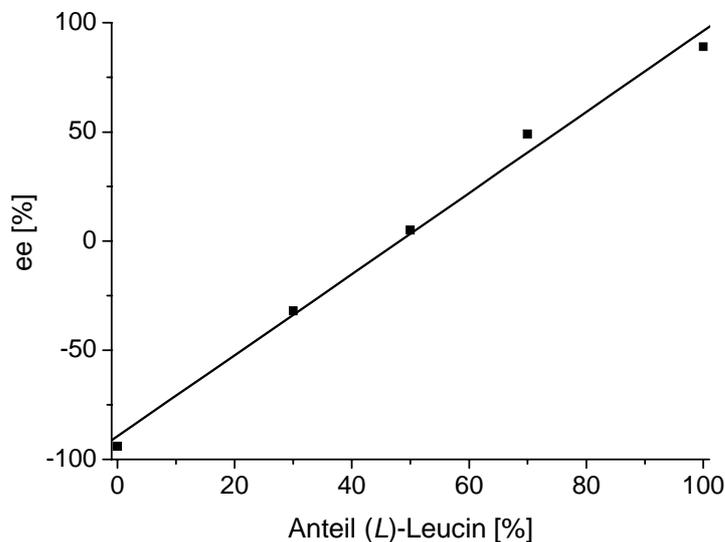
### 5.1.3 Untersuchungen nichtlinearer Effekte

Die für die Untersuchung nichtlinearer Effekte benötigten Mischungen von festphasengebundenen (*D*)- und (*L*)-Leucin-Ketten **5** wurden durch Verwendung orthogonaler Schutzgruppen auf TentaGel S-NH<sub>2</sub> **75** synthetisiert. Dabei wurde im ersten Schritt Mischungen von Fmoc- und Boc-Glycin (100:0, 30:70, 50:50, 70:30, 0:100) an die Festphase gebunden. Im zweiten Schritt wurde die Fmoc-Schutzgruppe entfernt und mittels Fmoc/PyBOP-Kupplung die (*L*)-Leucin-Ketten aufgebaut. Nach der letzten Kupplung wurde die Fmoc-Schutzgruppe nicht abgespalten, dafür wurden die Boc-Schutzgruppen entfernt und mit Boc-(*D*)-Leucin die (*D*)-Leucin-Ketten aufgebaut. Abschließend wurden die verbliebenen Fmoc-Schutzgruppen entfernt. Die Synthese ist in Abb. 5-4 dargestellt.



**Abb. 5-4:** Synthese statistischer Mischungen von (*D*)- und (*L*)-Leucin-Ketten **5** auf fester Phase.

Die festphasengebundenen Oligopeptide wurden anschließend in der Epoxidierung von *trans*-Chalkon **2** eingesetzt. Das Ergebnis ist in Abb. 5-5 zusammengefasst.



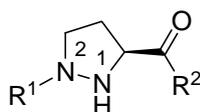
**Abb. 5-5:** Enantiomerenüberschuss von Chalkonepoxid **3** als Funktion des Anteils von (*L*)-Leucin-Ketten.

Es konnte somit gezeigt werden, dass in der *Juliá-Colonna*-Epoxidierung von *trans*-Chalkon **2** mittels festphasengebundener Peptide kein nichtlinearer Effekt auftritt.

## 5.2 Aza-Prolin-Derivate

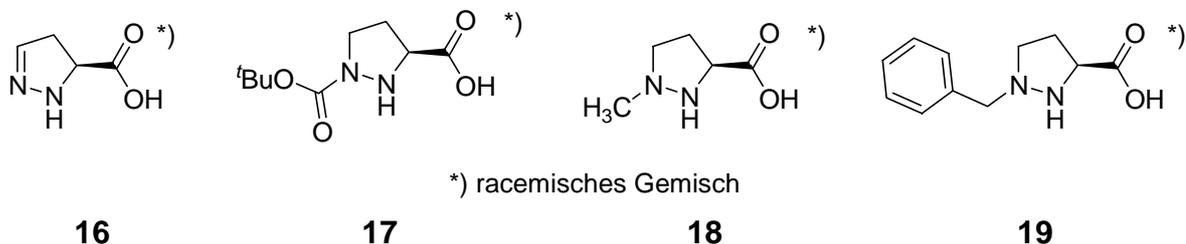
### 5.2.1 Synthese racemischer Aza-Prolin-Derivate

Die Grundstruktur der Aza-Prolin-Derivate ist in Abb. 5-6 gezeigt. Die Synthese orientierte sich dabei an den Vorschriften von *Carreira et al.*<sup>[108]</sup> Alle Verbindungen wurden zunächst in racemischer Form dargestellt, da diese wesentlich einfacher zugänglich sind.



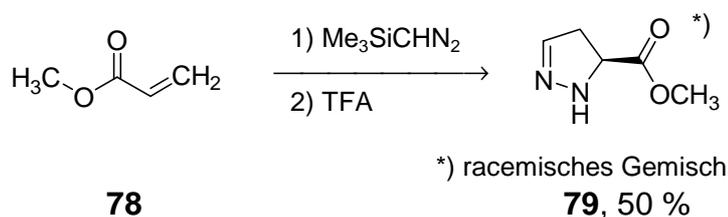
**Abb. 5-6:** Grundstruktur der Aza-Prolin-Derivate.

Als Zielverbindungen wurden ein unsubstituiertes und drei *N*-2-substituierte Derivate mit verschiedenen sterischen und elektronischen Eigenschaften ausgewählt (s. Abb. 5-9).



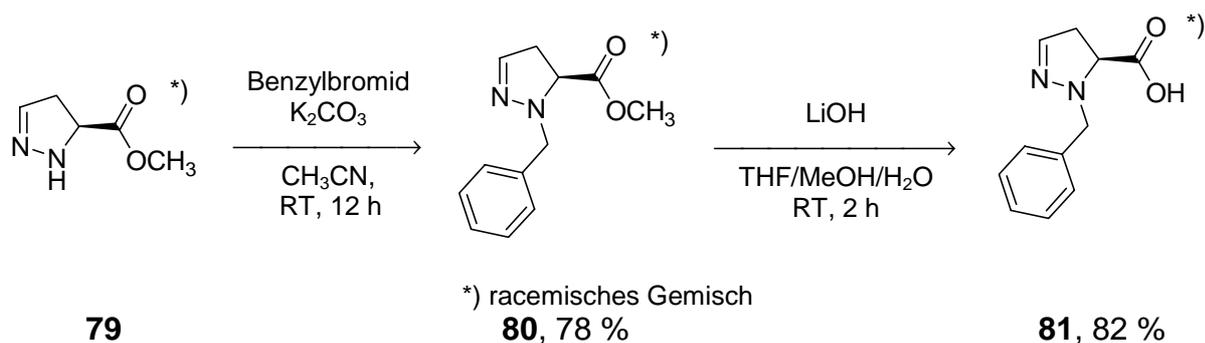
**Abb. 5-7:** Strukturen der racemischen Zielverbindungen.

Zur Synthese der unsubstituierten Aminosäure *rac*-**16** wurde ausgehend von Acrylsäuremethylester **78** eine Cycloaddition an Trimethylsilyldiazomethan durchgeführt. Das Cycloaddukt *rac*-**79** konnte in einer Ausbeute von 50 % erhalten werden (s. Abb. 5-8).



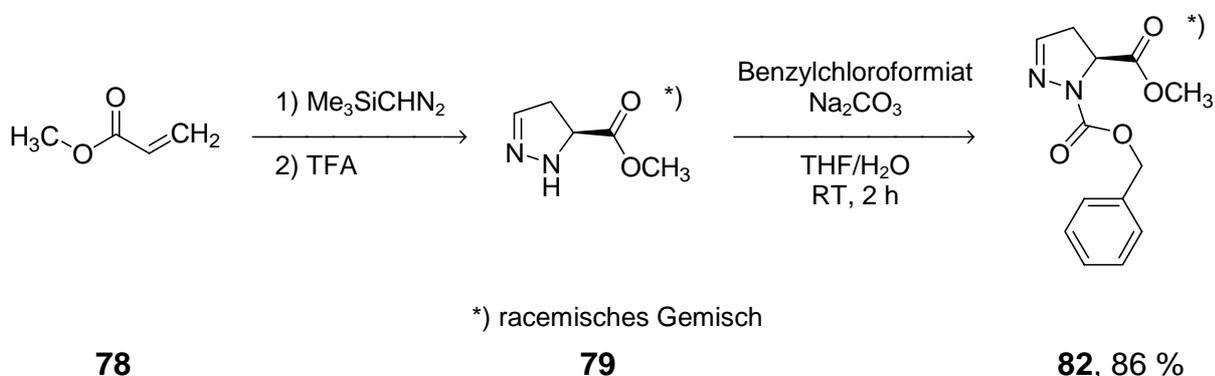
**Abb. 5-8:** 1,3-dipolare Cycloaddition von Trimethylsilyldiazomethan an Acrylsäuremethylester **78**.

Die Hydrolyse des Esters und anschließende Isolierung der Aminosäure *rac*-**16** erwies sich aufgrund deren hohen Polarität als schwierig. Es wurde daher ein Weg angestrebt, bei dem im letzten Schritt keine chromatographische Verfahren eingesetzt werden müssen. Dazu wurde das Stickstoffatom *N*-1 des Esters *rac*-**79** in einer Ausbeute von 78 % benzyliert. Die Gesamtausbeute des benzylierten Esters *rac*-**80** ließ sich auf 78 % steigern, wenn das Rohprodukt der Cycloaddition (s. Abb. 5-8) ohne weitere Aufreinigung umgesetzt wurde. Durch Hydrolyse des Esters *rac*-**80** wurde die Säure *rac*-**81** in einer Ausbeute von 82 % erhalten.



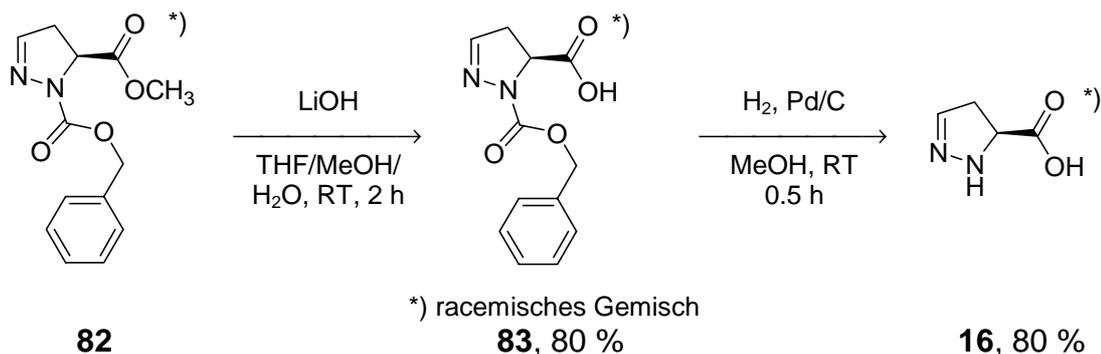
**Abb. 5-9:** Darstellung der Benzyl-geschützten Aminosäure *rac-81*.

Die anschließende hydrogenolytische Abspaltung der Benzyl-Schutzgruppe schlug fehl. Unter Verwendung von Palladium oder Pd(OH)<sub>2</sub> auf Aktivkohle und verschiedenen Wasserstoffdrücken wurde lediglich das Edukt reisoliert. Da sich die Benzyl-Schutzgruppe als ungeeignet erwies, wurde die Z-Schutzgruppe verwendet. Analog zur Darstellung des benzylierten Derivats *rac-80* wurde das Rohprodukt der Cycloaddition von Acrylsäuremethylester **78** an Trimethylsilyldiazomethan mit Benzylchloroformiat umgesetzt (s. Abb. 5-10). Das gewünschte Produkt *rac-82* konnte in einer Gesamtausbeute von 86 % erhalten werden.



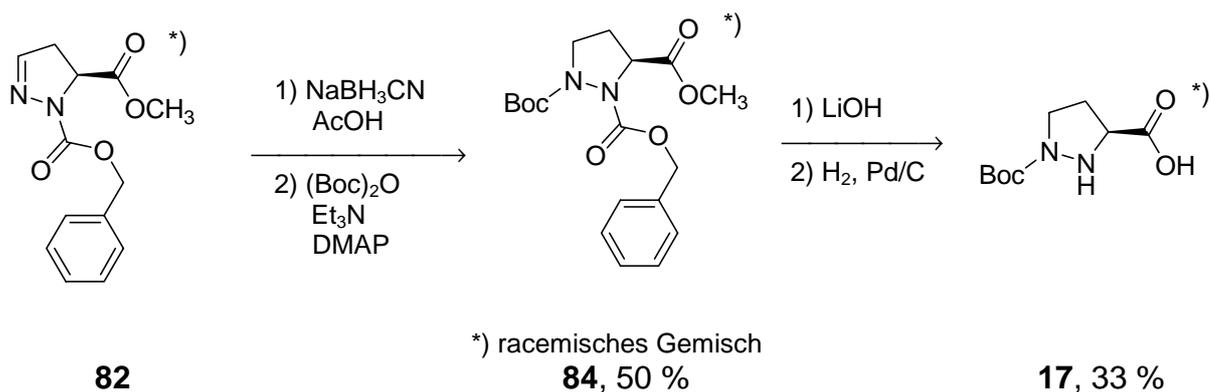
**Abb. 5-10:** Darstellung des Z-geschützten Pyrazolins *rac-82* über Cycloaddition und nachfolgender Umsetzung mit Benzylchloroformiat.

Der Z-geschützte Ester *rac-82* wurde anschließend hydrolysiert und die Säure *rac-83* in einer Ausbeute von 80 % isoliert. Hydrogenolytische Abspaltung der Schutzgruppe lieferte die Aminosäure *rac-16* in einer Ausbeute von 80 % (s. Abb. 5-11).



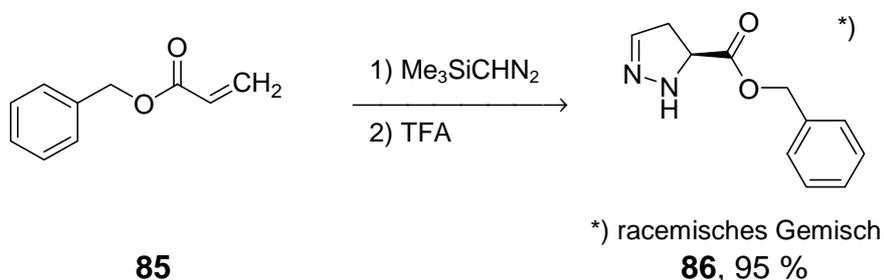
**Abb. 5-11:** Synthese der unsubstituierten Aminosäure **16** durch Esterhydrolyse und abschließender Hydrogenolyse.

Zur Synthese des Boc-funktionalisierten Derivats *rac*-**17** wurde anschließend die Doppelbindung des *Z*-geschützten Pyrazolins *rac*-**82** mit Natriumcyanoborhydrid in essigsaurer Lösung reduziert und das resultierende instabile Pyrazolidin direkt mit Di-*tert*-butyldicarbonat umgesetzt (s. Abb. 5-12). Eine Umsetzung des ungeschützten Esters *rac*-**79** führte in diesem Fall zu Produktgemischen. Das *Z*/Boc-derivatisierte Pyrazolin *rac*-**84** konnte in einer Ausbeute von 50 % isoliert werden. Die nachfolgende Hydrolyse (82 % Ausbeute) und die hydrogenolytische Abspaltung der *Z*-Schutzgruppe erfolgten analog der Synthese der unfunctionalisierten Aminosäure *rac*-**16**. Die gewünschte Aminosäure *rac*-**17** wurde jedoch nur in einer Ausbeute von 40 % (33 % über 2 Schritte) erhalten.



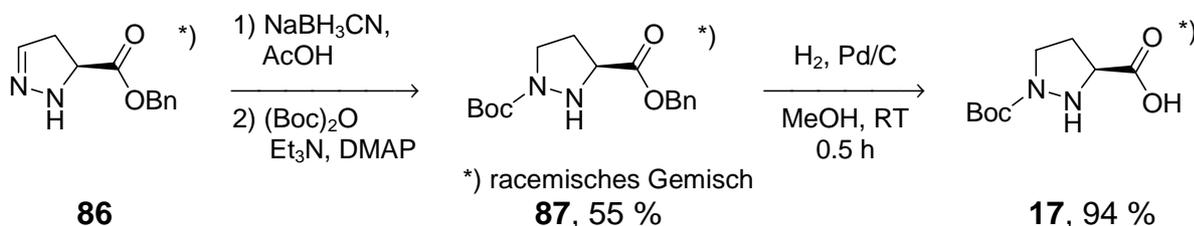
**Abb. 5-12:** Darstellung der Boc-funktionalisierten Aminosäure *rac*-**17** durch Carbamatbildung, nachfolgende Esterhydrolyse und abschließende Hydrogenolyse.

In einer alternativen Syntheseroute wurde Benzylacrylat **85** als Dipolarophil verwendet (s. Abb. 5-13). Die Cycloaddition mit Trimethylsilyldiazomethan lieferte das Pyrazolin *rac*-**86** mit einer Ausbeute von 95 %.



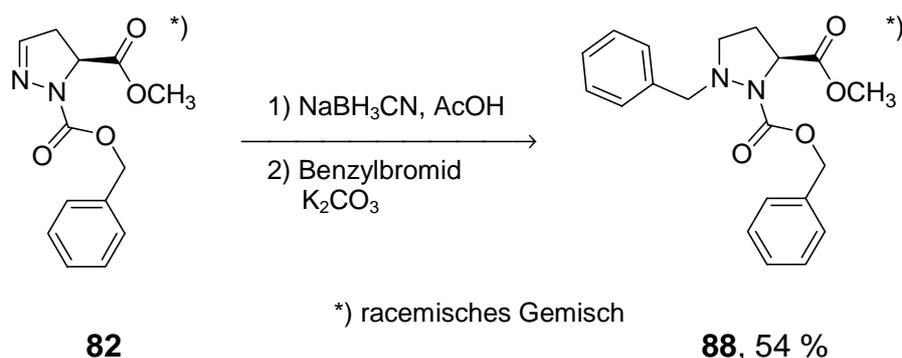
**Abb. 5-13:** 1,3-dipolare Cycloaddition von Trimethylsilyldiazomethan an Acrylsäurebenzylester *rac*-**85**.

Dieses konnte nach Reduktion der C-N-Doppelbindung ohne Schützung des Stickstoffatoms *N*-1 regioselektiv mit einer Ausbeute von 55 % in das Boc-substituierte Derivat *rac*-**87** überführt werden. Das Substitutionsmuster konnte durch zweidimensionale NMR-Spektroskopie bestätigt werden. Hydrogenolytische Spaltung des Benzylesters *rac*-**87** lieferte die gewünschte Boc-substituierte Aminosäure *rac*-**17** in einer Ausbeute von 94 % (s. Abb. 5-14).



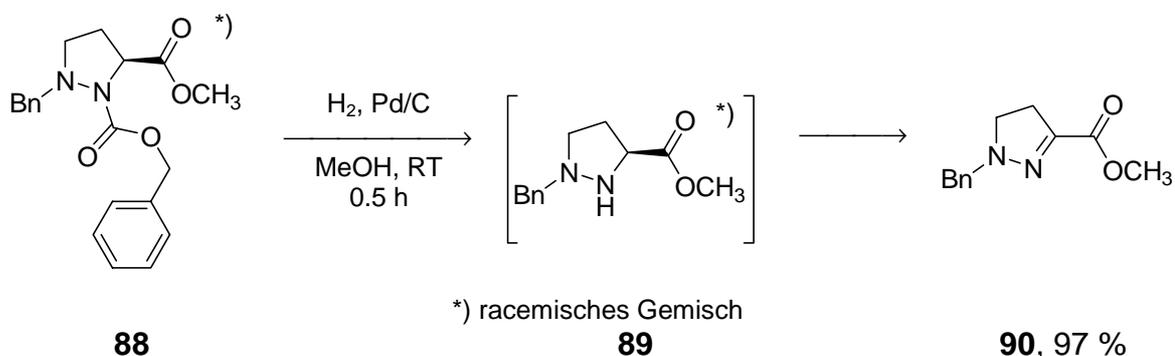
**Abb. 5-14:** Darstellung der Boc-substituierten Aminosäure *rac*-**17** durch regioselektive Carbamatbildung und abschließende Hydrogenolyse des Benzylesters *rac*-**87**.

Zur Synthese des Benzyl-derivatisierten Aza-Prolin-Derivats *rac*-**19** wurde zunächst ausgehend vom *Z*-geschützten Ester *rac*-**82** durch Reduktion der C-N-Doppelbindung und anschließende Umsetzung mit Benzylbromid der *Z*/Benzyl-substituierte Ester *rac*-**88** in einer Ausbeute von 54 % realisiert (s. Abb. 5-15).



**Abb. 5-15:** Darstellung des Z/Benzyl-derivatisierten Esters *rac*-**88**.

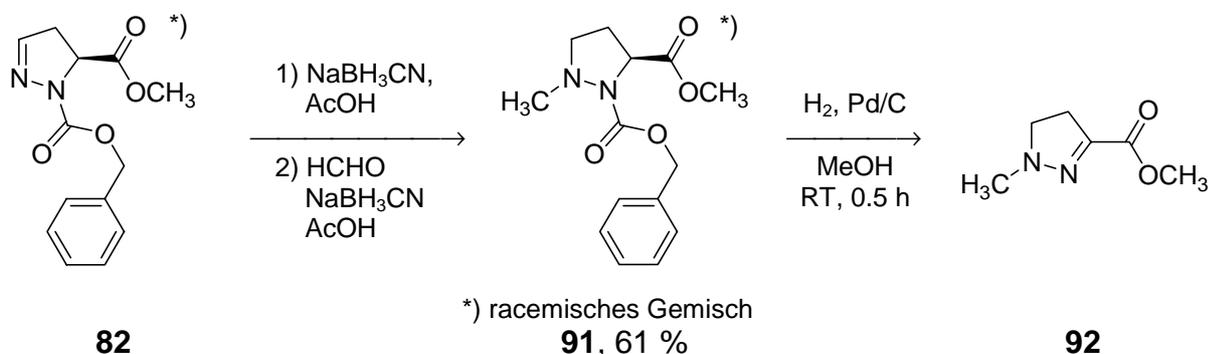
Daraufhin wurde getestet, ob sich die Z-Schutzgruppe selektiv ohne gleichzeitige Abspaltung des Benzylrestes hydrogenolytisch entfernen lässt. Der doppelt funktionalisierte Ester *rac*-**88** wurde bei Atmosphärendruck 30 min hydriert. Aus dem Rohprodukt ließ sich mittels GC-MS der gewünschte Benzyl-derivatisierte Ester *rac*-**89** nachweisen, dieser wandelte sich jedoch schnell und vollständig in ein anderes Produkt um. Nach säulenchromatographischer Isolierung konnte diesem eindeutig die Struktur des dehydrierten Produktes **90** zugeordnet werden (s. Abb. 5-16). Die Dehydrierung verlief dabei so schnell, dass der gewünschte Ester *rac*-**89** nicht in Reinform isoliert werden konnte.



**Abb. 5-16:** Hydrogenolytische Abspaltung der Z-Schutzgruppe und anschließende Dehydrierung zum Pyrazolin **90**.

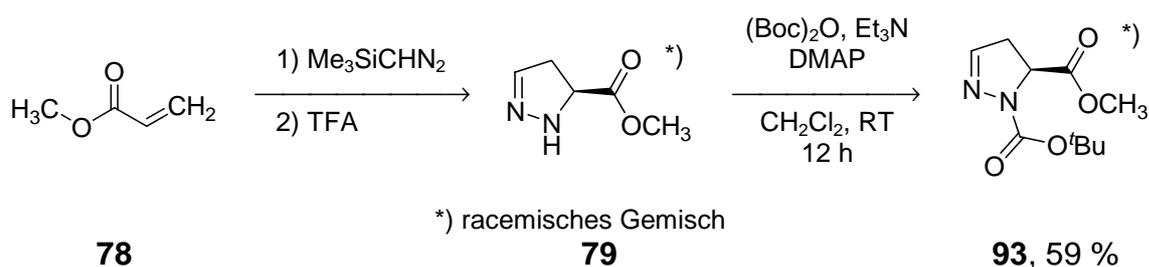
Zur Synthese des Methyl-substituierte Derivats *rac*-**18** wurde zunächst die C-N-Doppelbindung des Esters *rac*-**82** reduziert und anschließend durch reduktive Aminierung mit Formaldehyd der Methyl-substituierte Ester *rac*-**91** in einer Ausbeute von 61 % dargestellt (s. Abb. 5-17). Nach hydrogenolytischer Abspaltung der Z-

Schutzgruppe ließ sich auch hier mittels GC-MS die vollständige Umwandlung des primär gebildeten Pyrazolidins in das Pyrazolin **92** verfolgen. Die Umwandlung war in diesem Fall langsamer, eine Isolierung des gewünschten Produkts war aber ebenfalls nicht möglich.



**Abb. 5-17:** Synthese des Methyl-substituierten Esters *rac*-**91** und die nach Hydrogenolyse einsetzende Dehydrierung zum Pyrazolin **92**.

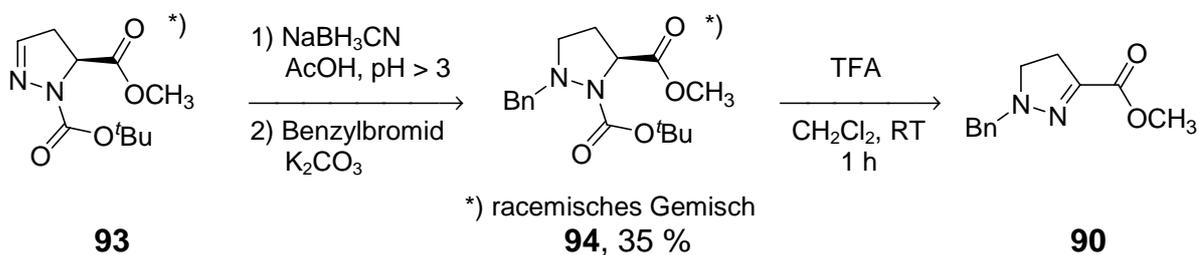
Weiterhin wurde die bislang verwendete Z- gegen die Boc-Schutzgruppe ausgetauscht, um den Einfluss der Abspaltungsbedingungen auf die Dehydrierung zu überprüfen. Ausgangspunkt war wiederum die Cycloaddition von Trimethylsilyldiazomethan an Acrylsäuremethylester **78**. Das Cycloadditionsprodukt wurde ohne Aufreinigung in den Boc-geschützten Ester *rac*-**93** in einer Ausbeute von 59 % (2 Schritte) überführt (s. Abb. 5-18).



**Abb. 5-18:** Synthese des Boc-geschützten Pyrazolins *rac*-**93**.

Anschließend wurde der Ester *rac*-**93** durch Reduktion der C-N-Doppelbindung und anschließender Benzylierung in das Benzyl/Boc-derivatisierte Pyrazolidin *rac*-**94** überführt. Um eine säurekatalysierte Abspaltung der Boc-Schutzgruppe zu vermeiden, wurde bei der Reduktion unter ständiger Kontrolle des pH-Wertes

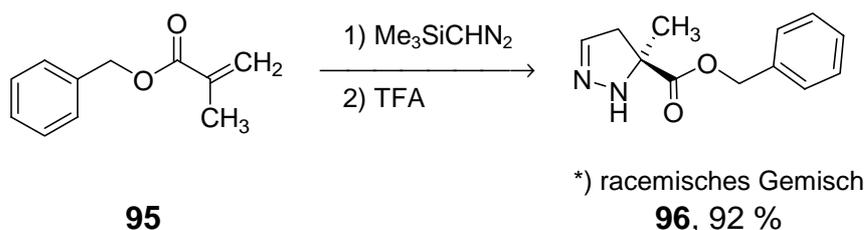
gearbeitet (s. Abb. 5-15). Das Produkt *rac*-**94** konnte in einer nicht optimierten Ausbeute von 35 % erhalten werden.



**Abb. 5-19:** Darstellung des Benzyl/Boc-substituierten Pyrazolidins *rac*-**94** und die nach Abspaltung einsetzende Dehydrierung zum Pyrazolin **90**.

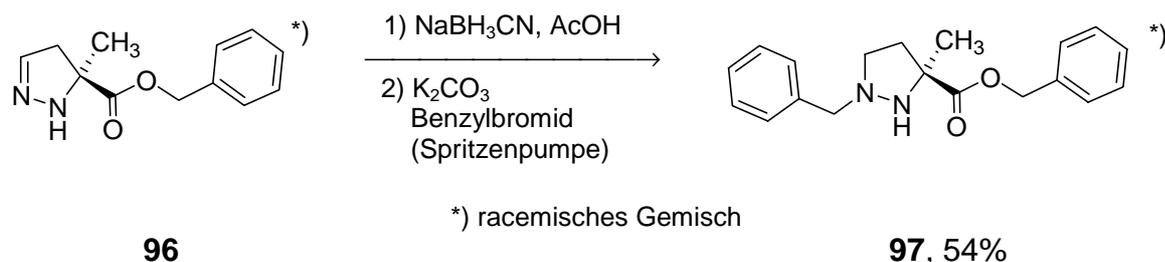
Nach säurekatalysierter Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit TFA ließ sich mittels GC-MS auch in diesem Fall die Bildung des Pyrazolins **90** als Hauptprodukt beobachten.

Da elektronenschiebende Reste an Stickstoff *N*-2 offensichtlich zur Dehydrierung der freien Aminoverbindung führten, wurden als neue Zielstruktur  $\alpha$ -methylierte Derivate ausgewählt, welche gegenüber Dehydrierung stabil sein sollten. Die Synthese dieser Verbindungen erfolgte im ersten Schritt völlig analog der bisher beschriebenen Derivate. Als Edukt für die Cycloaddition wurde Benzylmethacrylat **95** verwendet (s. Abb. 5-20). Das Cycloadditionsprodukt *rac*-**96** konnte in 92 % erhalten werden.



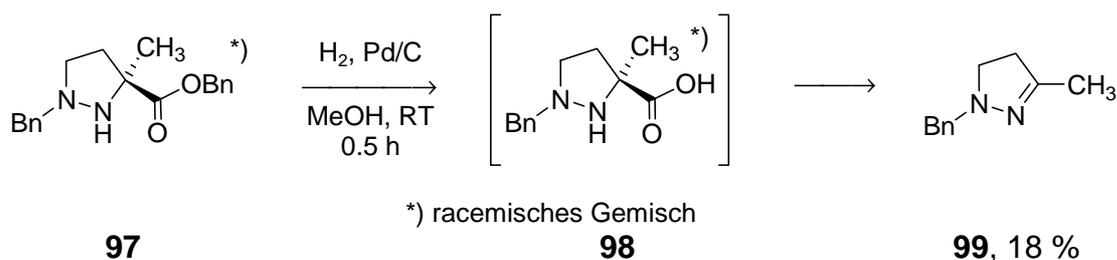
**Abb. 5-20:** Darstellung des  $\alpha$ -Methyl-substituierten Pyrazolins *rac*-**96** durch 1,3-dipolare Cycloaddition von Trimethylsilyldiazomethan an Benzylmethacrylat **95**.

Die Funktionalisierung des Stickstoffatoms *N*-2 konnte auch hier vereinfacht werden, weil sich zeigte, dass nach Reduktion und anschließender Umsetzung mit Benzylbromid unter kontrollierten Bedingungen (langsame Zugabe mittels Spritzenpumpe) regioselektiv nur an Stickstoff *N*-2 eine Reaktion stattfand (s. Abb. 5-21).



**Abb. 5-21:** Synthese des Benzyl-substituierten Esters *rac*-**97** durch Reduktion und nachfolgender regioselektiver Reaktion mit Benzylbromid.

Das Substitutionsmuster konnte mittels zweidimensionaler NMR-Spektroskopie bestätigt werden. Die nachfolgende hydrogenolytische Spaltung des Benzylesters **97** lieferte das gewünschte Produkt *rac*-**98**, welches sich jedoch innerhalb kurzer Zeit durch oxidative Decarboxylierung in das Pyrazolin **99** umwandelte (s. Abb. 5-22).



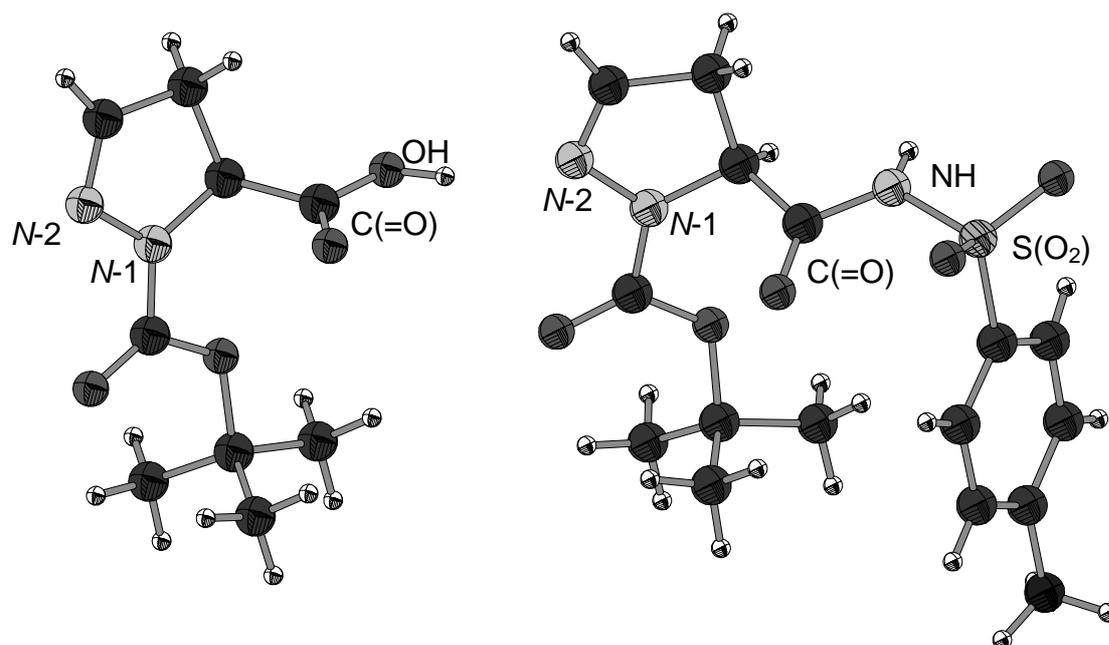
**Abb. 5-22:** Hydrogenolytische Benzylesterspaltung und anschließende oxidative Decarboxylierung zum Pyrazolin **99**.

Die Struktur des Pyrazolins **99** wurde durch Isolierung und Vergleich der NMR-Daten aus der Literatur sowie durch massenspektroskopische Untersuchungen bestätigt. Die Untersuchung der katalytischen Eigenschaften beschränkte sich demnach auf die unsubstituierte Aminosäure *rac*-**16** und die Boc-derivatisierte Aminosäure *rac*-**17**.

## 5.2.2 Synthese racemischer Aza-Prolin-Acylsulfonamide

Neben der in Abschnitt 5.2.1 beschriebenen Synthese der racemischen Carbonsäuren wurde auch die Synthese der korrespondierenden Acylsulfonamide begonnen. Ausgehend von der Benzyl-substituierten Säure *rac*-**81** wurde durch



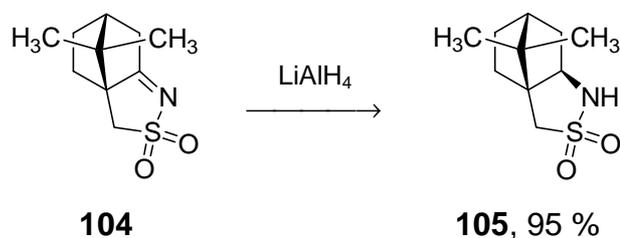


**Abb. 5-25.** Kristallstrukturen der Boc-geschützten Säure *rac*-**103** (links) und des Boc-geschützten Acylsulfonamids *rac*-**102** (rechts).

Aufgrund der Ergebnisse der Synthese der Carbonsäuren wurden weitere Umsetzungen des Acylsulfonamids *rac*-**102** nicht durchgeführt.

### 5.2.3 Synthese enantiomerenreiner Aza-Prolin-Derivate

Die Synthese der enantiomerenreinen Aza-Prolin-Derivate folgte der Methode nach *Carreira et al.*<sup>[108,123]</sup> Dazu wurde ausgehend von kommerziell erhältlichem enantiomerenreinen Camphersulfonylimin **104** das benötigte *Oppolzer*-Sultam<sup>[124]</sup> **105** in einer Ausbeute von 95 % dargestellt (s. Abb. 5-26).



**Abb. 5-26:** Darstellung des *Oppolzer*-Sultams **105**.

Das für die Cycloaddition benötigte chirale Enamid **106** wurde anschließend durch die Reaktion des Sultams **105** mit dem Säurechlorid **106** unter basischen Bedingungen in einer Ausbeute von 41 % erhalten (s. Abb. 5-27).

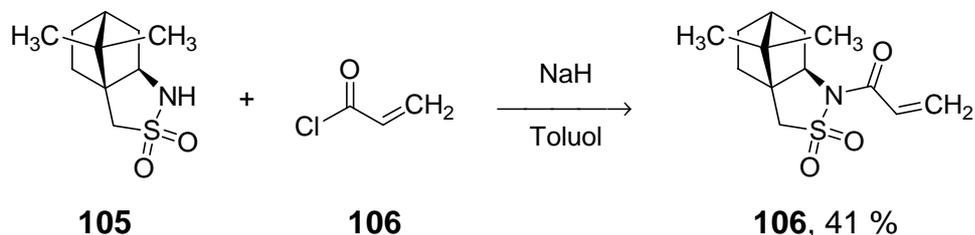


Abb. 5-27: Einstufige Darstellung des chiralen Enamids **106**.

Zur Verbesserung der Ausbeute wurden verschiedene Reaktionsbedingungen getestet. Als bestes Verfahren erwies sich die Methode nach *Kocienski et al.*<sup>[125]</sup> Dabei wurde das Sultam **105** erst in das Trimethyl(silyl)-Derivat **107** überführt (91 % Ausbeute) und anschließend ohne Aufreinigung in Anwesenheit von Kupfer(I)chlorid mit Acrylsäurechlorid **106** umgesetzt. Das gewünschte Produkt **106** konnte ohne säulenchromatographische Aufreinigung in einer Ausbeute von 87 % erhalten werden (s. Abb. 5-28).

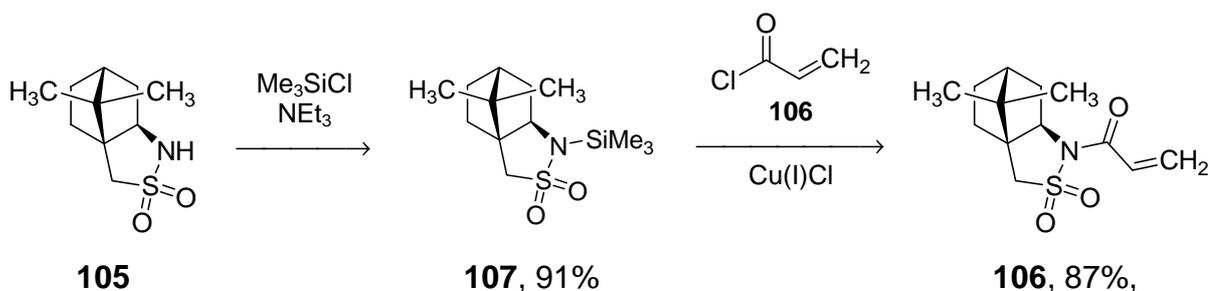
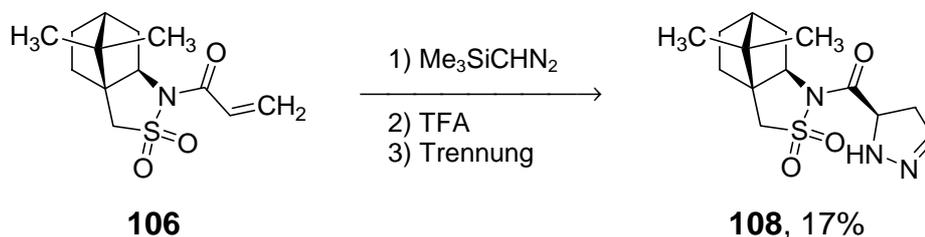


Abb. 5-28: Zweistufige Darstellung des chiralen Enamids **106**.

Das chirale Enamid **106** wurde anschließend in der Cycloaddition mit Trimethylsilyldiazomethan eingesetzt (s. Abb. 5-29). Unter den Literaturbedingungen wurde das Cycloaddukt in einem Diastereomerenverhältnis von nur 2:1 erhalten. Erst durch sehr langsame Zugabe von Trimethylsilyldiazomethan mittels Spritzenpumpe konnte das Diastereomerenverhältnis auf 9:1 verbessert werden. Die nachfolgende Trennung der Diastereomere erwies sich als schwierig. Das bevorzugt gebildete Diastereomer

**108** konnte auch nach Optimierung der Trennbedingungen in einer Ausbeute von maximal 17 % isoliert werden.

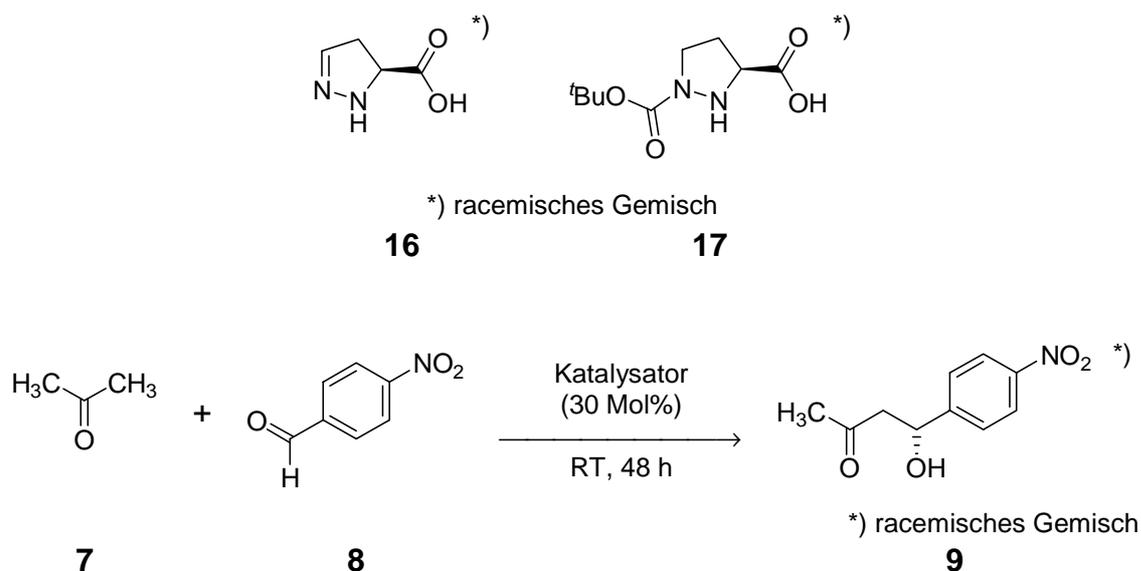


**Abb. 5-29:** Asymmetrische 1,3-dipolare Cycloaddition von Trimethylsilyldiazomethan an das chirale Enamid **106** und anschließende chromatographische Isolierung des Hauptdiastereomers **108**.

Aufgrund der Ergebnisse der Synthese der racemischen Derivate wurde die weitere Umsetzung der enantiomerenreinen Verbindungen nicht durchgeführt.

#### 5.2.4 Katalyse I: Asymmetrische Aldol-Reaktion

Die beiden Aza-Prolin-Derivate *rac*-**16** und *rac*-**17** wurden in der asymmetrischen Addition von Aceton **7** an 4-Nitrobenzaldehyd **8** unter Standardbedingungen getestet.



**Abb. 5-30:** Direkte asymmetrische Aldol-Reaktion unter Verwendung racemischer Aza-Prolin-Derivate.

Da es sich bei der Boc-substituierten Aminosäure *rac-17* um eine stark hygroskopische Substanz handelt, wurden die Experimente in einer Glovebox durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tab. 5-2 zusammengefasst.

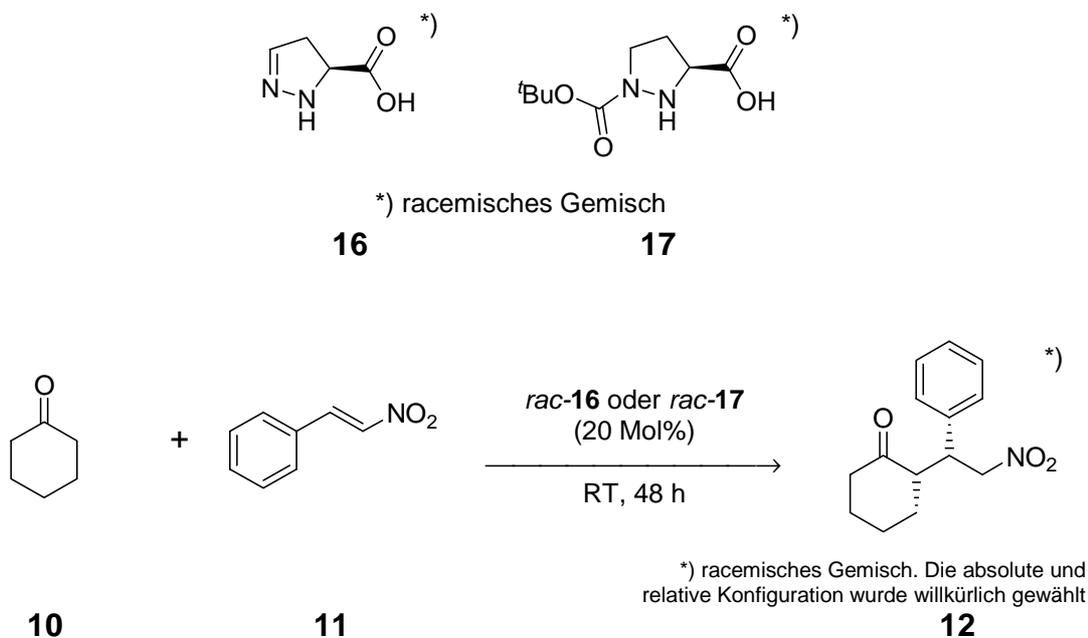
**Tab. 5-2:** Ergebnisse der asymmetrischen Aldol-Reaktion mit Aza-Prolin-Derivaten.

Eintrag	Lösungsmittel	Ausbeute [%] Aldol-Produkt <b>9</b> , Katalysator	
		<i>rac-16</i>	<i>rac-17</i>
1	DMSO	-	< 5
2	THF	-	< 5
3	CHCl <sub>3</sub>	-	15

Es konnte keine oder geringe katalytische Aktivität beobachtet werden.

### 5.2.5 Katalyse II: Asymmetrische *Michael*-Additionen an Nitroolefine

Die racemischen Aza-Prolin-Derivate *rac-16* und *rac-17* wurden in der asymmetrischen *Michael*-Addition von Cyclohexanon **10** an *trans*-Nitrostyrol **11** eingesetzt (s. Abb. 5-31).



**Abb. 5-31:** Asymmetrische *Michael*-Addition von Cyclohexanon **10** an *trans*-Nitrostyrol **11** unter Verwendung der racemischen Aza-Prolin-Derivate *rac-16* und *rac-17*.

Auch hier wurden die Experimente in einer Glovebox durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tab. 5-3 zusammengefasst

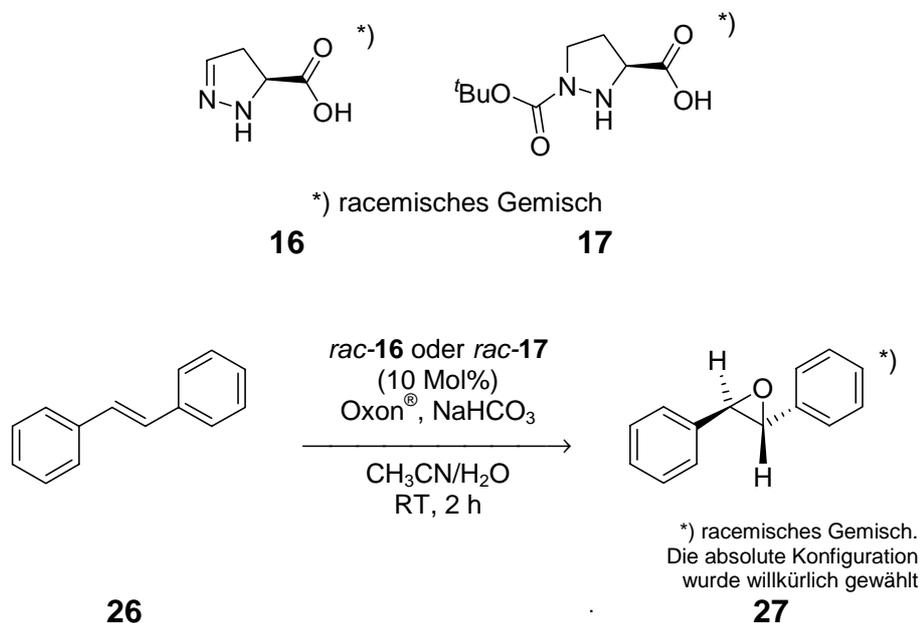
**Tab. 5-3:** Ergebnisse der *Michael*-Addition von Cyclohexanon **10** an *trans*-Nitrostyrol **11**.

Eintrag	Lösungsmittel	Ausbeute [%] Produkt <b>12</b> , Katalysator	
		<i>rac</i> - <b>16</b>	<i>rac</i> - <b>17</b>
1	DMSO	-	< 2
2	Methanol	-	< 2
3	CHCl <sub>3</sub>	-	< 2

Es konnte keine katalytische Aktivität beobachtet werden.

### 5.2.6 Katalyse III: Amin-katalysierte Epoxidierung von Alkenen

Die Aza-Prolin-Derivate *rac*-**16** und *rac*-**17** wurden unter Standard-Bedingungen in der Epoxidierung von *trans*-Stilben **26** eingesetzt.



**Abb. 5-32:** Epoxidierung von *trans*-Stilben **26** unter Verwendung der racemischen Aza-Prolin-Derivate *rac*-**16** und *rac*-**17**.

Die Ergebnisse der Epoxidierungsversuche sind in Tab. 5-4 zusammengefasst

Tab. 5-4: Ergebnisse der Epoxidierung von *trans*-Stilben **26**.

Eintrag	Katalysator	Ausbeute [%]
1	<i>rac</i> - <b>16</b>	< 2
2	<i>rac</i> - <b>17</b>	< 2
3	-	< 2

Beide Aza-Prolin-Derivate *rac*-**16** und *rac*-**17** zeigten keinerlei katalytische Aktivität.

### 5.3 Bicyklische Prolin-Derivate

#### 5.3.1 Synthese

Die in dieser Arbeit verwendete Syntheseroute basierte in großen Teilen auf den Arbeiten von *Andersson et al.*<sup>[110,126]</sup> und *Börner et al.*<sup>[127]</sup> Als Zielverbindungen wurden die bicyklische Aminosäure **13**, das davon abgeleitete Acylsulfonamid **14** und das bicyklische Diamin **15** ausgewählt. Die Strukturen sind in Abb. 5-33 gezeigt.

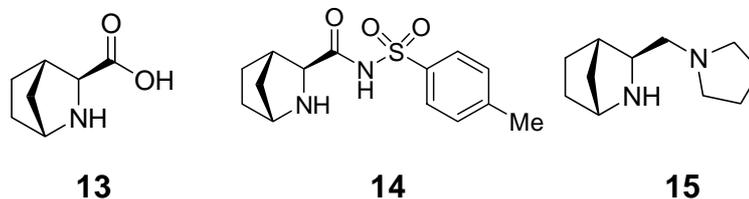


Abb. 5-33: Strukturen der bicyklischen Zielverbindungen.

Zur Synthese der Aminosäure **13** wurde zunächst das chirale Imin **109** durch Kondensation von Glyoxylat **110** und (*R*)-Phenylethylamin (*R*)-**111** in einer Ausbeute von 56 % dargestellt (s. Abb. 5-34).

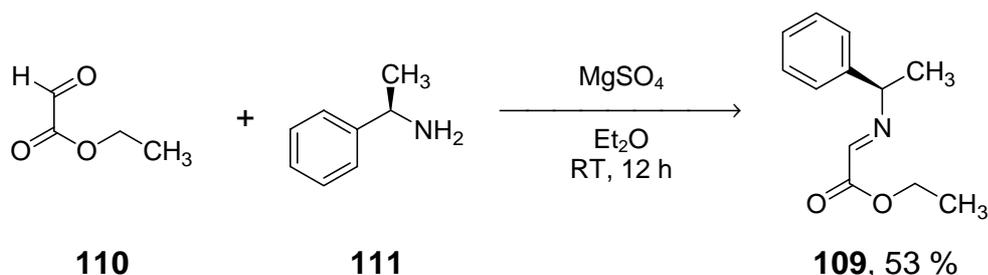
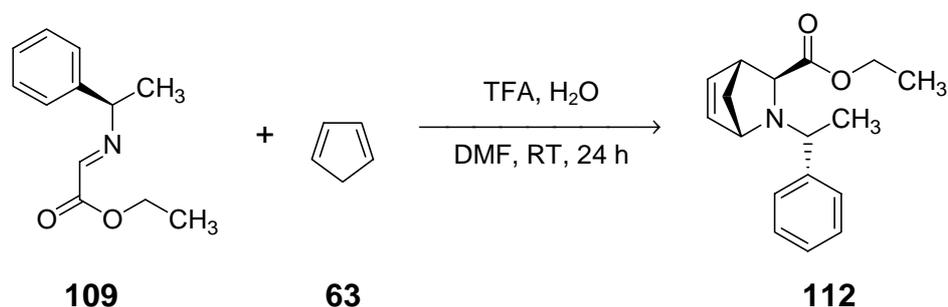


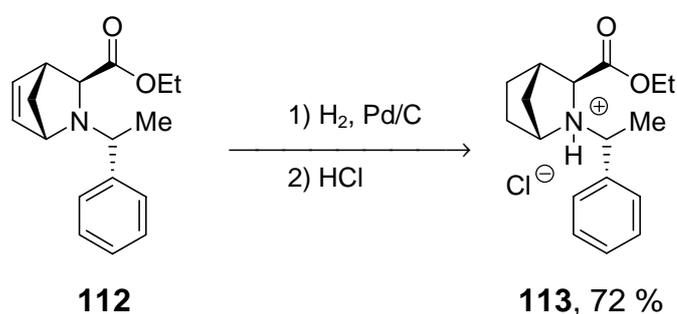
Abb. 5-34: Darstellung des chiralen Imins **109** durch Kondensation von Glyoxylat **110** und (*R*)-Phenylethylamin (*R*)-**111**.

Das Imin wurde anschließend in einer diastereoselektiven Hetero-*Diels-Alder*-Reaktion mit Cyclopentadien **63** eingesetzt (s. Abb. 5-35).



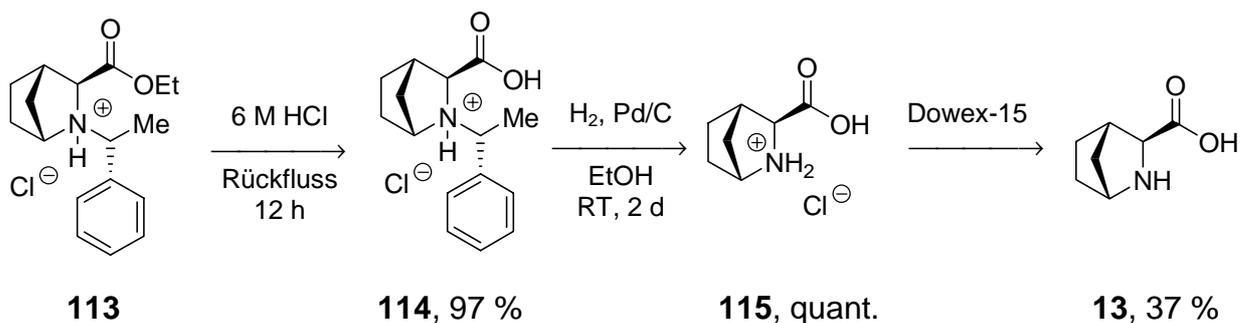
**Abb. 5-35:** *Exo*-selektive Hetero-*Diels-Alder*-Reaktion mit dem chiralen Dienophil **109**.

Das Rohprodukt der *Diels-Alder*-Reaktion **112** wurde anschließend ohne weitere Aufreinigung hydriert und das Hauptdiastereomer **113** als Hydrochlorid ausgefällt (s. Abb. 5-36). Eine aufwändige säulenchromatographische Trennung der Diastereomeren war daher nicht nötig



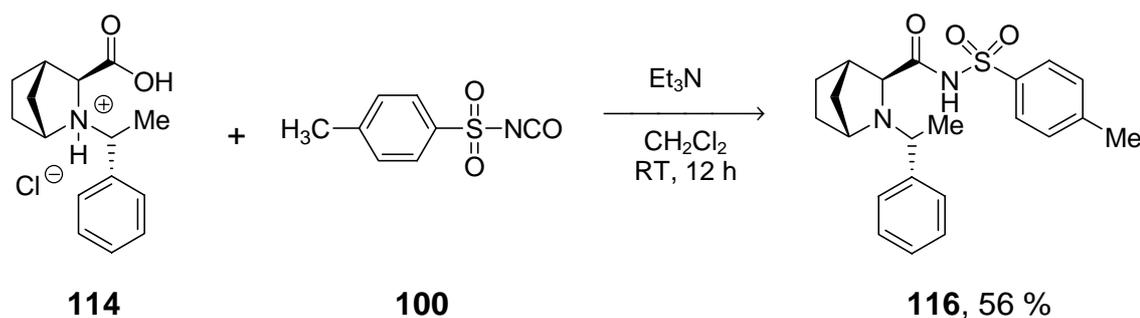
**Abb. 5-36:** Hydrierung des Rohprodukts **112** und nachfolgende Isolierung des diastereomerenreinen Produkts **113** durch Ausfällen als Hydrochlorid.

Die säurekatalysierte Hydrolyse des Esters **113** liefert die Carbonsäure **114** als Hydrochlorid in einer Ausbeute von 97 %. Ausgehend hiervon konnte in Anlehnung an Literaturvorschriften die Aminosäure **13** synthetisiert werden.<sup>[127]</sup> Durch hydrogenolytische Abspaltung des Phenylethylrestes wurde das Hydrochlorid **115** in quantitativer Ausbeute erhalten. Die Freisetzung der freien Aminosäure wurde durch Verwendung eines Kationentauschers in einer Ausbeute von 37 % erreicht (s. Abb. 5-37).



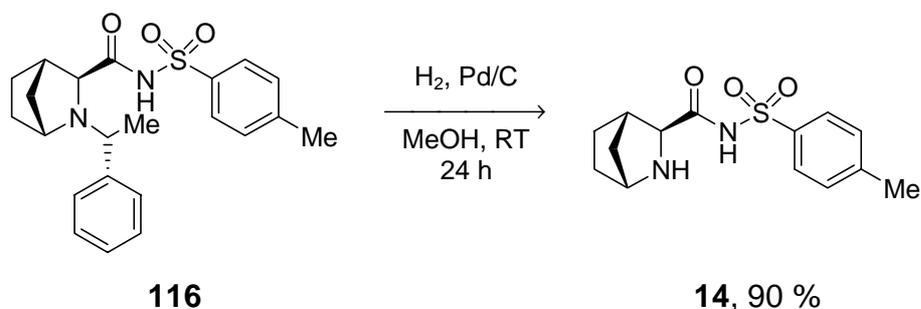
**Abb. 5-37:** Darstellung der bicyclischen Aminosäure **13** durch Esterhydrolyse, Hydrogenolyse und abschließendem Kationenaustausch.

Ausgehend von der geschützten Säure **114** konnte durch Umsetzung mit Toluolsulfonylisothiocyanat **100** das Acylsulfonamid **116** in einer Ausbeute von 56 % erhalten werden (s. Abb. 5-38).



**Abb. 5-38:** Darstellung des geschützten Acylsulfonamids **116** durch Umsetzung der Säure **114** mit *p*-Toluolsulfonylisothiocyanat **100**.

Die abschließende hydrogenolytische Abspaltung des Phenylethylamin-Restes lieferte das Acylsulfonamid **14** in einer Ausbeute von 90 % (s. Abb. 5-39).



**Abb. 5-39:** Synthese des Acylsulfonamids **14** durch hydrogenolytische Abspaltung des Phenylethyl-Restes.

Es konnten zur Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle erhalten werden. Die Struktur ist in Abb. 5-40 gezeigt.

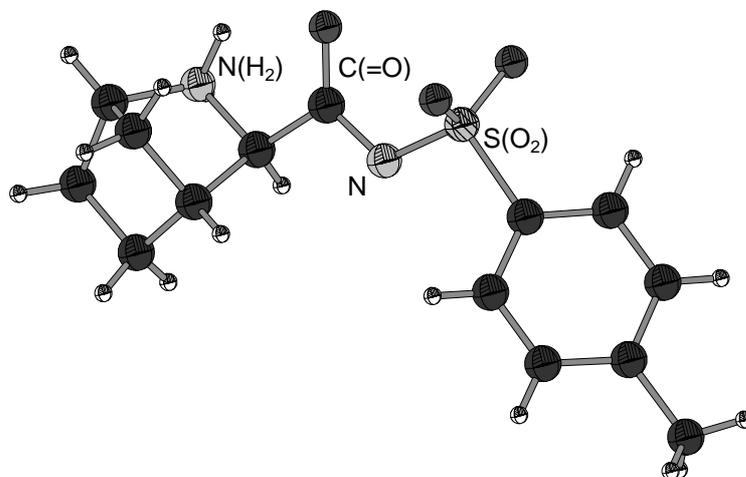


Abb. 5-40: Kristallstruktur des Acylsulfonamids **14**.

Weiterhin wurde nach Literaturvorschriften das bicyclische Diamin **15** (s. Abb. 5-33, S. 67) synthetisiert.<sup>[126]</sup> Zur Synthese des benötigten Dienophils **117** wurde zuerst Pyrrolidin **118** mit (*R,R*)-Diethyltartrat (*R,R*)-**119** umgesetzt und das Diamid **120** in einer Ausbeute von 63 % erhalten.

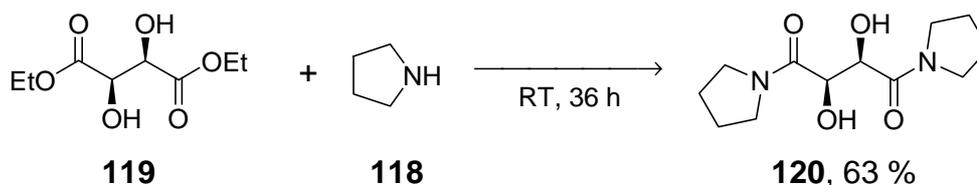
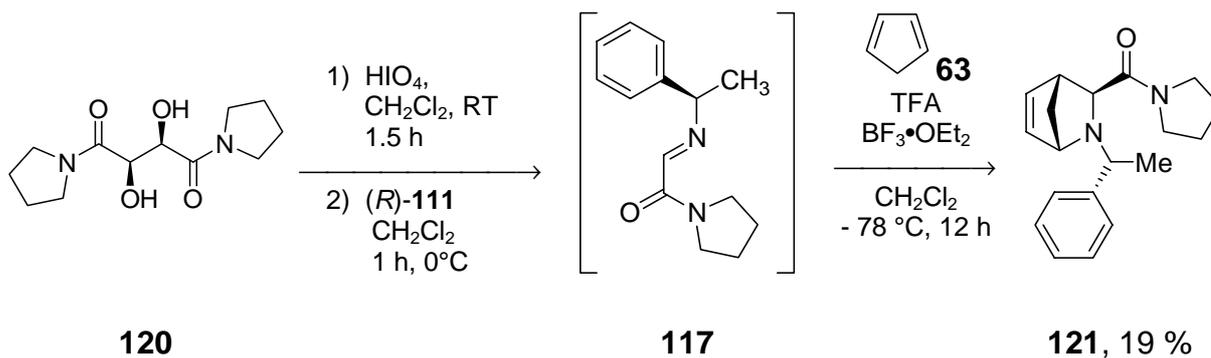


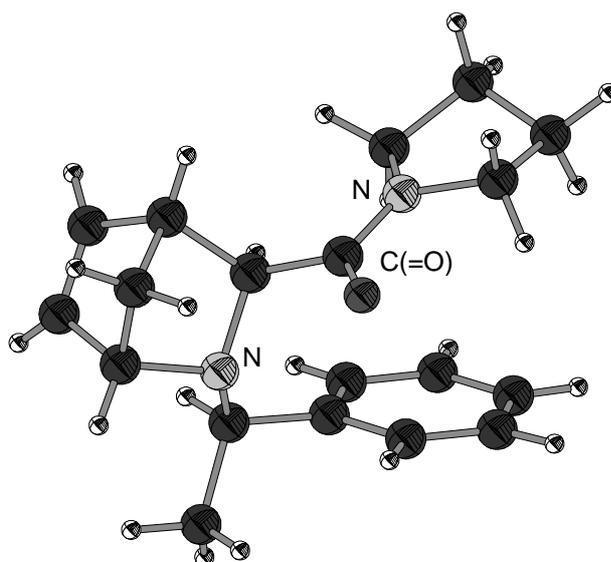
Abb. 5-41: Synthese des Diamids **120** ausgehend von (*R,R*)-Diethyltartrat **119**.

Das chirale Imin **117** wurde ausgehend von Diamid **120** *in situ* durch oxidative Spaltung mit Periodsäure und anschließender Umsetzung mit (*R*)-Phenylethylamin (*R*)-**111** synthetisiert. Dieses wurde anschließend ohne Aufreinigung in der Hetero-*Diels-Alder*-Reaktion mit Cyclopentadien **63** eingesetzt (s. Abb. 5-42). Die Reaktionssequenz konnte als Eintopf-Synthese ohne Isolierung der einzelnen Zwischenstufen durchgeführt werden und lieferte das geschützte Amid **121** in einer Gesamtausbeute von 19 %.



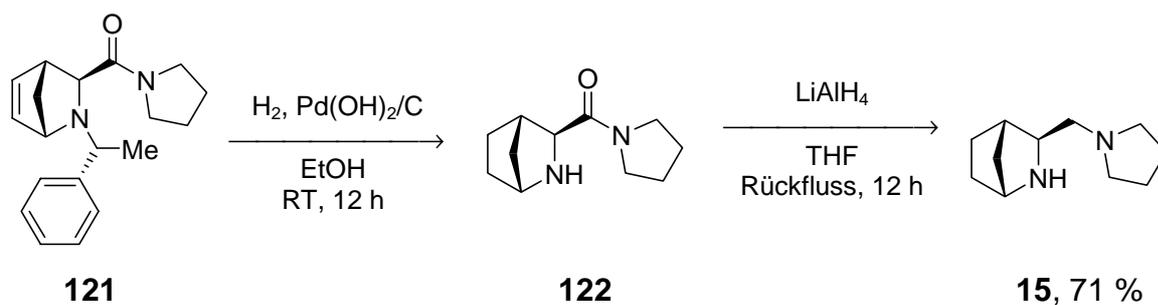
**Abb. 5-42:** Darstellung des bicyklischen Diamins **121** durch *in situ*-Erzeugung des Imins **117** und nachfolgender Hetero-Diels-Alder-Reaktion (**111** = Phenylethylamin).

Von dem bicyklischen Amid **121** konnten zur Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle erhalten werden. Die Struktur ist in Abb. 5-43 gezeigt.



**Abb. 5-43:** Kristallstruktur des bicyklischen Amids **121**.

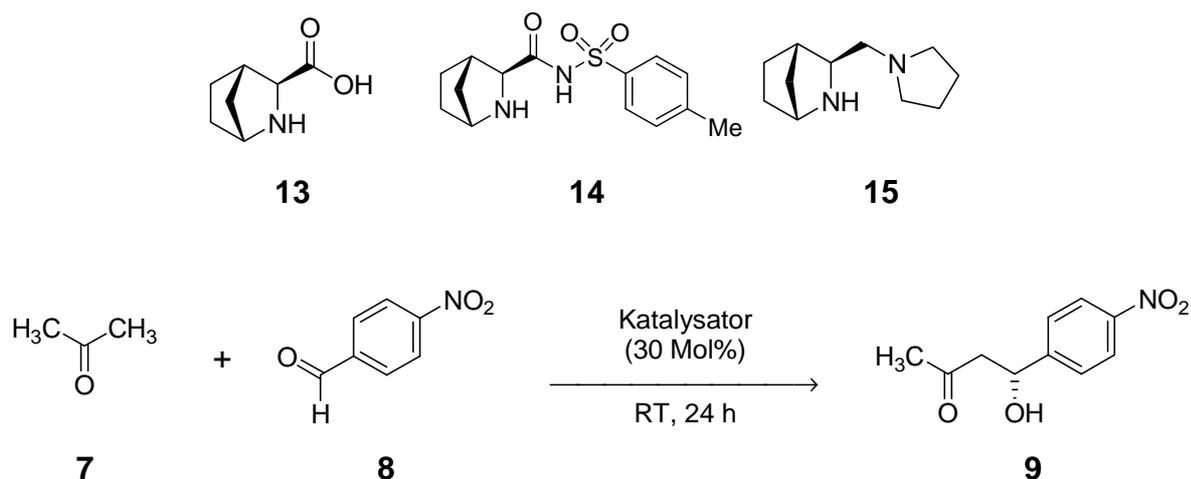
Die Doppelbindung und der Phenylethylaminrest wurden anschließend durch Hydrierung entfernt und das Rohprodukt **122** ohne weitere Aufreinigung in der anschließenden Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid eingesetzt. Das Diamin **15** wurde in einer Ausbeute von 71 % erhalten (s. Abb. 5-44).



**Abb. 5-44:** Darstellung des Diamins **15** durch Hydrogenolyse und anschließender Reduktion des Amids **122**.

### 5.3.2 Katalyse I: Asymmetrische Aldol-Reaktion

Die bicyklischen Katalysatoren wurden in der Addition von Aceton **7** an 4-Nitrobenzaldehyd **8** unter Standardbedingungen eingesetzt (s. Abb. 5-45).



**Abb. 5-45:** Direkte asymmetrische Aldol-Reaktion unter Verwendung bicyklischer Katalysatoren.

Dabei wurden verschiedene Lösungsmittel getestet. Die Ergebnisse sind in Tab. 5-5 zusammengefasst.

**Tab. 5-5:** Einsatz von bicyklischen Prolin-Derivaten in der asymmetrischen Aldolreaktion.

Eintrag	Lösungsmittel	Katalysator	ee [%]	Ausbeute [%]
1	DMSO	<b>13</b>	60	quant.
2	CHCl <sub>3</sub>	<b>13</b>	37	79
3	DMSO	<b>14</b>	-	-
4 <sup>[a]</sup>	CHCl <sub>3</sub>	<b>14</b>	80	28
5 <sup>[b]</sup>	Methanol	<b>14</b>	-	-
6	Aceton	<b>14</b>	-	-
7	THF	<b>14</b>	-	-
8 <sup>[c]</sup>	DMSO	<b>15</b>	9	quant.
9 <sup>[c,d]</sup>	DMSO	<b>15</b>	69	98
10 <sup>[c]</sup>	CHCl <sub>3</sub>	<b>15</b>	-	-
11 <sup>[c]</sup>	Aceton	<b>15</b>	-	-
12 <sup>[d]</sup>	DMSO	-	-	-
13	DMSO	-	-	-

<sup>[a]</sup> 7 Tage Reaktionszeit.

<sup>[b]</sup> Es wurde das Acetal aus Methanol und Aldehyd isoliert.

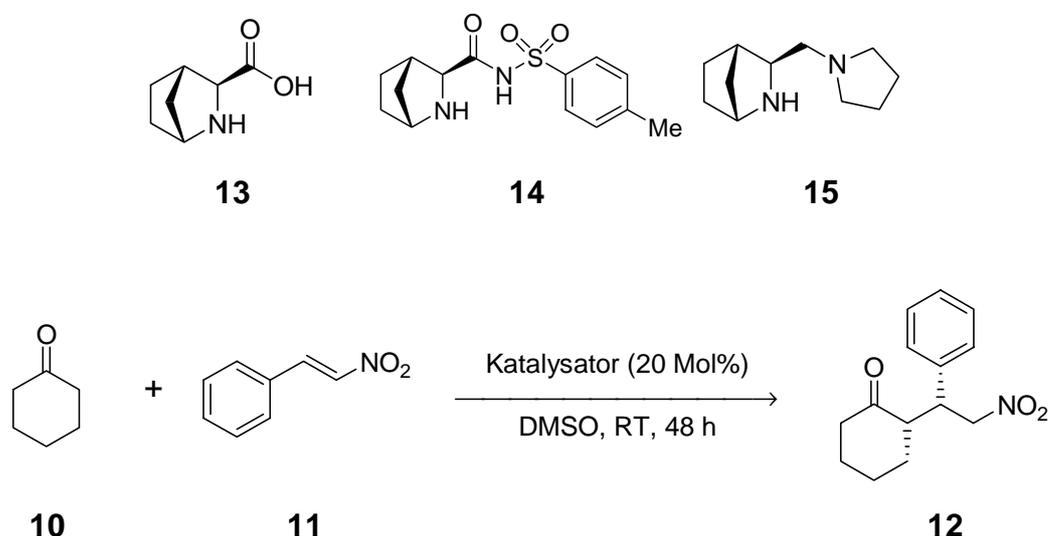
<sup>[c]</sup> 72 h Reaktionszeit.

<sup>[d]</sup> Zusatz von 30 Mol% TFA.

Im Falle des bicyklischen Prolin-Analogons **13** konnte in DMSO als Lösungsmittel hohe Aktivität, aber nur ein mäßiger Enantiomerenüberschuss beobachtet werden. Bei Verwendung von Chloroform sanken sowohl Selektivität als auch Reaktivität. Unter Verwendung des korrespondierenden Acylsulfonamid **14** konnte nur eine sehr geringe katalytische Aktivität beobachtet werden. In Chloroform wurde nach Verlängerung der Reaktionszeit auf 7 Tage das Aldolprodukt **9** in einer Ausbeute von lediglich 28 % und einer Selektivität von 80 % ee erhalten. In Methanol wurde der Aldehyd **8** durch Reaktion mit dem Lösungsmittel in das Acetal überführt. Das bicyklische Diamin **15** zeigte zwar mäßige Reaktivität in DMSO (vollständiger Umsatz nach 3 Tagen), allerdings konnte erst nach Zugabe von Trifluoressigsäure ein Enantiomerenüberschuss beobachtet werden. Kontrollexperimente ohne Katalysator bzw. nur mit Trifluoressigsäure zeigten keinen Umsatz. In Chloroform war das Diamin **15** unreaktiv, auch bei Zusatz von Trifluoressigsäure konnte nach 24 h kein Umsatz beobachtet werden.

### 5.3.3 Katalyse II: Asymmetrische *Michael*-Additionen an Nitroolefine

Die bicyklischen Verbindungen wurden in der asymmetrischen Addition von Cyclohexanon **10** an *trans*-Nitrostyrol **11** eingesetzt (s. Abb. 5-46).



**Abb. 5-46:** Asymmetrische *Michael*-Addition von Cyclohexanon **10** an *trans*-Nitrostyrol **11** unter Verwendung von bicyklischen Verbindungen.

Die Reaktionen wurden unter Standard-Bedingungen durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tab. 5-6 zusammengefasst.

**Tab. 5-6:** Einsatz von bicyklischen Prolin-Derivaten in der asymmetrischen *Michael*-Reaktion.

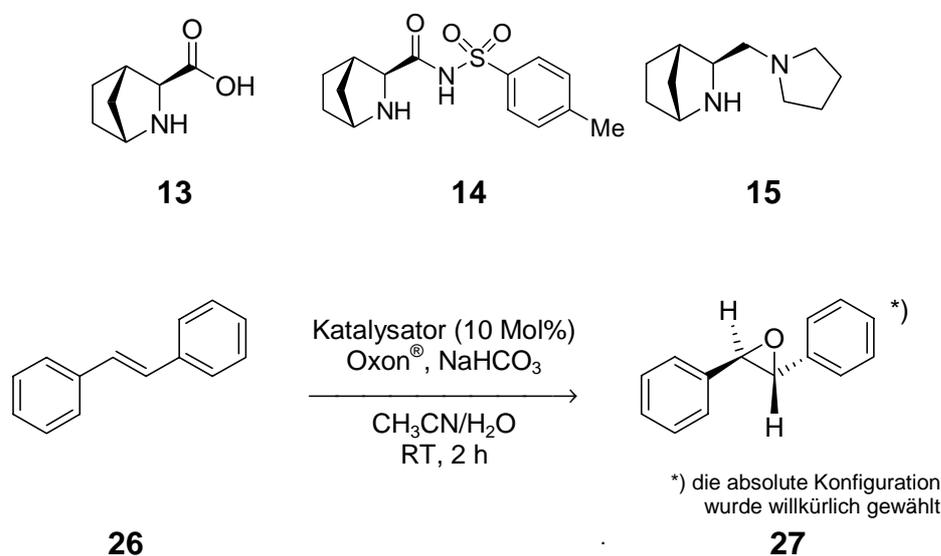
Eintrag	Katalysator	ee [%]	dr ( <i>syn/anti</i> )	Ausbeute [%]
1	<b>13</b>	15	> 99:1	99
2	<b>14</b>	n. b.	n. b.	< 2
3	<b>15</b>	n. b.	n. b.	< 2
4 <sup>[a]</sup>	<b>15</b>	n. b.	n. b.	< 2
5	-	-	n. b.	< 2

<sup>[a]</sup> Zugabe von 20 Mol% TFA

Die bicyklischen Derivate **14** und **15** erwiesen sich als unreaktiv. Bei Verwendung der bicyklischen Aminosäure **13** wurde eine hohe Aktivität und Diastereoselektivität, jedoch nur eine geringe Enantioselektivität beobachtet.

### 5.3.4 Katalyse III: Amin-katalysierte Epoxidierung von Alkenen

Als Modellreaktion wurde die Epoxidierung von *trans*-Stilben **26** untersucht. Die Ergebnisse sind in Tab. 5-7 zusammengefasst.



**Abb. 5-47:** Epoxidierung von *trans*-Stilben **26** unter Verwendung von bicyklischen Katalysatoren.

Die Ergebnisse der Epoxidierungsversuche sind in Tab. 5-7 zusammengefasst

**Tab. 5-7:** Einsatz von bicyklischen Prolin-Derivaten in der Epoxidierung von *trans*-Stilben **26**.

Eintrag	Katalysator	ee [%]	Ausbeute [%]
1	<b>13</b>	-	-
2	<b>14</b>	42	9
3	<b>15</b>	59	5
4	-	-	< 2

Alle getesteten Verbindungen zeigten nur geringe oder keine Aktivität. Auch eine Verlängerung der Reaktionszeit führte zu keiner Verbesserung der Ausbeute.

## 5.4 Acylsulfonamide und Thioamide

### 5.4.1 Synthese der Acylsulfonamide

Als Zielverbindungen wurden drei von (*L*)-Prolin (*L*)-**6** abgeleitete Aryl-substituierte Acylsulfonamide mit verschiedenen sterischen und elektronischen Eigenschaften ausgewählt (s. Abb. 5-48).

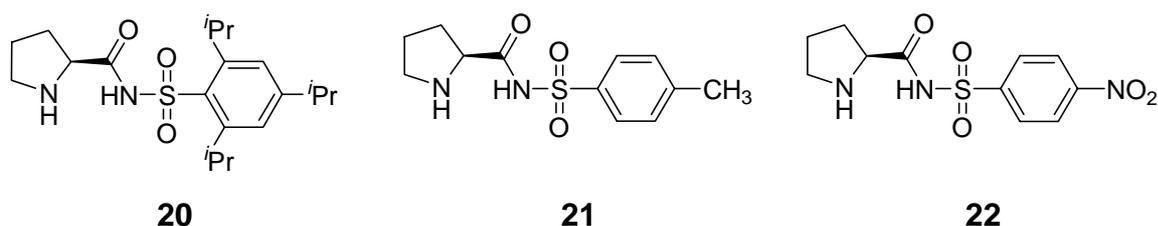


Abb. 5-48: Strukturen der Aryl-substituierten Acylsulfonamide.

Die Synthese wurde auf verschiedenen Wegen realisiert. Für die Alkylaryl-substituierten Sulfonamide **20** und **21** wurde zunächst durch DCC-Kupplung von Boc-(*L*)-Prolin (*L*)-**123** und *p*-Nitrophenol **124** der *p*-Nitrophenyl-substituierte Aktivester **125** in einer Ausbeute von 64 % dargestellt (s. Abb. 5-49).

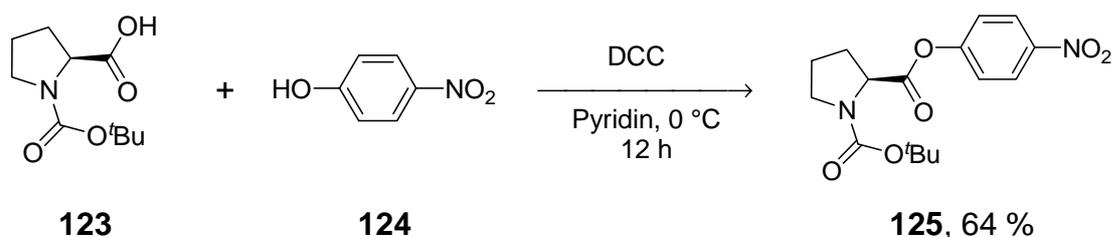
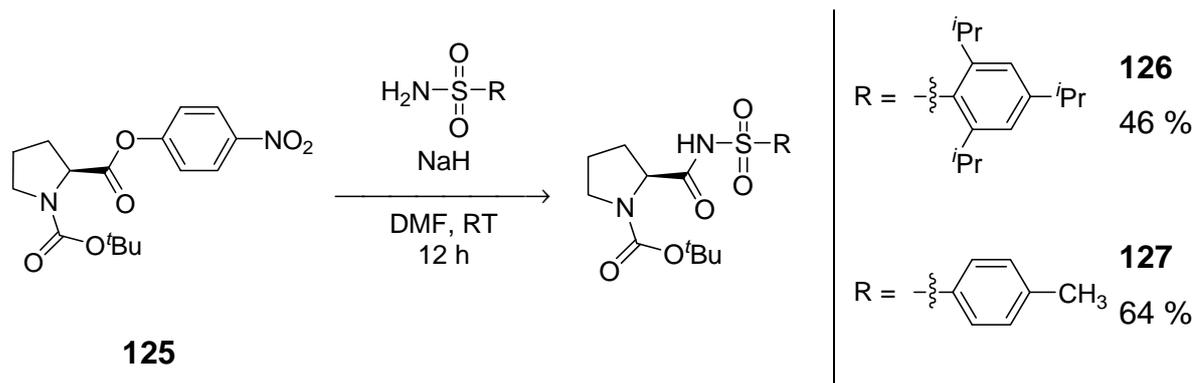


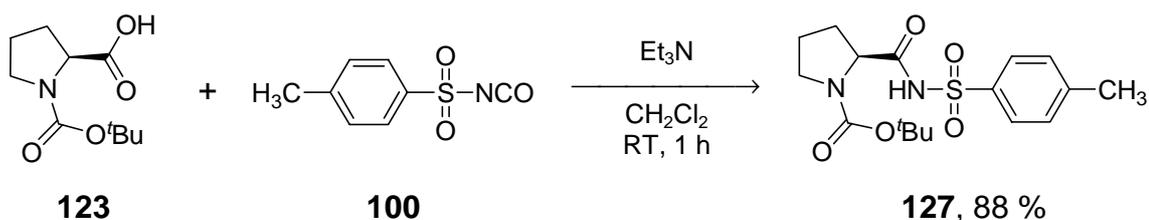
Abb. 5-49: Darstellung des *p*-Nitrophenyl-substituierten Aktivesters **125**.

Durch anschließende Kupplung des Aktivesters **125** mit dem entsprechenden Sulfonamid unter basischen Bedingungen konnten die Boc-geschützten Zwischenstufen **126** und **127** in einer Ausbeute von 46 bzw. 64 % erhalten werden (s. Abb. 5-50).



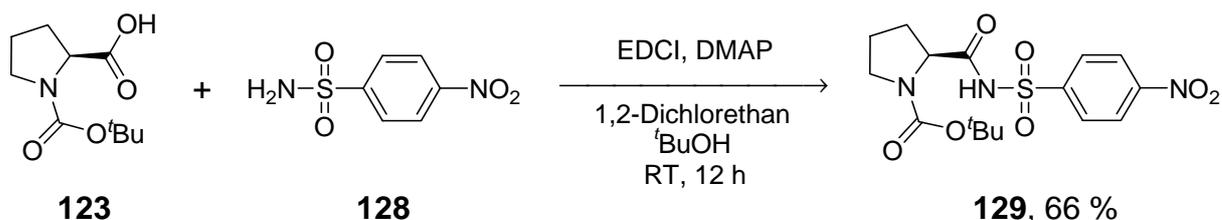
**Abb. 5-50:** Darstellung der Boc-geschützten Acylsulfonamide **126** und **127** durch Kupplung des Aktivesters **125** mit einem Sulfonamid unter basischen Bedingungen.

Alternativ konnte in einer verbesserten Syntheseroute das Tosylamid **127** durch die Reaktion von Boc-(L)-Prolin (L)-**123** mit Toluolsulfonylisocyanat **100** in einer Ausbeute von 88 % erhalten werden (s. Abb. 5-51).



**Abb. 5-51:** Vereinfachte Synthese des Boc-geschützten Acylsulfonamids **127**.

Unter den in Abb. 5-50 gezeigten Bedingungen konnte bei Verwendung von *p*-Nitrobenzolsulfonamid **128** keine Reaktion beobachtet werden. Nach Variation der Reaktionsbedingungen konnte schließlich das Produkt **129** durch Reaktion zwischen Boc-(L)-Prolin (L)-**123** und dem Sulfonamid **128** unter Verwendung großer Überschüsse an EDCI und DMAP in einer Ausbeute von 66 % erhalten werden (s. Abb. 5-52).



**Abb. 5-52:** Darstellung des *p*-Nitrophenyl-substituierten Acylsulfonamids **129** durch Kupplung von Boc-(L)-Prolin (L)-**123** mit dem Sulfonamid **128**.

Durch säurekatalysierte Abspaltung der Boc-Schutzgruppe und anschließende Behandlung mit methanolischer Ammoniaklösung wurden die gewünschten Zielverbindungen in einer Ausbeute von 42 % bis quantitativ erhalten.

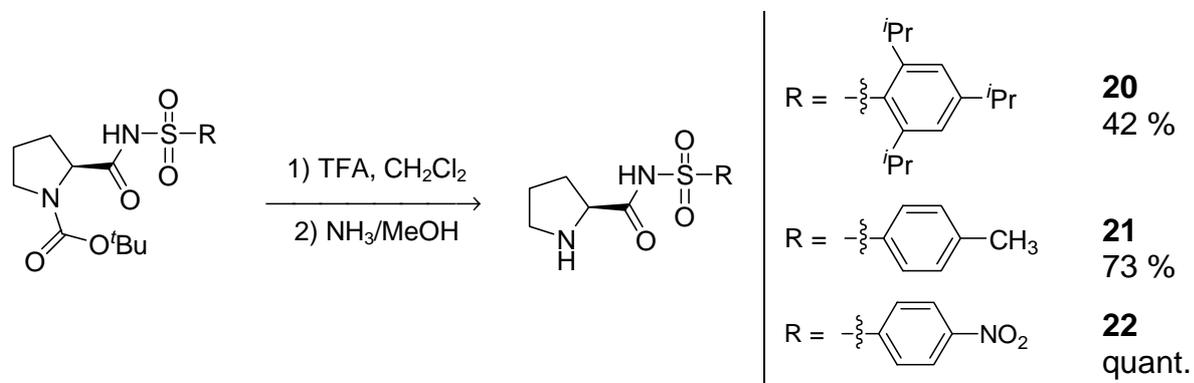


Abb. 5-53: Entfernung der Boc-Schutzgruppe und Freisetzung der Acylsulfonamide.

Von allen Acylsulfonamiden konnten zur Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle erhalten werden. In Abb. 5-54 ist exemplarisch die Struktur des Tosyl-substituierten Amids **21** gezeigt.

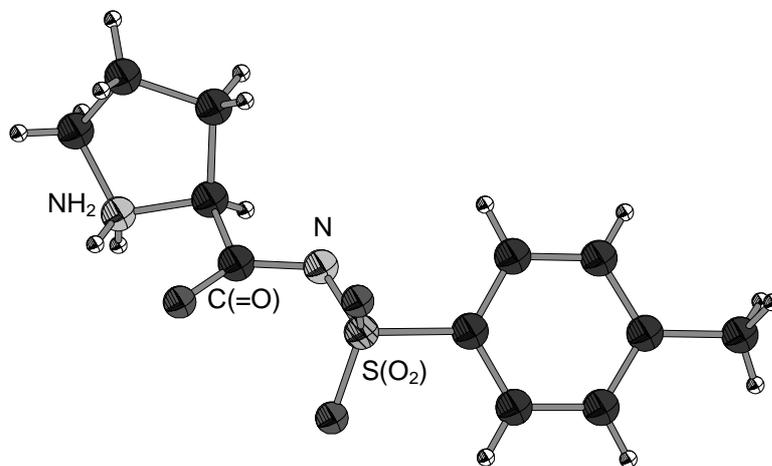


Abb. 5-54: Kristallstruktur des Acylsulfonamids **21**.

### 5.4.2 Festphasenanbindung

Zur Immobilisierung eines Acylsulfonamides an fester Phase wurde kommerziell erhältliches Polystyrol-Tosylchlorid-Harz **130** (*Argonaut*) durch Behandlung mit Ammoniak zum Sulfonamid **131** umgesetzt. Anschließend wurde dieses unter basischen Bedingungen zwei Mal unter identischen Bedingungen mit dem Nitrophenylester **125** gekuppelt (s. Abb. 5-55).

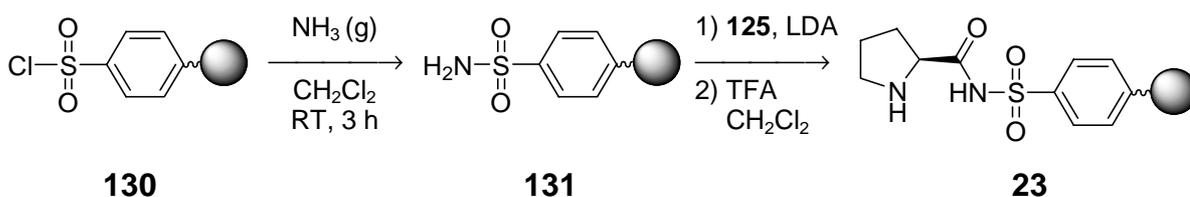


Abb. 5-55: Darstellung des festphasengebundenen Acylsulfonamids **23**.

Nachfolgende Entschützung mittels TFA und Behandlung mit 5 %iger DIPEA-Lösung lieferte das festphasengebundene Acylsulfonamid **23**. Die Vollständigkeit der Umsetzungen konnte hier nur über NF31-Farbttest überprüft werden.

### 5.4.3 Synthese des Thioamids **24**

Als Zielverbindung wurde das Thioamid **24** ausgewählt (s. Abb. 5-56).

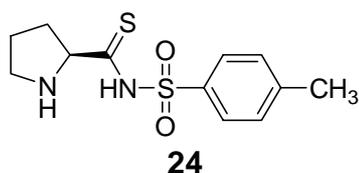


Abb. 5-56: Struktur des Thioamids **24**.

Bei der Synthese wurden zwei verschiedene Wege verfolgt. Zuerst wurde ein indirekter Weg untersucht.<sup>[128]</sup> Dazu wurde kommerziell erhältliches Boc-(L)-Prolin (*L*)-**123** zum Amid **133** in einer Ausbeute von 80 % umgesetzt. Die nachfolgende Reaktion mit *Lawessons* Reagenz lieferte das Thioamid **134** in einer Ausbeute von 85 % (s. Abb. 5-57).

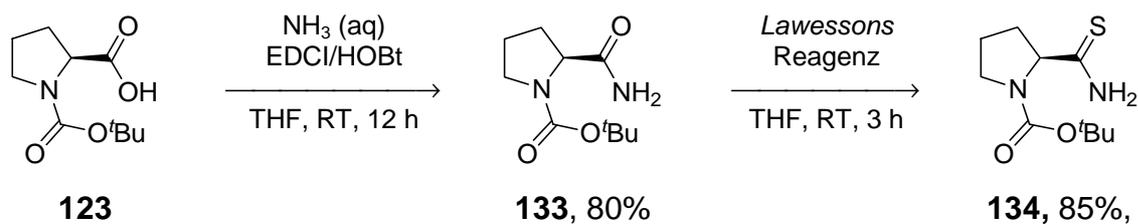


Abb. 5-57: Synthese von Boc-Prolin-Thioamid **134**.

Dieses wurde anschließend durch Reaktion mit Phthalsäuredichlorid **135** in das Thio-Acylierungsreagenz **132** in einer Ausbeute von 83 % überführt (s. Abb. 5-58).

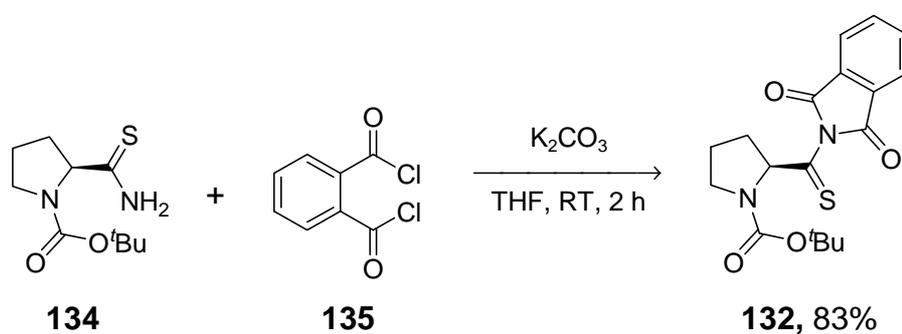


Abb. 5-58: Synthese des aktivierten Thio-Acylierungsreagenzes **132**.

Bei der anschließenden Kupplung mit Tosylamid **136** unter basischen Bedingungen konnten trotz Variation der Reaktionsbedingungen und Verwendung unterschiedlicher Basen (LDA, NaH) nur die Edukte reisoliert werde (s. Abb. 5-59).

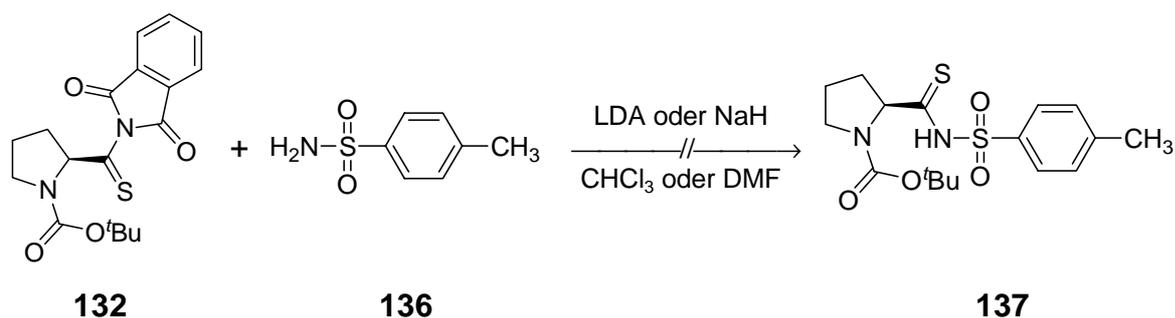


Abb. 5-59: Erfolgreiche Versuche zur indirekten Darstellung des Thioamids **137**.

Als zweites wurde die direkte Synthese ausgehend von Boc-geschütztem Acylsulfonamid **127** untersucht. Die Umsetzung mit Lawessons Reagenz oder Phosphor-pentasulfid lieferte jedoch kein Produkt, auch bei verlängerter Reaktionszeit und

erhöhter Temperatur wurde das Edukt **127** quantitativ reisoliert. Erst durch Zusatz von zwei Äquivalenten Natriumcarbonat und Verwendung von Phosphorpentasulfid konnte eine Umsetzung beobachtet werden (s. Abb. 5-60). Das gewünschte Produkt wurde in einer Ausbeute von 73 % isoliert.

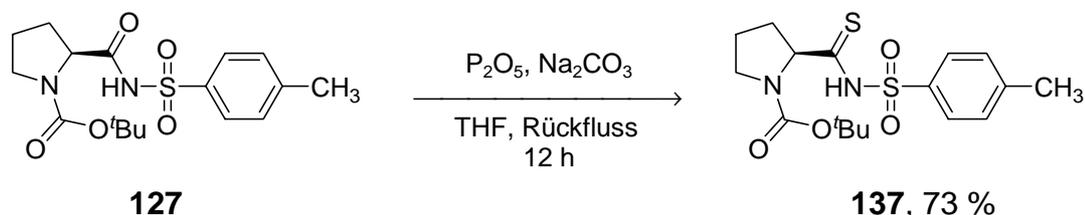


Abb. 5-60: Synthese des Boc-geschützten Thioamids **137**.

Die nachfolgende säurekatalysierte Abspaltung der Boc-Schutzgruppe und abschließende Behandlung mit methanolischer Ammoniaklösung ergab das freie Thioamid **24** in einer Ausbeute von 72 % (s. Abb. 5-61).

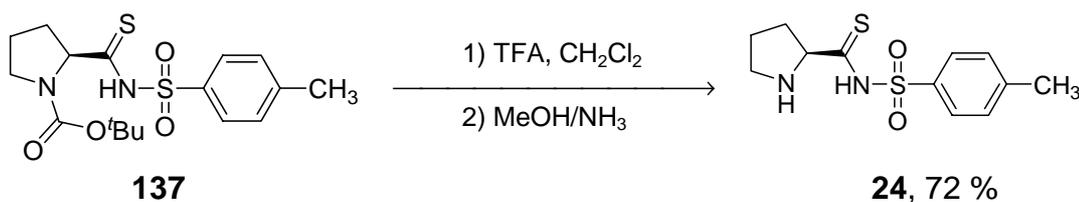


Abb. 5-61: Entschützung und Isolierung des freien Thioamids **24**.

Durch Überführen des Thioamids in das Hydrochlorid konnten zur Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle erhalten werden. Die Struktur ist in Abbildung Abb. 5-62 gezeigt.

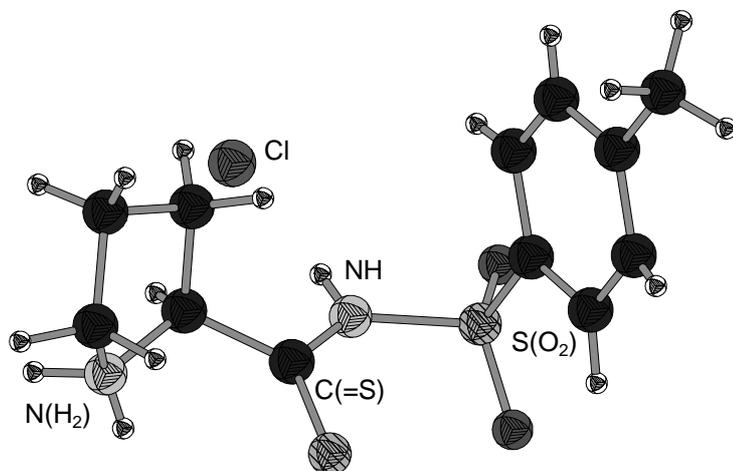
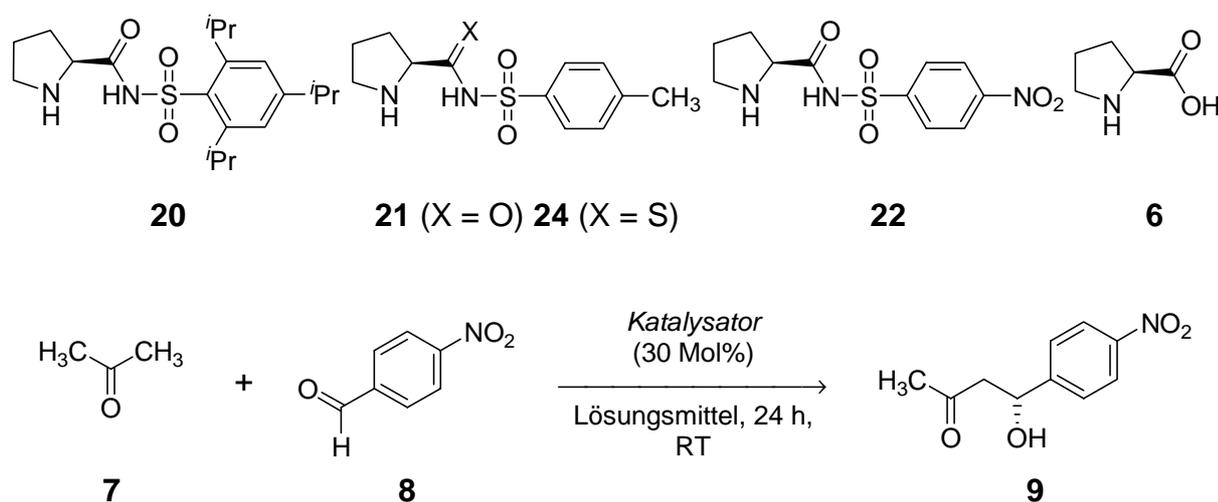


Abb. 5-62: Kristallstruktur des Hydrochlorids von Thioamid **24**.

### 5.4.4 Katalyse I: Asymmetrische Aldol-Reaktion

Als Beispiel für eine direkte, asymmetrische Aldolreaktion wurde die Addition von Aceton **7** an 4-Nitrobenzaldehyd **8** untersucht. Als Referenz wurde auch (*L*)-Prolin **6** als Katalysator verwendet.



**Abb. 5-63:** Direkte asymmetrische Aldol-Reaktion unter Verwendung der Acylsulfonamide und (*L*)-Prolin (*L*)-**6**.

#### 5.4.4.1 Einfluss des Lösungsmittels

Zunächst der Lösungsmiteinfluss untersucht. Die Ergebnisse sind in Tab. 5-8 zusammengefasst.

**Tab. 5-8:** Screening verschiedener Lösungsmittel in der asymmetrischen Aldolreaktion mit den Acylsulfonamiden und (*L*)-Prolin (*L*)-**6**.

Eintrag	Lösungs- mittel	ee (Ausbeute) [%] Aldol-Produkt <b>9</b> , Katalysator				
		<b>21</b>	<b>20</b>	<b>22</b>	<b>6</b>	<b>24</b>
1	DMSO	93 (98)	92 (98)	92 (73)	72 (98)	77 (32) <sup>[a]</sup>
2	Methanol	54 (62)	70 (97)	69 (40)	37 (87)	-
3	THF	93 (73)	90 (62)	86 (98)	69 (92)	-
4	Aceton	93 (98)	71 (98)	90 (98)	67 (97)	-
5	Chloroform	85 (58)	76 (95)	88 (54)	59 (97)	-

<sup>[a]</sup> 96 h Reaktionszeit

Die Ergebnisse zeigen eine ausgeprägte Abhängigkeit der Selektivität und Aktivität der Acylsulfonamide vom verwendeten Lösungsmittel. Bei der Verwendung von polaren, aprotischen Lösungsmitteln wurden sehr hohe Enantioselektivitäten und hohe Ausbeuten erzielt. In polar-protischen Lösungsmitteln wie Methanol wurde sowohl die Aktivität als auch die Selektivität stark erniedrigt. Bei der Verwendung von weniger polaren Lösungsmitteln wie Chloroform konnten gute Enantioselektivitäten erzielt werden, allerdings waren die Ausbeuten teilweise niedriger. Unter den gewählten Reaktionsbedingungen zeigten die verschiedenen Katalysatoren nur geringe Unterschiede bezüglich Aktivität und Selektivität. Bei der Verwendung von (*L*)-Prolin (*L*)-**6** wurden ähnliche Lösungsmiteleinflüsse beobachtet. Bei Einsatz des Thioamids **24** verlängerte sich die Reaktionszeit um ein Vielfaches. Aufgrund seiner schlechten Löslichkeit konnten keine weiteren Lösungsmittel eingesetzt werden.

#### 5.4.4.2 Einfluss der Katalysatorbeladung

Im Folgenden wurde der Einfluss der Katalysatorbeladung auf die katalytischen Eigenschaften der Acylsulfonamide und (*L*)-Prolin (*L*)-**6** untersucht. Hier wurde ausschließlich DMSO als Lösungsmittel verwendet. Thioamid **24** wurde aufgrund der geringen Reaktivität nicht untersucht. Die Ergebnisse sind in Tab. 5-9 zusammengefasst.

**Tab. 5-9:** Einfluss der Katalysatorbeladung auf die katalytische Aktivität der Acylsulfonamide und (*L*)-Prolin (*L*)-**6**.

Eintrag	Beladung [Mol%]	Zeit [h]	ee (Ausbeute) [%] Aldol-Produkt <b>9</b> , Katalysator			
			<b>21</b>	<b>20</b>	<b>22</b>	<b>6</b>
1	30	24	93 (98)	92 (98)	92 (73)	72(98)
2	10	24	95 (29)	95 (70)	97 (8)	75 (41)
3	10	48	97 (69)	97 (96)	98 (15)	73 (42)
4	10	72	94 (96)	95 (99)	98 (25)	76 (43)
5	5	24	94 (15)	95 (39)	97 (3)	80 (14)
6	5	48	94 (30)	94 (72)	97 (5)	77 (17)
7	5	72	95 (45)	95 (91)	98 (10)	76 (16)

Die Verringerung der Katalysatorbeladung wirkt sich unterschiedlich auf die verschiedenen Katalysatoren aus. Während (*L*)-Prolin (*L*)-**6** bei niedrigeren Beladungen nur geringe Umsätze zeigt, die sich auch durch Verlängerung der Reaktionszeit nicht erhöhen lassen, zeigt insbesondere das Tri(isopropyl)phenyl-substituierte Acylsulfonamid **20** noch Aktivität. Bei nur 5 Mol% Beladung wird nach 72 h fast vollständiger Umsatz erreicht. Dies gilt im auch für die beiden anderen Acylsulfonamide **21** und **22**. Hier nimmt die Reaktionsgeschwindigkeit bei niedriger Katalysatorbeladung jedoch stark ab. Der Enantiomerenüberschuss blieb über die gesamte Reaktionszeit konstant.

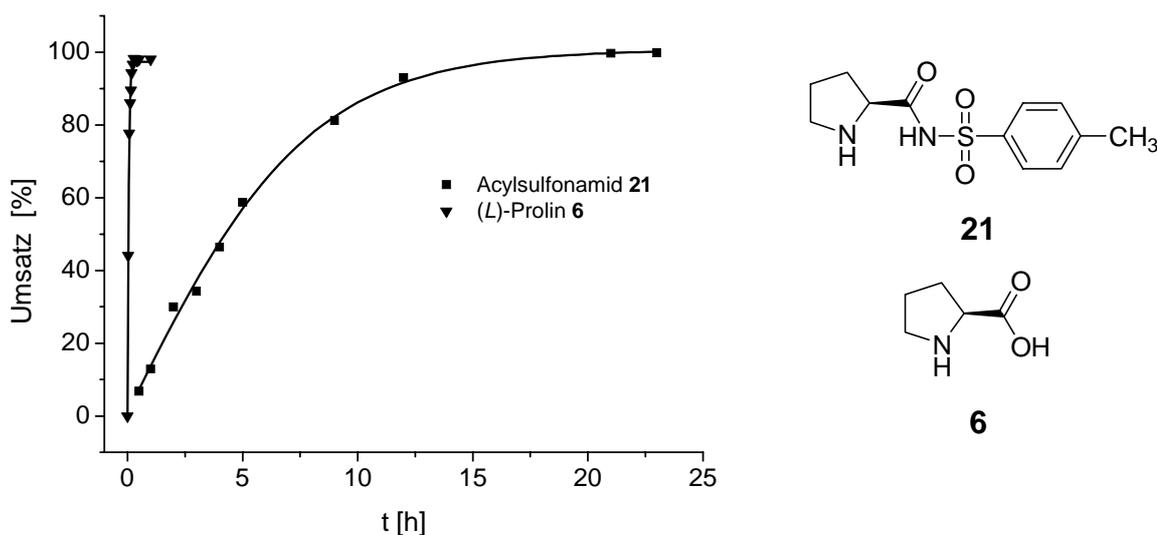
Die weiteren Untersuchungen wurden mit Katalysator **21** durchgeführt.

### 5.4.4.3 Einfluss der Temperatur

Alle Reaktionen wurden aufgrund des hohen Schmelzpunktes von DMSO in THF und reinem Aceton durchgeführt. Die Temperaturerhöhung auf 50 °C führte in beiden Lösungsmitteln zu einer Reaktionsbeschleunigung, jedoch sank der Enantiomerenüberschuss signifikant auf 75 % (THF) bzw. 80 % (Aceton). Die Erniedrigung der Temperatur auf 0 °C führte zu einer Verlangsamung der Reaktion bei fast unveränderten Selektivitäten. Alle weiteren Untersuchungen wurden daher bei Raumtemperatur durchgeführt.

### 5.4.4.4 Kinetik

Zum Vergleich der Reaktivitäten von (*L*)-Prolin (*L*)-**6** und den Acylsulfonamiden wurden die Aldol-Reaktion unter gleichen Bedingungen (DMSO, RT) durchgeführt. In bestimmten zeitlichen Abständen wurden Proben entnommen und mittels HPLC der Umsatz bestimmt. Das Ergebnis ist in Abb. 5-64 dargestellt.



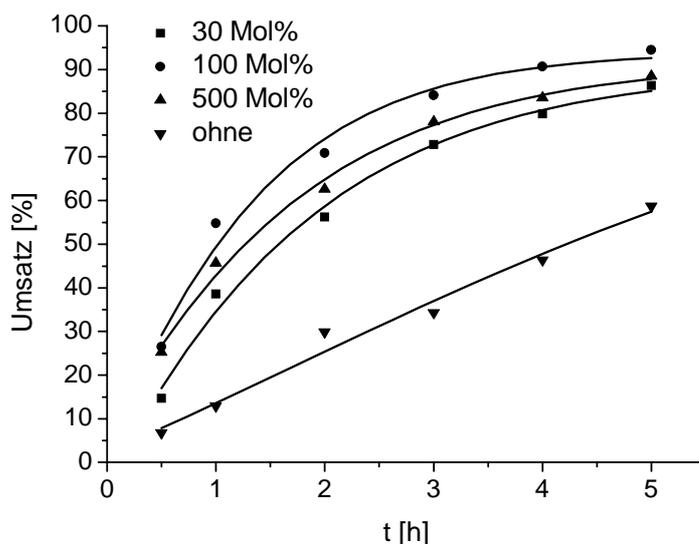
**Abb. 5-64:** Zeitlicher Verlauf der Aldolreaktion katalysiert durch (L)-Prolin (L)-**6** und dem Acylsulfonamid **21**.

Wie aus Abb. 5-64 ersichtlich, erreicht die Prolin-katalysierte Reaktion bereits nach ca. 20 min vollständigen Umsatz, während die Acylsulfonamid-katalysierte Reaktion erst nach ca. 13 h abgeschlossen ist.

#### 5.4.4.5 Einfluss von Additiven

In einigen Prolin-katalysierten Reaktionen haben sich Additive wie Wasser, Säuren oder Basen vorteilhaft auf die Reaktionsgeschwindigkeit und/oder Selektivität ausgewirkt.<sup>[129]</sup> Alle Untersuchungen wurden mit dem Acylsulfonamid **21** in DMSO durchgeführt.

Bei Zusatz von 30 Mol% Wasser wurde eine Beschleunigung der Reaktion festgestellt, die sich durch Zusatz von 100 Mol% Wasser weiter erhöhen ließ. Bereits nach ca. sechs Stunden wurde vollständiger Umsatz bei unveränderter Enantioselectivität erreicht. Höhere Wasserkonzentrationen führten wieder zu einer Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeit (s. Abb. 5-65).



**Abb. 5-65:** Einfluss verschiedener Wasserkonzentrationen auf die Ausbeute an Aldolprodukt.

Der Einfluss von Säure oder Base wurde durch Zugabe von TFA oder DBU untersucht. Die Ergebnisse nach 24 Stunden Reaktionszeit sind in Tab. 5-10 zusammengefasst.

**Tab. 5-10:** Einfluss von Säuren oder Basen auf die asymmetrische Aldolreaktion.

Eintrag	Additiv	Konzentration [Mol%]	ee (Ausbeute) [%] Aldol-Produkt <b>9</b> , Katalysator	
			<b>21</b>	-
1	TFA	30	90 (95) <sup>[a]</sup>	- (0)
2	DBU	30	11 (98)	- (96)

<sup>[a]</sup> davon ca. 30 % Kondensationsprodukt

Die Zugabe von TFA führte zu einer bevorzugten Bildung des Aldol-Kondensationsproduktes. TFA ohne Zusatz von Katalysator führte zu keiner Reaktion.

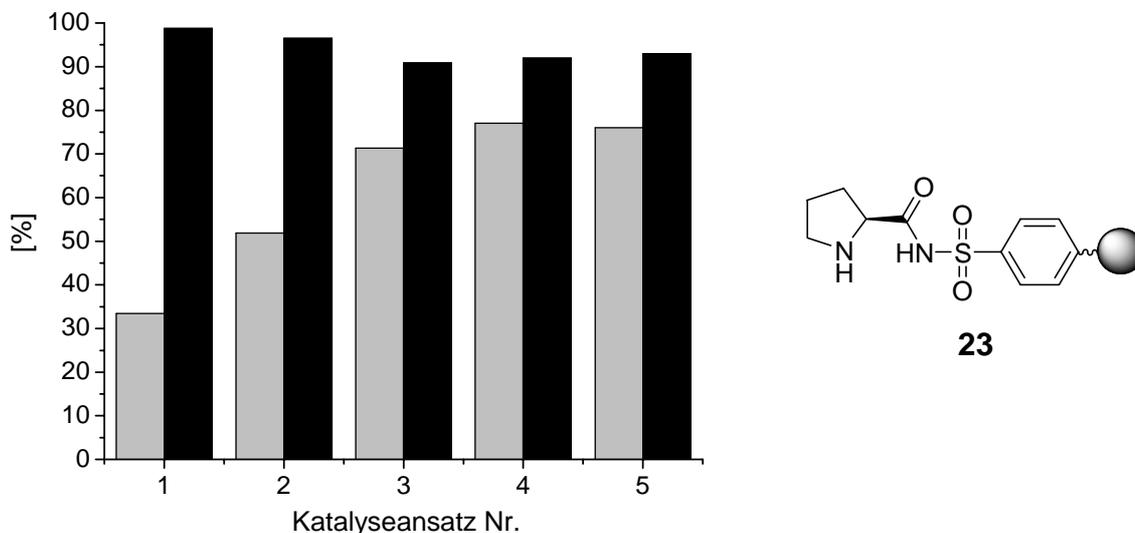
Bei Zusatz von DBU trat eine starke Hintergrundreaktion ein und das Aldolprodukt wurde mit nur geringen Enantiomerenüberschüssen erhalten. Ein Kontrollansatz mit DBU-Zugabe, jedoch ohne Katalysator lieferte das racemische Aldolprodukt in annähernd quantitativer Ausbeute.

## 5.4.4.6 Erweiterung des Substratspektrums

Bei der Verwendung von Valeraldehyd als Akzeptor ließ sich unter den optimierten Reaktionsbedingungen kein Produkt isolieren. Auch bei Einsatz von Benzaldehyd konnten nur geringe Mengen des Aldolproduktes detektiert werden. Der Versuch, das Substratspektrum auf weniger reaktive Aldehyde auszudehnen, schlug somit fehl.

5.4.4.7 Untersuchung des festphasengebundenen Acylsulfonamids **23**

Das festphasengebundene Acylsulfonamid **23** wurde unter Standardbedingungen (30 Mol% immobilisierter Katalysator) eingesetzt. Nach 24 h wurden Umsatz und Enantiomerenüberschuss bestimmt. Anschließend wurde das Harz abfiltriert, mit Dichlormethan und DMSO gewaschen und in einem neuen Katalyseansatz eingesetzt. Die Ergebnisse sind in Abb. 5-66 zusammengefasst.

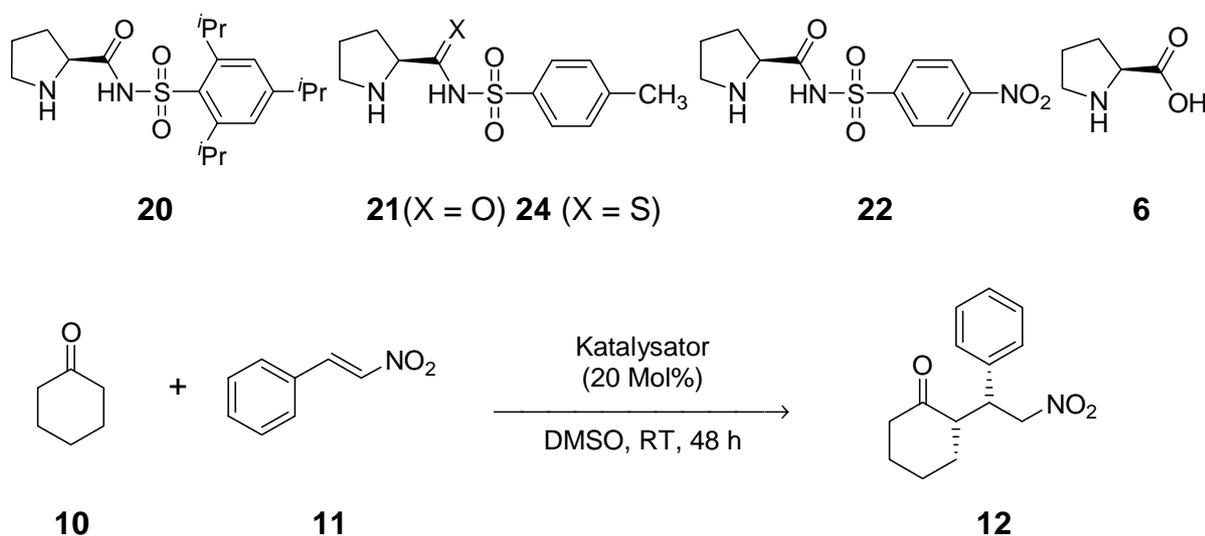


**Abb. 5-66:** Untersuchungen zum Recycling des festphasengebundenen Acylsulfonamid **23**. (graue Balken: Enantiomerenüberschuss, schwarze Balken: Ausbeute Aldol-Produkt **9** nach 24 h).

Bei annähernd vollständigem Umsatz stieg der Enantiomerenüberschuss von anfänglich 33 % auf 75 % an und blieb dann konstant. Nach fünfmaligem Wiederverwenden des Katalysators wurde nur ein geringer Verlust an katalytischer Aktivität beobachtet.

### 5.4.5 Katalyse II: Asymmetrische *Michael*-Additionen an Nitroolefine

Die Acylsulfonamide wurden mit (*L*)-Prolin (*L*)-**6** als Referenz in der asymmetrischen *Michael*-Addition von Cyclohexanon **10** an *trans*-Nitrostyrol **11** eingesetzt (s. Abb. 5-67).



**Abb. 5-67:** Asymmetrische *Michael*-Addition von Cyclohexanon **10** an *trans*-Nitrostyrol **11** unter Verwendung der Acylsulfonamide und (*L*)-Prolin (*L*)-**6**.

Die Ergebnisse sind in Tab. 5-11 zusammengefasst.

**Tab. 5-11:** Ergebnisse der *Michael*-Addition von Cyclohexanon **10** an *trans*-Nitrostyrol **11**.

Eintrag	Katalysator	ee [%]	dr ( <i>syn/anti</i> )	Ausbeute [%]
1	<b>20</b>	12	> 99:1	15
2	<b>21</b>	5	> 99:1	10
3	<b>22</b>	n. b.	> 99:1	< 2
4	<b>24</b>	n. b.	> 99:1	< 2
5	<b>6</b>	12	> 99:1	97
6	-	-	-	< 2

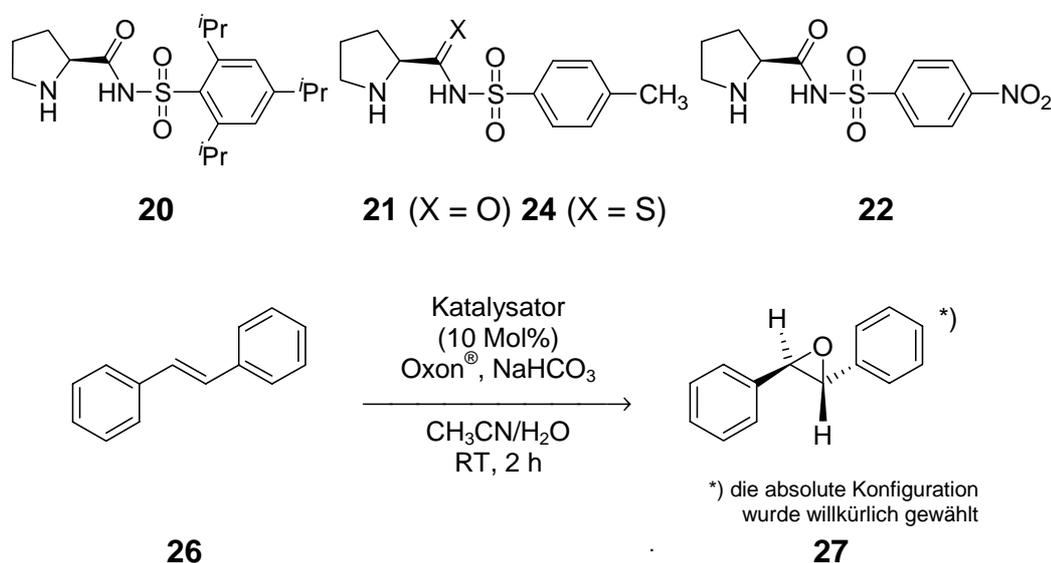
Im Falle der Acylsulfonamide ließen sich auch nach mehreren Tagen Reaktionszeit nur geringe Mengen des *Michael*-Adduktes **12** nachweisen. Die Enantioselektivität war in allen Fällen gering, jedoch wurde eine hohe Diastereoselektivität erzielt. Bei

Verwendung von (*L*)-Prolin (*L*)-**6** wurden hohe Ausbeuten und Diastereoselektivitäten erhalten, jedoch mit ebenfalls geringer Enantioselektivität.

Der Einsatz anderer Keton-Donoren wie Aceton **7** und 2-Pentanon sowie die Verwendung von Methanol als Lösungsmittel führte im Falle der Acylsulfonamide und des Thioamids **24** ebenfalls zu keinem Produkt.

#### 5.4.6 Katalyse III: Amin-katalysierte Epoxidierung von Alkenen

Als Modellreaktion wurde die Epoxidierung von *trans*-Stilben **26** untersucht (s. Abb. 5-68). Dabei wurde das Alken in Anwesenheit von 10 Mol% des Katalysators mit zwei Äquivalenten Oxon<sup>®</sup> umgesetzt.



**Abb. 5-68:** Epoxidierung von *trans*-Stilben **26** unter Verwendung von Acylsulfonamiden und des Thioamids **24**.

Die Ergebnisse sind in Tab. 5-12 zusammengefasst.

**Tab. 5-12:** Ergebnisse der Epoxidierung von *trans*-Stilben **26**.

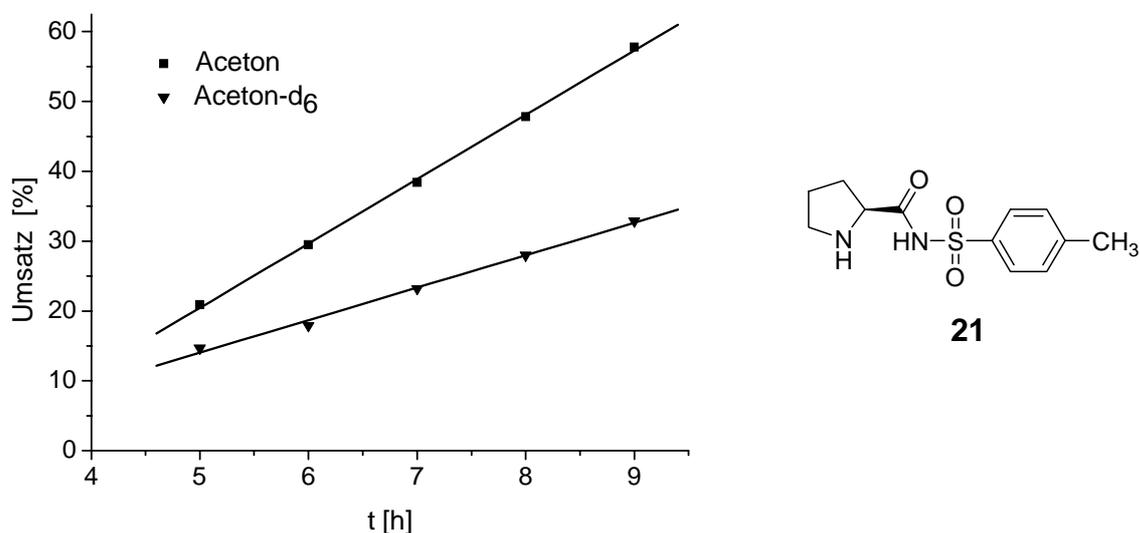
Eintrag	Katalysator	ee [%]	Ausbeute [%]
1	<b>21</b>	n.b.	< 2
2	<b>20</b>	80	9
3	<b>22</b>	n.b.	2
4	<b>24</b>	n.b.	< 2
5	-	-	< 2

Alle verwendeten Verbindungen zeigten keine oder nur eine geringe katalytische Aktivität. Mit dem Acylsulfonamid **20** konnte zwar reproduzierbar ein Enantiomerenüberschuss von 80 % erzielt werden, jedoch bei sehr geringen Umsätzen. Auch bei einer Verlängerung der Reaktionszeit führte nicht zu weiterer Produktbildung.

### 5.5 Mechanistische Untersuchungen

#### 5.5.1 Untersuchungen zum kinetischen Isotopeneffekt in der Acylsulfonamid-katalysierten Aldol-Reaktion

Zur Untersuchung des kinetischen Isotopeneffekts  $k_H/k_D$  in der asymmetrischen Aldol-Reaktion von Aceton **7** bzw. Aceton- $d_6$  **7b** mit 4-Nitrobenzaldehyd **8** wurde die Reaktion unter Standardbedingungen in DMSO durchgeführt. Als Katalysator wurde Acylsulfonamid **21** verwendet. Durch den Vergleich der Anfangsgeschwindigkeiten der beiden Reaktionen konnte ein kinetischer Isotopeneffekt  $k_H/k_D$  von 2 ermittelt werden (s. Abb. 5-69)



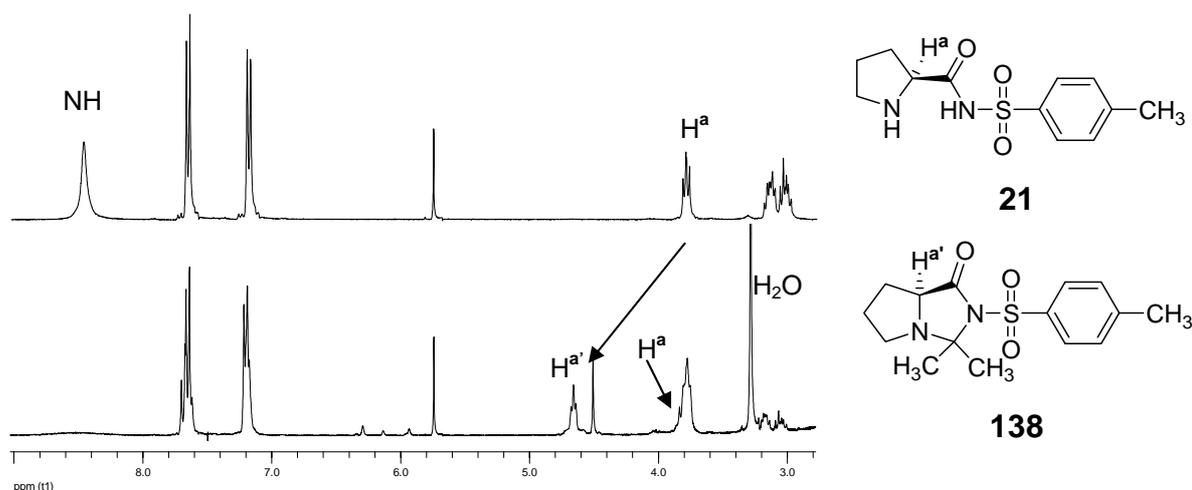
**Abb. 5-69:** Untersuchung des kinetischen Isotopeneffektes  $k_H/k_D$  in der Acylsulfonamid-katalysierten asymmetrischen Aldolreaktion.

Eine analoge Untersuchung der Prolin-katalysierten Reaktion konnte nicht durchgeführt werden, da die Reaktion zu schnell für eine Verfolgung mittels HPLC

abließ. Auch eine *in situ*-IR-spektroskopische Untersuchung war durch die Überlagerung der Banden von Edukten und Produkt nicht möglich.

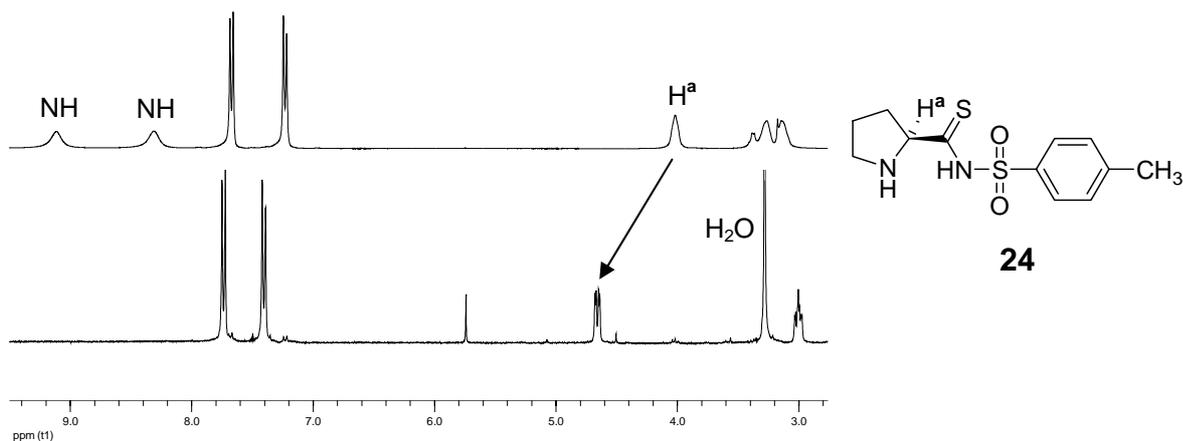
### 5.5.2 NMR-spektroskopische Untersuchungen der direkten Aldol-Reaktion

Es wurden Lösungen des jeweiligen Katalysators in absolutem Aceton und DMSO- $d_6$  hergestellt und nach einer Stunde Reaktionszeit die resultierenden  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren auf charakteristische Signale untersucht. Die Konzentrationen entsprachen dabei den Katalysebedingungen. Als Beispiel eines Acylsulfonamids wurde **21** verwendet (s. Abb. 5-70). Analog der literaturbekannten Untersuchung von (*L*)-Prolin (*L*)-**6** mit Aceton **7** ließ sich auch hier eine Verschiebung des  $\alpha$ -Protons des Acylsulfonamids **21** um 0.7 ppm zu höherem Feld beobachten. Diese wurde der Bildung des Imidazolidinons **138** zugeschrieben, welches im Gleichgewicht mit dem freien Katalysator vorlag.



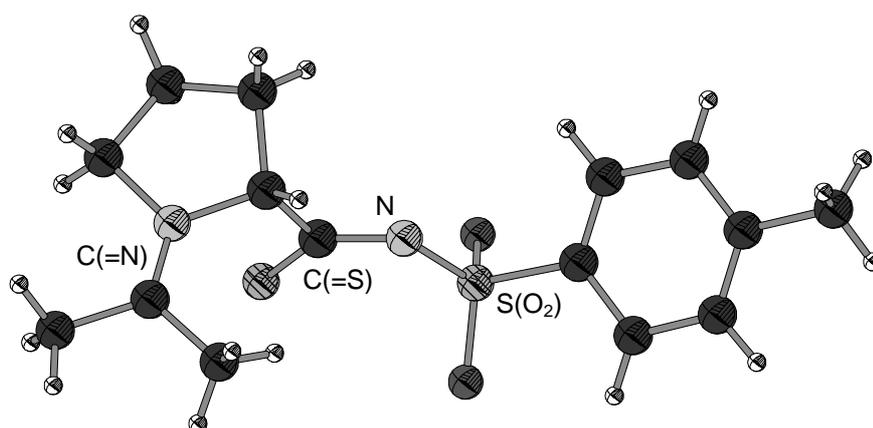
**Abb. 5-70:** Ausschnitt aus dem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Acylsulfonamids **21** vor (oben) und nach Zugabe (unten) von Aceton (Lösungsmittel: DMSO- $d_6$ ). Bildung von Wasser und teilweise Verschiebung des  $\alpha$ -Protons ( $\text{H}^a$ ) durch Bildung des Imidazolidinons **138**. Das Signal des Protons  $\text{H}^a$  im unteren Spektrum ist durch ein nicht identifiziertes Signal überlagert.

Bei Verwendung des Thioamids **24** wurde hingegen ein vollständiges Verschwinden des freien Katalysators beobachtet, hier ist nur ein Signal für das  $\alpha$ -Proton zu beobachten, welches auch hier um 0.8 ppm hochfeldverschoben war (s. Abb. 5-71).



**Abb. 5-71:** Ausschnitt aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Thioamids **24** vor (oben) und nach Zugabe (unten) von Aceton **7** (Lösungsmittel:  $\text{DMSO-d}_6$ ). Bildung von Wasser und Verschiebung des  $\alpha$ -Protons ( $\text{H}^a$ ).

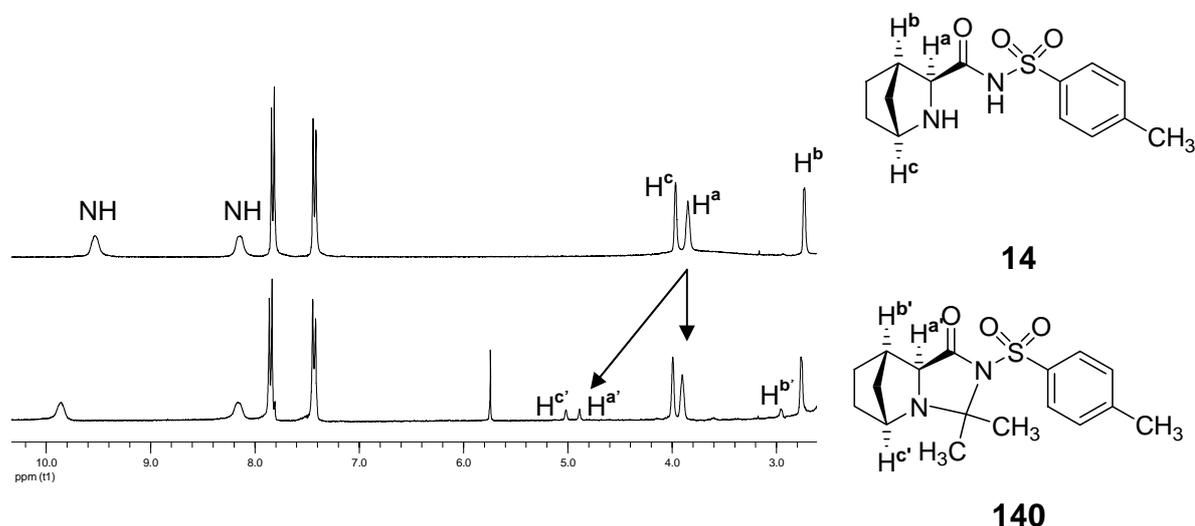
Es wurde versucht, das Reaktionsprodukt zu isolieren. Da eine direkte Isolierung aus der NMR-Probe scheiterte, wurde eine Kristallisation des Katalysators aus Aceton **7** unter wasserfreien Bedingungen durchgeführt. Dies führte jedoch nicht zur Isolierung des Imidazolidinthions **139**, sondern zur Isolierung eines Kristalls des aus Aceton und Katalysator gebildeten Iminiumions **25** (s. Abb. 5-72).



**Abb. 5-72:** Kristallstruktur des Iminiumions **25**.

Das bicyclische Acylsulfonamid **14** wurde ebenfalls NMR-spektroskopisch untersucht. Hier zeigte das Spektrum des Acylsulfonamid bei Zugabe von Aceton **7** zunächst geringere Veränderungen (s. Abb. 5-73). Anhand der Verschiebung der

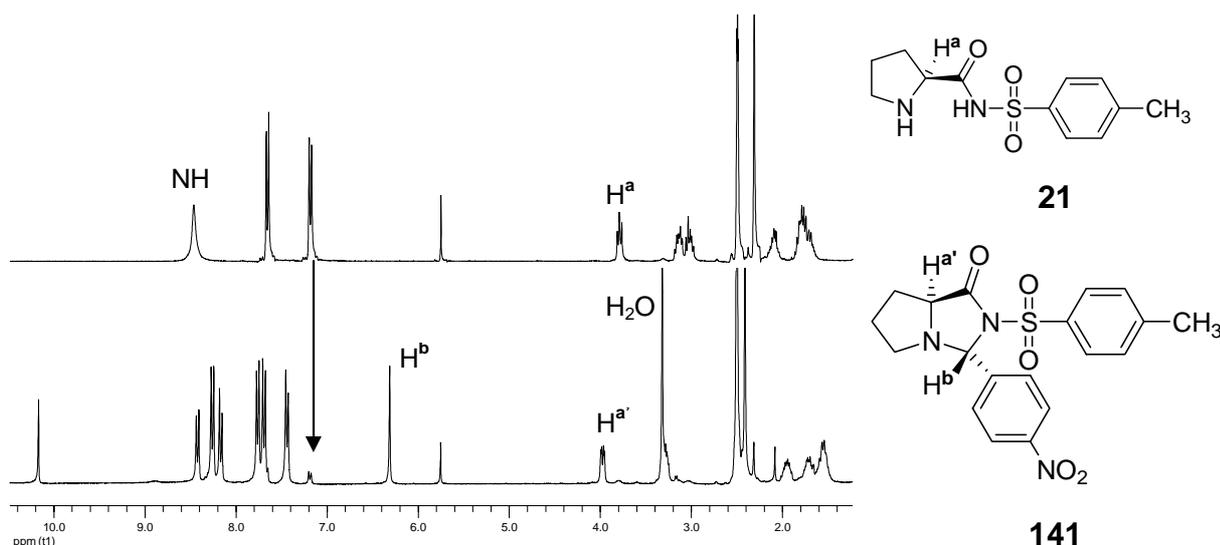
Protonen  $H^a$ ,  $H^b$  und  $H^c$  konnte auch hier die Bildung des Imidazolidinons **140** beobachtet werden, jedoch lag das Gleichgewicht auf der Seite des freien Katalysators. Durch Integration der Peakflächen konnte ein Verhältnis Katalysator zu Imidazolidinon von 4:1 ermittelt werden.



**Abb. 5-73:** Ausschnitt aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des bicyklischen Acylsulfonamids **14** vor (oben) und nach Zugabe (unten) von Aceton **7** (Reaktionszeit 2 h, Lösungsmittel: DMSO-d<sub>6</sub>).

Nach drei Tagen Reaktionszeit konnte ein Verhältnis von freiem Katalysator **14** zu Imidazolidinon **140** von 1:1 ermittelt werden.

Auch mit Aldehyden ist die Bildung bicyklischer Verbindungen möglich. Dies konnte ebenfalls durch NMR-spektroskopische Untersuchungen nachgewiesen werden. Unter Katalysebedingungen, aber in Abwesenheit des Ketons liegt das Acylsulfonamid **21** durch Reaktion mit 4-Nitrobenzaldehyd **8** fast vollständig als katalytisch inaktives Imidazolidinon **141** vor. Dies ließ sich anhand der aromatischen Protonen (6 Dubletts, davon 2 des überschüssigen Aldehyds und 4 des gebildeten Imidazolidinons **141**) und dem Erscheinen eines neuen Signals bei 6.31 ppm nachweisen (s. Abb. 5-74). Durch Integration der charakteristischen Signale konnte ein Verhältnis von Imidazolidinon **141** zu freiem Katalysator **21** von ca. 10:1 ermittelt werden.



**Abb. 5-74:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Acylsulfonamids **21** vor (oben) und nach (unten) Zugabe von 3.3 Äquivalenten 4-Nitrobenzaldehyd **8** (Lösungsmittel: DMSO-d<sub>6</sub>). Neben überschüssigem 4-Nitrobenzaldehyd **8** ist die fast vollständige Bildung des Imidazolidinons **141** sichtbar. Die absolute Konfiguration am neu gebildeten Stereozentrum wurde in Analogie zu Literaturdaten zugeordnet.<sup>[130]</sup>

Bei den Aza-Prolin-Derivaten *rac*-**16** und *rac*-**17** konnte keine signifikante Bildung von Kondensationsprodukten mit Aceton **7** oder 4-Nitrobenzaldehyd **8** beobachtet werden.

## 5.6 Chirale Aminodiole

### 5.6.1 Synthese

Für die Epoxidierung von Alkenen wurden zwei chirale Aminodiole synthetisiert. Gemeinsames Strukturmotiv ist eine Diethanolamin-Einheit. Das Phenyl-substituierte Aminodiol **142** wurde nach literaturbekannter Synthese ausgehend von enantiomerenreinen (*R*)-Styroloxid (*R*)-**143** durch Epoxidöffnung mit Benzylamin **144** in einer Ausbeute von 61 % erhalten.<sup>[119]</sup> Hydrogenolytische Debenzylierung lieferte das chirale Aminodiol **29** in einer Ausbeute von 89 % (s. Abb. 5-75)

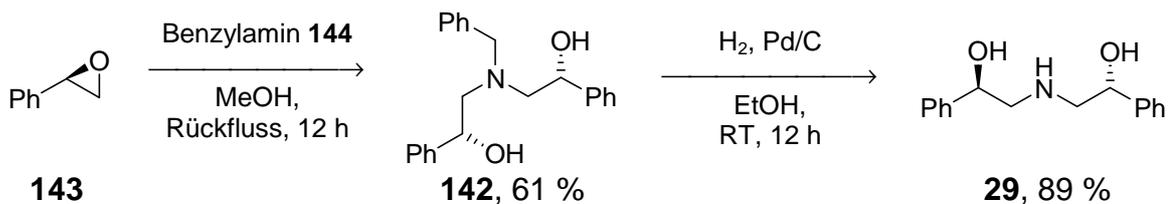


Abb. 5-75: Darstellung des chiralen Aminodiols **29** ausgehend von (*R*)-Styroloxid (*R*)-**143**.

Von diesem konnten zur Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle erhalten werden. Die Struktur ist in Abb. 5-76 gezeigt.

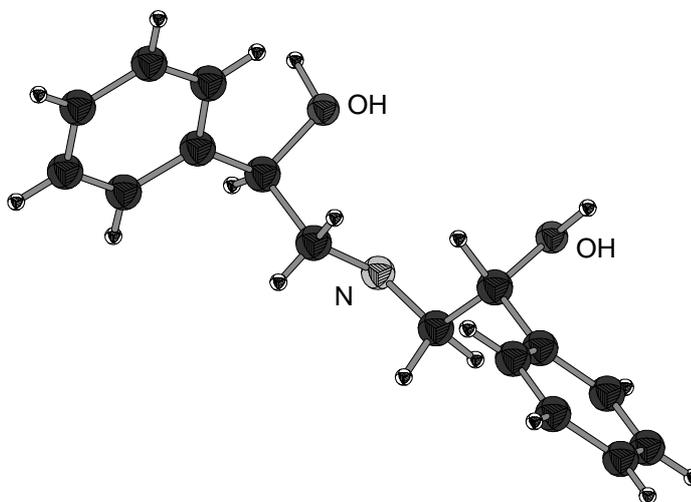


Abb. 5-76: Kristallstruktur von Aminodiol **29**.

Die Synthese des von Prolin-abgeleiteten Diols **28** konnte ebenfalls nach Literaturvorschrift durchgeführt werden.<sup>[120]</sup> Ausgehend von kommerziell erhältlichem *trans*-4-Hydroxy-(*L*)-prolin **145** wurde dieses zuerst in den Isopropylester **146** und anschließend ohne Aufreinigung in das benzylierte Derivat **147** in einer Gesamtausbeute von 72 % überführt (s. Abb. 5-77).

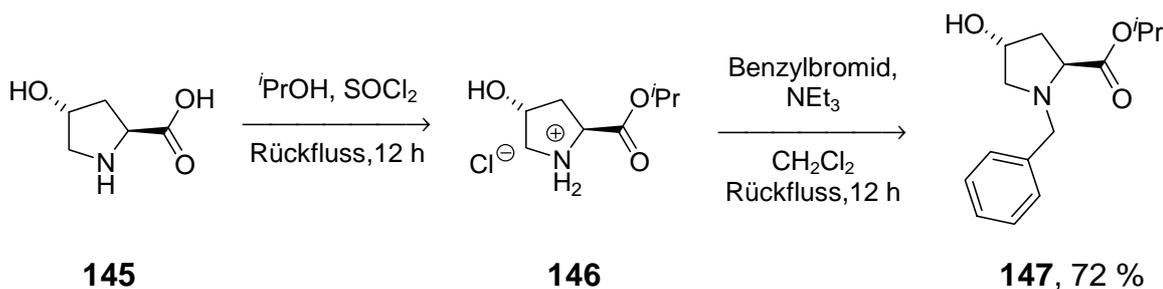
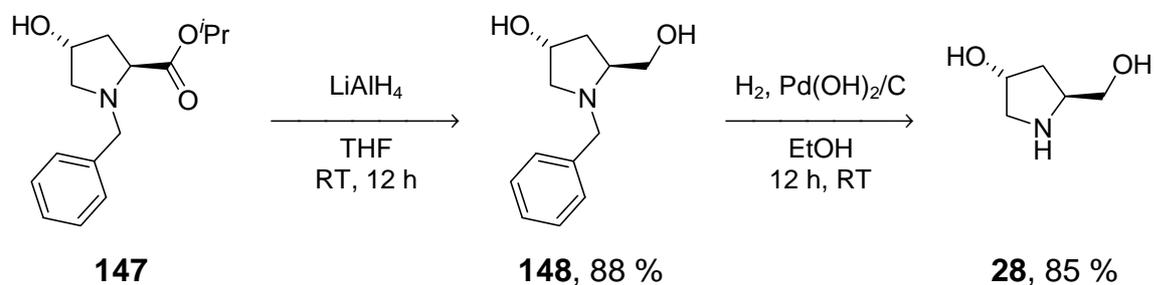


Abb. 5-77: Synthese des geschützten Diols **147** ausgehend von *trans*-4-Hydroxy-(*L*)-prolin **145**.

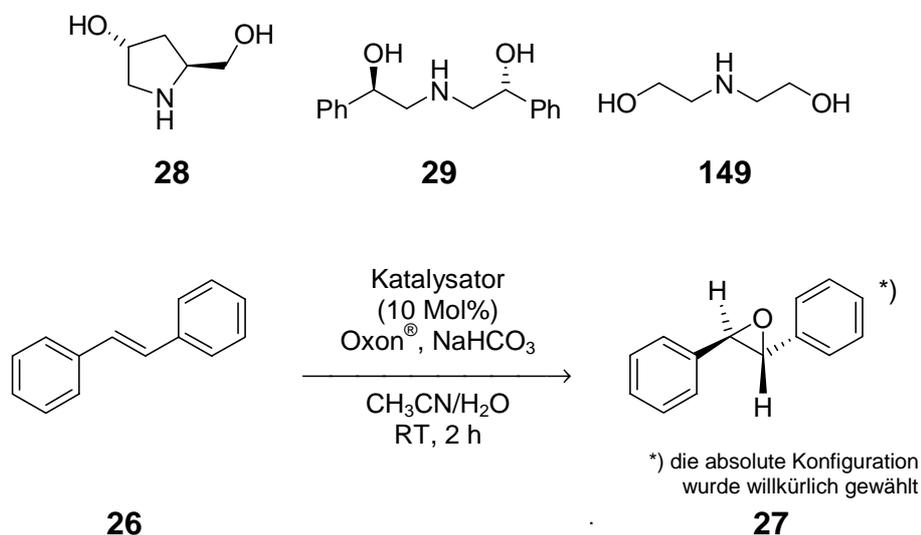
Die folgende Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid lieferte das geschützte Diol **148** in einer Ausbeute von 88 %. Abschließende hydrogenolytische Debenzylierung führte zum Zielmolekül **28** in einer Ausbeute von 85 % (s. Abb. 5-78).



**Abb. 5-78:** Synthese des Diols **28** durch Reduktion und anschließende hydrogenolytische Debenzylierung.

### 5.6.2 Katalyse: Amin-katalysierte Epoxidierung von Alkenen

Die Aminodiole **28** und **29** wurden in der Epoxidierung von *trans*-Stilben **26** eingesetzt. Zu Vergleichszwecken wurde Diethanolamin **149** als Katalysator verwendet.



**Abb. 5-79:** Epoxidierung von *trans*-Stilben **26** unter Verwendung von Aminodiolen.

Die Ergebnisse der Epoxidierungsversuche sind in Tab. 5-13 zusammengefasst.

**Tab. 5-13:** Epoxidierung von *trans*-Stilben **26** mit Aminodiolen.

Eintrag	Katalysator	ee [%]	Ausbeute [%]
1	<b>28</b>	0	18
2 <sup>[a]</sup>	<b>28</b>	0	13
3	<b>29</b>	4	99
4 <sup>[a]</sup>	<b>29</b>	7	82
5	<b>149</b>	-	70
6	-	-	-

<sup>[c]</sup>Die Reaktion wurde bei 5 °C durchgeführt.

Diethanolamin **149** zeigte in Übereinstimmung mit der Literatur hohe katalytische Aktivität. Bei Verwendung des zyklischen Diols **28** konnte nur geringe katalytische Aktivität und keine chirale Induktion beobachtet werden. Bei Einsatz des Aminodiols **29** wurde das Epoxid **27** in fast quantitativer Ausbeute, jedoch in racemischer Form erhalten. Auch eine Erniedrigung der Reaktionstemperatur auf 5 °C führte zu keiner signifikanten Erhöhung des Enantiomerenüberschusses.

## 6 Diskussion

### 6.1 Arbeiten zur *Juliá-Colonna*-Epoxidierung

#### 6.1.1 „Nest“-Motive als neue Katalysatorstrukturen

Zu Beginn der Untersuchungen wurden 12 Peptid-Trimere an fester Phase synthetisiert, die sich durch alternierenden Einbau von (*D*)- und (*L*)-Aminosäuren (Leucin oder Alanin) oder alternierenden Einbau von Glycin und (*D*)- bzw. (*L*)-Aminosäuren auszeichneten. Aminosäuresequenzen dieses Typs haben sich in vielen Peptiden als bevorzugte Motive für die Ausbildung „nest“-artiger Strukturen erwiesen.<sup>[105]</sup> Die Tripeptide wurden mittels Standard Fmoc/PyBOP-Strategie in hohen Ausbeuten (Kupplungsausbeuten bei jedem Schritt über 90 %) aufgebaut und in der Epoxidierung von *trans*-Chalkon **2** eingesetzt. Es zeigte sich, dass alle Tripeptide im Vergleich zu (*L*)-Leucin-Homopeptiden nur eine geringe katalytische Aktivität besaßen. Die Umsätze nach 24 h lagen stets unter 20 %. Auch wurden nur mäßige Enantiomerenüberschüsse von 14 bis 66 % ee erzielt. Es konnte jedoch eine Abhängigkeit der Konfiguration des gebildeten Epoxids vom verwendeten Tripeptid beobachtet werden. Tab. 6-1 illustriert dies am Beispiel mehrerer Tripeptide.

**Tab. 6-1:** Sequenzabhängigkeit der Konfiguration von Chalkon-Epoxid **3**.

Eintrag	Aminosäuresequenz <sup>[a]</sup>	Konfiguration des Epoxids <b>3</b>
1	( <i>L</i> )/( <i>D</i> )/( <i>L</i> )	(2 <i>R</i> , 3 <i>S</i> )
2	( <i>D</i> )/( <i>L</i> )/( <i>D</i> )	(2 <i>S</i> , 3 <i>R</i> )
3	( <i>L</i> )/Gly/( <i>L</i> )	(2 <i>R</i> , 3 <i>S</i> )
4	( <i>D</i> )/Gly/( <i>D</i> )	(2 <i>S</i> , 3 <i>R</i> )
5	Gly/( <i>L</i> )/( <i>D</i> )	(2 <i>R</i> , 3 <i>S</i> )
6	Gly/( <i>D</i> )/( <i>L</i> )	(2 <i>S</i> , 3 <i>R</i> )
7	( <i>L</i> -Leu) <sub>3</sub>	(2 <i>R</i> , 3 <i>S</i> )

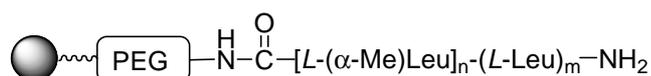
<sup>[a]</sup> (*L*) bzw. (*D*) entspricht der Konfiguration der verwendeten Aminosäuren Leucin bzw. Alanin

Wie aus Tab. 6-1 ersichtlich, kontrolliert z.B. die Reihenfolge der festphasengebundenen (*L*)- bzw. (*D*)-Aminosäuren die Konfiguration des gebildeten Epoxids **3**

(Eintrag 5 und 6). Dieser Befund belegt, dass zwischen Katalysator und Substrat eine spezifische Wechselwirkung stattfindet und die Sequenz des Peptids von Bedeutung ist. Möglicherweise erfolgt analog dem postulierten Mechanismus der *Juliá-Colonna*-Reaktion eine Bindung von Wasserstoffperoxid-Anionen und *trans*-Chalkon **2** an das Tripeptid. Die Koordination der Substrate ist jedoch zu schwach, um einen selektiven Angriff der Peroxid-Anionen auf das Enon zu ermöglichen. Dies gilt auch für das (*L*)-Leu-Trimer **76**, welches als Referenz eingesetzt wurde (s. Eintrag 7). Hier ist keine Ausbildung einer definierten helicalen Sekundärstruktur möglich, welche nach allen bisherigen experimentellen und theoretischen Befunden für eine effektive Katalyse notwendig ist.<sup>[131]</sup> Dieser Verlust an katalytischer Aktivität bei der Reduktion auf das aktive Zentrum lässt sich z.B. auch bei niedermolekularen Enzymmodellen beobachten. Der einfache „Nachbau“ bzw. die Reduktion auf das aktive Zentrum führt oft nicht zu einem katalytisch aktiven Molekül.<sup>[132]</sup> Auch ist bei den hier synthetisierten Tripeptiden nicht gesichert, dass sich „*nest*“-artige Strukturen gebildet haben. Die Analysen von *Milner-White et al.* beziehen sich auf Peptidsequenzen, die innerhalb einer Peptidkette gefunden wurden. Bis jetzt wurde nicht untersucht, ob sich diese Strukturen auch an isolierten Tripeptiden ausbilden.

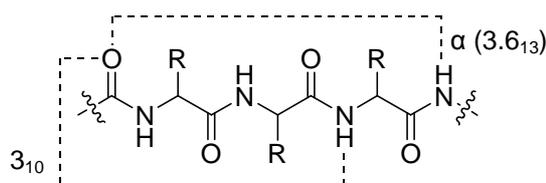
### 6.1.2 C<sup>α</sup>-methylierte Aminosäuren als Helix-stabilisierende Einheiten

Ausgangspunkt dieser Arbeiten waren NMR-spektroskopische Untersuchungen, die zeigten, dass C<sup>α</sup>-methylierte (*L*)-Leucin-Homopeptide schon ab einer Kettenlänge von drei Einheiten eine stabile  $3_{10}$ -Helix bilden.<sup>[107]</sup> Dazu wurden (*L*)-Leucin-Pentamere **4 a-d** aufgebaut, in denen sukzessive ausgehend vom C-Terminus eine bis vier Aminosäuren durch (*L*)-( $\alpha$ -Me)-Leucin ausgetauscht wurden (s. Abb. 6-1) Die Pentamere wurden in der *Juliá-Colonna*-Epoxidierung von *trans*-Chalkon **2** eingesetzt.



**Abb. 6-1:** Struktur der Pentapeptide **4 a-d** ( $m + n = 5$ ) mit unterschiedlichem Anteil an ( $\alpha$ -Me)-Leucin-Einheiten (PEG = Polyethylenglycol-Linker).

Der Einbau von ein oder zwei (*L*)-( $\alpha$ -Me)-Leucin-Resten führte bei fast unverändert hoher Enantioselektivität zu einer starken Erhöhung der katalytischen Aktivität. Ein höherer Anteil an (*L*)-( $\alpha$ -Me)-Leucin-Resten hatte eine Verringerung sowohl der katalytischen Aktivität als auch der Selektivität zur Folge. Dieses Ergebnis bestätigt den derzeit anerkannten Reaktionsmechanismus: Durch den Einbau von helixstabilisierenden (*L*)-( $\alpha$ -Me)-Leucin-Resten wird die katalytische Aktivität stark erhöht, weil im Gleichgewicht der Konformere mehr katalytisch aktive  $\alpha$ -helicale Bereiche vorliegen. Der gleiche Effekt wird bei (*L*)-Leucin-Homopeptiden beobachtet, wenn die Anzahl der (*L*)-Leucin-Einheiten erhöht wird. Auch hier wird der Anteil  $\alpha$ -helicaler Bereiche und somit die Effizienz des Peptidkatalysators erhöht. Durch den Einbau von einem oder zwei (*L*)-( $\alpha$ -Me)-Leucin-Resten am C-Terminus wird die aus drei (*L*)-Leucin-Resten bestehende katalytisch aktive terminale Region am N-Terminus in einer helikalen Konformation stabilisiert. Wird der Anteil der (*L*)-( $\alpha$ -Me)-Leucin-Reste erhöht, sinken sowohl die Aktivität als auch die Enantioselektivität. Dies kann einerseits dadurch erklärt werden, dass die nun ausgebildete Helix für eine effektive Wechselwirkung mit dem Substrat zu starr ist. Andererseits lässt sich vermuten, dass die durch die (*L*)-( $\alpha$ -Me)-Leucin-Reste gebildete  $3_{10}$ -Helix im Gegensatz zur  $\alpha$ -Helix andere katalytische Eigenschaften hat. Obwohl  $\alpha$ -Helices und  $3_{10}$ -Helices ähnlich aufgebaut sind, unterscheiden sie sich doch in ihrem Wasserstoffbrücken-Schema (s. Abb. 6-2).<sup>[133]</sup>



**Abb. 6-2:** Wasserstoffbrückenbindungen in einer  $\alpha$ -Helix (3.6<sub>13</sub>-Helix) und einer  $3_{10}$ -Helix.<sup>[133]</sup>

*Toniolo et al* konnten unterschiedliche katalytische Aktivität von  $\alpha$ -Helices und  $3_{10}$ -Helices beobachten.<sup>[134]</sup> Sie synthetisierten ( $\alpha$ -Me)-Homopeptide mit Kettenlängen von sechs bis acht Aminosäure-Resten und testeten diese in der *Juliá-Colonna*-Epoxidierung von *trans*-Chalkon **2** (zweiphasige Reaktionsführung, vgl. Abschnitt 3.3.2, S. 30). Es konnten nur geringe Enantioselektivitäten erzielt werden (maximal 13 % ee). Die katalytische Aktivität war in diesem Fall jedoch vergleichbar mit der

von (*L*)-Leucin-Homopeptiden. CD-spektroskopische Untersuchungen zeigten, dass ab sechs Aminosäure-Resten eine  $3_{10}$ -Helix gebildet wurde. Die Unterschiede zwischen diesen Befunden und den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit lassen sich möglicherweise dadurch erklären, dass einerseits freie und andererseits festphasengebundene Peptide untersucht wurden. *Berkessel et al.* konnten bei der Verwendung von festphasengebundenen (*L*)-Leucin-Homopeptiden bereits ab vier bis fünf Aminosäure-Resten vollständige Enantioselektivität beobachten, während bei freien Peptiden erst ab ca. zehn Resten volle Aktivität und Selektivität erreicht wurde.<sup>[76]</sup> Als Grund hierfür wurde der Einfluss des PEG-Linkers der Festphase vermutet, welcher die Ausbildung einer helicalen Konformation begünstigt.<sup>[76]</sup> In der vorliegenden Arbeit wurden jedoch nicht untersucht, welche der beiden helicalen Konformationen durch die gemischten Peptide aus (*L*)- und (*L*)-( $\alpha$ -Me)-Leucin angenommen wurde.

### 6.1.3 Untersuchungen nichtlinearer Effekte

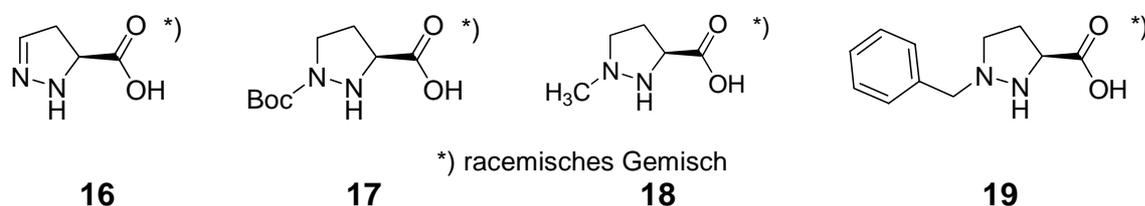
Die Untersuchung der Mischungen von festphasengebundenen (*D*)- und (*L*)-Leucin-Polypeptiden zeigte keinen nichtlinearen Effekt. Dies unterstützt das derzeitige Bild von isolierten Peptidketten, die als Katalysatoren agieren und keine höheren Aggregate bilden. Auch wenn die Abwesenheit eines nichtlinearen Effektes kein Beweis für diese Annahme ist, steht dieser Befund jedoch im Einklang mit allen bisherigen Ergebnissen. Die geringe Beladung des verwendeten Polymers (0.19 mmol/g) kann im vorliegenden Fall nicht zu einer Isolierung der einzelnen Peptidketten führen. Die Länge der einzelnen Peptidketten (die zudem im Falle der hier verwendeten Festphase auf einem PEG-Linker aufgebracht sind) ist ausreichend, um Aggregate mit benachbarten Ketten bilden zu können. Diese Annahme wird durch NMR-spektroskopische Untersuchungen von *Lippens et al.* an festphasengebundenen (*L*)-Alanin-Oligomeren gestützt. Hier konnte eine Aggregation bereits ab sechs Aminosäure-Einheiten beobachtet werden.

Alle im Rahmen dieser Arbeit gewonnenen experimentellen Befunde unterstützen das mechanistische Bild von isolierten, helicalen Peptidketten, an deren *N*-Terminus die katalytisch aktive Region liegt.

## 6.2 Aza-Prolin-Derivate

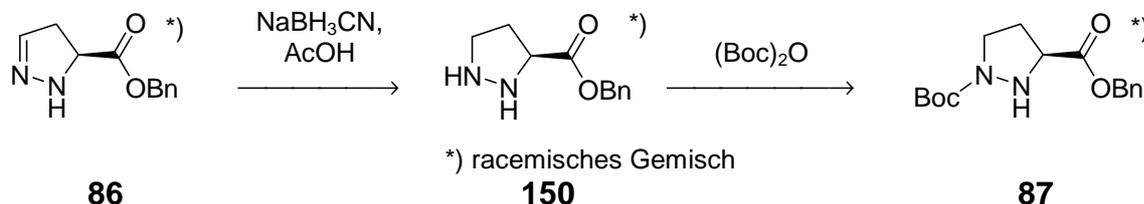
### 6.2.1 Synthese

Die Synthese der Aza-Prolin-Derivate orientierte sich an der von *Carreira et al.* entwickelten Syntheseroute.<sup>[108]</sup> Durch Cycloaddition von Trimethylsilyldiazomethan an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ester wurde das heterozyklische Grundgerüst in guten Ausbeuten aufgebaut. Alle ausgewählten Zielverbindungen (s. Abb. 6-3) wurden aufgrund der aufwändigen asymmetrischen Synthese für erste Screeningversuche zunächst in racemischer Form synthetisiert.



**Abb. 6-3:** Strukturen der racemischen Zielmoleküle.

Die Synthese der Zielverbindungen konnte durch Optimierung der Syntheserouten in maximal drei bis vier Schritten realisiert werden. Insbesondere durch die regio-selektive Funktionalisierung des Stickstoffatoms *N*-2 konnte die zunächst verwendete Syntheseroute (Verwendung von zwei Schutzgruppen) um zwei Schritte verkürzt und die Gesamtausbeuten deutlich gesteigert werden. In Abb. 6-4 ist dies an einem Beispiel illustriert.

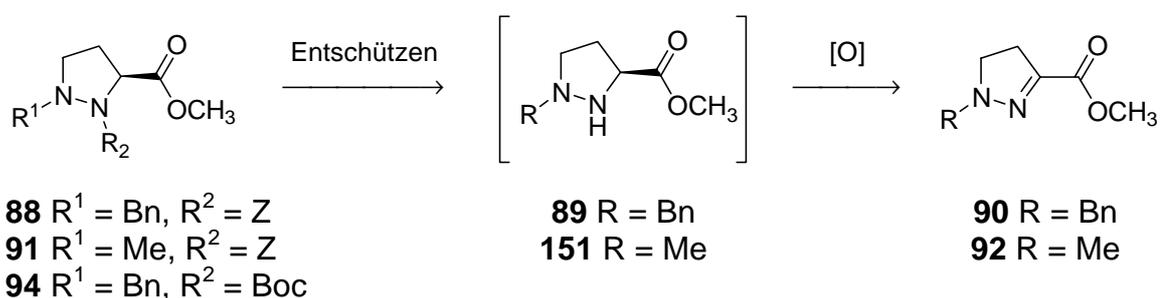


**Abb. 6-4:** Regioselektive Funktionalisierung des  $\alpha$ -Stickstoffatoms.

Diese Sequenz ließ sich jedoch nicht auf die selektive Methylierung des Stickstoffatoms *N*-2 übertragen. Bei der reduktiven Aminierung des Pyrazolidins *rac*-**150** mit Formaldehyd wurden unter diesen Bedingungen immer Mischungen aus

einfach und zweifach methylierten Produkten erhalten. Die vorherige Einführung einer Schutzgruppe am Stickstoffatom *N*-1 war daher in diesem Fall nicht zu umgehen.

Es zeigte sich, dass Aza-Prolin-Derivate, die einen elektronenschiebenden Rest (Benzyl, Methyl) an *N*-2 besitzen, nicht stabil gegenüber Oxidation sind (s. Abb. 6-5). Nach hydrogenolytischer Abspaltung der Z-Schutzgruppe konnte mittels GC-MS zwar das gewünschte Produkt *rac*-**89** bzw. *rac*-**151** detektiert werden, die Oxidation verlief jedoch zu schnell, um eine Isolierung zu ermöglichen.

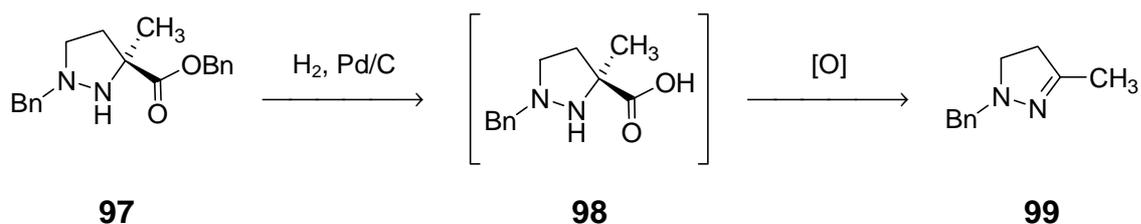


**Abb. 6-5:** Entschützung der Pyrazolidine und anschließende Oxidation zu den Pyrazolinen.

Die Oxidation ging zudem mit dem Verlust des Stereozentrums einher. Durch Synthese des zu *rac*-**88** analogen Boc-geschützten Derivats *rac*-**94** und anschließender säurekatalysierter Entschützung konnte nachgewiesen werden, dass die beobachtete Oxidation nicht durch den zur Entfernung der Z-Schutzgruppe benötigten Hydrierkatalysator verursacht wurde.

Eine ähnliche Oxidationsempfindlichkeit wurde von *Sucrow et al.* an Ringsubstituierten Pyrazolidinen beobachtet.<sup>[135]</sup> *Speckamp et al.* berichteten über die Oxidationsempfindlichkeit der analogen sechsgliedrigen Heterozyklen.<sup>[136]</sup> Ein Mechanismus für diese Oxidation wurde jedoch in beiden Fällen nicht formuliert. Bis jetzt konnten keine Verbindungen mit elektronenschiebenden Resten an *N*-2 isoliert werden.<sup>[137,138]</sup>

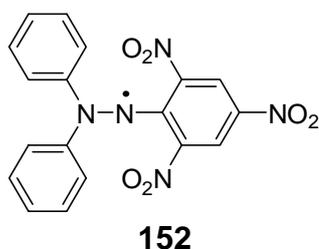
Selbst durch die Einführung einer Methylgruppe in  $\alpha$ -Stellung konnte die Oxidation nicht verhindert werden. Nach dem Entschützen bildete sich durch oxidative Decarboxylierung das Pyrazolin **99** (s. Abb. 6-6).



**Abb. 6-6:** Entschützung des Benzylesters *rac*-**97** und anschließende oxidative Decarboxylierung zum Pyrazolin **99**

Die Oxidation konnte nur durch Einführung eines elektronenziehenden Substituenten am  $\alpha$ -Stickstoffatom unterdrückt werden. Das Boc-substituierte Derivat **17** war gegenüber Oxidation über Wochen stabil.

Obwohl bislang über keine mechanistischen Untersuchungen zum Reaktionsablauf berichtet wurde, deuten jedoch ähnliche Prozesse an Hydrazin-Derivaten auf einen radikalischen Autoxidationsprozess hin.<sup>[139,140]</sup> Hydrazinderivate lassen sich leicht durch Radikalstarter in Hydrazylradikale überführen. Diese sind durch Konjugation mit dem freien Elektronenpaar am  $\alpha$ -Stickstoffatom stabilisiert und je nach Substitution der beiden Stickstoffatome sogar isolierbar. Abb. 6-7 zeigt die Struktur des stabilen, kommerziell erhältlichen Hydrazylradikals DPPH **152** (1,1-Diphenyl-2-picrylhydrazyl-Radikal).

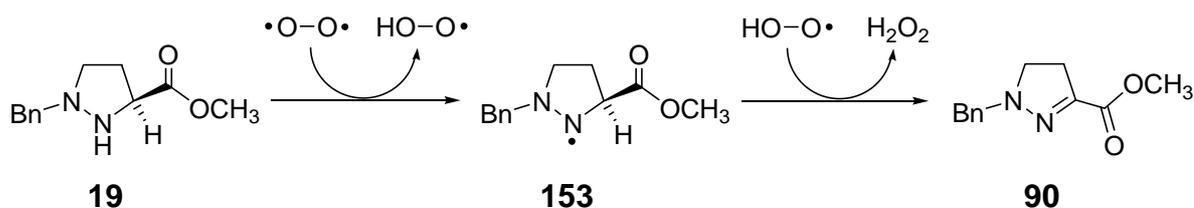


**Abb. 6-7:** Struktur des stabilen Hydrazylradikals DPPH **152**.

Die Einführung von resonanzstabilisierenden  $\pi$ -Donor-Substituenten erhöht dabei die Lebensdauer, während  $\pi^*$ -Akzeptor-Substituenten zur Destabilisierung führen.<sup>[141]</sup>

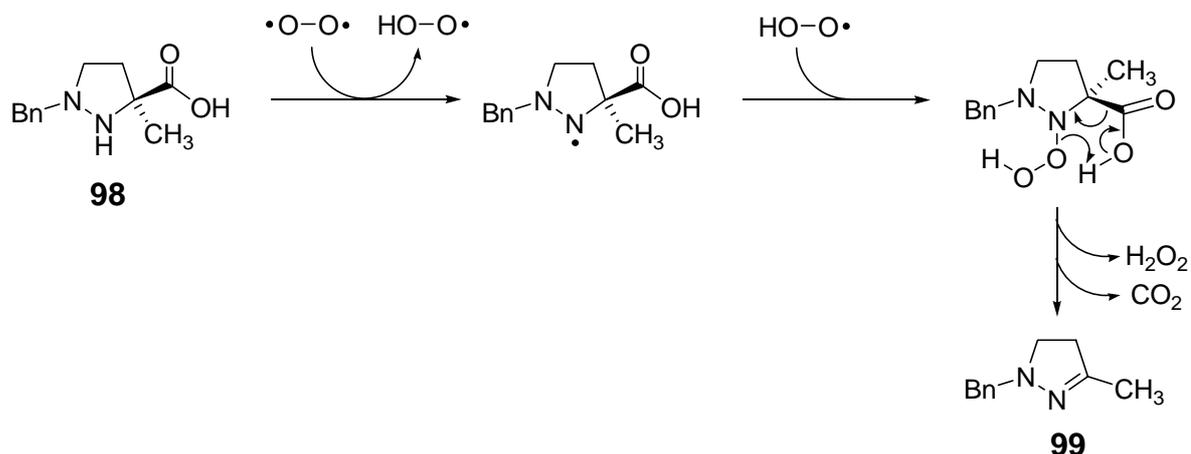
Es ist bekannt, dass Licht, Hitze oder Spuren von Übergangsmetallen die Reduktion von molekularem Sauerstoff zu Superoxid ( $O_2^{\cdot-}$ ) und daraus die Bildung von Hydroperoxid- oder Hydroxyradikalen (bei Anwesenheit von Wasser) bewirken können.<sup>[142]</sup> Welche dieser Radikalspezies im vorliegenden Fall für die Reaktion verantwortlich ist, kann nur vermutet werden. Da es sich bei den Pyrazolidinen um

zyklische Hydrazin-Derivate handelt, wird angenommen, dass analog der Autoxidation von Hydrazinen zu den korrespondierenden Azoverbindungen im ersten Schritt Hydroperoxidradikale gebildet werden (s. Abb. 6-8). Diese können durch Wasserstoffabstraktion intermediär das Hydrazyldradikal *rac*-**153** erzeugen.<sup>[143]</sup> Die anschließende Reaktion mit einem Hydroperoxidradikal führt zur Bildung von Wasserstoffperoxid und Pyrazolin **90**.



**Abb. 6-8:** Möglicher Mechanismus zur radikalischen Oxidation des Pyrazolidins *rac*-**19**.

Ähnliches lässt sich für das C $^{\alpha}$ -methylierte Pyrazolidin *rac*-**98** formulieren (s. Abb. 6-9). Auch hier erfolgt im ersten Schritt eine Wasserstoffabstraktion, die zum Hydrazyldradikal führt. Im zweiten Schritt kann ein Hydroperoxid gebildet werden, welches unter Decarboxylierung zu Wasserstoffperoxid und dem Pyrazolin **99** zerfällt.<sup>[144]</sup>



**Abb. 6-9:** Möglicher Mechanismus zur oxidativen Decarboxylierung des C $^{\alpha}$ -methylierten Pyrazolidins *rac*-**98**.

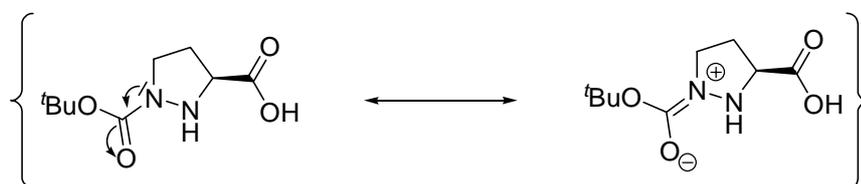
Die Stabilität der intermediär entstehenden Hydrazyldradikale spiegelt sich in der Oxidationsempfindlichkeit der verschiedenen Pyrazolidine wider. Die aus dem

Benzyl-substituierten Pyrazolidin *rac-98* bzw. *rac-19* gebildete Hydrazylradikale sind durch den induktiven Effekt des Benzyl-Restes am  $\alpha$ -Stickstoff besonders gut stabilisiert, was zur Erleichterung der Radikalerzeugung beiträgt. Die Carbamatfunktion des Pyrazolidins **17** kann als  $\pi^*$ -Akzeptor hingegen das Radikal nicht stabilisieren. Dies führt zur Unterdrückung oder zumindest starken Verlangsamung der Radikalbildung. Das Methyl-substituierte Derivat **18** besitzt nur einen geringen induktiven Effekt und liegt in der Reaktivität folglich zwischen den beiden anderen Derivaten.

### 6.2.2 Katalyse

Wie im vorigen Kapitel erläutert, macht die Oxidationsempfindlichkeit der Alkyl- bzw. Aryl-substituierten Aza-Prolin-Derivate Verbindungen dieses Typs als Organokatalysatoren unbrauchbar.

Die Untersuchung der katalytischen Eigenschaften der Aza-Prolin-Derivate *rac-16* und *rac-17* zeigte im Vergleich zu Prolin **6** einen nahezu vollständigen Verlust an katalytischer Aktivität. Weder in der Aldol- noch in der *Michael*-Reaktion ließen sich signifikante Umsätze erzielen. Anhand von Resonanzstrukturen der beiden Verbindungen lassen sich diese Reaktivitätsunterschiede verstehen. Im Falle des Boc-substituierten Verbindung *rac-17* führt die Amid-Resonanz zwischen dem  $\alpha$ -Stickstoffatom und dem Carbonyl-Kohlenstoffatom der Carbamat-Funktion zu einem partiell positiv geladenen Stickstoff, das durch induktive Effekte die Elektronendichte an der benachbarten sekundären Aminfunktion verringert (s. Abb. 6-10).



**Abb. 6-10:** Resonanzstrukturen des Boc-substituierten Aza-Prolin-Derivates *rac-17*.

Die Folge ist eine geringere Nukleophilie und eine „Umkehrung“ des erwünschten  $\alpha$ -Effekts.

Auch für die unsubstituierte Verbindung *rac*-**16** lassen sich mesomere Grenzstrukturen formulieren (s. Abb. 6-11).

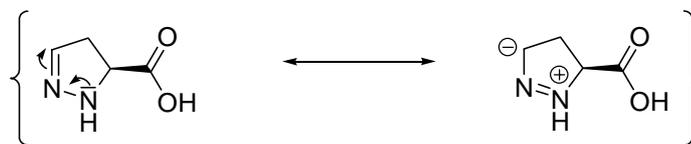


Abb. 6-11: Resonanzstrukturen des Pyrrolidins *rac*-**16**.

Hier führt die Resonanz des freien Elektronenpaares des Amin-Stickstoffatoms mit der C-N-Doppelbindung zur Aufhebung des  $\alpha$ -Effekts. Die Reaktion mit Carbonylverbindungen wird somit behindert. Anhand der Kristallstruktur der beiden Derivate *rac*-**103** und *rac*-**102** (s. Abb. 5-25, S. 62) ist zudem sichtbar, dass der Pyrrolidinring annähernd planar ist. Die durch die Doppelbindung verursachte konformative Einschränkung könnte sich ebenfalls negativ auf die Reaktivität auswirken.

## 6.3 Acylsulfonamide

### 6.3.1 Synthese

Es wurden drei von Prolin abgeleitete aromatische Acylsulfonamide auf verschiedenen Syntheserouten in Gesamtausbeuten von 12-66 % (2-4 Schritte) ausgehend von Boc-(*L*)-Prolin **123** synthetisiert.

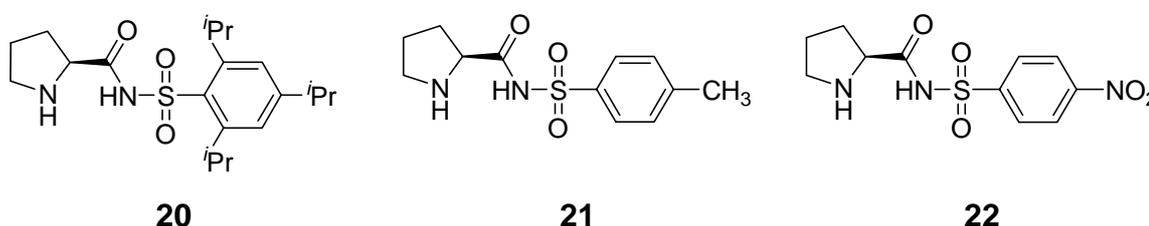
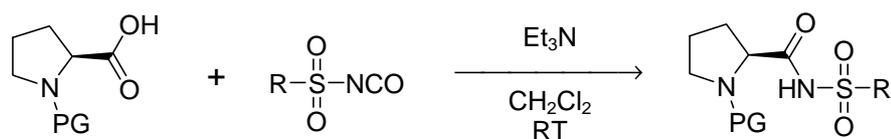


Abb. 6-12: Strukturen der aromatischen Acylsulfonamide.

Dabei stellte sich vor allem die Reaktion von *N*-geschützten Aminosäuren mit Sulfonylisocyanaten als effektive Methode heraus. Hier kann in nur einem Schritt aus kommerziell erhältlichen Edukten der geschützte Katalysator erhalten werden.



**Abb. 6-13:** Effektive einstufige Synthese von Prolin-Acylsulfonamiden (PG = Schutzgruppe).

Dies ließe sich prinzipiell auf andere Sulfonylisothiocyanate übertragen, jedoch sind nur wenige dieser Verbindungen kommerziell erhältlich.

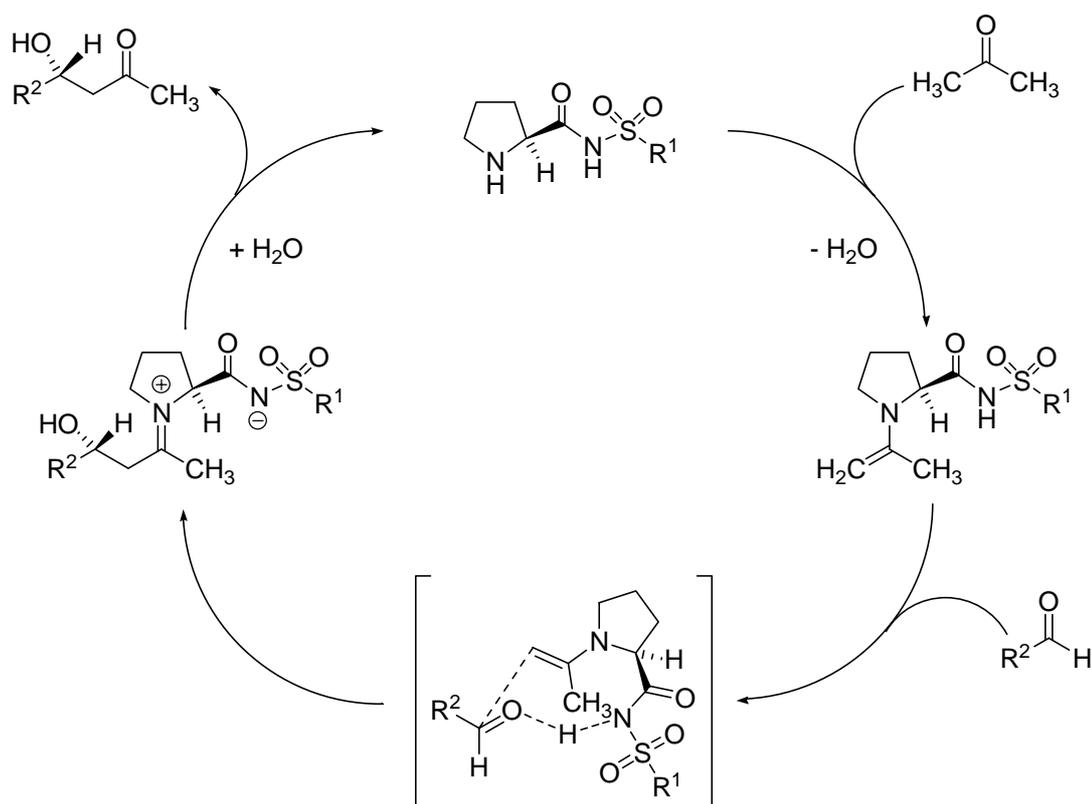
### 6.3.2 Katalyse

#### Selektivität

Im Vergleich zu Prolin **6** wurden in der Addition von Aceton **7** an 4-Nitrobenzaldehyd **8** durchweg höhere Enantioselektivitäten erreicht (bis zu 98 % ee). Für diese Reaktion zählen sie zu den höchsten Enantioselektivitäten, die mit Prolin-basierenden Organokatalysatoren bislang erreicht wurden. Die höhere Enantioselektivität im Vergleich zu Prolin **6** kann möglicherweise durch die im Übergangszustand stärkere Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem aciden Proton der Sulfonamid-Einheit und der Carbonylfunktion des Aldehyds erklärt werden. Dies führt zu einer stärkeren Ordnung und einer Stabilisierung des Übergangszustands.

Im Katalysezyklus kann das acide NH-Proton der Sulfonamid-Einheit das Säureproton von Prolin **6** ersetzen. Die Acidität der Acylsulfonamide wurde nicht experimentell bestimmt, jedoch gaben die Kristallstrukturen einen Hinweis hierauf. Bei allen Acylsulfonamiden lag die Sulfonamid-Einheit deprotoniert und die Aminfunktion protoniert vor.

Als Mechanismus wird ein zu Prolin **6** analoger Enamin-Katalysezyklus angenommen (s. Abb. 6-14).



**Abb. 6-14:** Vorgeschlagerener Mechanismus für die Acylsulfonamid-katalysierte Aldolreaktion. Im Übergangszustand ersetzt das Proton der Sulfonamid-Gruppe das Säureproton von Prolin 6.

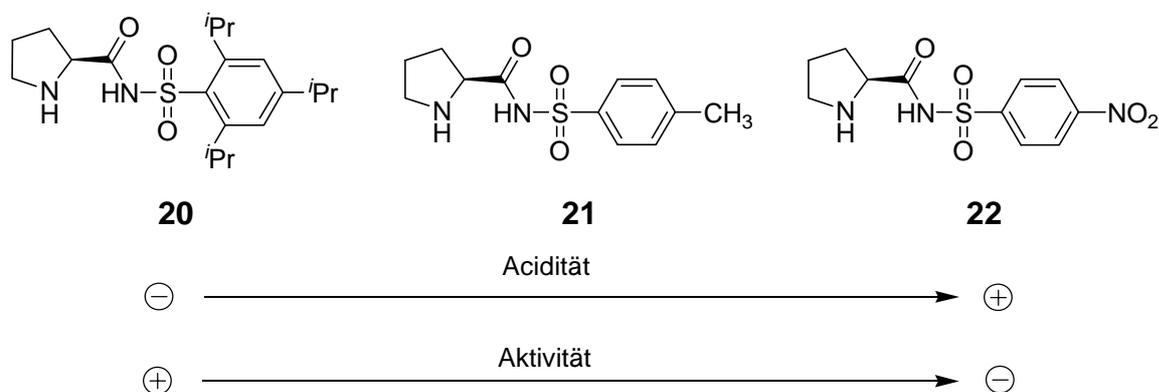
In der Aldolreaktion ließen sich zwischen den Acylsulfonamiden nur geringe Selektivitätsunterschiede feststellen. Diese Ergebnisse wurden später von *Ley et al.* an strukturell ähnlichen Katalysatoren bestätigt.<sup>[145]</sup> So zeigten z.B. Methyl- und Phenyl-substituierte Acylsulfonamide eine praktisch gleiche Enantioselectivität. Auch *Adolfsson et al.* konnten mit strukturell verwandten Sulfonamid-Katalysatoren in der  $\alpha$ -Aminierung von Aldehyden nur geringe Selektivitätsunterschiede durch Variation des Sulfonamid-Restes beobachten.<sup>[146]</sup> Der Substituent an der Sulfonamid-Einheit ist offensichtlich zu weit vom Reaktionszentrum entfernt, um die Selektivität signifikant zu beeinflussen.

### Aktivität

Die Acylsulfonamide zeigten in der Aldol-Reaktion geringere Reaktivität als Prolin 6. Während die Acylsulfonamid-katalysierte Reaktion mehrere Stunden bis zum

quantitativen Umsatz benötigte, konnte unter Verwendung von Prolin **6** schon nach 20 min vollständiger Umsatz detektiert werden.

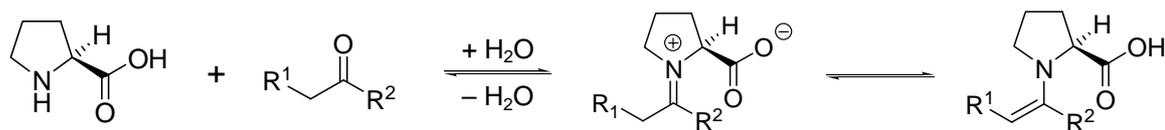
Wie quantenchemische Berechnungen zeigten, steigt die (Gasphasen-)Acidität von Aryl-substituierten Sulfonamiden durch Einführung von elektronenziehenden Gruppen am aromatischen Ring.<sup>[147]</sup> Experimentelle Aciditätskonstanten für Acylsulfonamide in Lösung waren nicht bekannt. Unter der Annahme, dass sich die Tendenz der Gasphasen-Aciditäten auch in Lösung wiederfindet, lässt sich eine Korrelation zwischen Acidität und katalytischer Aktivität beobachten. In der Reihe der Acylsulfonamide stellte sich das Tris(isopropyl)phenyl-substituierte Acylsulfonamid **20** als aktivster Katalysator heraus, während das Nitrophenyl-substituierte Acylsulfonamid **22** die geringste katalytische Aktivität besaß (s. Abb. 6-15).



**Abb. 6-15:** Vergleich von Acidität und katalytischer Aktivität der Acylsulfonamide.

Die Substituenten an der Sulfonamid-Einheit haben demnach einen Einfluss auf die Aktivität, aber nicht auf die Enantioselektivität. Durch die zunehmende Acidität des Sulfonamid-NH-Protons sinkt die Aktivität des Katalysators.

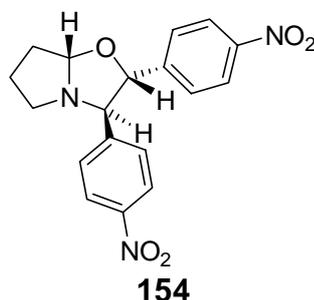
Durch die Untersuchung des kinetischen Isotopeneffekts in der Acylsulfonamid-katalysierten Aldolreaktion konnte nachgewiesen werden, dass die Bildung des Enamins geschwindigkeitsbestimmend ist (Primärer kinetischer Isotopeneffekt,  $k_H/k_D = 2$ ). Im Gegensatz zum Angriff auf den Aldehyd-Akzeptor muss während der Bildung des Enamins eine C-H-Bindung gebrochen werden (s. Abb. 6-16). Ob dies auch für die analoge Prolin-katalysierte Reaktion gilt, konnte wegen der hohen Reaktionsgeschwindigkeit nicht untersucht werden.



**Abb. 6-16:** Bildung eines Enamins aus Aminosäure und Carbonylkomponente.

Durch Vergleich der unterschiedlichen katalytischen Aktivitäten und Aciditäten der Acylsulfonamide und Prolin **6** wurde vermutet, dass mit zunehmender Acidität die Geschwindigkeit der Protonenübertragung zur Bildung des Enamins und damit die Reaktionsgeschwindigkeit herabgesetzt werden.

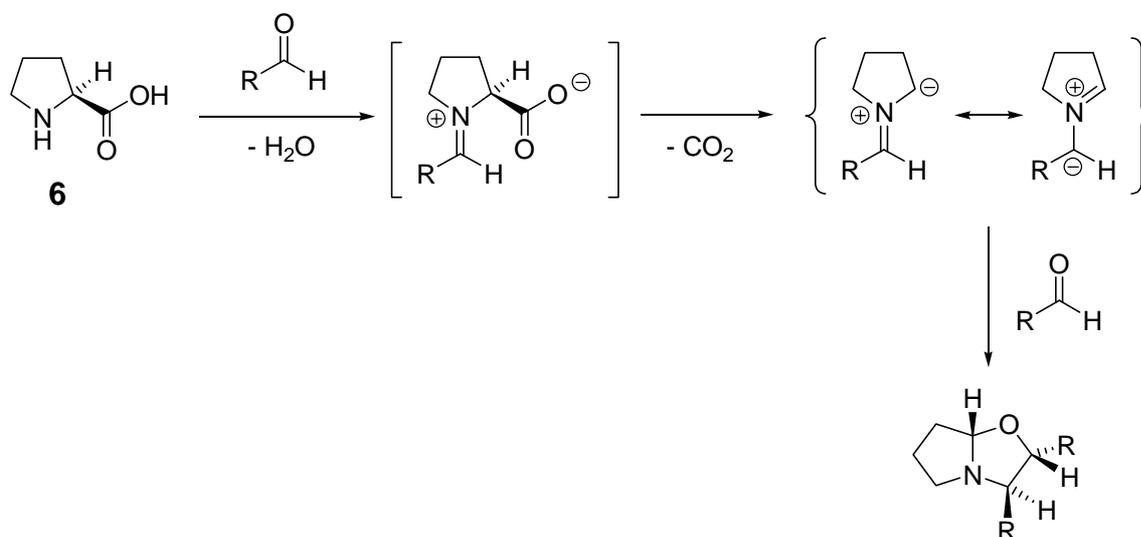
Trotz der geringeren Aktivität der Acylsulfonamide im Vergleich zu Prolin **6** konnte mit niedrigen Katalysatorbeladungen vollständiger Umsatz erzielt werden. Im Falle des Tris(isopropyl)phenyl-substituierten Acylsulfonamids **20** konnte mit nur 5 Mol% Beladung ein fast vollständiger Umsatz nach 72 h erzielt werden. Bei der analogen Prolin-katalysierte Reaktion konnte auch durch Verlängerung der Reaktionszeit nicht mehr als 17 % Umsatz festgestellt werden. Der Grund hierfür ist wahrscheinlich eine Nebenreaktion, die für die geringe Aktivität von Prolin **6** bei niedrigen Katalysatorkonzentrationen (und der dazu im Verhältnis hohen Aldehyd-Konzentration) ist. Gestützt wird diese Annahme durch die Isolierung des Addukts **154** aus Prolin **6** mit zwei Aldehyd-Molekülen durch *Maruoka et al.* (s. Abb. 6-17).<sup>[148]</sup> Bei Verwendung von 5 Mol% Prolin **6** wurde in der Addition von Aceton **7** an 4-Nitrobenzaldehyd **8** das 1,3-Oxazolidin **154** in einer Ausbeute von 48 % (bezogen auf Prolin **6**) isoliert. Dieses Ergebnis wurde von *Maruoka et al.* jedoch nicht weiter diskutiert.



**Abb. 6-17:** Struktur des von *Maruoka et al.* isolierten 1,3-Oxazolidins **154**.<sup>[148]</sup> Die relative Konfiguration wurde analog der Literatur zugeordnet.<sup>[149]</sup>

Der Mechanismus für die Bildung von **154** ist nach *Orsini et al.* eine Aldehyd-induzierte Decarboxylierung von Prolin **6**, die zu einem Ylid führt (s. Abb. 6-18).<sup>[149]</sup>

Dieses reagiert dann durch 1,3-dipolare Cycloaddition mit einem weiteren Molekül Aldehyd zu den 1,3-Oxazolidinen.



**Abb. 6-18:** Mechanismus für die Bildung der 1,3-Oxazolidine nach *Orsini et al.*<sup>[149]</sup>

Es ist daher verständlich, warum die Verlängerung der Reaktionszeit im Falle von Prolin **6** nicht zu weiterer Produktbildung führte. Im Gegensatz zur Bildung von Oxazolidinonen aus Aminkatalysator und Carbonylverbindung (vgl. Abb. 6-24, S. 118) ist die Reaktion zu den 1,3-Oxazolidinen irreversibel. Bei den Acylsulfonamiden spielt die analoge Reaktion, bei der durch Elimination von Sulfonylisocyanaten das Ylid gebildet würde, anscheinend keine oder nur eine untergeordnete Rolle.

Die Ausweitung des Substratspektrums auf weniger reaktive Aldehyde schlug fehl. Insbesondere bei Verwendung von aliphatischen Aldehyden als Akzeptoren konnte keine Reaktion beobachtet werden. Ebenso zeigten die Acylsulfonamide in der Addition von Ketonen an *trans*-Nitrostyrol **11** (*Michael*-Reaktion) keine oder nur geringe Reaktivität. Spätere Untersuchungen von *Ley et al.* an strukturell ähnlichen Acylsulfonamiden konnten diese Ergebnisse bestätigen.<sup>[145]</sup> Die Reaktionsgeschwindigkeit wird in diesen Fällen neben der oben genannten verlangsamten Enaminbildung zusätzlich durch die geringere Elektrophilie des Akzeptors herabgesetzt, so dass nur sehr geringe Umsätze beobachtet werden konnten.

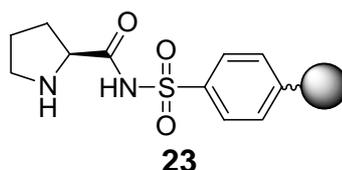
Der Zusatz von Säuren oder Basen brachte keine Vorteile bezüglich Enantioselectivität oder Aktivität. Die Base katalysierte selbst die Aldolreaktion, während die zugesetzte Säure wahrscheinlich negativ in das Zusammenspiel der Protonierungs-

Deprotonierungsschritte des Enamin-Katalysezyklus eingreift. Es wurden durchweg niedrigere Selektivitäten und Aktivitäten beobachtet. Ähnliche Ergebnisse berichteten kürzlich *Pihko et al.* für die Prolin-katalysierte Aldolreaktion.<sup>[150]</sup>

Als Vorteil der Acylsulfonamide gegenüber Prolin ist ihre bessere Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln zu nennen. Zudem werden im Gegensatz zu anderen Prolin-Amid-basierenden Organokatalysatoren weder niedrige Temperaturen noch die Durchführung der Reaktion im Keton als Lösungsmittel für hohe Enantioselektivität und Aktivität benötigt.<sup>[151]</sup> Die Aktivität der Acylsulfonamide konnte weiterhin durch Zusatz von 100 Mol% Wasser erhöht werden. Dieser Effekt wurde bereits mehrfach in der Katalyse mit Prolin **6** bzw. Prolin-Derivaten beschrieben.<sup>[150,152]</sup> Durch den Zusatz von Wasser wird die Bildung der katalytisch inaktiven Bizyklen zurückgedrängt. Der dabei freiwerdende Katalysator kann die Reaktion zusätzlich beschleunigen. Daneben erleichtert Wasser die Hydrolyse des Produkt-Iminiumions (vgl. Abb. 6-14, S. 109), was ebenfalls zu Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit führt. Höhere Wasserkonzentrationen hingegen behindern die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen im Übergangszustand. Daher verringert sich sowohl die Ausbeute als auch die Selektivität der Reaktion. Der gleiche Effekt wurde bei Einsatz von protischen Lösungsmitteln wie Methanol beobachtet. Auch diese stören die Ausbildung der Wasserstoffbrücken zwischen den Reaktionspartnern.

### Festphasenanbindung

Die Acylsulfonamid-Einheit machte eine einfache Anbindung der Katalysatoren an fester Phase möglich, ohne die katalytisch essentiellen Gruppen zu beeinträchtigen (s. Abb. 6-19). Die Methode der Anbindung von Aminosäuren über eine Acylsulfonamid-Einheit ist ein etablierter Prozess (Safety-Catch-Linker von *Kenner*)<sup>[153,154]</sup> und zeichnet sich durch eine hohe Stabilität der neu geknüpften Bindung aus.



**Abb. 6-19:** Struktur des festphasengebundenen Acylsulfonamids **23**.

Das festphasengebundene Acylsulfonamid **23** konnte in der Modellreaktion mindestens fünf Mal ohne signifikanten Verlust an katalytischer Aktivität und Selektivität wieder verwendet werden.

Die Reaktion war gegenüber dem freien Katalysator **21** verlangsamt, erreichte aber nach 24 h fast quantitativen Umsatz. Die Verringerung der Reaktionsgeschwindigkeit wird bei festphasengebundenen Katalysatoren oft beobachtet. Durch die höhere sterische Hinderung an der festen Phase ist die Zugänglichkeit des Katalysators für die Substrate beeinträchtigt. Die Enantioselektivitäten waren gegenüber dem freien Acylsulfonamid **21** ebenfalls um ca. 20 % verringert und lagen damit im Bereich der Prolin-katalysierten Reaktion. Eine genaue Ursache dieser Beobachtung konnte nicht ermittelt werden. In vielen Fällen ist die Stereoselektivität von immobilisierten Katalysatoren gegenüber den freien Analoga verringert, da die Umgebung des Katalysators einen negativen Einfluss auf die Selektivität ausüben kann.<sup>[155]</sup> Auffällig war im vorliegenden Fall das Ansteigen der Enantioselektivität während der ersten drei Katalysedurchläufe. Als Grund dafür wurde vermutet, dass das hydrophobe Trägermaterial (Polystyrol) längere Zeit im Lösungsmittel quellen muss, um eine ausreichende Flexibilität zu erreichen. Weiterhin kann spekuliert werden, dass eine geringere Flexibilität des Trägermaterials zu einer weniger definierten Orientierung des Substratmoleküls zum Katalysator führt. Diese ist für eine hohe Enantioselektivität jedoch erforderlich. Ähnliche Effekte wurden auch bei anderen immobilisierten Organokatalysatoren beobachtet.<sup>[156]</sup>

## 6.4 Thioamide

### 6.4.1 Synthese

Als Zielverbindung wurde das Thioamid **24** ausgewählt, welches sich von dem Acylsulfonamid **21** ableitet (s. Abb. 6-20).

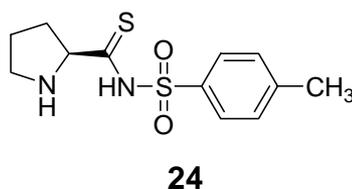
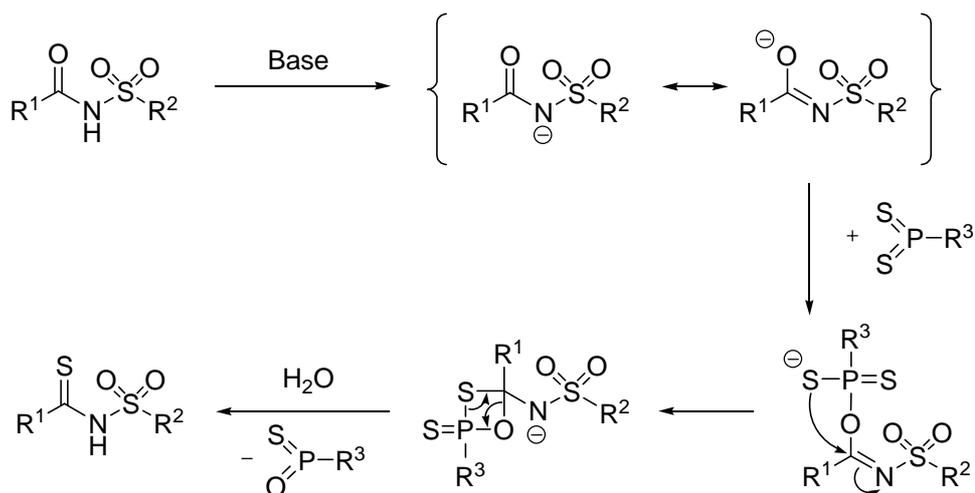


Abb. 6-20: Struktur des Thioamids **24**.

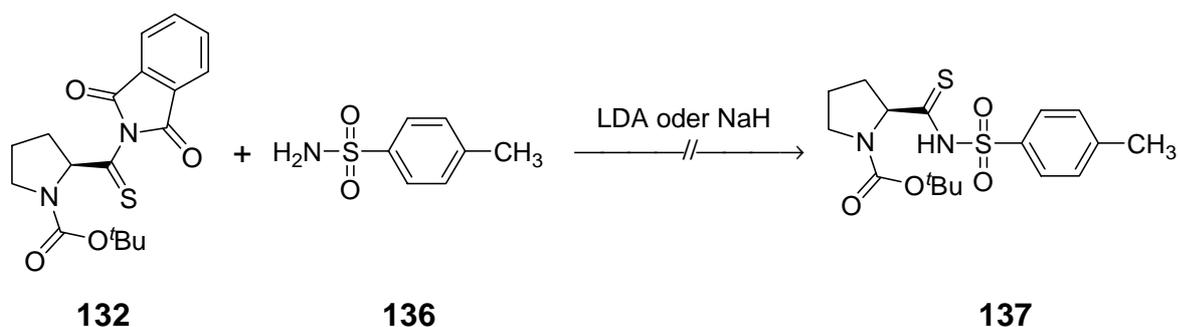
Zur Synthese wurden zwei verschiedene Syntheserouten überprüft. Die direkte Route über die Thionierung des entsprechenden Sulfonamids stellte sich zunächst als problematisch heraus, da keine Reaktion mit den gängigen Thionierungsmitteln (*Lawessons* Reagenz, Phosphorpentasulfid) erfolgte. Auch in der Literatur wird nur in einem Beispiel von der Umsetzung eines Acylsulfonamids zum Thioamid berichtet.<sup>[157]</sup> Unter den angegebenen Reaktionsbedingungen trat jedoch keine Reaktion ein. Erst durch Zusatz von zwei Äquivalenten Natriumcarbonat und Phosphorpentasulfid als Thionierungsmittel konnte schließlich eine Umsetzung beobachtet werden. Mit *Lawessons* Reagenz **74** wurde unter diesen Reaktionsbedingungen kein Produkt erhalten. Ein Grund dafür könnte die sterische Abschirmung der Acylsulfonamid-Einheit sein. Ein ähnliches Phänomen wurde bereits in der Thionierung von Peptiden beobachtet.<sup>[158]</sup>

Der Grund für die Notwendigkeit einer Base kann in der Erhöhung der Reaktivität des eingesetzten Acylsulfonamids durch Deprotonierung liegen (s. Abb. 6-21). Durch Deprotonierung wird die Elektronendichte am Carbonyl-Sauerstoff erhöht und somit der Angriff auf das Phosphoratom erleichtert. Der weitere Reaktionsverlauf entspricht dem Mechanismus der Thionierung mittels *Lawessons* Reagenz **74**.<sup>[159,160]</sup>



**Abb. 6-21:** Möglicher Mechanismus der Thionierung eines Acylsulfonamids mittels Phosphorpentasulfid in Gegenwart einer Base.<sup>[159,160]</sup>

Bei der parallel durchgeführten indirekten Syntheseroute wurde die Umsetzung eines literaturbekannten Thioacylierungsreagenzes **132** mit Toluolsulfonamid **136** untersucht. Thioacylierungsreagenzien wie **132** reagieren mit Aminen bei Raumtemperatur zu den entsprechenden Thioamiden.<sup>[128]</sup> Mit Toluolsulfonamid **136** als Nukleophil konnte jedoch kein Umsatz bzw. lediglich eine Zersetzung des Thioacylierungsreagenzes **132** beobachtet werden (s. Abb. 6-22).



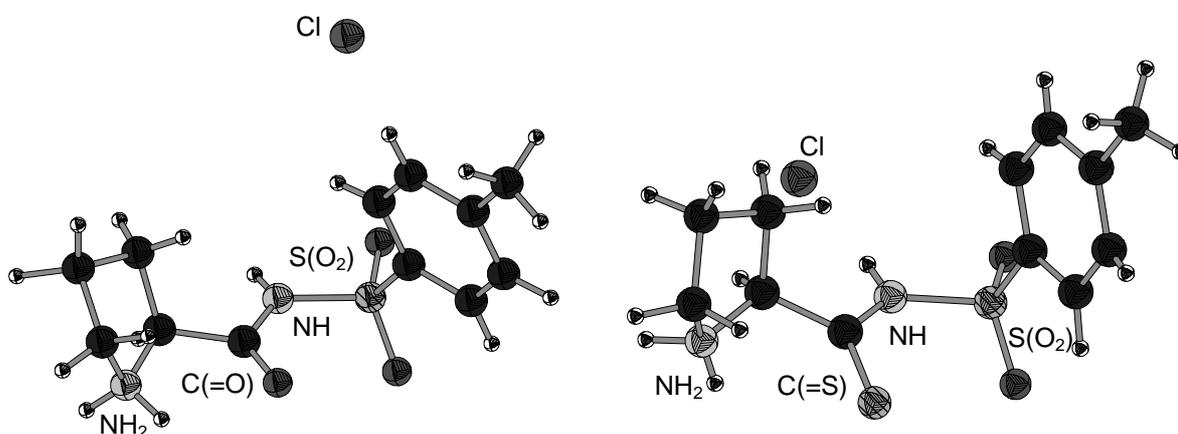
**Abb. 6-22:** Versuche zur Umsetzung des Thioacylierungsreagenzes **132** mit dem Sulfonamid **137** unter basischen Bedingungen.

Der Grund hierfür könnte in der zu geringen Nukleophilie des Sulfonamidansions oder in der mangelnden Stabilität des Thioacylierungsreagenzes **132** unter den basischen Reaktionsbedingungen liegen.

## 6.4.2 Katalyse

### Strukturelle Betrachtungen

Gegenüber den Acylsulfonamiden ließ sich bei dem Thioamid **24** ein fast vollständiger Verlust an katalytischer Aktivität feststellen. Um zu klären, welche Faktoren für diese Tatsache verantwortlich sind, wurden zunächst die Kristallstrukturen des Acylsulfonamids **21** und des Thioamids **24** untersucht. Anhand der Kristallstrukturen der Hydrochloride konnte jedoch kein entscheidender struktureller Unterschied nachgewiesen werden, der für den Verlust an katalytischer Aktivität verantwortlich sein könnte (s. Abb. 6-23).

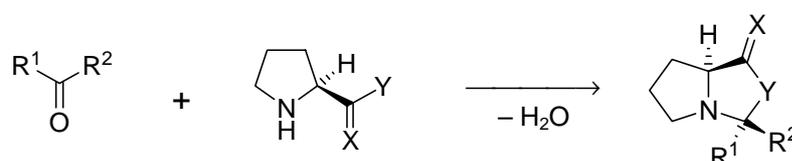


**Abb. 6-23:** Vergleich der Kristallstrukturen von Amid **21** (links) und Thioamid **24** (rechts).

Beispielsweise ist der Torsionswinkel, der durch die C<sup>α</sup>(Prolin)-C(S)-N-S-Einheit gebildet wird (163 °), nur um 14 ° kleiner als bei der analogen Struktureinheit in den Amid (177 °). Die Abweichung von der Planarität ist somit bei beiden Strukturen gering. Ebenso unterscheidet sich der Torsionswinkel, der durch die NH-C<sup>α</sup>-C(O/S)-N-Einheit gebildet wird, nur geringfügig. Denkbar ist, dass durch den erhöhten Doppelbindungsanteil der Thioamid-Bindung eine für die katalytische Aktivität erforderliche Flexibilität verloren gegangen ist. Anhand der Bindungslängen im Kristall lässt sich dieses jedoch nicht bestätigen. Die Bindungslängen zwischen dem (Thio-)Carbonyl-Kohlenstoff und dem (Thio-)Amid-Stickstoff sind bei Amid **21** (1.37 Å) und Thioamid **24** (1.36 Å) nahezu identisch.

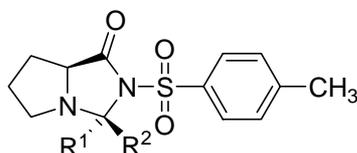
## NMR-spektroskopische Untersuchungen

Einen Hinweis auf die Ursache des Aktivitätsverlustes wurde durch NMR-spektroskopische Untersuchungen gewonnen. *List et al.* zeigten, dass in Abwesenheit von Aldehyden Prolin **6** in einer Gleichgewichtsreaktion katalytisch inaktive Oxazolidinone durch die Kondensation von Aminosäure und Carbonylverbindungen bildet.<sup>[112]</sup> Dies wurde als einer der Hauptgründe für die Notwendigkeit einer hohen Katalysatorbeladung in Prolin-katalysierten Reaktionen angegeben. Eine analoge Reaktion lässt sich für Acylsulfonamide und Thioamide formulieren (s. Abb. 6-24).



**Abb. 6-24:** Bildung von katalytisch inaktiven Bicyklen durch Kondensation eines Amin-Katalysators und Carbonylverbindungen (X = O oder S; Y = OH oder NHR).

Dazu wurden NMR-spektroskopische Untersuchungen an dem Acylsulfonamid **21** und dem davon abgeleiteten Thioamid **24** durchgeführt. Das Acylsulfonamid **21** zeigte dabei ähnliches Verhalten wie Prolin **6**. Neben geringen Mengen des freien Katalysators lag ein Großteil durch Kondensation mit dem Aldehyd oder dem Keton in einer unreaktiven Form vor. Bei diesen handelt es sich analog der Reaktion von Carbonylverbindungen mit Prolin **6** wahrscheinlich um bityklische Imidazolidinone (s. Abb. 6-25).

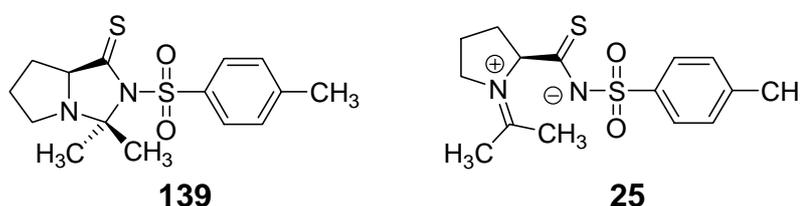


**Abb. 6-25:** Grundstruktur der bityklischen Imidazolidinone.

Im Gegensatz zu Acylsulfonamid **21** wurde bei Verwendung des Thioamids **24** unter diesen Bedingungen die vollständige Bildung eines Produktes beobachtet. Dies wurde auch von *Gryko et al.* an Prolin-Thioamid-Derivaten beobachtet.<sup>[118]</sup> NMR-spektroskopisch konnte sowohl ein Addukt aus Keton und Katalysator als auch aus

Aldehyd und Katalysator nachgewiesen werden. Diesen wurde die Struktur von Imidazolidinthionen zugeschrieben (s. Abb. 6-24, X = S, Y = NHR). Eine Isolierung und Charakterisierung wurde jedoch nicht durchgeführt. Die Bildung dieser Addukte wurde als Hauptgrund für die Verminderung der katalytischen Aktivität und Enantioselektivität angegeben.

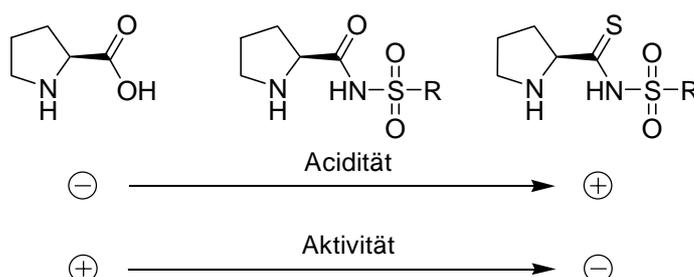
In der vorliegenden Arbeit wurde daher versucht, das Addukt aus Aceton **7** und dem Thioamid **24** zu kristallisieren. Es wurde jedoch nicht das Imidazolidinthion **139**, sondern das Iminiumion **25** isoliert (s. Abb. 6-26, Kristallstruktur des Iminiumions **25** s. Abb. 5-72, S. 92).



**Abb. 6-26:** Strukturen des Imidazolidinthions **139** und des isolierten Iminiumions **25**.

Derzeit kann nicht mit Sicherheit gesagt werden, welches dieser beiden Produkte (oder in welchem Verhältnis) gebildet wurde, da unter den gewählten Bedingungen eine  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Unterscheidung nicht eindeutig möglich war. In der analogen Reaktion von Prolin und Ketonen konnten *List et al.* keine Bildung von Iminiumionen oder Enaminen beobachten.<sup>[112]</sup> Die Isolierung des Iminiumions **25** gibt jedoch einen Hinweis auf eine mögliche Ursache der Inaktivität des Thioamids **24** in der Aldol- und *Michael*-Reaktion. Wie schon im Falle der Acylsulfonamide diskutiert, nimmt mit steigender Acidität die Reaktivität ab, da der Protonentransfer und damit die Bildung des Enamins als geschwindigkeitsbestimmender Schritt verlangsamt wird. Im Falle des Thioamids ist dieser Transfer stark verlangsamt bzw. die Gleichgewichtslage zwischen Iminiumion und Enamin liegt auf der Seite des Iminiumions. In diesem Falle war eine Isolierung des Iminiumions **25** möglich.

Zusammenfassend lässt sich so eine Reaktivitätsabstufung zwischen Prolin **6**, den Acylsulfonamiden und den korrespondierenden Thioamiden aufstellen, die mit der Acidität der jeweiligen Verbindung korreliert ist. Da keine experimentell bestimmten Aciditätskonstanten vorlagen, stützt sich die Einordnung der in Abb. 6-27 gezeigten Substanzklassen auf Analogieschlüsse zu bekannten Substanzen.



**Abb. 6-27:** Korrelation von Acidität und katalytischer Aktivität von Prolin **6**, Acylsulfonamiden und den korrespondierenden Thioamiden.

Der Vergleich von Carbonsäuren und *N*-Alkyl- oder *N*-Aryl-substituierten Sulfonamiden zeigt, dass die Aciditäten in DMSO vergleichbar sind.<sup>[115]</sup> Es ist zu erwarten, dass die Acidität von Acylsulfonamiden im Vergleich zu Sulfonamiden durch die zusätzliche Carbonylfunktion weiter erhöht ist. Diese Annahme wird durch die höhere Acidität von Amiden im Vergleich zu Aminen gestützt.<sup>[161]</sup> Aus den in Abschnitt 4.2.5 (S. 43) genannten Gründen führt die Einführung einer Thiocarbonyl-Einheit zu einer weiter erhöhten Acidität.

Geht man jedoch von der Bildung des Imidazolidinthions **139** aus, lassen sich die Reaktivitätsunterschiede von Acylsulfonamiden, Thioamiden und Prolin **6** möglicherweise auch durch die Stabilität der gebildeten bityklischen Kondensationsprodukte erklären. Während Oxazolidinone als sehr hydrolyseempfindlich gelten,<sup>[130]</sup> sind die aus Amid und Thioamid gebildeten Imidazolidine bzw. Imidazolidinthione gegenüber Hydrolyse stabiler und lassen sich in vielen Fällen problemlos isolieren.<sup>[162]</sup> Im Falle des Thioamids **24** (s. Abb. 6-20, S. 115) war der Einfluss von Wasser auf die katalytische Aktivität deshalb auch sehr gering.

Die in dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse zeigen, dass kleine Änderungen in der Acidität der Amin-Katalysatoren einen entscheidenden Einfluss auf ihre Reaktivität haben. Die einfache Erhöhung der Acidität führt nicht zu Katalysatoren von höherer Aktivität. Dies lässt sich auch an dem Prolin-Amid-Katalysator **53** belegen (s. Abb. 6-28). Dieser zeigte in der Aldolreaktion trotz der nur schwach aciden Amin- und Hydroxyfunktion eine hohe Aktivität.<sup>[163]</sup>

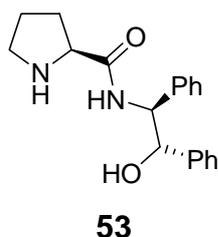


Abb. 6-28: Struktur des Prolin-Amid-Katalysators **53**.<sup>[163]</sup>

## 6.5 Bicyklische Prolin-Derivate

Es wurden drei bicyklische Amin-Katalysatoren synthetisiert (s. Abb. 6-29).

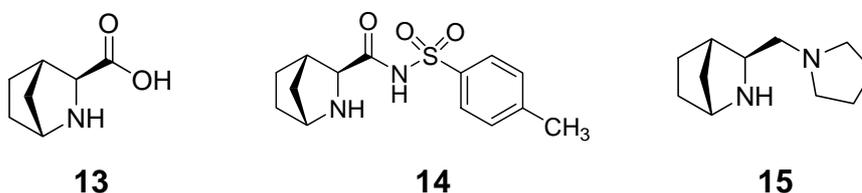
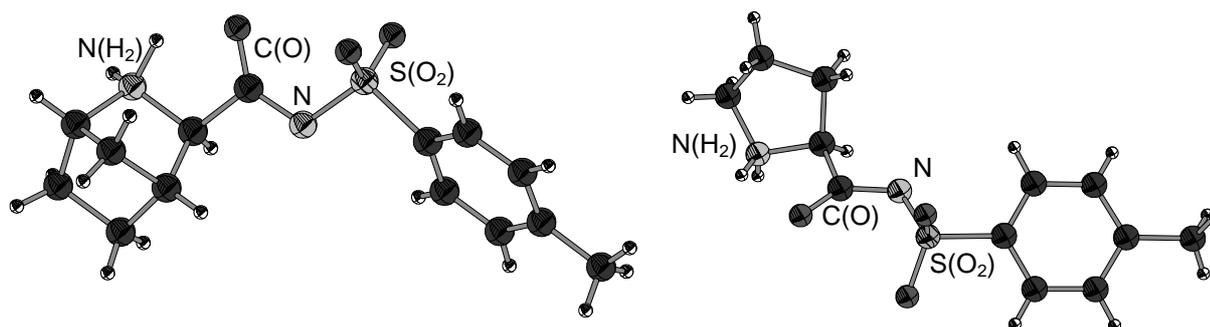


Abb. 6-29: Strukturen der bicyklischen Zielverbindungen.

Sowohl in der Aldol-Reaktion als auch in der *Michael*-Reaktion zeigte sich eine geringere Reaktivität und Selektivität gegenüber den analogen monozyklischen Verbindungen.

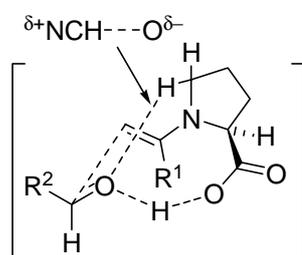
### Strukturelle Betrachtungen

Anhand der Kristallstruktur der beiden Acylsulfonamide **21** und **14** konnten strukturelle Unterschiede zwischen den mono- und bicyklischen Verbindungen gefunden werden, die Ursache für die großen Reaktivitätsunterschiede sein können (s. Abb. 6-30).



**Abb. 6-30:** Vergleich der Kristallstrukturen des bicyklischen Acylsulfonamids **14** (links) und des monozyklischen Acylsulfonamids **21** (rechts).

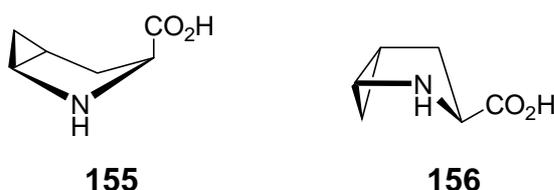
Betrachtet man den Torsionswinkel zwischen den Stickstoffatomen der Amin-Funktion und der Sulfonamid-Einheit, also den bei der Katalyse entscheidenden Zentren, so lässt sich im Falle der bicyklischen Verbindung **14** ein Winkel von  $-174.3^\circ$  und in der monozyklischen Verbindung **21** ein Winkel von  $+165.6^\circ$  feststellen. Dieser Unterschied kann, verbunden mit der Rigidität des bicyklischen Rückgrats, die Katalyseeigenschaften negativ beeinflussen. Quantenchemische Berechnungen von *Houk et al.* zur Prolin-katalysierten Aldolreaktion zeigten, dass der Protonentransfer von der Carbonsäurefunktion zum entstehenden Alkoxid essentiell für die Ladungsstabilisierung und für die C-C-Knüpfung im Übergangszustand ist (s. Abb. 6-31).<sup>[164]</sup> Daneben tragen elektrostatische  $\delta^+NCH \cdots O^{\delta-}$ -Wechselwirkungen zur Stabilisierung des Übergangszustands bei, in dem die Carboxylfunktion *anti* zur entstehenden C-C-Bindung steht.<sup>[165]</sup>



**Abb. 6-31:** Übergangszustand in der Prolin-katalysierten Aldol-Reaktion. Eingezeichnet sind zusätzlich die stabilisierenden  $\delta^+NCH \cdots O^{\delta-}$ -Wechselwirkungen.

Denkbar ist, dass der analoge Protonentransfer von der Acylsulfonamid-Einheit und die Ausbildung des Übergangszustandes durch die Rigidität des bicyklischen Rück-

grats und den veränderten Torsionswinkel um die N-C<sup>α</sup>-C(O)-N-Einheit erschwert werden. Ebenso können die stabilisierenden  $\delta^+\text{NCH}\cdots\text{O}^\delta-$ -Wechselwirkungen durch die veränderte Ring-Geometrie gestört sein. Quantenchemische Berechnungen wurden in der vorliegenden Arbeit nicht durchgeführt, die Annahme wird jedoch gestützt durch Untersuchungen von *Hanessian* und *Houk et al.* an bicyklischen *cis*- und *trans*-4,5-Methanoprolin **155** und **156**, welche gegenüber Prolin **6** ebenfalls konformativ eingeschränkt sind (s. Abb. 6-32).<sup>[166]</sup>



**Abb. 6-32:** Strukturen von *cis*- und *trans*-4,5-Methanoprolin **155** und **156**.

Während *cis*-4,5-Methanoprolin **155** in der intramolekularen Aldolreaktion ähnliche Umsätze und Enantioselektivitäten wie Prolin **6** erreichte, wies das *trans*-Isomer **156** geringere Selektivität und Aktivität auf.

Durch quantenchemische Rechnungen konnte gezeigt werden, dass die Konformation des Pyrrolidin-Rings einen entscheidenden Einfluss auf die Selektivität hat. Während das Enamin, welches aus der Reaktion des *trans*-Isomers **156** mit Carbonylverbindungen resultiert, bevorzugt die Boot-Konformation einnimmt, ist das Enamin des *cis*-Isomers **155** annähernd planar. Letzteres begünstigt die Bildung des planaren Iminium-Übergangszustandes. Zudem ist die Stärke der elektrostatischen  $\delta^+\text{NCH}\cdots\text{O}^\delta-$ -Interaktionen im *cis*-Isomer **155** größer als im *trans*-Isomer **156**. Als Grund für die geringere katalytische Aktivität von *trans*-4,5-Methanoprolin **156** gegenüber Prolin **6** (Faktor ~3) wurde die aufgrund der ungewöhnlichen konformativen Eigenschaften verlangsamte Hydrolyse des Produkt-Iminiumions (vgl. Abb. 6-14, S. 109) angegeben. Diese Faktoren können auch bei den in dieser Arbeit untersuchten bicyklischen Katalysatoren eine Rolle spielen.

### NMR-spektroskopische Untersuchungen

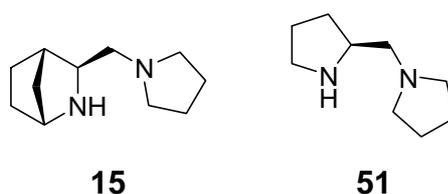
Weitere Erkenntnisse wurden durch NMR-spektroskopische Untersuchungen gewonnen. Während die monozyklischen Acylsulfonamide mit Ketonen und

Aldehyden schnell zu bicyklischen Imidazolidinonen reagieren, konnte im Falle des bicyklischen Acylsulfonamids **14** erst nach einer Reaktionszeit von drei Tagen die Bildung signifikanter Mengen des Addukts aus Keton bzw. Aldehyd und Katalysator beobachtet werden. Die Reaktion mit Carbonylverbindungen läuft hier also sehr viel langsamer ab. Analoge Betrachtungen gelten für die bicyklische Aminosäure **13** und Prolin **6**.

Es lässt sich vermuten, dass nicht nur die Bildung der katalytisch inaktiven Nebenprodukte aus Katalysator und Carbonylverbindungen langsamer abläuft, sondern auch die Enamin-Bildung verlangsamt ist. Da letztere nach den Untersuchungen an den monozyklischen Acylsulfonamiden geschwindigkeitsbestimmend ist, lässt sich die geringe Aktivität der beiden bicyklischen Verbindungen erklären.

### Bicyklische Diamine

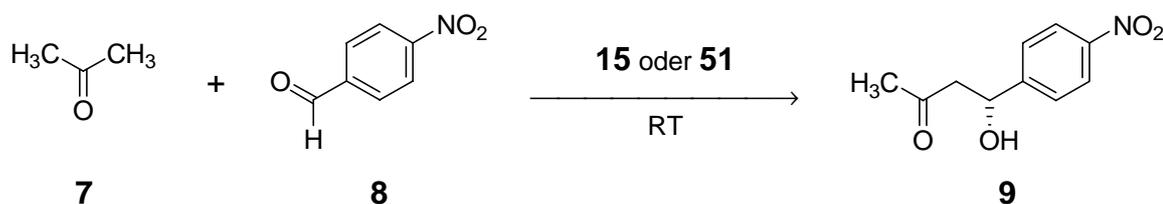
Das bicyklische Diamin **15** zeigte gegenüber den Acylsulfonamiden vergleichbare Aktivität, jedoch konnte erst nach Zusatz einer Säure ein signifikanter Enantiomerenüberschuss erzielt werden. Dies wurde bereits von *Yamamoto et al.* an dem analogen monozyklischen Diamin **51** beobachtet.<sup>[167]</sup> Die Struktur der beiden Diamine ist in Abb. 6-33 gezeigt. Durch die fehlende Carbonylfunktion ist der Substituent am bicyklischen Rückgrat wesentlich flexibler, hier ist also die Ausbildung des für die Katalyse essentiellen Übergangszustandes und der dafür wichtigen Protonenübertragungen weniger gehindert.<sup>[168]</sup>



**Abb. 6-33:** Struktur der Diamine **15** und **51**.

Vergleicht man die katalytische Aktivität der beiden Diamine **15** und **51** in der Aldol-Reaktion, so kann man auch hier einen Verlust an katalytischer Aktivität und Selektivität feststellen (s. Tab. 6-2).

**Tab. 6-2:** Vergleich der katalytischen Eigenschaften von mono- und bicyklischen Diaminen in der asymmetrischen Aldol-Reaktion.



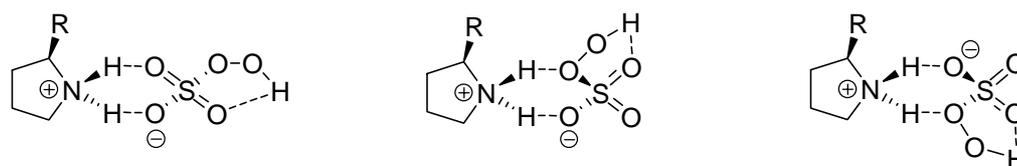
Kat.	Beladung [Mol%]	Säure	Zeit [h]	ee (Ausbeute) [%] Aldol-Produkt <b>9</b>
<b>15</b>	30	TFA (30 Mol%)	72	69 (98)
<b>51</b>	3	TfOH (3 Mol%)	2	82 (51) <sup>[a]</sup>

<sup>[a]</sup> Literaturwerte<sup>[169]</sup>

Die Starrheit des bicyklischen Rückgrats führt demnach nicht zu einer Erhöhung der Selektivität, sondern durch die geringere Flexibilität und der veränderten Molekülgeometrie zu einer gehinderten Reaktion mit den Substraten.

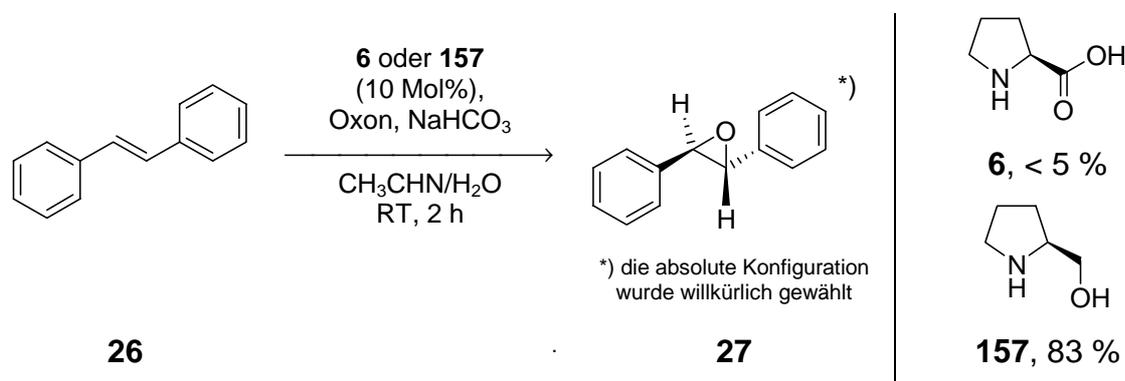
## 6.6 Amin-katalysierte Epoxidierungen

Alle in dieser Arbeit synthetisierten Katalysatoren mit Carbonsäure- oder Acylsulfonamid-Funktionalität zeigten in der Amin-katalysierten Epoxidierung von *trans*-Stilben **26** nur eine geringe Aktivität und Selektivität. Wie aus Arbeiten von *Aggarwal et al.* und *Yang et al.* bekannt, ist auch Prolin **6** kein effektiver Katalysator (< 5 % Ausbeute in der Epoxidierung von *trans*-Stilben **26**).<sup>[102,104]</sup> Die besten Ergebnisse wurden bis jetzt mit Pyrrolidin-Derivaten erzielt, die unpolare Aryl-Substituenten tragen. Nach *Aggarwal et al.* stellen verschiedene Peroxomonosulfat-Ammonium-Komplexe die katalytisch aktiven Spezies dar (s. Abb. 6-34).<sup>[102]</sup>



**Abb. 6-34:** Mögliche Formen der Peroxomonosulfat-Ammonium-Komplexe nach *Aggarwal et al.*.<sup>[102]</sup>

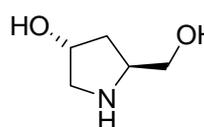
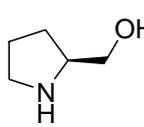
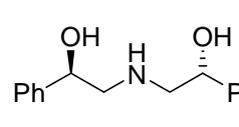
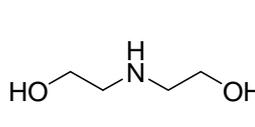
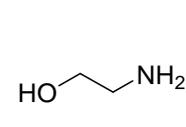
Wie in der vorliegenden Arbeit gefunden wurde, haben insbesondere Carbonsäurefunktionen bzw. die vergleichbar aciden Acylsulfonamid-Einheiten einen negativen Effekt auf die katalytischen Eigenschaften. Denkbar ist, dass die Interaktion dieser leicht ionisierbaren Gruppen mit den Peroxomonosulfat-Anionen der Grund für die geringe Aktivität ist. Betrachtet man den postulierten Katalysezyklus für die Amin-katalysierte Epoxidierung (vgl. Abb. 3-25, S. 36), so stellt der erste Schritt die Bildung des protoniertenamins dar, welches anschließend durch Anionenaustausch in die Peroxomonosulfat-Ammonium-Komplexe überführt wird (vgl. Abb. 6-34, S. 125). Die in dieser Arbeit synthetisierten Aminosäuren und Acylsulfonamide liegen unter diesen Bedingungen jedoch höchstwahrscheinlich als Zwitterionen vor. Es ist daher ebenfalls denkbar, dass durch die „interne“ Protonierung der Aminfunktion kein Peroxomonosulfat-Ammonium-Komplex gebildet werden kann und daher keine Katalyse stattfindet. Dies würde z.B. den Unterschied zwischen der katalytischen Aktivität von Prolin **6** bzw. Prolinol **157** in der Epoxidierung von *trans*-Stilben **26** erklären (s. Abb. 6-35).



**Abb. 6-35:** Ausbeuten an Epoxid **27** in der Prolin- bzw. Prolinol-katalysierten Epoxidierung von *trans*-Stilben **26**.

Im Falle der Aminodiole **28** und **29** konnte keine asymmetrische Induktion in der Epoxidierung von *trans*-Stilben **26** erzielt werden. Ein Vergleich mit Literaturwerten zeigt, dass mit den azyklischen Aminodiolen **29** und **149** die besten Umsätze erzielt wurden (s. Tab. 6-3).<sup>[100]</sup> Das Aminodiol **29** hat sich als aktivster Katalysator erwiesen, der bis jetzt für der Amin-katalysierten Epoxidierung von *trans*-Stilben **26** beschrieben wurde.

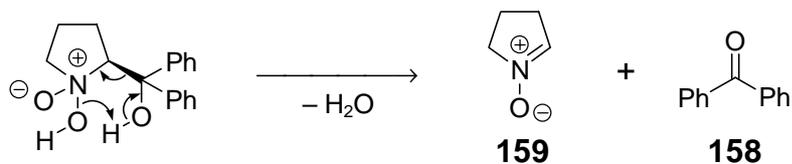
**Tab. 6-3:** Ergebnisse der Epoxidierung von *trans*-Stilben **26** mit verschiedenen Aminoalkoholen.

				
<b>28</b>	<b>157</b>	<b>29</b>	<b>149</b>	<b>149</b>
ee (Ausbeute) [%] Epoxid <b>27</b> , Katalysator				
<b>28</b>	<b>157</b>	<b>29</b>	<b>149</b>	<b>149</b>
0 (18)	1 (83) <sup>[a]</sup>	4 (99)	- (70)	- (< 1) <sup>[a]</sup>

<sup>[a]</sup> Literaturwerte<sup>[104]</sup>

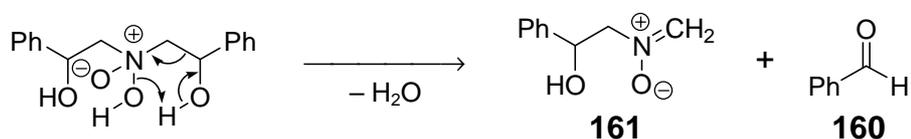
Es ist schwierig, aus diesen Ergebnissen eine klare Struktur-Wirkungsbeziehung abzuleiten, da der Mechanismus der Aminodiol-katalysierten Epoxidierung unbekannt und die Zahl der bekannten Katalysatoren gering ist. Denkbar ist, dass nicht nur strukturelle Eigenschaften für die Aktivität verantwortlich sind, sondern auch die verschiedenen Löslichkeiten der Katalysatoren bzw. deren Peroxomonosulfat-Komplexe in der organischen Phase. Aus den Arbeiten von *Aggarwal et al.* und *Yang et al.* ist bekannt, dass die Amine neben ihrer Funktion als Aktivator des Oxidationsmittels auch als Phasentransferkatalysator wirken.<sup>[104,102]</sup> Dadurch wird das Oxidationsmittel in Lösung gebracht und ist für die Epoxidierung des Substrats verfügbar. Unterschiede in der Löslichkeit haben demnach direkten Einfluss auf den Umsatz der Reaktion. Dies zeigt auch die starke Lösungsmittelabhängigkeit der Reaktion. Nur in polar-protischen Lösungsmitteln wie Methanol und Acetonitril wurden gute Umsätze erzielt.

Eine Erhöhung der Ausbeute durch Verlängerung der Reaktionszeiten ist hier nicht möglich, da die Katalysatoren unter den Reaktionsbedingungen selbst langsam oxidiert werden. *Aggarwal et al.* beobachteten beispielsweise die Bildung von Benzophenon **158**, welches durch die Oxidation und nachfolgende Fragmentierung des Katalysators zum Nitron **159** freigesetzt wird (s. Abb. 6-36).<sup>[102]</sup>



**Abb. 6-36:** Mechanismus für die Fragmentierung des oxidierten Amin-Katalysators zum Nitron **159** und Benzophenon **158** nach Aggarwal *et. al.*<sup>[102]</sup>

Bei der Verwendung des Aminodiols **29** konnte mittels GC-MS unter Reaktionsbedingungen die Bildung von Benzaldehyd **160** beobachtet werden. Analog dem in Abb. 6-36 gezeigten Mechanismus kann dieses durch die Oxidation des Katalysators und nachfolgende Fragmentierung entstehen (s. Abb. 6-37).



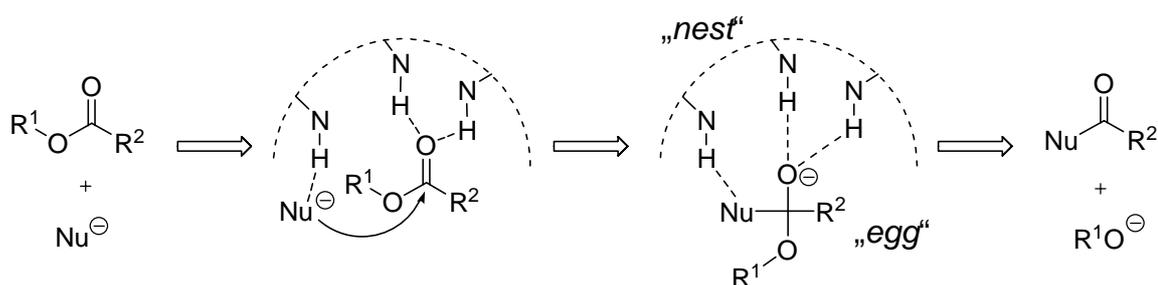
**Abb. 6-37:** Fragmentierung des oxidierten Aminodiols zum Nitron **161** und Benzaldehyd **160**.

## 7 Ausblick

### Juliá-Colonna-Epoxidierung

In dieser Arbeit konnte nicht eindeutig aufgeklärt werden, ob das von *Milner-White et al.* gefundene „nest“ und „egg“-Prinzip zur Synthese neuartiger Katalysatoren für die *Juliá-Colonna*-Reaktion ausgenutzt werden kann. Die Tripeptide zeigten nur geringe katalytische Aktivität. Es wurde jedoch nicht untersucht, ob im vorliegenden Fall das gewünschte Bindungsmotiv vorlag. Weiterführende NMR-spektroskopische Untersuchungen oder Röntgenstrukturanalyse könnten Aufschluss über die Konformation der Tripeptide geben. Darüber hinaus könnte durch einen kombinatorischen Ansatz eine Bibliothek von Peptid-Oligomeren erzeugt werden, welche das „nest“-Bindungsmotiv beinhaltet. Durch Screening dieser Bibliothek in der *Juliá-Colonna*-Reaktion können möglicherweise neuartige Peptid-Katalysatoren identifiziert werden, die gegenüber den bis jetzt verwendeten (*L*)-Leucin-Oligomeren ein breiteres Substratspektrum zeigen.

Weiterhin könnten „nest“-Motive im Design künstlicher Esterasen Anwendung finden. Das im Übergangszustand solcher enzymatischer Reaktionen entstehende tetraedische Intermediat („egg“) könnte (analog der Stabilisierung durch das Oxyanion-Loch in Proteasen) durch ein „nest“-Bindungsmotiv stabilisiert und so die Hydrolyse beschleunigt werden (s. Abb. 7-1).

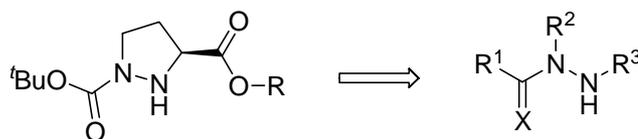


**Abb. 7-1:** Mögliche Stabilisierung von anionischen Übergangszuständen durch „nest“-Motive.

Auch hier könnte durch den Aufbau einer Peptidbibliothek auf fester Phase eine Vielzahl von Peptidkatalysatoren erzeugt werden. Ein Screening dieser Peptid-Bibliotheken könnte beispielsweise mit dem von *Berkessel* entwickelten *on-bead*-Assay zur Esteraseaktivität erfolgen.<sup>[170]</sup>

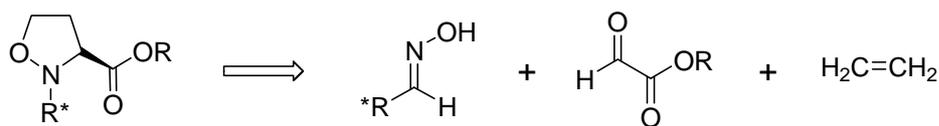
## Prolin-Derivate mit einem $\alpha$ -Heteroatom

Die in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse zeigen, dass  $\alpha$ -Aryl oder  $\alpha$ -Alkyl-substituierte Aza-Prolin-Derivate aufgrund ihrer Oxidationsempfindlichkeit als Organokatalysatoren ungeeignet sind. Carbamat-substituierte Derivate sind zwar stabil, zeigten jedoch eine geringe katalytische Aktivität. Interessanterweise vereinigen diese jedoch alle strukturellen Merkmale, die *Tomkinson et al.* als essentiell für die Iminium-katalysierte *Diels-Alder*-Reaktion beschrieben (s. Abb. 7-2).<sup>[56]</sup> Diese durch experimentelle Befunde und quantenchemische Berechnungen identifizierte Katalysator-Grundstruktur beinhaltet  $\alpha$ -ständig zur sekundären Aminfunktion ein Heteroatom (N oder O) und  $\beta$ -ständig eine elektronenziehende Einheit (z. B. Carbonyl oder Thiocarbonyl).



**Abb. 7-2:** Grundstruktur für Iminium-Katalysatoren auf Hydrazin-Basis nach *Tomkinson et al.* (X = O oder S) und die Struktur eines Pyrazolidins, welches diese Funktionalitäten beinhaltet.

Katalysatoren dieser Grundstruktur reagieren mit Carbonylverbindungen besonders schnell zu den entsprechenden Iminium-Ionen und zeichnen sich deshalb durch eine hohe Reaktivität aus. Bis jetzt wurde jedoch noch kein chiraler Katalysator dieses Typs vorgestellt. Durch Variation der Substituenten am  $\alpha$ -Stickstoff bzw. am Pyrrolidin-Ring könnten zudem die katalytischen Eigenschaften modifiziert werden. Weiterhin ist denkbar, dass durch Austausch des  $\alpha$ -Stickstoffs durch Sauerstoff die in dieser Arbeit angestrebte Erhöhung der Reaktivität von Prolin-basierenden Organokatalysatoren erzielt werden kann. Die enantioselektive Synthese des resultierenden Oxa-Prolin-Grundgerüsts wurde bereits von *Vasella et al.* beschrieben<sup>[171]</sup> und beinhaltet die asymmetrische 1,3-dipolare Cycloaddition von chiralen *N*-Glykosylnitronen an Ethylen als Schlüsselschritt (s. Abb. 7-3).



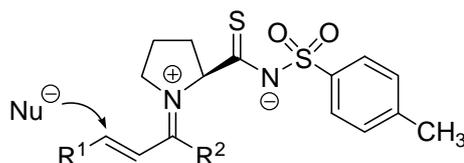
**Abb. 7-3:** Darstellung von Oxa-Prolin-Derivaten durch 1,3-dipolare Cycloaddition eines durch Reaktion von chiralen Oximen und Glyoxylaten *in situ* erzeugten Nitrons mit Ethylen ( $R^*$  = geschützte Mannose- oder Ribose-Reste).<sup>[171]</sup>

Eine weitere Funktionalisierung am  $\alpha$ -Heteroatom zur Modifizierung der katalytischen Eigenschaften ist hier zwar nicht möglich, dafür sind Oxa-Prolin-Derivate gegenüber Oxidation stabil

### Acylsulfon(thio)amide

Wie in dieser Arbeit gezeigt wurde, hat die Acidität der Acylsulfonamide entscheidenden Einfluss auf die Reaktivität dieser Katalysatoren in der Aldol-Reaktion. Das Tris(isopropyl)phenyl-substituierte Derivat **20** zeigte dabei die höchste Aktivität. Die Einführung von zusätzlichen oder anderen elektronenschiebenden Resten am aromatischen Ring könnte zu einer weiteren Erhöhung der Reaktivität führen. Daraus könnten Acylsulfonamide resultieren, die ein breiteres Substratspektrum aufweisen und deshalb auch bei weniger reaktiven Elektrophilen eingesetzt werden könnten.

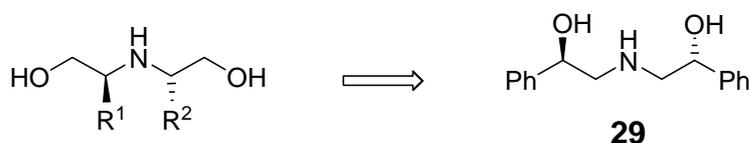
Das Thioamid **24** scheint aufgrund der gegenüber den Acylsulfonamiden erhöhten Acidität für den Einsatz in der Enamin-Katalyse ungeeignet zu sein. In weiteren mechanistischen Untersuchungen zur Reaktion des Thioamids **24** mit Carbonylverbindungen sollte der Frage nachgegangen werden, ob in dieser Reaktion vorwiegend bicyclische Imidazolidinthione oder Iminiumionen gebildet werden. Die Isolierung des Iminiumions **25** wirft die Frage auf, ob Prolin-abgeleitete Thioacylsulfonamide eine neue, leicht zugängliche Katalysatorklasse für die Iminium-Katalyse darstellen könnten (s. Abb. 7-4).



**Abb. 7-4:** Mögliche Anwendung des Thioamids **24** in der Iminium-Katalyse.

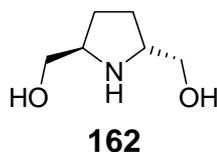
## Amin-katalysierte Epoxidierungen

In dieser Arbeit wurde das  $C_2$ -symmetrische Aminodiol **29** als bisher aktivster Katalysator für die Amin-katalysierte Epoxidierung von *trans*-Stilben **26** identifiziert (s. Abb. 7-5). Leider konnte nur eine sehr geringe Selektivität beobachtet werden. Eine Variation der Grundstruktur z.B. durch Annäherung eines oder beider Stereozentren an die Aminfunktion könnte zu einer besseren asymmetrischen Induktion führen. Die Phenylreste könnten zudem durch sterisch anspruchsvollere Naphthyl-Reste ersetzt werden. Die Grundstruktur eines solchen Katalysators ist in Abb. 7-5 gezeigt.



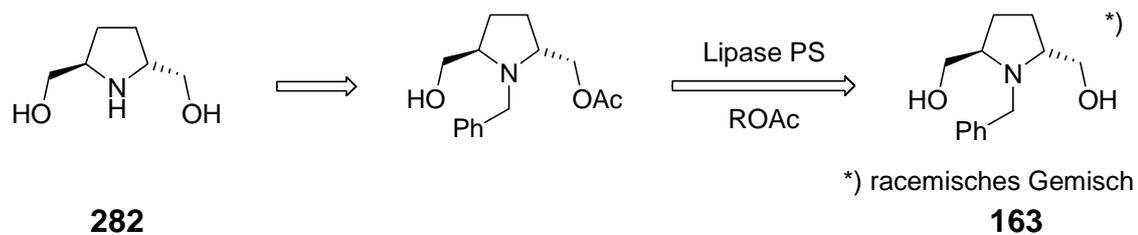
**Abb. 7-5:** Von Aminodiol **29** abgeleitete Struktur eines potenziellen Organokatalysators auf Diethanolamin-Basis.

Da in der Amin-katalysierten Epoxidierung insbesondere von Pyrrolidin-abgeleitete Amine gute Selektivitäten zeigten, bietet sich auch ein Einbau der Diethanolamin-Einheit in ein zyklisches Rückgrat ein. Interessant wäre daher die Synthese des Pyrrolidin-abgeleiteten Diols **162**. Dieses vereint die aktive Diethanoleinheit mit einem konformativ eingeschränktem Ringsystem (s. Abb. 7-6).



**Abb. 7-6:** Struktur des potenziellen Organokatalysators **282** auf Pyrrolidin-Basis.

Zur Darstellung von **162** wurden bereits mehrere Syntheserouten vorgestellt. Beispielsweise lässt sich das racemische Grundgerüst *rac*-**163** ausgehend von Adipinsäurechlorid in vier Schritten darstellen (s. Abb. 7-7).<sup>[172]</sup> Eine anschließende enzymkatalysierte kinetische Racematspaltung führt zu dem enantiomerenreinen Diol **162**.



**Abb. 7-7:** Darstellung des enantiomerenreinen Aminodiols **162** durch enzymkatalysierte kinetische Racematspaltung des Diols *rac*-**163**.

## 8 Experimenteller Teil

### 8.1 Allgemeine experimentelle Bedingungen

#### Schmelzpunkte (Smp.)

Alle Schmelzpunkte wurden in offenen Glaskapillaren mit einer Schmelzpunktbestimmungsapparatur nach *Dr. Tottoli* der Firma *Büchi* bestimmt. Die angegebenen Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

#### Dünnschichtchromatographie (DC)

Es wurden Fertigfolien POLYGRAM Sil G/UV mit einer Schichtdicke von 0.25 mm Kieselgel und Fluoreszenzindikator der Firma *Macherey-Nagel* verwendet.

Die Detektion erfolgte durch Bestrahlung mit UV-Licht ( $\lambda = 254$  nm) oder durch Verwendung von verschiedenen Färbereagenzien, bestehend aus 8.6 g Vanillin und 2.5 ml konzentrierter Schwefelsäure in 200 ml Ethanol. Die Lösungsmittelgemische sind in Volumenanteilen angegeben.

#### Säulenchromatographie

Für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel der Firma *Macherey-Nagel* verwendet: MN-Kieselgel 60, 0.040 – 0.063 mm / 230 – 400 mesh ASTM. Die Lösungsmittelgemische sind in Volumenanteilen angegeben.

#### Elementaranalysen (EA)

Die Proben wurden nach Umkristallisation oder chromatographischer Reinigung und Trocknen im Hochvakuum ( $<10^{-3}$  mbar) mittels eines Vario EL CHN-Analysators der Firma *Elementar Analysensysteme GmbH* auf den Massenprozentgehalt der Elemente Kohlenstoff, Stickstoff und Wasserstoff untersucht.

#### Röntgenstrukturanalyse

*Es wurde ein Nonius Kappa CCD Vierkreisdiffraktometer mit Steuerprogramm Denzo verwendet.*

Die Strukturberechnungen wurden mit dem Programm SHELXS97 durchgeführt und mit dem Programm SHELXL97 verfeinert.

### **Kernresonanzspektroskopie (NMR)**

Die Kernresonanzspektren wurden an Spektrometern AC 300, DPX 300 oder DRX 500 der Firma *Bruker* aufgenommen. Soweit nicht anders angegeben, wurde bei Raumtemperatur gemessen. Die chemischen Verschiebungen  $\delta$  wurden auf das jeweilige Lösungsmittel kalibriert. Für die Feinstruktur der Signale gilt: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, p = Quintett, m = Multipllett, br. S. = breites Signal. Die  $^{13}\text{C}$ -Kernresonanzspektren wurden breitbandenkoppelt aufgenommen. Die Signalmultiplizität der  $^{13}\text{C}$ -Spektren wurde mittels APT- oder DEPT-Experimenten ermittelt.

### **Hochauflösende Massenspektrometrie (HRMS)**

Die HR-ESI-Massenspektren wurden mit einem *Finnigan* MAT 900 ST aufgenommen.

Verfahren: Peak-matching, Elektrospray-Ionisation. Injektionsvolumen 2  $\mu\text{l}$  (ohne Sheathgas), 10  $\mu\text{l}$  (mit Sheathgas), Sprayspannung 3.6 kV.

### **Fourier-Transform-Infrarotspektren (FT-IR)**

Für die Messungen der Infrarotspektren wurde ein FT-IR Paragon 1000 mit Horizontal ATR Accessory oder ein FT-IR 1600 Series der Firma *Perkin-Elmer* verwendet. Die Positionen der Banden wurden in Wellenzahlen [ $\text{cm}^{-1}$ ] angegeben, die Intensitäten der Banden wurden mit s = sehr intensiv, m = mittelmäßig intensiv, w = wenig intensiv, br. = breit bezeichnet.

### **Gaschromatographie mit massensensitivem Detektor (GC-MS)**

Die Chromatogramme und Spektren wurden mit einem *Hewlett-Packard* HP 6890 Series Gaschromatographen mit HP 5973 Mass Selective Detector aufgenommen.

Als Trägergas wurde Helium 5.0 verwendet.

Säulenmaterial HP-5: Crosslinked Silicone Gum Kapillarsäule, Länge 25 m, Innendurchmesser 0.25 mm, 0.33  $\mu\text{m}$  Schichtdicke.

### **Gaschromatographie (GC)**

Für gaschromatographische Untersuchungen an chiraler Phase wurde ein *Hewlett-Packard* HP 6890 Series Gaschromatograph mit Flammenionisationsdetektor, Trägergas Stickstoff 5.0 Säulenmaterial WCOT-FS CP-Chirasil-Dex der Fa

*Chrompack*, Länge 25 m, 0.25 mm Innendurchmesser, 0.25 µm Filmdicke verwendet.

### **Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC)**

Für die flüssigkeitschromatographischen Untersuchungen wurden eine *Merck* HPLC-Anlage bestehend aus L-7000 Interface, L-7250 Autosampler, L-7300 Säulenofen, L-7100 Pumpe und L-7455 Dioden-Array Detektor mit D-7000 HSM Steuerungssoftware V3.1 verwendet. Zusätzlich wurde der polarimetrische Detektor *IBZ Messtechnik* Chiralyzer verwendet.

Als mobile Phase wurden kommerziell erhältliche Lösungsmittel in HPLC-Qualität verwendet. Die Lösungsmittelgemische sind in Volumenanteilen angegeben.

### **Hochleistungsflüssigchromatographie mit massensensitivem Detektor (HPLC-MS)**

Die Chromatogramme und Spektren wurden mit einem *Agilent* 1100 Series HPLC-System mit massenselektivem Detektor aufgenommen.

### **Spezifische optische Drehwerte**

Die Drehwerte wurden an einem *Perkin Elmer* 343plus Polarimeter ermittelt. Die optischen Drehwerte der Substanzen wurden in einer Quarzglasküvette von 100 mm Länge bei 20 °C ermittelt. Die Konzentrationen sind in g/100 ml angegeben.

### **Parallelsynthese auf polymerem Träger**

Die Synthese der Peptide auf festem Träger erfolgte in MikroKans der Firma *IRORI* (Porenweite 74 µm). Das Ordnen und Identifizieren der festphasengebundenen Peptide erfolgte mit einem AccuTag<sup>®</sup>-100 Combinatorial Chemistry System der Firma *IRORI*.

### **Inertgasatmosphäre**

Für Reaktionsführungen unter Inertgasatmosphäre wurde Argon der Firma *Linde*, getrocknet mit Blaugel und Phosphorpentoxid, sowie deoxygeniert mit BTS-Katalysator der Firma *BASF*, verwendet.

### **Glovebox**

Manipulationen unter Argon wurden in einer UNILab-Glovebox der Firma *MBraun* ausgerüstet mit dem Gasreinigungssystem MB20G durchgeführt.

### **Lösungsmittel**

Alle verwendeten Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert. Wasserfreie Lösungsmittel wurden durch Erhitzen mit einem geeigneten Trockenmittel unter Inertgasatmosphäre für mindestens 12 Stunden und anschließender Destillation erhalten.<sup>[173]</sup> Lösungsmittel wurden wie folgt getrocknet:

THF, Diethylether, Toluol, *n*-Hexan, *n*-Heptan und Cyclohexan unter Zusatz von Benzophenon über Natrium, *tert*-Butanol, 2-Propanol, Chloroform, Dichlormethan, Acetonitril, DMF und DMSO über Calciumhydrid, Ethanol über Natrium/Diethylphthalat, Methanol über Magnesium, Ethylacetat über Phosphorpentoxid, Aceton über Calciumsulfat.

### **Angaben zu den Laborjournalnummern**

Bei den in Klammern angegebenen Nummern handelt es sich um die Verweise auf die entsprechenden Laborjournale.

Die vorangestellte römische Zahl beschreibt die Bandnummer des Laborjournals, die nach dem Namenskürzel angefügte arabische Zahl ist die Nummer des entsprechenden Versuchs.

## 8.2 Arbeiten zur *Juliá-Colonna*-Epoxidierung

### 8.2.1 Kalibriergerade zur Bestimmung der Kupplungsausbeute

In einem 100 ml Maßkolben wurden 77.9 mg Fmoc-(*L*)-Leucin (22.0  $\mu\text{mol}$ ) mit 20 ml einer 20 %igen Lösung von Piperidin in DMF 20 min geschüttelt und anschließend mit DMF auf 100 ml aufgefüllt. Die Lösung wurde 1:10 verdünnt und es wurde eine Stammlösung mit der Konzentration von 22.0  $\mu\text{mol/l}$  erhalten.

Mit dieser Stammlösung wurde eine Verdünnungsreihe erstellt und die Absorption bei 300 nm gegen DMF als Blindwert gemessen.

Aus der Auftragung von Absorption gegen Konzentration ergab sich eine Regressionsgerade mit der Gleichung  $E = 8.1998 \cdot c$ . Die Konzentration der Probelösung wurde durch Umstellung der Gleichung ermittelt:  $c = E/8.1998$  [mmol/l].

### 8.2.2 Detektion von freien Aminofunktionen an polymeren Trägern (NF31-Test)

Einige Polymerbeads wurden mit wenigen Tropfen einer 2.00 mM Lösung von NF31<sup>[174]</sup> in Acetonitril versetzt und für 20 Minuten bei 70 °C inkubiert. Die Lösung wurde abgesaugt und die Polymerbeads je drei Mal mit DMF, Methanol und Dichlormethan gewaschen. Freie Aminofunktionen auf dem polymeren Träger wurden durch Rotfärbung angezeigt. Bei negativem Test blieben die Harzkügelchen farblos.

### 8.2.3 Kalibration von TentaGel S-NH<sub>2</sub> 75

Es wurden zwei Mal je 100 mg TentaGel-S NH<sub>2</sub> 75 in ein Merrifield-Gefäß eingewogen und drei Mal mit je 20 ml abs. DMF gewaschen. Zur Kupplung wurden anschließend je 25.0 mg (70.0  $\mu\text{mol}$ , 2.80 eq bezogen auf die Beladungsdichte der Packungsangabe) Fmoc-(*L*)-Leucin und 36.0 mg (70.0  $\mu\text{mol}$ , 2.80 eq bezogen auf die Beladungsdichte der Packungsangabe) PyBOP zugegeben, 10 ml 3 %ige NMM-Lösung in DMF hinzugefügt und 2 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Die Ansätze wurden drei Mal mit je 20 ml abs. DMF gewaschen. Die vollständige Kupplung wurde mittels NF31-Test auf freie Aminofunktionen kontrolliert. Zur Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe wurden je 20 ml 20 %ige Piperidinlösung in DMF zugegeben und

20 min geschüttelt. Dieser Vorgang wurde wiederholt und zum Abschluss wiederum drei Mal mit je 15 ml abs. DMF gewaschen. Die Piperidinlösungen sowie die letzten drei Waschlösungen wurden in einem 100 ml Maßkolben aufgefangen, mit DMF aufgefüllt und die UV-Absorption bei 300 nm gemessen. Aus der vorher erstellten Kalibriergeraden ließ sich die Beladungsdichte errechnen, es wurde dabei vereinfachend von einer quantitativen Kupplungsausbeute ausgegangen. Die Kupplung wurde bei beiden Ansätzen ein zweites Mal durchgeführt und der Mittelwert aller vier errechneten Beladungsdichten gebildet.

#### **8.2.4 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Peptidkupplung mittels Fmoc/PyBOP Protokoll**

##### 1. Kupplung:

Es wurden je 3.00 eq Fmoc-Aminosäure und PyBOP in 20 ml 3 %iger NMM-Lösung in abs. DMF zugegeben und 2 h geschüttelt. Mittels NF31-Tests wurde die Kupplungsvollständigkeit überprüft und die Ansätze drei Mal mit je 20 ml abs. DMF gewaschen.

##### 2. Abspaltung:

Es wurde zwei Mal mit einer 20 %igen Piperidinlösung in DMF je 20 min geschüttelt und anschließend drei Mal mit je 15 ml DMF gewaschen. Die Lösungen wurden in einem 100 ml Maßkolben aufgefangen und mit DMF aufgefüllt. Von dieser Lösung wurde nach geeigneter Verdünnung die Absorption bei einer Wellenlänge von 300 nm gegen DMF als Blindwert bestimmt und die Kupplungsausbeute berechnet.

#### **8.2.5 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Peptidkupplung mittels Boc/PyBOP Protokoll**

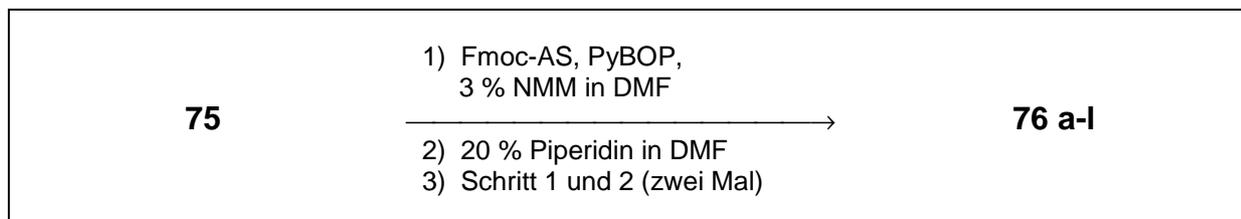
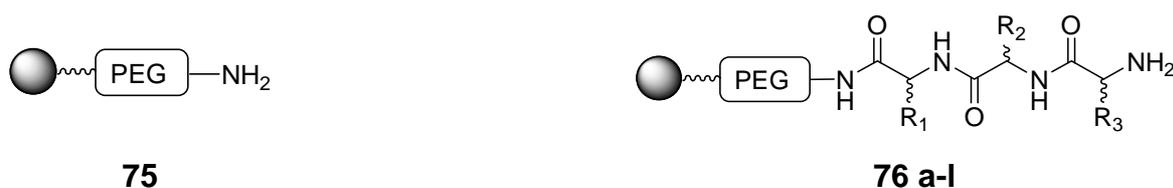
##### 1. Kupplung:

Es wurden je 3.00 eq Boc-Aminosäure und PyBOP in 20 ml 3 %iger NMM-Lösung in abs. DMF zugegeben und 2 h geschüttelt. Mittels NF31-Tests wurde die Kupplungsvollständigkeit überprüft und die Ansätze drei Mal mit je 20 ml abs. DMF gewaschen.

## 2. Abspaltung:

Es wurde ein Mal mit 50 %iger TFA in Dichlormethan je 20 min geschüttelt und anschließend drei Mal mit je 15 ml Dichlormethan gewaschen. Zur Entfernung der TFA-Salze wurden die Ansätze 20 min mit einer NMM-Lösung behandelt (5 % in Dichlormethan).

### 8.2.6 Darstellung von Peptid-Trimeren 76 a-l



In je sieben *IRORI* MicroKans wurden je 40.0 mg TentaGel S-NH<sub>2</sub> **75** (*Rapp* Polymers, 130 μm, Beladung 0.19 mmol/g) eingewogen. Ein MicroKan diente zur Kontrolle der Kupplungsvollständigkeit mittels NF31-Test. Vor der Synthese wurde das Gel 2 h in DMF gequollen und anschließend drei Mal mit abs. DMF gewaschen. Die Kupplungen wurden nach Standardvorschrift (s. Abschnitt 8.2.4) durchgeführt. Die ermittelten Kupplungsausbeuten lagen im Bereich von 90-100 %.

Auf diese Weise wurden die in Tab. 8-1 aufgeführten Sequenzen synthetisiert.

**Tab. 8-1:** Synthetisierte Tripeptide **76 a-l** für die Epoxidierung von *trans*-Chalkon **2**.

Eintrag	Ansatznummer	Sequenz	
1	II-BUK-147	(L)-Leu/(D)-Leu/(L)-Leu	<b>76 a</b>
2	II-BUK-154	(L)-Ala/(D)-Ala/(L)-Ala	<b>76 b</b>
3	II-MB1	(D)-Leu/(L)-(L)eu/(D)-Leu	<b>76 c</b>
4	II-MB2	(D)-Ala/(L)-Ala/(D)-Ala	<b>76 d</b>
5	II-BUK-148	(L)-Leu/Gly/(L)-Leu	<b>76 e</b>
6	II-BUK-170	(L)-Ala/Gly/(L)-Ala	<b>76 f</b>
7	II-BUK-155	(D)-Leu/Gly/(D)-Leu	<b>76 g</b>
8	II-BUK-176	(D)-Ala/Gly/(D)-Ala	<b>76 h</b>
9	II-BUK-149	Gly/(D)-Leu/(L)-Leu	<b>76 i</b>
10	II-BUK-162	Gly/(D)-Ala/(L)-Ala	<b>76 j</b>
11	II-BUK-150	Gly/(L)-Leu/(D)-Leu	<b>76 k</b>
12	II-BUK-163	Gly/(L)-Ala/(D)-Ala	<b>76 l</b>

### 8.2.7 Synthese von Polymerbeads mit unterschiedlichem Beladungsanteil an (D)- und (L)-Leucin-Ketten 5

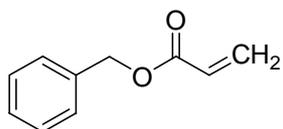
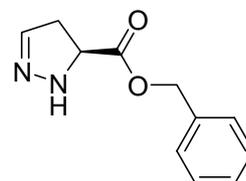
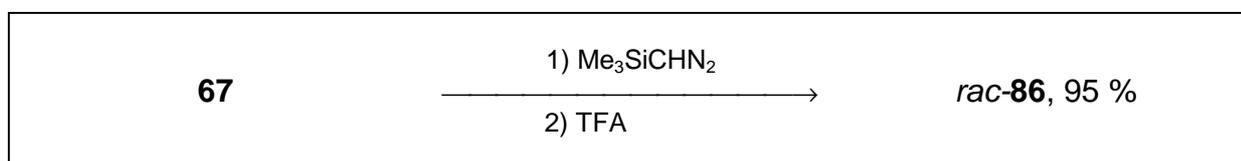
[II-BUK-178-180]

In 15 *IRORI* MicroKans wurden 40.0 mg TentaGel S-NH<sub>2</sub> **75** (*Rapp* Polymers, 130 µm, Beladung 0.19 mmol/g) eingewogen und mit einem Radiofrequency Tag versehen. Sechs MicroKans wurden mit Fmoc-Glycin gekuppelt und die Fmoc-Schutzgruppe entfernt. Jeder der drei verbleibenden MicroKans wurde mit einer Mischung von Boc- und Fmoc-Glycin gekuppelt (7:3, 1:1, 3:7), anschließend wurde die Fmoc-Schutzgruppe entfernt. Die (D-Leu)<sub>7</sub>-Ketten wurden mit den neun teilentschützten MicroKans und den drei vollständig entschützten MicroKans mit Fmoc-(D)-Leucin aufgebaut. Die Kupplungsausbeute wurde UV-spektrometrisch kontrolliert und lag in allen Fällen über 90 %. Nach Abschluss der Synthese wurden diese entschützt, während die restlichen neun MicroKans Fmoc-geschützt verblieben. Anschließend wurden bei diesen die Boc-Schutzgruppen entfernt und zusammen mit den verbleibenden drei MicroKans der ersten Fmoc-Glycin-Kupplung die (L-Leu)<sub>7</sub>-Ketten unter Verwendung von Boc-(L)-Leucin aufgebaut.

Schließlich wurde die verbleibende Fmoc-Schutzgruppe entfernt, alle Proben getrocknet und als Katalysator in der Epoxidierung von *trans*-Chalkon **2** getestet.

### 8.3 Synthese von Aza-Prolin-Derivaten

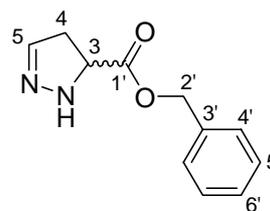
#### 8.3.1 Darstellung von 3,4-Dihydro-2*H*-pyrazol-3-carbonsäurebenzylester *rac*-**86** [VII-BUK-605]

**85****86**

In einem ausgeheizten 50 ml Dreihalskolben wurden unter Argon 714 mg (4.40 mmol, 1.00 eq) Benzylacrylat **85** in 20 ml einer Mischung aus abs. Toluol und *n*-Hexan (1:1) vorgelegt. Anschließend wurden 2.20 ml (4.40 mmol, 1.00 eq, 2 M in Diethylether) Trimethylsilyldiazomethan zugetropft und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das verbleibende farblose Öl in 10 ml abs. Dichlormethan aufgenommen. Die Lösung wurde im Eisbad gekühlt und anschließend 980 µl (13.2 mmol, 3.00 eq) Trifluoressigsäure zugetropft. Nach 1 h wurde mit gesättigter Natriumcarbonatlösung gequench, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase zwei Mal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das verbleibende gelbe Öl wurde mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, Essigester/*n*-Hexan 6:4). Es wurden 850 mg (4.16 mmol, 95 %) des Produktes *rac*-**86** als farbloses Öl isoliert.

**rac-86**  $C_{11}H_{12}N_2O_2$ ; 204.09 g/mol

**Ausbeute** 850 mg (95 %)



**rac-86**

**$^1H$ -NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 2.90-3.09 (m, 2H an C-4), 4.20-4.25 (m, 1H an C-3), 5.16 (s, 2H an C-2'), 6.75 (s, 1H an C-5), 7.34-7.39 (m, 5H an C-4'-C6')

*Das NH-Proton konnte nicht detektiert werden.*

**$^{13}C$ -NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 37.2 (t, C-4), 58.4 (d, C-3), 67.1 (t, C-2'), 128.1, 128.3, 128.4 (alle d, C-4'-C-6'), 135.9 (s, C-3'), 142.5 (d, C-5), 172.5 (s, C-1')

**GC-MS**

$\tau_R$  = 11.5 min

m/z (%): 204 (3) [ $M^+$ ], 91 (40), 69 (100)

Säule: HP-5

Methode: 100 °C (5 min), 20 °C/min  $\rightarrow$  280 °C (10 min)

Inlet 250 °C

**HR-EI-MS**

exakte Masse für  $C_{11}H_{12}N_2O_2$  [ $M$ ] $^+$ : 204.0899

gefunden: 204.090  $\pm$  0.002

**FT-IR**

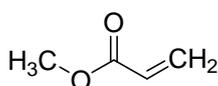
(ATR)  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 3341 (w), 2946 (w), 1733 (s), 1600 (w), 1496 (m), 1454 (m), 1377 (m), 1191 (s), 1017 (m), 947 (m), 911 (m), 795 (m), 749 (s), 698 (s)

**DC**

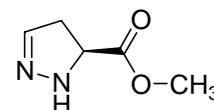
$R_f$  = 0.29 (Kieselgel, Essigester/*n*-Hexan 6:4)

### 8.3.2 Darstellung von 3,4-Dihydro-2H-pyrazol-3-carbonsäuremethylester *rac*-79

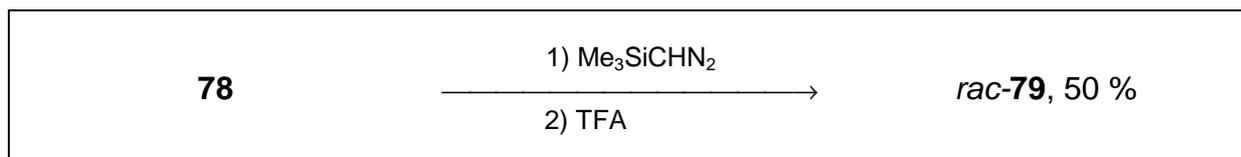
[V-BUK-489]



**78**



**79**



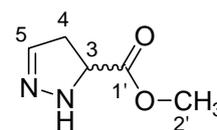
In einem ausgeheizten 50 ml Dreihalskolben wurden unter Argon 1.05 ml (11.6 mmol, 1.00 eq) Acrylsäuremethylester **78** in 10 ml einer Mischung aus abs. Toluol und *n*-Hexan (1:1) vorgelegt. Anschließend wurden 6.40 ml (12.8 mmol, 1.10 eq, 2 M in Diethylether) Trimethylsilyldiazomethan zugetropft und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, und das verbleibende farblose Öl in 10 ml abs. Dichlormethan aufgenommen. Die Lösung wurde im Eisbad gekühlt und anschließend 2.60 ml (34.9 mmol, 3.00 eq) Trifluoressigsäure zugetropft. Nach 1 h wurde mit gesättigter Natriumcarbonatlösung gequench, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase zwei Mal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das verbleibende gelbe Öl wurde mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, Essigester/*n*-Hexan 8:2). Es wurden 750 mg (1.28 mmol, 50 %) des Produktes *rac*-**79** als farbloses Öl isoliert.

*rac*-**79**

C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; 128.13 g/mol

**Ausbeute**

750 mg (50 %)

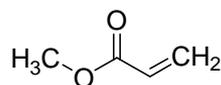
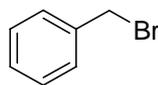
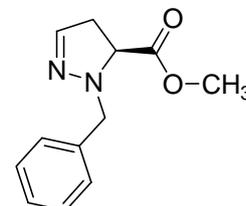
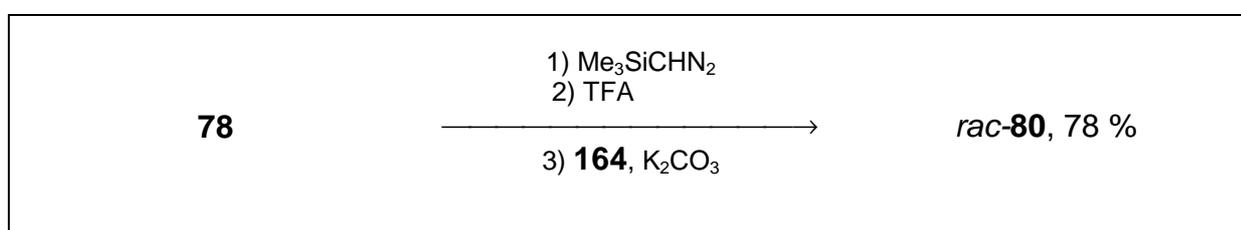


*rac*-**79**

<b><math>^1\text{H-NMR}</math></b>	(300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 2.88\text{-}3.07$ (m, 2H an C-4), 3.71 (s, 3H an C-2'), 4.15-4.20 (m, 1H an C-3), 6.17 (NH), 6.73 (s, 1H an C-5)
<b><math>^{13}\text{C-NMR}</math></b>	(75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 37.2$ (t, C-4), 52.5 (q, C-2'), 58.4 (d, C-3), 142.6 (d, C-5), 173.2 (s, C-1')
<b>GC-MS</b>	$\tau_R = 5.4$ min m/z (%): 128 [ $\text{M}^+$ ] (20), 69 (100) Säule: HP-5 Methode: 100 °C (5 min), 20 °C/min $\rightarrow$ 280 °C (10 min) Inlet 250 °C
<b>HR-EI-MS</b>	exakte Masse für $\text{C}_5\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ [ $\text{M}^+$ ]: 118.0586 gefunden: $128.058 \pm 0.004$
<b>FT-IR</b>	(ATR) $\tilde{\nu}$ [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2953 (m), 1733 (s), 1436 (m), 1210 (s), 1007 (w), 943 (w), 767 (w)
<b>DC</b>	$R_f = 0.18$ (Kieselgel, Essigester/ <i>n</i> -Hexan 8:2)

### 8.3.3 Darstellung von 2-Benzyl-3,4-dihydro-2H-pyrazol-3-carbonsäuremethyl-ester *rac*-**80**

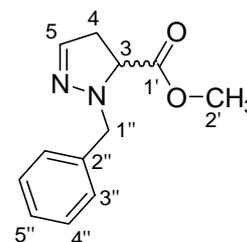
[VI-BUK-533]

**78****164****80**

In einem ausgeheizten 100 ml Dreihalskolben wurden unter Argon 900 µl (10.0 mmol, 1.00 eq) Acrylsäuremethylester **78** in 20 ml einer Mischung aus abs. Toluol und *n*-Hexan (1:1) vorgelegt. Anschließend wurden 6.40 ml (10.0 mmol, 1.00 eq, 2 M in Diethylether) Trimethylsilyldiazomethan zugetropft und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, und das verbleibende farblose Öl in 20 ml abs. Dichlormethan aufgenommen. Die Lösung wurde im Eisbad gekühlt und anschließend 2.20 ml (30.0 mmol, 3.00 eq) Trifluoressigsäure zugetropft. Nach 1.5 h wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in 20 ml abs. Acetonitril aufgenommen. Anschließend wurden 2.76 g (20.0 mmol, 2.00 eq) Kaliumcarbonat und 1.30 ml (11.0 mmol, 1.10 eq) Benzylbromid **164** zugefügt und die Suspension über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde mit Wasser versetzt und mit 1 N Salzsäure angesäuert. Die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase zwei Mal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das verbleibende gelbe Öl wurde mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, Essigester/*n*-Hexan 6:4). Es wurden 1.70 g (7.78 mmol, 78 %) des Produktes *rac*-**80** als schwach gelbes Öl isoliert.

**rac-80**  $C_{12}H_{14}N_2O_2$ ; 218.25 g/mol

**Ausbeute** 1.70 g (78 %)



**rac-80**

**$^1H$ -NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 2.87-3.06 (m, 2H an C-4), 3.60 (s, 3H an C-2'), 3.70-3.72 (m, 1H an C-3), 4.30 (d,  $J_{H-1''-H-1''} = 13.9$  Hz, 1H an C-1''), 4.39 (d,  $J_{H-1''-H-1''} = 13.9$  Hz, 1H an C-1''), 6.69 (s, 1H an C-5), 7.28-7.37 (m, 5H an C-2''-C-5'')

**$^{13}C$ -NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 38.6 (t, C-4), 52.2 (q, C-2'), 58.7 (t, C-1'), 64.3 (d, C-3), 127.5, 128.2, 129.6 (alle d, C-3'', C-4'', C-5''), 136.0 (s, C-2''), 140.8 (d, C-5), 171.8 (s, C-1')

*Übereinstimmung mit Literaturdaten.*<sup>[175]</sup>

**GC-MS**

$\tau_R = 11.3$  min

m/z (%): 218 [ $M^+$ ] (20), 159 (50), 91 (100), 65 (10)

Säule: HP-5

Methode: 100 °C (5 min), 20 °C/min  $\rightarrow$  280 °C (10 min)

Inlet 250 °C

**HR-EI-MS**

exakte Masse für  $C_{12}H_{14}N_2O_2$  [ $M^+$ ]: 218.1055

gefunden: 218.105  $\pm$  0.002

**FT-IR**

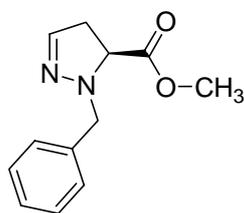
(ATR)  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 3036 (w), 2948 (m), 2842 (w), 1740 (s), 1586 (m), 1494 (m), 1453 (s), 1435 (s), 1355 (m), 1276 (s), 1201 (s), 1170 (s), 1027 (s), 885 (m), 844 (m), 804 (m), 753 (s), 703 (s)

**DC**

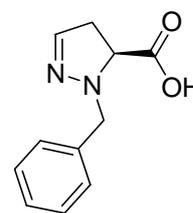
$R_f = 0.42$  (Kieselgel, Essigester/n-Hexan 6:4)

### 8.3.4 Darstellung von 2-Benzyl-3,4-dihydro-2H-pyrazol-3-carbonsäure *rac*-**81**

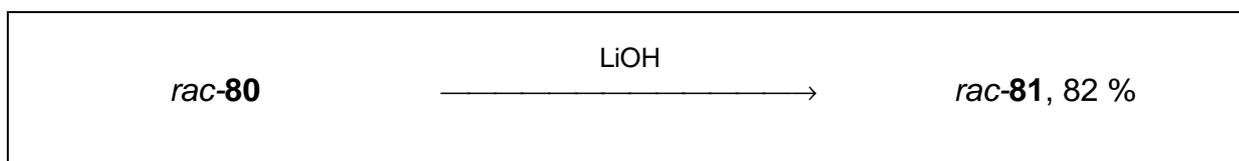
[VI-BUK-535]



**80**



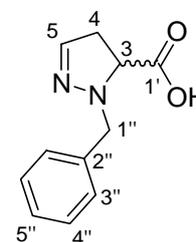
**81**



In einem 25 ml Rundkolben wurden 1.00 g (4.58 mmol, 1.00 eq) des Esters *rac*-**80** in 10 ml einer Mischung aus THF, Methanol und Wasser (3:1:1) vorgelegt und anschließend 385 mg (9.16 mmol, 2.00 eq) LiOH•H<sub>2</sub>O zugefügt. Die Mischung wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser versetzt und mit 1 N Salzsäure angesäuert. Es wurde drei Mal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das verbleibende braune Öl wurde mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 20:1). Es wurden 770 mg (3.77 mmol, 82 %) des Produktes *rac*-**81** als weißer Feststoff isoliert.

*rac*-**81**                      C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; 204.23 g/mol

**Ausbeute**                      770 mg (82 %)



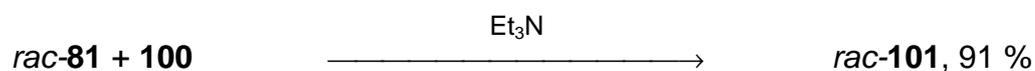
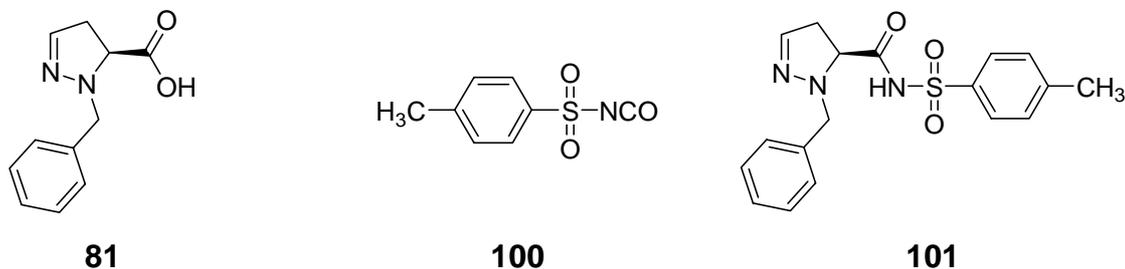
*rac*-**81**

**Smp.**                              93 °C

<b><sup>1</sup>H-NMR</b>	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 2.92-3.06 (m, 2H an C-4), 3.77 (t, $J_{\text{H-4-H-3}} = 12.0$ Hz, 1H an C-3), 4.30 (d, $J_{\text{H-1''-H-1''}} = 13.9$ Hz, 1H an C-1''), 4.55 (d, $J_{\text{H-1''-H-1''}} = 13.9$ Hz, 1H an C-1''), 6.78 (s, 1H an C-5), 7.28-7.39 (m, 5H an C-2''-C-5''), 10.9 (br. S., OH)
<b><sup>13</sup>C-NMR</b>	(75 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 38.1 (t, C-4), 57.9 (t, C-1''), 63.1 (d, C-3), 127.2, 128.0, 129.5 (alle d, C-3'', C-4'', C-5''), 135.0 (s, C-2''), 142.3 (d, C-5), 174.2 (s, C-1')
<b>HPLC</b>	$\tau_{\text{R}} = 9.7$ min Säule: VDS Optilab RP-18 Laufmittel: Methanol/Wasser (0.5 % Essigsäure) 6:4 (v/v) Fluss: 0.5 ml/min Detektionswellenlänge: 250 nm Injektionsvolumen: 5.0 µl
<b>ESI-MS</b>	m/z (%): 203 [M-H] <sup>-</sup> (100), 113 (10) <i>Eine Massenfeinbestimmung im Negativ-Ionen-Modus war nicht möglich.</i>
<b>FT-IR</b>	(ATR) $\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ] = 3026 (m), 2835 (m), 1724 (s), 1538 (m), 1493 (m), 1452 (s), 1355 (m), 1275 (m), 1202 (s), 1027 (m), 873 (w), 803 (m), 733 (s), 698 (s), 658 (m)
<b>DC</b>	R <sub>f</sub> = 0.31 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 20:1)

### 8.3.5 Darstellung von *N*-(2-Benzyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrazol-3-carbonyl)-4-methylbenzolsulfonamid *rac*-101

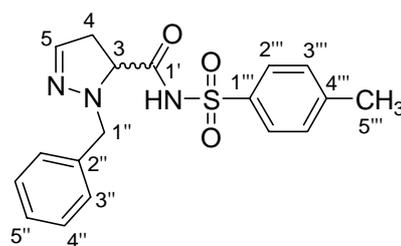
[VI-BUK-536]



In einem ausgeheizten 50 ml Dreihalskolben wurden unter Argon 500 mg (2.45 mmol, 1.00 eq) der Säure *rac*-**81** in 10 ml abs. Dichlormethan vorgelegt und die Lösung im Eisbad gekühlt. Anschließend wurden 410  $\mu\text{l}$  (2.57 mmol, 1.05 eq) Tosylsulfonylisocyanat **100** und 358  $\mu\text{l}$  (2.57 mmol, 1.05 eq) abs. Triethylamin zugefügt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit Wasser versetzt und mit 1 N Salzsäure angesäuert. Es wurde drei Mal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 40:1). Es wurden 800 mg (2.34 mmol, 91 %) des Produktes *rac*-**101** als farbloses Öl isoliert.

*rac*-**101**                       $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ ; 357.43 g/mol

**Ausbeute**                      800 mg (91 %)

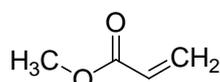
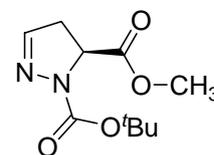
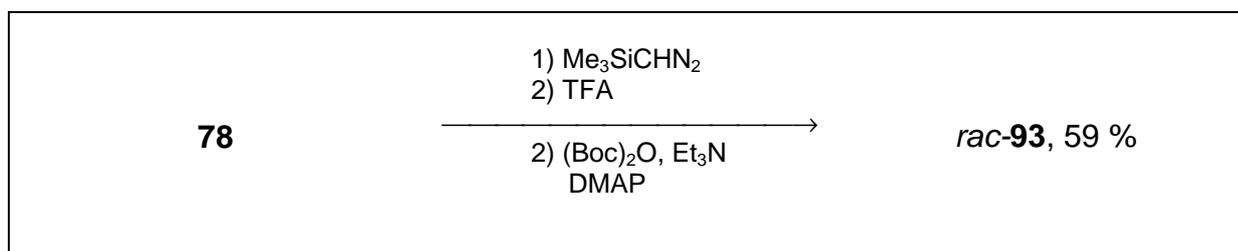


*rac*-**101**

<b><sup>1</sup>H-NMR</b>	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 2.44 (s, 3H an C-5'''), 2.63-2.73 (m, 1H an C-4), 3.05-3.15 (m, 1H an C-4), 3.61-3.68 (m, 1H an C-3), 4.05 (d, $J_{\text{H-1}''\text{-H-1}''} = 13.5$ Hz, 1H an C-1''), 4.28 (d, $J_{\text{H-1}''\text{-H-1}''} = 13.5$ Hz, 1H an C-1''), 6.74 (s, 1H an C-5), 7.23-7.31 (m, 7H an C-2''-C-5'' und C-3'''), 7.72 (d, $J_{\text{H-2}''\text{-H-3}''} = 8.4$ Hz, 2H an C-2''') 9.33 (br. S., NH)
<b><sup>13</sup>C-NMR</b>	(75 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 21.5 (q, C-5'''), 40.4 (t, C-4), 59.6 (t, C-1''), 65.2 (d, C-3), 127.9, 128.0, 128.6, 129.3, 129.4 (alle d, C-3''-C-5'', C-2''', C-3'''), 134.7 (s, C-2''), 135.2 (s, C-1'''), 143.6 (d, C-5), 144.9 (s, C-4'''), 169.7 (s, C-1')
<b>HPLC</b>	$\tau_{\text{R}} = 15.9$ min Säule: VDS Optilab RP-18 Laufmittel: Methanol/Wasser (0.5 % Essigsäure) 6:4 (v/v) Fluss: 0.5 ml/min Detektionswellenlänge: 250 nm Injektionsvolumen: 5.0 µl
<b>ESI-MS</b>	m/z (%): 356 [M-H] <sup>-</sup> (100) <i>Eine Massenfeinbestimmung im Negativ-Ionen-Modus war nicht möglich.</i>
<b>FT-IR</b>	(ATR) $\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ] = 3242 (m), 3063 (m), 3029 (m), 2920 (m), 2847 (m), 1716 (s), 1595 (s), 1493 (m), 1404 (s), 1340 (s), 1158 (s), 1088 (s), 1018 (m), 975 (m), 866 (s), 812 (s), 702 (m)
<b>DC</b>	R <sub>f</sub> = 0.19 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 40:1)

**8.3.6 Darstellung von 4,5-Dihydropyrazol-1,5-dicarbonsäure-1-*tert*-butylester-5-methylester *rac*-93**

[VI-BUK-525]

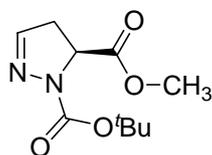
**78****93**

In einem ausgeheizten 50 ml Dreihalskolben wurden unter Argon 900  $\mu\text{l}$  (10.0 mmol, 1.00 eq) Acrylsäuremethylester **78** in 25 ml einer Mischung aus abs. Toluol und n-Hexan (1:1) vorgelegt. Anschließend wurden 6.00 ml (10.0 mmol, 1.20 eq, 2 M in Diethylether) Trimethylsilyldiazomethan zugetropft und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, und das verbleibende farblose Öl in 20 ml abs. Dichlormethan aufgenommen. Die Lösung wurde im Eisbad gekühlt und anschließend 2.20 ml (30.0 mmol, 3.00 eq) Trifluoressigsäure zugetropft. Nach 1.5 h wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 20 ml abs. Dichlormethan aufgenommen. Anschließend wurden 3.06 g (14.0 mmol, 1.40 eq) Di-*tert*-butyldicarbonat, 2.80 ml (20.0 mmol, 2.00 eq) Triethylamin und 122 mg (1.00 mmol, 0.10 eq) DMAP zugefügt und die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde mit Wasser versetzt und mit 1 N Salzsäure angesäuert. Die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase vier Mal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das verbleibende gelbe Öl wurde mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, Essigester/n-Hexan 6:4). Es wurden 1.35 g (5.90 mmol, 59 %) des Produktes *rac*-**93** als farbloses Öl isoliert.

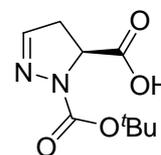
<i>rac</i> - <b>93</b>	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ; 228.25 g/mol	
<b>Ausbeute</b>	1.35 g (59 %)	<i>rac</i> - <b>93</b>
<b><sup>1</sup>H-NMR</b>	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.50 (s, 9H an C-3''), 2.89-2.98 (m, 1H an C-4), 3.17-3.28 (m, 1H an C-4), 3.75 (s, 3H an C-2'), 4.64-4.70 (m, 1H an C-5), 6.80 (s, 1H an C-3)	
<b><sup>13</sup>C-NMR</b>	(75 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 28.2 (q, C-3''), 38.9 (t, C-4), 52.5 (q, C-2'), 56.9 (d, C-5), 82.0 (s, C-2''), 143.4 (d, C-3), 151.3 (s, C-1''), 170.9 (s, C-1')	
<b>ESI-MS</b>	m/z (%): 251 [M+Na] <sup>+</sup> (100)	
<b>HR-ESI-MS</b>	exakte Masse für C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> [M+H] <sup>+</sup> : 228.1110 gefunden: 228.111 ± 0.002	
<b>FT-IR</b>	(ATR) $\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ] = 2974 (m), 1733 (s), 1690 (s), 1601 (m), 1477 (m), 1365 (s), 1282 (s), 1205 (s), 1139 (s), 1027 (s), 940 (m), 882 (m), 886 (m), 806 (m), 760 (m)	
<b>DC</b>	R <sub>f</sub> = 0.25 (Kieselgel, Essigester/n-Hexan 6:4)	

### 8.3.7 Darstellung von 4,5-Dihydropyrazol-1,5-dicarbonsäure-1-*tert*-butylester *rac*-103

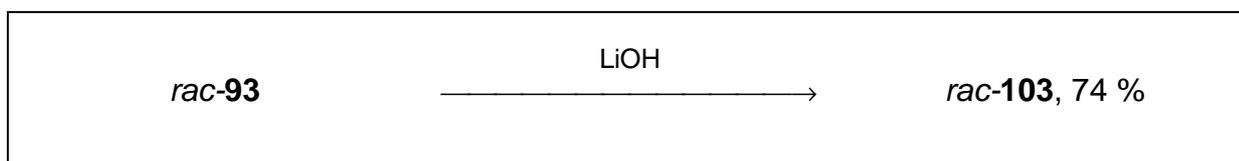
[VI-BUK-531]



**93**



**103**

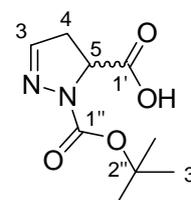


In einem 25 ml Rundkolben wurden 500 mg (2.19 mmol, 1.00 eq) des Esters *rac*-93 in 10 ml einer Mischung aus THF, Methanol und Wasser (3:1:1) vorgelegt und anschließend 192 mg (4.58 mmol, 2.00 eq) LiOH•H<sub>2</sub>O zugefügt. Die Mischung wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend vorsichtig mit gesättigter Citronensäurelösung neutralisiert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das verbleibende braune Öl wurde mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Essigsäure 10:1:0.1). Es wurden 350 mg (1.63 mmol, 74 %) des Produktes *rac*-103 als weißer Feststoff isoliert.

*rac*-103                      C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>; 214.22 g/mol

**Ausbeute**                      350 mg (74 %)

**Smp.**                              158 °C



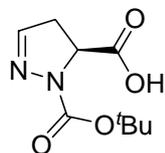
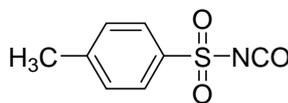
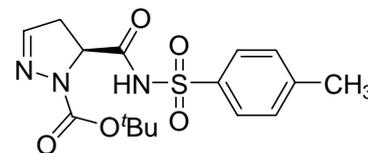
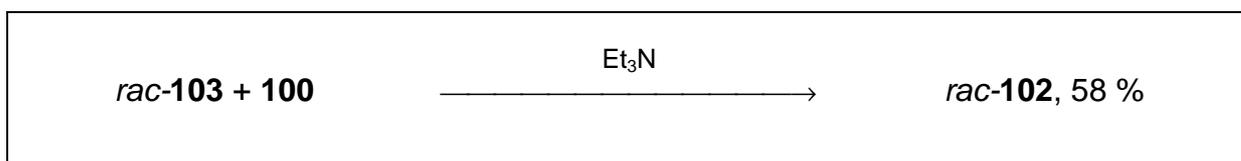
***rac*-103**

<b><math>^1\text{H-NMR}</math></b>	(300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 1.43$ (s, 9H an C-3''), 2.99-3.27 (m, 2H an C-4), 4.63-4.65 (m, 1H an C-5), 6.85 (s, 1H an C-3), 11.14 (s, OH)
<b><math>^{13}\text{C-NMR}</math></b>	(75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 28.2$ (q, C-3''), 38.5 (t, C-4), 57.0 (d, C-5), 83.0 (s, C-2''), 144.6 (d, C-3), 152.0 (s, C-1''), 173.3 (s, C-1')
<b>HPLC</b>	$\tau_R = 7.6$ min Säule: VDS Optilab RP-18 Laufmittel: Methanol/Wasser (0.5 % Essigsäure) 6:4 (v/v) Fluss: 0.5 ml/min Detektionswellenlänge: 250 nm Injektionsvolumen: 5.0 $\mu\text{l}$
<b>ESI-MS</b>	m/z (%): 213 $[\text{M-H}]^-$ (100) <i>Eine Massenfeinbestimmung im Negativ-Ionen-Modus war nicht möglich.</i>
<b>FT-IR</b>	(ATR) $\tilde{\nu}$ [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3381 (m), 2519 (w), 1697 (s), 1596 (s), 1396 (s), 1246 (m), 1154 (s), 902 (m)
<b>DC</b>	$R_f = 0.41$ (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Essigsäure 10:1:0.1)
<b>XRAY</b>	Farblose Kristalle aus $\text{CDCl}_3$ Empirische Summenformel: $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ Formelgewicht: 214.22 g/mol Temperatur: 100 (2) K Wellenlänge: 0.71073 Å Kristallklasse: orthorhombisch Raumgruppe: $P2_12_12_1$ Elementarzelle: $a = 8.0660$ (2) Å $\alpha = 90^\circ$

	$b = 11.4548 (3) \text{ \AA}$	$\beta = 90^\circ$
	$c = 11.7983 (3) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
Volumen:	1090.10 (5) $\text{\AA}^3$	
Z:	4	
Dichte (berechnet):	1.305 $\text{g/cm}^3$	
Absorptionskoeffizient:	0.103 $\text{mm}^{-1}$	
F(000):	456	
Kristallgröße:	0.47 x 0.42 x 0.36 mm	
$\Theta$ -Bereich:	2.48° bis 27.00°	
Index-Bereich:	-10 $\leq h \leq 9$	
	-12 $\leq k \leq 14$	
	-15 $\leq l \leq 10$	
gemessene Reflexe:	5238	
unabhängige Reflexe:	1390 [R(int) = 0.0349]	
Verfeinerungsmethode:	Full-matrix least-squares on $F^2$	
Daten / restraints /		
Parameter:	1390 / 0 / 193	
Goodness-of-fit on $F^2$ :	1.028	
R-Indices [ $ I  > 2\sigma(I)$ ]:	$R1 = 0.0277$	$wR2 = 0.0697$
beobachtete Reflexe:	1282	
R-Indices (unabh. Reflexe):	$R1 = 0.0316$	$wR2 = 0.0715$
Restelektronendichte:	0.157 und -0.201 $\text{e\AA}^{-3}$	

### 8.3.8 Darstellung von (Toluol-4-sulfonylaminocarbonyl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-carbonsäure-*tert*-butylester *rac*-102

[VI-BUK-532]

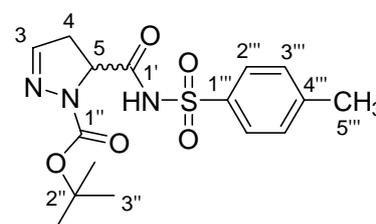
**103****100****102**

In einem ausgeheizten 50 ml Dreihalskolben wurden unter Argon 360 mg (1.68 mmol, 1.00 eq) Säure *rac*-103 in 20 ml abs. Dichlormethan vorgelegt und die Lösung im Eisbad gekühlt. Anschließend wurden 268  $\mu\text{l}$  (1.76 mmol, 1.05 eq) Tosylsulfonylisocyanat und 246  $\mu\text{l}$  (1.76 mmol, 1.05 eq) abs. Triethylamin zugefügt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 10:1). Es wurden 360 mg (980  $\mu\text{mol}$ , 58 %) des Produktes *rac*-102 als farbloser Feststoff isoliert.

*rac*-102                       $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ ; 367.42 g/mol

**Ausbeute**                      360 mg (58 %)

**Smp.**                              90 °C

***rac*-102**

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.45 (s, 9H an C-3''), 2.35 (s, 3H an C-5'''), 2.90-2.99 (m, 1H an C-4), 3.33-3.40 (m, 1H an C-4), 4.57-4.59 (m, 1H an C-5), 6.81 (s, 1H an C-3), 7.24 (d,  $J_{\text{H-3}''\text{-H-2}''} = 7.3$  Hz, 2H an C-3''), 7.85 (d,  $J_{\text{H-2}''\text{-H-3}''} = 7.3$  Hz, 2H an C-2'')

*Das NH-Proton konnte nicht detektiert werden*

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 21.6 (q, C-5'''), 28.1 (q, C-3''), 40.4 (t, C-4), 58.5 (d, C-5), 84.2 (s, C-2''), 128.3 (d, C-3''), 129.4 (d, C-2''), 135.5 (s, C-4'''), 145.0 (s, C-1'''), 146.9 (d, C-3), 153.4 (s, C-1''), 180.6 (s, C-1')

**HPLC**  $\tau_R = 11.4$  min **16**  
Säule: VDS Optilab RP-18  
Laufmittel: Methanol/Wasser (0.5 % Essigsäure) 6:4 (v/v)  
Fluss: 0.5 ml/min  
Detektionswellenlänge: 250 nm  
Injektionsvolumen: 5.0 µl

**ESI-MS** m/z (%): 366 [M-H]<sup>-</sup> (100)  
*Eine Massenfeinbestimmung im Negativ-Ionen-Modus war nicht möglich.*

**FT-IR** (ATR)  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3227 (w), 2981 (w), 1728 (s), 1694 (s), 1596 (m), 1429 (s), 1345 (m), 1262 (w), 1157 (s), 1087 (s), 911 (w), 814 (m), 661 (m)

**DC**  $R_f = 0.29$  (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 10:1)

**XRAY** Farblose Kristalle aus Dichlormethan/Methanol

Für 2\***106** + 4 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

Empirische

Summenformel: C<sub>68</sub>H<sub>96</sub>Cl<sub>8</sub> N<sub>12</sub>O<sub>20</sub>S<sub>4</sub>

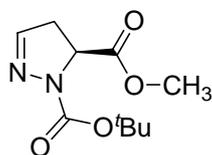
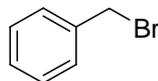
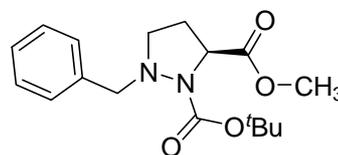
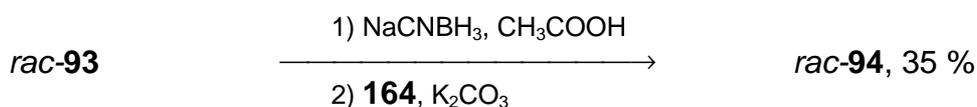
Formelgewicht: 1721.65 g/mol

Temperatur: 293 (2) K

Wellenlänge:	0.71073 Å
Kristallklasse:	monoklin
Raumgruppe:	$P2_1/c$
Elementarzelle:	$a = 14.660 (2) \text{ Å}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 11.046 (10) \text{ Å}$ $\beta = 111.22$ $c = 13.672 (2) \text{ Å}$ $\gamma = 90^\circ$
Volumen:	$2059.2 (5) \text{ Å}^3$
Z:	1
Dichte (berechnet):	$1.392 \text{ g/cm}^3$
Absorptionskoeffizient:	$0.448 \text{ mm}^{-1}$
F(000):	456
Kristallgröße:	0.2 x 0.1 x 0.03 mm
$\Theta$ -Bereich:	$2.37^\circ$ bis $27.70^\circ$
Index-Bereich:	$-13 \leq h \leq 19$ $-13 \leq k \leq 12$ $-17 \leq l \leq 17$
gemessene Reflexe:	9463
unabhängige Reflexe:	4511 [R(int) = 0.0549]
Verfeinerungsmethode:	Full-matrix least-squares on $F^2$
Daten / restraints /	
Parameter:	4511 / 0 / 301
Goodness-of-fit on $F^2$ :	0.845
R-Indices [ $ I  > 2\sigma(I)$ ]:	R1 = 0.0527    wR2 = 0.1279
beobachtete Reflexe:	2649
R-Indices (unabh. Reflexe):	R1 = 0.1093    wR2 = 0.1540
Restelektronendichte:	0.292 und $-0.558 \text{ eÅ}^{-3}$

### 8.3.9 Darstellung von 2-Benzylpyrazolidin-1,5-dicarbonsäure-1-*tert*-butylester-5-methylester *rac*-**94**

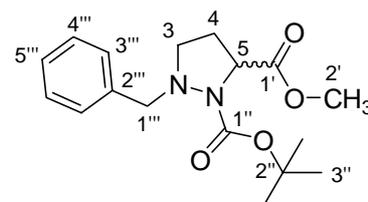
[VI-BUK-591]

**93****164****94**

In einem 10 ml Rundkolben wurden 250 mg (1.10 mmol, 1.00 eq) des Esters *rac*-**9** in 8 ml Methanol vorgelegt und anschließend 112 mg (2.75 mmol, 2.5 eq) Natriumcyanoborhydrid zugefügt. Die Lösung wurde mit Eisessig auf pH 3.5 eingestellt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 3 h wurde der Ansatz mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gequenchet. Es wurde zwei Mal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in 5 ml abs. Acetonitril aufgenommen und anschließend 304 mg (2.20 mmol, 2.00 eq) Kaliumcarbonat und 144  $\mu$ l (1.25 mmol, 1.10 eq) Benzylbromid **164** zugefügt. Die Suspension wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit Wasser verdünnt und drei Mal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der verbleibende Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, Essigester/*n*-Hexan 6:4). Es wurden 123 mg (0.38 mmol, 35 %) des Produktes *rac*-**94** als farbloses Öl isoliert.

**rac-94**  $C_{17}H_{24}N_2O_4$ ; 320.38 g/mol

**Ausbeute** 123 mg (35 %)



**rac-93**

**$^1H$ -NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.35 (br. S., 9H an C-3''), 2.19-2.38 (m, 2H an C-4), 2.86-3.06 (m, 2H an C-3), 3.64-3.76 (m, 3H an C-2', 1H an C-1'''), 3.98-4.06 (m, 1H an C-1'''), 4.37-4.43 (m, 1H an C-5), 7.20-7.38 (m, 5H an C-3'''-5''')

**$^{13}C$ -NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 28.2 (q, C-3''), 29.7 (t, C-4), 51.3 (t, C-3), 52.3 (q, C-2'), 59.9 (d, C-5), 61.1 (t, C-1'''), 80.8 (s, C-2''), 127.4, 128.3, 129.8 (alle d, C-3'''-C-5'''), 137.5 (s, C-2'''), 162.6 (s, C-1''), 173.3 (s, C-1')

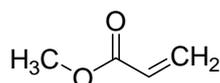
**ESI-MS** m/z (%): 321  $[M+H]^+$  (70), 343  $[M+Na]^+$  (100)

**FT-IR** (ATR)  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 2976 (m), 1747 (s), 1714 (s), 1683 (s), 1452 (m), 1364 (s), 1172 (s), 1126 (s), 1028 (m), 987 (w), 899 (w), 854 (mw), 835 (w), 730 (s), 698 (s)

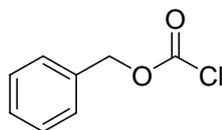
**DC**  $R_f$  = 0.47 (Kieselgel, Essigester/*n*-Hexan 6:4)

### 8.3.10 Darstellung von 4,5-Dihydropyrazol-1,5-dicarbonsäure-1-benzylester-5-methylester *rac*-**82**

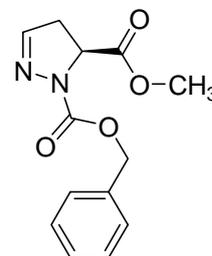
[VI-BUK-540]



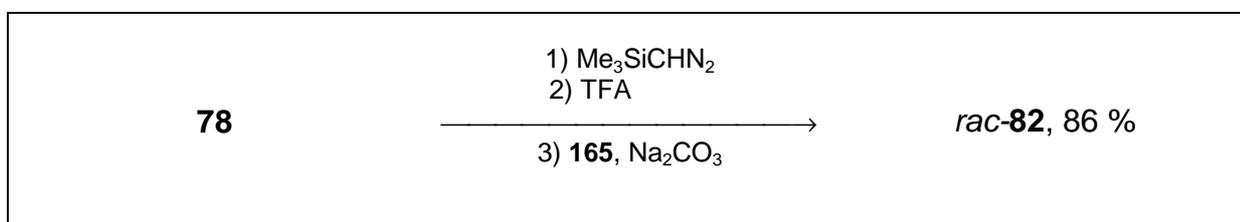
**78**



**165**



**82**

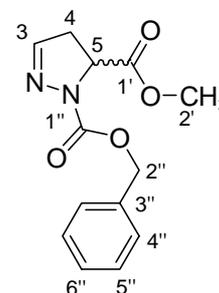


In einem ausgeheizten 100 ml Dreihalskolben wurden unter Argon 450  $\mu\text{l}$  (5.00 mmol, 1.00 eq) Acrylsäuremethylester **78** in 10 ml einer Mischung aus abs. Toluol und *n*-Hexan (1:1) vorgelegt. Es wurden 2.50 ml (5.00 mmol, 1.00 eq, 2 M in Diethylether) Trimethylsilyldiazomethan zugetropft und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, und das verbleibende farblose Öl in 20 ml abs. Dichlormethan aufgenommen. Die Lösung wurde im Eisbad gekühlt und anschließend 1.10 ml (15.0 mmol, 3.00 eq) Trifluoressigsäure zugetropft. Nach 1.5 h wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in einer Mischung aus THF und Wasser (3:2) aufgenommen. Anschließend wurden 1.06 g (10.0 mmol, 2.00 eq) Natriumcarbonat und 782  $\mu\text{l}$  (5.50 mmol, 1.10 eq) Benzylchloroformiat **165** zugefügt und die Suspension 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde mit je 30 ml Wasser und Dichlormethan versetzt und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde vier Mal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das verbleibende gelbe Öl wurde mittels Säulenchromatographie

aufgereinigt (Kieselgel, Essigester/*n*-Hexan 6:4). Es wurden 1.10 g (4.31 mmol, 86 %) des Produktes *rac*-**82** als farbloser Feststoff isoliert.

*rac*-**82**  $C_{13}H_{14}N_2O_4$ ; 262.26 g/mol

**Ausbeute** 1.10 g (86 %)



*rac*-**82**

**Smp.** 76 °C

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.92-3.00 (m, 1H an C-4), 3.20-3.30 (m, 1H an C-4), 3.68 (s, 3H an C-2'), 4.71-4.77 (m, 1H an C-5), 5.19-5.34 (m, 2H an C-2''), 6.85 (s, 1H an C-3), 7.28-7.40 (m, 5H an C-4''-C-6'')

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 38.9 (t, C-4), 52.5 (q, C-2'), 56.7 (d, C-5), 67.8 (t, C.2''), 128.1, 128.2, 128.4 (alle d, C-4''-C-6''), 135.7 (C-3''), 144.5 (d, C-3), 152.4 (s, C-1''), 170.4 (s, C-1')

**GC-MS**

$\tau_R$  = 13.6 min

m/z (%): 262 [ $M^+$ ] (3), 159 (20), 91 (100), 65 (10)

Säule: HP-5

Methode: 100 °C (5 min), 20 °C/min  $\rightarrow$  280 °C (10 min)

Inlet 250 °C

**HR-EI-MS**

exakte Masse für  $C_{13}H_{14}N_2O_4$  [ $M$ ] $^+$ : 262.0953

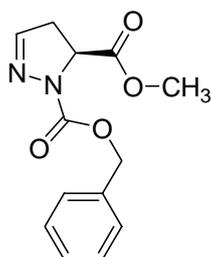
gefunden: 262.096  $\pm$  0.002

**FT-IR** (ATR)  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3029 (w), 2952 (m), 1733 (s), 1699 (s), 1603 (m), 1497 (m), 1424 (s), 1353 (s), 1283 (s), 1209 (s), 1126 (s), 1027 (m), 939 (m), 856 (m), 807 (m), 754 (s), 698 (s)

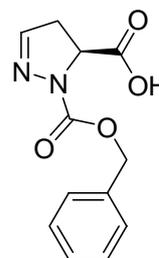
**DC**  $R_f$  = 0.28 (Kieselgel, Essigester/*n*-Hexan 6:4)

### 8.3.11 Darstellung von 4,5-Dihydropyrazol-1,5-dicarbonsäure-1-benzylester *rac*-**83**

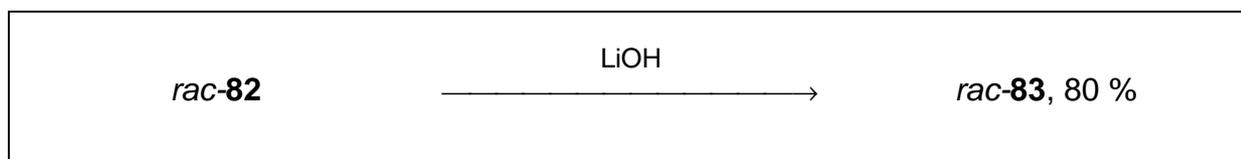
[VI-BUK-556]



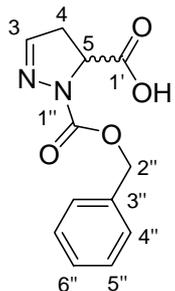
**82**



**68**

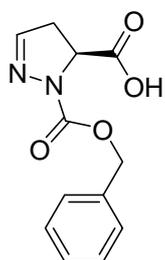
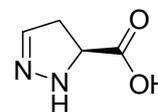
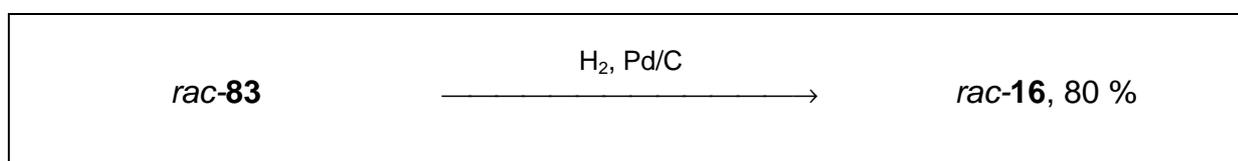


In einem 25 ml Rundkolben wurden 300 mg (1.14 mmol, 1.00 eq) des Esters *rac*-**9** in 5 ml einer Mischung aus THF, Methanol und Wasser (3:1:1) vorgelegt und anschließend 96.0 mg (2.29 mmol, 2.00 eq) LiOH•H<sub>2</sub>O zugefügt. Die Mischung wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser versetzt und mit 1 N Salzsäure angesäuert. Es wurde drei Mal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das verbleibende braune Öl wurde mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 10:1 auf Dichlormethan/Methanol/Ameisensäure 10:1:0.1). Es wurden 225 mg (910  $\mu\text{mol}$ , 80 %) des Produktes *rac*-**83** als farbloses Öl isoliert.

<b>rac-83</b>	$C_{12}H_{12}N_2O_4$ ; 248.08 g/mol	
<b>Ausbeute</b>	225 mg (80 %)	<b>rac-83</b>
<b><math>^1H</math>-NMR</b>	(300 MHz, $CDCl_3$ ): $\delta$ = 3.01-3.29 (m, 2H an C-4), 4.72-4.78 (m, 1H an C-5), 5.21-5.31 (m, 2H an C-2''), 6.90 (s, 1H an C-3), 7.31-7.36 (m, 5H an C-4''-C-6''), 8.04 (br. S., OH)	
<b><math>^{13}C</math>-NMR</b>	(75 MHz, $CDCl_3$ ): $\delta$ = 38.9 (t, C-4), 56.8 (d, C-5), 68.4 (t, C-2''), 128.3, 128.4, 128.6 (alle d, C-4''-C-6''), 135.5 (C-3''), 146.1 (d, C-3), 153.3 (s, C-1''), 173.6 (s, C-1')	
<b>ESI-MS</b>	m/z (%): 247 $[M-H]^-$ (100) <i>Eine Massenfeybestimmung im Negativ-Ionen-Modus war nicht m"oglich.</i>	
<b>FT-IR</b>	(ATR) $\tilde{\nu}$ $[cm^{-1}]$ = 2959 (m), 2595 (w), 1734 (s), 1700 (s), 1607 (w), 1496 (w), 1424 (s), 1282 (m), 1181 (m), 1028 (w), 940 (m), 913 (m), 860 (m), 797 (m), 753 (s), 698 (m),	
<b>DC</b>	$R_f$ = 0.49 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ameisens"auere 10:1:0.1)	

8.3.12 Darstellung von 3,4-Dihydro-2H-pyrazol-3-carbonsäure *rac*-16

[VII-BUK-584]

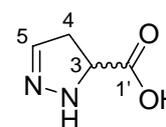
**83****16**

In einem 10 ml Schlenkrohr wurden 300 mg (1.21 mmol, 1.00 eq) Z-geschützte Säure *rac*-83 in 3 ml Methanol vorgelegt. Anschließend wurden 120 mg Pd auf Aktivkohle (5 %, 50 % Wasser, 20 Gew.-%) zugefügt und 30 min bei Normaldruck hydriert. Nach Filtration über Celite filtriert wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wurden 110 mg (965  $\mu\text{mol}$ , 80 %) des Produktes *rac*-16 als farbloser Feststoff isoliert.

*rac*-16                       $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$ ; 114.04 g/mol

**Ausbeute**                      110 mg (80 %)

**Smp.**                              190 °C (Zersetzung)

*rac*-16

**$^1\text{H-NMR}$**                       (300 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ ):  $\delta$  = 3.27-3.57 (m, 2H an C-4), 4.67-4.72 (m, 1H an C-3), 7.88 (s, 1H an C-5)  
*OH- und NH-Protonen konnten nicht detektiert werden.*

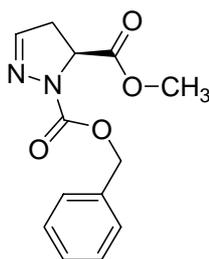
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz, MeOH- $d_4$ ):  $\delta$  = 41.6 (t, C-4), 57.3 (d, C-3), 163.8 (d, C-5), 171.2 (s, C-1')

**ESI-MS**  $m/z$  (%) = 113  $[\text{M-H}]^-$  (100)  
*Eine Massenfeinbestimmung im Negativ-Ionen-Modus war nicht möglich.*

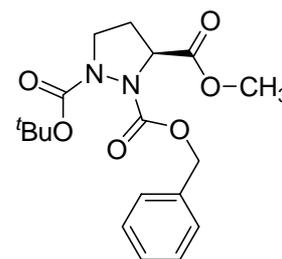
**FT-IR** (ATR)  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3366 (s), 2522 (w), 1734 (m), 1635 (s), 1251 (m), 1080 (m)

### 8.3.13 Darstellung von Pyrazolidin-1,2,3-tricarbonsäure-2-benzylester-1-*tert*-butylester-3-methylester *rac*-**84**

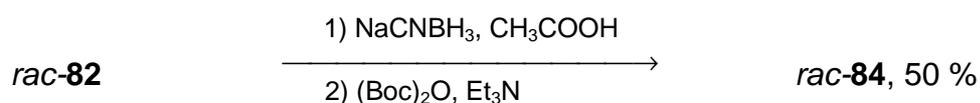
[VI-BUK-569]



**82**



**166**

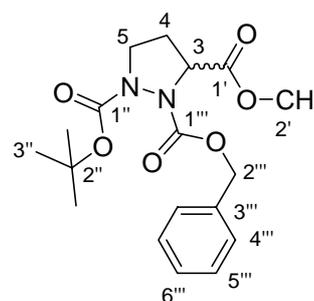


In einem 25 ml Rundkolben wurden 1.00 g (3.81 mmol, 1.00 eq) des Esters *rac*-**82** in 4 ml Eisessig vorgelegt und die Lösung im Eisbad gekühlt. Anschließend wurden 600 mg (9.53 mmol, 2.50 eq) Natriumcyanoborhydrid zugefügt. Nach 2 h wurde der Ansatz mit Essigester verdünnt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gequenchet. Es wurde zwei Mal mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in 10 ml abs. Dichlormethan aufgenommen und anschließend 1.11 g (5.12 mmol, 1.50 eq) Di-*tert*-butyldicarbonat, 1.06 ml

(7.62 mmol, 2.00 eq) abs. Triethylamin und 46.0 mg (380  $\mu$ mol, 0.10 eq) DMAP zugefügt. Die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulechromatographie aufgereinigt (Kieselgel, Essigester/*n*-Hexan 6:4). Es wurden 700 mg (1.92 mmol, 50 %) des Produktes *rac*-**84** als schwach gelbes Öl isoliert.

*rac*-**84**  $C_{18}H_{24}N_2O_6$ ; 364.39 g/mol

Ausbeute 700 mg (50 %)



*rac*-**84**

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.42 (s, 9H an C-3'''), 2.27-2.35 (m, 2H an C-4), 3.12-3.28 (m, 1H an C-5), 3.72 (s, 3H an C-2'), 4.01-4.16 (m, 1H an C-5), 4.72-4.84 (m, 1H an C-3), 5.12 (d,  $J_{\text{H-2}'''\text{-H-2}'''} = 11.9$  Hz, 1H an C-2'''), 5.27 (d,  $J_{\text{H-2}'''\text{-H-2}'''} = 11.9$  Hz, 1H an C-2'''), 7.28-7.38 (m, 5H an C-4'''-C-6''')

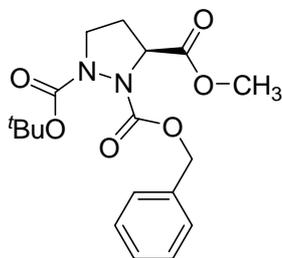
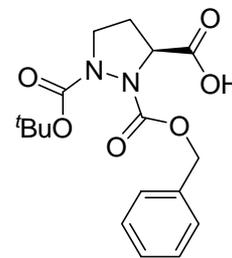
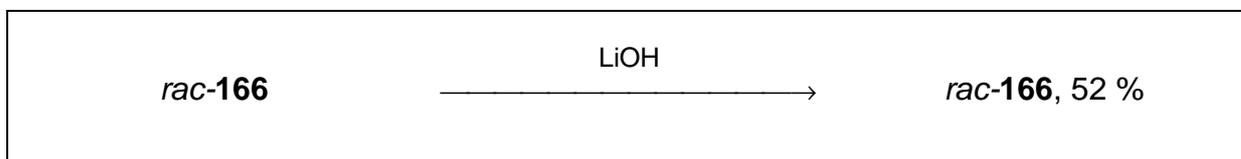
$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 27.8 (q, C-3''), 30.2 (t, C-4), 46.2 (t, C-5), 52.3 (q, C-2'), 59.1 (d, C-3), 67.9 (t, C-2'''), 81.5 (s, C-2''), 127.7, 128.0, 128.3 (alle d, C-4'''-C-6'''), 135.8 (s, C-3'''), 155.8 (s, C-1'''), 156.3 (s, C-1''), 170.9 (s, C-1')

FT-IR (ATR)  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2969 (m), 1745 (s), 1732 (s), 1693 (s), 1409 (m), 1343 (s), 1277 (m), 1195 (m), 1176 (m), 1111 (s), 1022 (m), 886 (w), 747 (m), 697 (m)

DC  $R_f$  = 0.52 (Kieselgel, Essigester/*n*-Hexan 6:4)

### 8.3.14 Darstellung von Pyrazolidin-1,2,3-tricarbonsäure-2-benzylester-1-tert-butylester *rac*-166

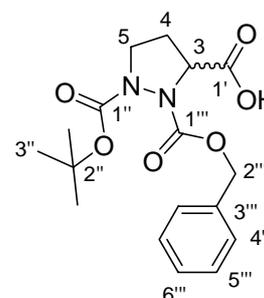
[VI-BUK-574]

**166****166**

In einem 25 ml Rundkolben wurden 700 mg (1.92 mmol, 1.00 eq) des Esters *rac*-166 in 10 ml einer Mischung aus THF, Methanol und Wasser (3:1:1) vorgelegt und anschließend 161 mg (3.84 mmol, 2.40 eq) LiOH·H<sub>2</sub>O zugefügt. Die Mischung wurde 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit Wasser versetzt und vorsichtig mit 1 N Salzsäure neutralisiert. Es wurde drei Mal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das verbleibende braune Öl wurde mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, Dichlormethan/ Methanol/ Ameisensäure 10 : 0.2 : 0.1). Es wurden 550 mg (1.57 mmol, 82 %) des Produktes *rac*-166 als farbloses Öl isoliert.

*rac*-166                      C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>; 350.37 g/mol

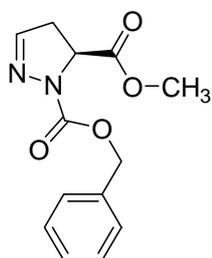
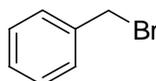
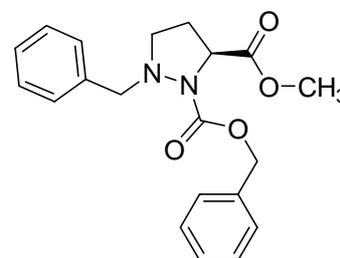
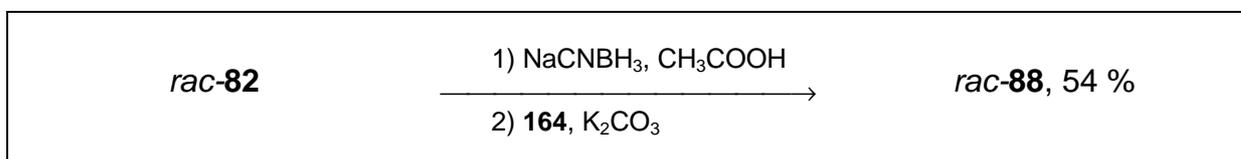
**Ausbeute**                      550 mg (82 %)

***rac*-166**

<b><math>^1\text{H-NMR}</math></b>	(300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 1.41$ (s, 9H an C-3'''), 2.22-2.31 (m, 1H an C-4), 2.42-2.49 (m, 1H an C-4), 3.15-3.30 (m, 1H an C-5), 4.00-4.13 (m, 1H an C-5), 4.75-4.80 (m, 1H an C-3), 5.13 (d, $J_{\text{H-2}'''\text{-H-2}''} = 12.1$ Hz, 1H an C-2'''), 5.29 (d, $J_{\text{H-2}'''\text{-H-2}''} = 11.9$ Hz, 1H an C-2'''), 7.26-7.42 (m, 5H an C-4'''-C-6''') <i>Das OH-Proton konnte nicht detektiert werden.</i>
<b><math>^{13}\text{C-NMR}</math></b>	(75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 27.8$ (q, C-3''), 30.7 (t, C-4), 47.2 (t, C-5), 59.7 (d, C-3), 68.5 (t, C-2'''), 82.9 (s, C-2''), 127.9, 128.3, 128.5 (alle d, C-4'''-C-6'''), 135.4 (s, C-3'''), 156.1 (s, C-1'''), 157.1 (s, C-1''), 173.3 (s, C-1')
<b>ESI-MS</b>	m/z (%): 349 $[\text{M-H}]^-$ (80), 248 (40), 113 (100) <i>Eine Massenfeinbestimmung im Negativ-Ionen-Modus war nicht möglich.</i>
<b>FT-IR</b>	(ATR) $\tilde{\nu}$ [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2973 (m), 1703 (s), 1497 (w), 1392 (m), 1350 (s), 1160 (s), 1009 (w), 852 (w), 754 (m), 698 (m)
<b>DC</b>	$R_f = 0.45$ (Dichlormethan/ Methanol/ Ameisensäure 10 : 0.2 : 0.1)

### 8.3.15 Darstellung von 2-Benzyl-pyrazolidin-1,5-dicarbonsäure-1-benzylester-5-methylester *rac*-**88**

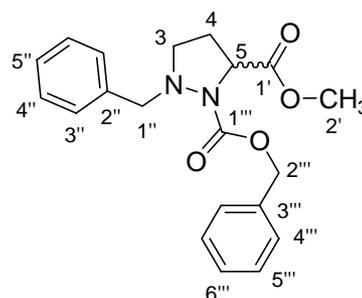
[VI-BUK-547]

**82****164****88**

In einem 10 ml Rundkolben wurden 300 mg (1.14 mmol, 1.00 eq) des Esters *rac*-**82** in 2 ml Eisessig vorgelegt und die Lösung im Eisbad gekühlt. Anschließend wurden 360 mg (2.85 mmol, 2.50 eq) Natriumcyanoborhydrid zugefügt. Nach 10 min wurde die Kühlung entfernt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde mit Essigester verdünnt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gequenchet. Es wurde zwei Mal mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in 5 ml abs. Acetonitril aufgenommen und anschließend 315 mg (2.28 mmol, 2.00 eq) Kaliumcarbonat und 149  $\mu$ l (1.25 mmol, 1.10 eq) Benzylbromid **164** zugefügt. Die Suspension wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit Wasser verdünnt und drei Mal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der verbleibende Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, Essigester/*n*-Hexan 6:4). Es wurden 220 mg (6.21 mmol, 54 %) des Produktes *rac*-**88** als farbloses Öl isoliert.

**rac-88**  $C_{20}H_{22}N_2O_4$ ; 354.40 g/mol

**Ausbeute** 220 mg (54 %)



**rac-88**

**$^1H$ -NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 2.19-2.52 (m, 2H an C-4), 2.95-3.14 (m, 2H an C-3), 3.76 (s, 3H an C-2'), 3.82 (d,  $J_{H-1''-H-1''} = 12.4$  Hz, 1H an C-1''), 4.12 (d,  $J_{H-1''-H-1''} = 12.4$  Hz, 1H an C-1''), 4.58 (t,  $J_{H-5-H4} = 8.1$  Hz, 1H an C-5), 5.04 (s, 2H an C-2'''), 7.29-7.42 (m, 10H an C-3''-C-5'' und C-4'''-C-6''')

**$^{13}C$ -NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 29.7 (t, C-4), 51.5 (t, C-3), 52.4 (q, C-2'), 59.9 (d, C-5), 61.2 (t, C-1'''), 67.5 (t, C-2'''), 127.5, 127.9, 128.2, 128.3, 129.6 (alle d, C-3''-C-5'' und C-4'''-C-6'''), 136.2 (s, C-1''), 137.2 (s, C-3'''), 154.4 (s, C-1'''), 172.7 (s, C-1')

*Ein Aromatensignal konnte durch Signalüberlagerung nicht detektiert werden.*

**GC-MS**  $\tau_R = 16.4$  min  
 m/z (%): 354 [ $M^+$ ] (5), 219 (50), 91 (100), 65 (5)  
 Säule: HP-5  
 Methode: 100 °C (5 min), 20 °C/min  $\rightarrow$  280 °C (10 min)  
 Inlet 250 °C

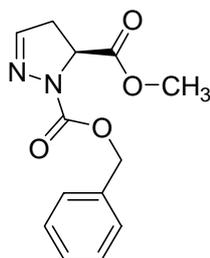
**HR-EI-MS** exakte Masse für  $C_{20}H_{22}N_2O_4$  [ $M$ ] $^+$ : 354.1579  
 gefunden: 354.158  $\pm$  0.002

**FT-IR** (ATR)  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3029 (m), 2949 (m), 2884 (m), 1745 (s), 1691 (s), 1603 (w), 1584 (w), 1495 (m), 1452 (s), 1417 (s), 1346 (s), 1198 (s), 1176 (s), 1128 (s), 1096 (s), 1028 (s), 915 (w), 835 (w), 734 (s), 697 (s)

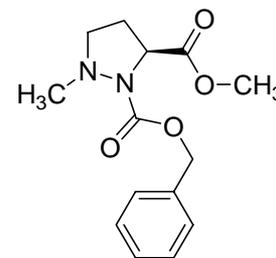
**DC**  $R_f$  = 0.29 (Kieselgel, Essigester/*n*-Hexan 6:4)

### 8.3.16 Darstellung von 2-Methyl-pyrazolidin-1,5-dicarbon säure-1-benzylester-5-methylester *rac*-91

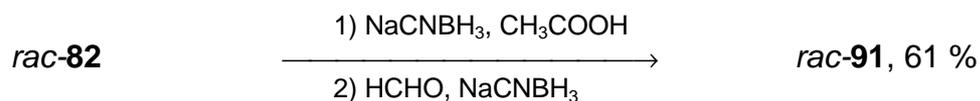
[VI-BUK-594]



**82**



**91**

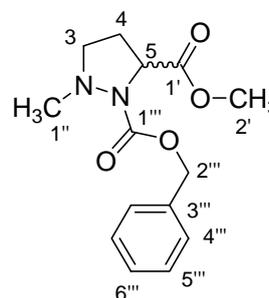


In einem 10 ml Rundkolben wurden 300 mg (1.14 mmol, 1.00 eq) des Esters *rac*-**82** in 2 ml Eisessig vorgelegt und die Lösung im Eisbad gekühlt. Anschließend wurden 180 mg (2.85 mmol, 2.50 eq) Natriumcyanoborhydrid zugefügt. Nach 10 min wurde die Kühlung entfernt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde mit Essigester verdünnt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gequenchet. Es wurde zwei Mal mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in 7 ml Acetonitril aufgenommen, anschließend 461  $\mu\text{l}$  (5.68 mmol, 5.00 eq) Formaldehydlösung (37 % in Wasser) zugefügt und 20 min gerührt. Darauf wurden 143 mg (2.28 mmol, 2.00 eq) Natriumcyanoborhydrid

zugefügt und wiederum 20 min gerührt. Schließlich wurden 3 ml Eisessig zugefügt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach 2 h wurde der Ansatz mit Dichlormethan versetzt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gequenchet. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der verbleibende Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, Essigester/*n*-Hexan 8:2). Es wurden 195 mg (700  $\mu$ mol, 61 %) des Produktes *rac*-**91** als farbloses Öl isoliert.

*rac*-**91**  $C_{14}H_{18}N_2O_4$ ; 278.30 g/mol

**Ausbeute** 195 mg (61 %)



*rac*-**91**

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.26-2.35, 2.41-2.52 (beides m, 2H an C-4), 2.63 (s, 3H an C-1''), 3.03-3.09 (m, 2H an C-3), 3.66 (s, 3H an C-2'), 4.44-4.50 (m, 1H an C-2), 5.16 (s, 2H an C-2'''), 7.26-7.33 (m, 5H an C-4'''-C-6''')

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 29.5 (t, C-4), 44.6 (q, C-1''), 52.2 (q, C-2'), 54.6 (t, C-3), 59.3 (d, C-5), 67.2 (t, C-2'''), 127.7, 127.8, 128.9 (alle d, C-4'''-C-6'''), 136.1 (s, C-3'''), 153.6 (s, C-1'''), 172.4 (s, C-1')

*Die Zuordnung erfolgte mittels zweidimensionaler NMR-Spektroskopie.*

**GC-MS** $\tau_R = 13.3$  minm/z (%): 278 [ $M^+$ ] (3), 1439 (95), 91 (100), 83 (20), 65 (5)

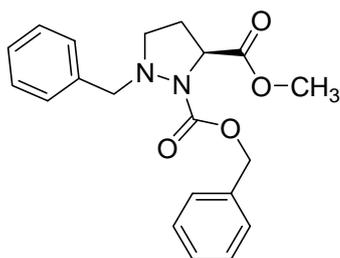
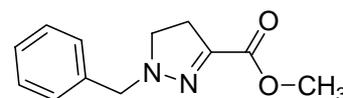
Säule: HP-5

Methode: 100 °C (5 min), 20 °C/min  $\rightarrow$  280 °C (10 min)

Inlet 250 °C

**HR-ESI-MS**exakte Masse für  $C_{14}H_{18}N_2O_4Na$  [ $M+Na$ ] $^+$ : 301.1164gefunden: 301.116  $\pm$  0.002**FT-IR**(ATR)  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 2953 (m), 1748 (s), 1726 (s), 1695 (s), 1497 (w), 1419 (s), 1351 (s), 1277 (m), 1197 (s), 1176 (m), 1100 (m), 1019 (m), 756 (m), 698 (m)**DC** $R_f = 0.23$  (Kieselgel, Essigester/*n*-Hexan 8:2)**8.3.17 Darstellung von 1-Benzyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-3-carbonsäuremethylester 90**

[VI-BUK-590]

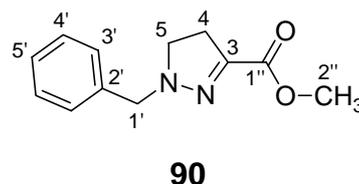
**88****90*****rac*-88** $H_2, Pd/C$ **90, 97 %**

In einem 10 ml Schlenkrohr wurden 250 mg (705  $\mu$ mol, 1.00 eq) Ester ***rac*-88** in 5 ml Methanol vorgelegt. Anschließend wurden 100 mg Pd auf Aktivkohle (5 %, 50 %

Wasser, 20 Gew.-%) zugefügt und 30 min bei Normaldruck hydriert. Es wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, Essigester/*n*-Hexan 6:4). Es wurden 150 mg (687  $\mu$ mol, 97 %) des Produktes **90** als farbloses Öl isoliert.

**90**  $C_{12}H_{14}N_2O_2$ ; 218.25 g/mol

**Ausbeute** 150 mg (97 %)



**$^1H$ -NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ): 2.87 (t,  $J_{H4-H5} = 10.9$  Hz, 2H an C-4), 3.25 (t,  $J_{H5-H4} = 10.9$  Hz, 2H an C-5), 3.82 (s, 3H an C-2''), 4.50 (s, 2H an C-1'), 7.25-7.35 (m, 5H an C-3'-C-5')

**$^{13}C$ -NMR** (75 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta = 31.0$  (t, C-4), 51.8 (q, C-2''), 52.5 (t, C-5), 58.4 (t, C-1'), 127.5, 128.4, 128.5 (alle d, C-3'-C5'), 135.9 (s, C-2'), 139.7 (s, C-1''), 162.9 (s, C-4)

**GC-MS**

$\tau_R = 12.1$  min

m/z (%): 218 (60) [ $M^+$ ], 187 (1), 141 (12), 91 (100), 65 (10)

Säule: HP-5

Methode: 100 °C (5 min), 20 °C/min  $\rightarrow$  280 °C (10 min)

Inlet 250 °C

**HR-EI-MS**

exakte Masse für  $C_{12}H_{14}N_2O_2$  [ $M$ ] $^+$ : 218.1055

gefunden: 218.105  $\pm$  0.002

**FT-IR**

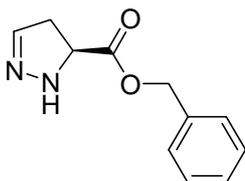
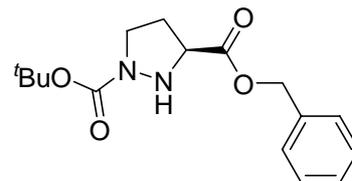
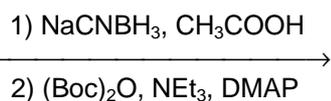
(ATR)  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 3027 (m), 2948 (m), 2845 (m), 1696 (s), 1548 (s), 1494 (m), 1440 (s), 1380 (m), 1348 (s), 1271 (s), 1209 (s), 1116 (s), 1089 (s), 1062 (s), 1027 (m), 989 (m), 906 (m), 866 (m), 781 (m), 753 (m), 737 (m), 699 (s), 656 (m)

DC

 $R_f = 0.56$  (Kieselgel, Essigester/*n*-Hexan 6:4)

### 8.3.18 Darstellung von Pyrazolidin-1,3-dicarbonsäure-3-benzylester-1-*tert*-butylester *rac*-**87**

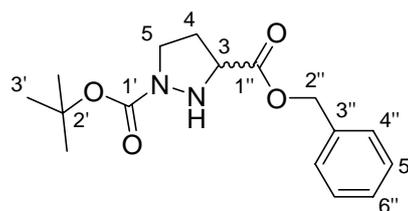
[VII-BUK-615]

**82****87***rac*-**82***rac*-**87**, 55 %

In einem 10 ml Rundkolben wurden 1.00 g (4.90 mmol, 1.00 eq) des Esters *rac*-**82** in 5 ml Eisessig vorgelegt und die Lösung im Eisbad gekühlt. Anschließend wurden 770 mg (12.3 mmol, 2.50 eq) Natriumcyanoborhydrid zugefügt. Nach 10 min wurde die Kühlung entfernt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde mit Essigester verdünnt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gequenchet. Es wurde zwei Mal mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in 10 ml abs. Dichlormethan aufgenommen und 1.37 ml (9.80 mmol, 2.00 eq) abs. Triethylamin sowie 60.0 mg (0.49 mmol, 0.10 eq) DMAP zugefügt. Anschließend wurde die Lösung im Eisbad gekühlt und langsam 1.26 ml (5.88 mmol, 1.20 eq) Di-*tert*-butyldicarbonat zugetropft. Nach 2 h wurde mit Wasser verdünnt und vier Mal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der verbleibende Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, Essigester/*n*-Hexan 6:4). Es wurden 820 mg (2.68 mmol, 55 %) des Produktes *rac*-**87** als farbloses Öl isoliert.

**rac-87**  $C_{16}H_{22}N_2O_4$ ; 306.36 g/mol

**Ausbeute** 820 mg (55 %)



**rac-87**

**$^1H$ -NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.44 (s, 9H an C-3'), 1.99-2.11 (m, 1H an C-4), 2.31-2.38 (m, 1H an C-4), 3.37-3.46 (m, 1H an C-5), 3.53-3.60 (m, 1H an C-5), 3.84-3.92 (m, 1H an C-3), 5.13-5.19 (m, 2H an C-2''), 7.28-7.35 (m, 5H an C-4''-C-6'')

*Das NH-Proton konnte nicht detektiert werden.*

**$^{13}C$ -NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 28.1 (q, C-3'), 31.7 (t, C-4), 45.4 (t, C-5), 59.5 (d, C-3), 66.9 (t, C-2''), 80.2 (s, C-2''), 128.0, 128.3, 128.4 (alle d, C-4''-C-6''), 134.9 (s, C-3''), 154.9 (s, C-1'), 171.2 (s, C-1'')

*Die Zuordnung erfolgte mittels zweidimensionaler NMR-Spektroskopie*

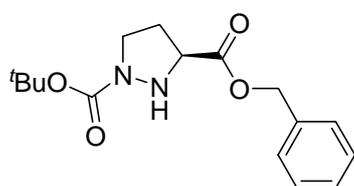
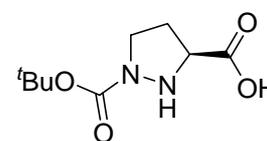
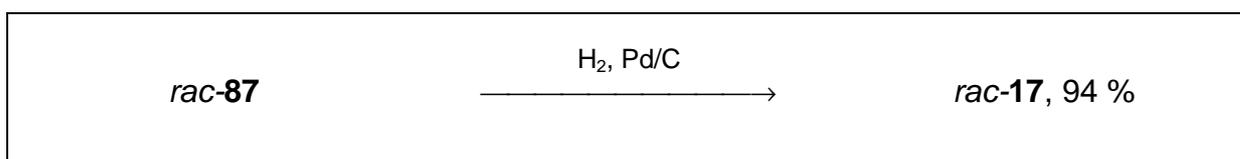
**ESI-MS**  $m/z$  (%) = 329  $[M+Na]^+$  (100)

**FT-IR** (ATR)  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 3250 (w), 2974 (s), 2427 (m), 1741 (s), 1683 (s), 1454 (s), 1364 (s), 1117 (s), 1026 (m), 910 (m), 860 (m), 751 (s), 697 (s)

**DC**  $R_f$  = 0.31 (Kieselgel, Essigester/*n*-Hexan 6:4)

8.3.19 Darstellung von Pyrazolidin-1,3-dicarbonsäure-1-*tert*-butylester *rac*-17

[VII-BUK-617]

**87****17**

In einem 10 ml Schlenkrohr wurden 300 mg (980  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) des Esters *rac*-**87** in 5 ml Methanol vorgelegt. Anschließend wurden 120 mg Pd auf Aktivkohle (5 %, 50 % Wasser, 20 Gew.-%) zugefügt und 30 min bei Normaldruck hydriert. Es wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wurden 200 mg (920  $\mu\text{mol}$ , 94 %) des Produktes *rac*-**17** in Form eines weißen, stark hygroskopischen Schaums isoliert.

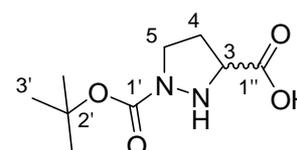
*rac*-**17**  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ ; 216.23 g/mol

**Ausbeute** 200 mg (94 %)

**Smp.** 153 °C (Zersetzung)

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 1.38 (br. S., 9H an C-3'), 1.97-2.23 (m, 2H an C-4), 3.64-3.69 (m, 2H an C-5), 4.05 (br. S., 1H an C-3), 8.24 (br. S., NH, OH)

*Aufgrund von Amid-Rotameren kommt es zur Signalverbreiterung*

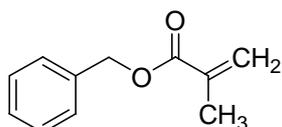
*rac*-**17**

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 28.4 (q, C-3'), 31.1 (t, C-4), 45.9 (t, C-5), 59.4 (d, C-3), 79.5 (s, C-2'), 155.4 (s, C-1'), 173.5 (s, C-1'')

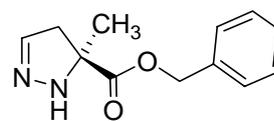
**ESI-MS** m/z (%) = 215 [M-H]<sup>-</sup> (100)  
*Eine Massenfeinbestimmung im Negativ-Ionen-Modus war nicht möglich.*

**FT-IR** (ATR)  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2977 (m), 1773 (m), 1699 (s), 1366 (s), 1247 (m), 1159 (s), 893 (m), 857 (m), 760 (m)

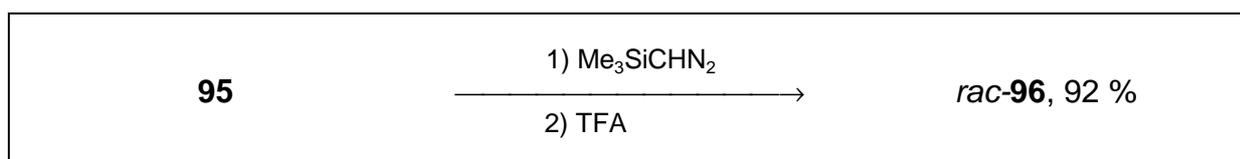
**8.3.20 Darstellung von 3-Methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazol-3-carbonsäurebenzylester *rac*-96**  
 [VII-BUK-614]



**95**



**96**

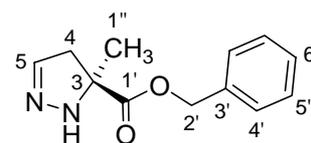


In einem ausgeheizten 50 ml Dreihalskolben wurden unter Argon 2.47 g (14.0 mmol, 1.00 eq) Benzylmethacrylat **95** in 20 ml einer Mischung aus abs. Toluol und *n*-Hexan (1:1) vorgelegt. Anschließend wurden 14.0 ml (4.40 mmol, 1.00 eq, 2 M in Diethylether) Trimethylsilyldiazomethan zugetropft und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, und das verbleibende farblose Öl in 10 ml abs. Dichlormethan aufgenommen. Die Lösung wurde im Eisbad gekühlt und anschließend 3.11 ml (42.0 mmol, 3.00 eq) Trifluoressigsäure zugetropft. Nach 1 h wurde mit gesättigter Natriumcarbonatlösung gequench, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase zwei Mal mit

Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das verbleibende gelbe Öl wurde mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, Essigester/*n*-Hexan 6:4). Es wurden 2.80 g (12.8 mmol, 92 %) des Produktes *rac*-**96** als farbloses Öl isoliert.

*rac*-**96**  $C_{12}H_{14}N_2O_2$ ; 218.25 g/mol

**Ausbeute** 2.80 g (92 %)



*rac*-**96**

**$^1H$ -NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.53 (s, 3H an C-1''), 2.61 (dd,  $J_{H-4-H4}$  = 1.5 Hz,  $J_{H-4-H5}$  = 17.4 Hz, 1H an C-4), 3.29 (dd,  $J_{H-4-H4}$  = 1.5 Hz,  $J_{H-4-H5}$  = 17.4 Hz, 1H an C-4), 5.18 (s, 2H an C-2'), 6.72 (s, 1H an C-5), 7.35-7.39 (m, 5H an C-4'-C6')

*Das NH-Proton konnte nicht detektiert werden.*

**$^{13}C$ -NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 23.7 (q, C-1''), 43.7 (t, C-4), 66.7 (s, C-3), 67.2 (t, C-2'), 127.8, 128.2, 128.4 (alle d, C-4'-C-6'), 135.2 (s, C-3'), 142.9 (d, C-5), 174.7 (s, C-1')

**GC-MS**

$\tau_R$  = 11.3 min

m/z (%): 218 (1) [ $M^+$ ], 91 (30), 83 (100), 65 (10), 56 (8)

Säule: HP-5

Methode: 100 °C (5 min), 20 °C/min  $\rightarrow$  280 °C (10 min)

Inlet 250 °C

**HR-EI-MS**

exakte Masse für  $C_{12}H_{14}N_2O_2$  [ $M$ ] $^+$ : 218.1055

gefunden: 218.105  $\pm$  0.002

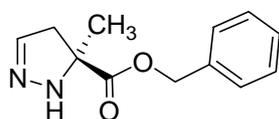
**FT-IR** (ATR)  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3333 (m), 2973 (m), 1727 (s), 1594 (w), 1496 (m), 1454 (s), 1377 (m), 1259 (s), 1169 (s), 1123 (s), 1092 (s), 951 (m), 826 (m), 748 (s), 696 (s)

**DC**  $R_f = 0.35$  (Kieselgel, Essigester/*n*-Hexan 6:4)

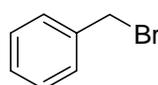
### 8.3.21 Darstellung von 1-Benzyl-3-methyl-pyrazolidin-3-carbonsäurebenzylester

*rac*-**97**

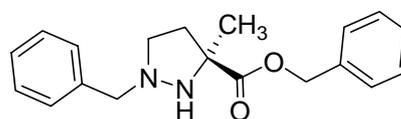
[VII-BUK-629]



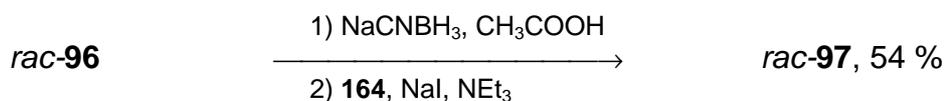
**96**



**164**



**97**

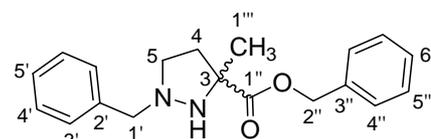


In einem 10 ml Rundkolben wurden 1.00 g (4.58 mmol, 1.00 eq) des Benzylesters *rac*-**96** in 3.00 ml Eisessig vorgelegt und die Lösung im Eisbad gekühlt. Anschließend wurden 720 mg (11.5 mmol, 2.50 eq) Natriumcyanoborhydrid zugefügt. Nach 5 min wurde die Kühlung entfernt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde mit Essigester verdünnt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gequenchet. Es wurde zwei Mal mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in 20 ml abs. Dichlormethan aufgenommen und anschließend 1.28 ml (9.16 mmol, 2.00 eq) abs. Triethylamin und 69 mg (0.46 mmol, 0.10 eq) Natriumiodid zugefügt. Die Lösung wurde im Eisbad gekühlt und mittels Spritzenpumpe (0.5 ml/min, 1 ml-Spritze) 544  $\mu\text{l}$  (4.58 mmol, 1.00 eq) Benzylbromid **164** zugetropft. Es wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit Wasser verdünnt und drei Mal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das

Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der verbleibende Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, Essigester/*n*-Hexan 6:4). Es wurden 310 mg (1.00 mmol, 22 %) des Produktes *rac*-**97** als gelbes Öl isoliert.

*rac*-**97**  $C_{19}H_{22}N_2O_2$ ; 310.39 g/mol

**Ausbeute** 310 mg (22 %)



*rac*-**97**

**$^1H$ -NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.53 (s, 3H an C-1'''), 1.95-2.04 (m, 1H an C-2), 2.54-2.63 (m, 1H an C-2), 2.86 (t,  $J_{H-5-H-4} = 7$  Hz, 2H an C-5), 3.76 (d,  $J_{H-1'-H-1'} = 13$  Hz, 1H an C-1'), 3.93 (d,  $J_{H-1'-H-1'} = 13$  Hz, 1H an C-1'), 4.04 (br. S., NH), 5.22 (d,  $J_{H-2''-H-2''} = 4.5$  Hz, 2H an C-1), 7.24-7.38 (m, 10H an C-3'-C-5' und C-4''-C-6'')

**$^{13}C$ -NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 25.1 (q, C-1'''), 38.0 (t, C-4), 54.4 (t, C-5), 62.2 (t, C-1'), 65.9 (s, C-3), 66.9 (t, C-2''), 126.9, 127.9, 128.1, 128.4, 128.7 (alle d, C3'-C-5' und C-4''-C-6''), 135.6 (s, C-3''), 138.5 (s, C-2'), 175.7 (s, C-1'')

*Ein Aromatensignal konnte durch Signalüberlagerung nicht detektiert werden. Die Zuordnung erfolgte mittels zweidimensionaler NMR-Spektroskopie.*

**GC-MS**

$\tau_R = 14.5$  min

$m/z$  (%): 310 [ $M^+$ ] (5), 219 (8), 175 (4), 91 (100), 65 (5)

Säule: HP-5

Methode: 100 °C (5 min), 20 °C/min  $\rightarrow$  280 °C (10 min)

Inlet 250 °C

**HR-EI-MS**

exakte Masse für  $C_{19}H_{22}N_2O_2$  [ $M$ ] $^+$ : 310.1681

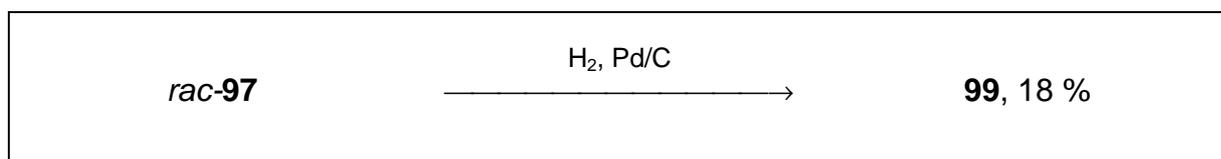
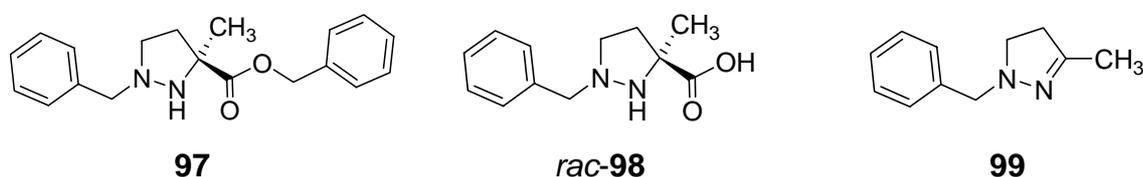
gefunden: 310.166  $\pm$  0.003

**FT-IR** (ATR)  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2878 (w), 1733 (s), 1496 (w), 1454 (m), 1377 (w), 1262 (m), 1164 (s), 962 (w), 887 (w), 742 (m), 697 (s)

**DC**  $R_f$  = 0.39 (Kieselgel, Essigester/*n*-Hexan 6:4)

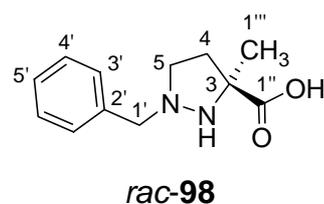
### 8.3.22 Versuch zur Darstellung von 1-Benzyl-3-methyl-pyrazolidin-3-carbonsäure *rac*-**98**

[VII-BUK-632]



In einem 10 ml Schlenkrohr wurden 200 mg (640  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) des Esters *rac*-**97** in 3 ml Methanol vorgelegt. Anschließend wurden 40.0 mg Pd auf Aktivkohle (5 %, 50 % Wasser, 20 Gew.-%) zugefügt und 30 min bei Normaldruck hydriert. Es wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Aus dem Rohprodukt ließ sich mittels NMR-Spektroskopie das gewünschte Produkt *rac*-**98** nachweisen.

*rac*-**98**  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ ; 220.27 g/mol

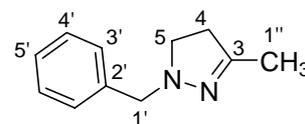


**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.35 (s, 3H an C-1'''), 1.82-1.88 (m, 1H an C-4), 2.30-2.39 (m, 1H an C-4), 2.79-2.84 (m, 2H an C-5), 3.82 (q,  $J_{H1'-H1''} = 13.1$  Hz, 2H an C-1') 5.13 (br. S. NH, OH), 7.31-7.45 (m, 5H an C-3'-C-5')

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 24.5$  (q, C-1'''), 36.4 (t, C-4), 54.1 (t, C-5), 60.6 (t, C-1'), 65.9 (s, C-3), 126.8, 128.0, 128.6 (alle d, C-3'-C-5'), 138.3 (s, C-2'), 176.5 (s, C-1'')

Eine Isolierung war jedoch nicht möglich, da sich das Produkt durch Decarboxylierung in 1-Benzyl-3-methyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol **99** umwandelte. Dieses wurde mittels Säulenchromatographie isoliert (Kieselgel, Essigester/*n*-Hexan 6:4). Es wurden 20.0 mg (114  $\mu$ mol, 18 %) des Produktes **99** als farbloses Öl isoliert.

**99** C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>; 174.24 g/mol



**Ausbeute** 20.0 mg (18 %)

**99**

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1.92$  (s, 3H an C-1''), 2.50 (t,  $J_{H4-H5} = 9.3$  Hz, 2H an C-4), 2.85 (t,  $J_{H5-H4} = 9.3$  Hz, 2H an C-5), 4.07 (s, 2H an C-1'), 7.20-7.37 (m, 5H an C-3'-C-5')

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 15.7$  (q, C-1''), 36.4 (t, C-4), 53.6 (t, C-5), 60.2 (t, C-1'), 126.8, 128.0, 128.6 (alle d, C-3'-C-5'), 138.3 (s, C-2'), 151.6 (s, C-3)

*Übereinstimmung mit Literaturdaten.*<sup>[176]</sup>

**GC-MS**

$\tau_R = 9.3$  min **18**

m/z (%): 174 [ $M^+$ ] (60), 97 (50), 91 (100), 83 (10), 65 (12)

Säule: HP-5

Methode: 100 °C (5 min), 20 °C/min → 280 °C (10 min)

Inlet 250 °C

**HR-EI-MS**

exakte Masse für  $C_{11}H_{14}N_2$  [ $M$ ]<sup>+</sup>: 174.1157

gefunden: 174.115 ± 0.002

**FT-IR**

(ATR)  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 2949 (m), 1721 (m), 1490 (w), 1454 (m),  
1381 (w), 1323 (w), 1259 (w), 1174 (m), 1068 (m), 1028 (m),  
156 (m), 702 (s)

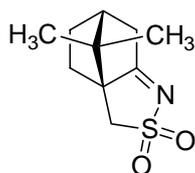
**DC**

$R_f = 0.29$  (Kieselgel, Essigester/*n*-Hexan 6:4)

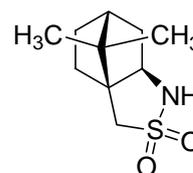
**8.3.23 Darstellung von (1*S*,5*R*,7*R*)-10,10-Dimethyl-3-thia-4-aza-tricyclo-**

**[5.2.1.0<sup>1,5</sup>]decan-3,3-dioxid 105**

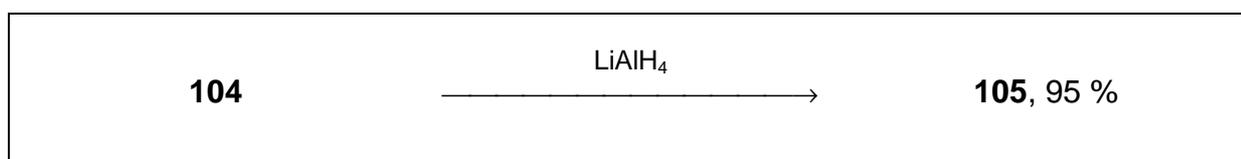
[V-BUK-425]



**104**

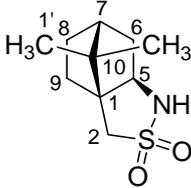


**105**



Es wurden 3.00 g (14.1 mmol, 1.00 eq) (*D*)-(-)-Camphersulfonimin **104** in 20 ml abs. THF bei 0 °C vorgelegt und 1.10 g (28.1 mmol, 2.00 eq) Lithiumaluminiumhydrid portionsweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h bei Raumtemperatur

gerührt und erneut auf 0 °C abgekühlt. Es wurden 10 ml 1 N Salzsäure zugetropft und anschließend filtriert. Der Rückstand wurde mit Dichlormethan gewaschen und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wurden 2.87 g (13.3 mmol, 95 %) des Produkts **105** in Form eines weißen Feststoffes erhalten.

<b>105</b>	$C_{10}H_{17}NO_2S$ ; 215.32 g/mol	
<b>Ausbeute</b>	2.87 g (95 %) (Lit.: 92.3 %) <sup>[177]</sup>	
<b>Smp.</b>	181 °C (Lit.: 183-184 °C) <sup>[177]</sup>	<b>105</b>
<b><sup>1</sup>H-NMR</b>	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 0.92, 1.12 (beide s, 6H an C-1'), 1.27-1.48 (m, 2H an C-6-C-9), 1.81-1.99 (m, 5H an C-6-C-9), 3.05-3.15 (m, 2H an C-2), 3.38-3.45 (m, 1H an C-5), 4.16 (br. S., NH)	
<b><sup>13</sup>C-NMR</b>	(75 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 20.4, 20.8 (beide q, C-1'), 26.8 (t, C-8), 31.8 (t, C-9), 36.0 (t, C-6), 44.7 (d, C-7), 47.4 (s, C-10), 50.3 (t, C-2), 55.0 (s, C-1), 62.8 (d, C-5) <i>Übereinstimmung mit Literaturdaten.</i> <sup>[177]</sup>	
<b>GC-MS</b>	$\tau_R$ = 12.5 min m/z (%): 215 (2) [M <sup>+</sup> ], 151 (40), 136 (100), 119 (80), 108 (75), 93 (70), 82 (60), 67 (40), 55 (25) Säule: HP-5 Methode: 100 °C (5 min), 20 °C/min → 280 °C (10 min) Inlet 250 °C	
<b>FT-IR</b>	(ATR) $\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ] = 3288 (m), 2962 (m), 1477 (w), 1411 (w),	

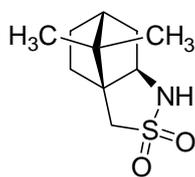
1335 (s), 1295, 1214 (m), 1183 (m), 1162 (m), 1136 (s),  
1066 (m), 860 (w), 840 (w), 791 (w), 764 (m), 654 (w)

DC

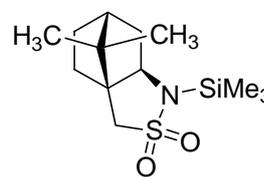
$R_f = 0.12$  (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester 8:2)

### 8.3.24 Darstellung von (1*S*,5*R*,7*R*)-10,10-Dimethyl-4-trimethylsilanyl-3-thia-4- aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>1,5</sup>]decan-3,3-dioxid **107**

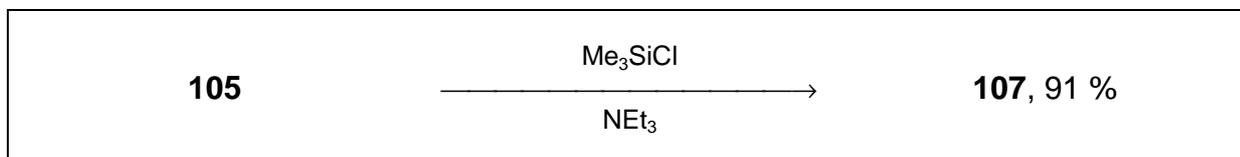
[V-BUK-435]



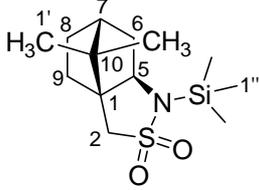
**105**



**107**

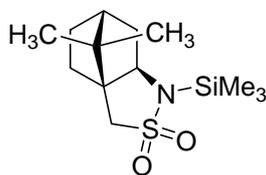


In einem 50 ml Dreihalskolben wurden unter Argon 1.30 g (6.10 mmol, 1.00 eq) des Eduktes **105** in 15 ml abs. Toluol und 3 ml abs. Acetonitril vorgelegt. Anschließend wurden 3.70 ml (3.18 g, 29.3 mmol, 4.80 eq) Trimethylsilylchlorid zugefügt und die Lösung auf 0°C gekühlt. Dann wurden 960 µl (698 mg, 6.90 mmol, 1.13 eq) abs. Triethylamin, gelöst in 5 ml abs. Toluol langsam zugetropft. Es bildete sich ein weißer Niederschlag. Die Kühlung wurde entfernt und 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der weiße Rückstand in 10 ml abs. Toluol aufgeschlämmt und mittels einer Inertgasfritte abgesaugt. Das Filtrat wurde bis zur Trockene eingengt, dabei fielen 1.60 g (5.57 mmol, 91 %) des Produktes **107** als weiße, hydrolyseempfindliche Kristalle aus.

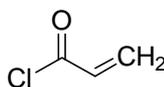
<b>107</b>	$C_{13}H_{25}NO_2SSi$ ; 287.49 g/mol	
<b>Ausbeute</b>	1.60 g (91 %) (Lit.: 91 %) <sup>[178]</sup>	
<b>Smp.</b>	90 °C (Lit.: 91-93 °C) <sup>[178]</sup>	<b>107</b>
<b><sup>1</sup>H-NMR</b>	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ = 0.37 (s, 9H an C-1''), 0.90, 1.10 (beide s, 6H an C-1'), 1.24-1.44 (m, 2H an C-6-C-9), 1.68-1.90 (m, 4H an C-6-C-9), 2.06-2.13 (m, 1H an C-6-C-9), 3.12 (s, 2H an C-2), 3.49 (dd, $J_{H-5-H-6} = 5.1$ Hz, $J_{H-5-H-6} = 8.1$ Hz, 1H an C-5)	
<b><sup>13</sup>C-NMR</b>	(75 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ = 0.3 (q, C-1''), 20.0, 20.3 (beide q, C-1'), 26.7 (t, C-8), 32.1 (t, C-9), 37.7 (t, C-6), 45.0 (d, C-7), 47.4 (s, C-10), 51.5 (t, C-2), 52.9 (s, C-1), 69.8 (d, C-5) <i>Übereinstimmung mit Literaturdaten.</i> <sup>[178]</sup>	
<b>GC-MS</b>	$\tau_R = 12.9$ min m/z (%): 287 [M <sup>+</sup> ], 223 (60), 208 (70), 115 (100), 100 (60), 73 (80) Säule: HP-5 Methode: 100 °C (5 min), 20 °C/min → 280 °C (10 min) Inlet 250 °C	
<b>FT-IR</b>	(ATR) $\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ] = 3266 (m), 2954 (s), 2881 (m), 1454 (m), 1416 (m), 1390 (m), 1371 (m), 1297 (s), 1251 (s), 1221 (m), 1178 (m), 1164 (s), 1136 (s), 1081 (s), 1025 (s), 1008 (m), 964 (s), 935 (s), 899 (s), 846 (s), 773 (m), 758 (m), 688 (m), 666 (m)	

8.3.25 Darstellung von 1-[(1*S*,5*R*,7*R*)-10,10-Dimethyl-3,3-dioxo-3λ<sup>6</sup>-thia-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>1,5</sup>]dec-4-yl]-propenon **106**

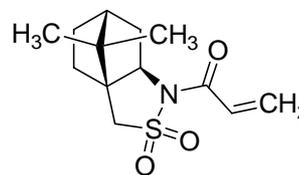
[V-BUK-435]



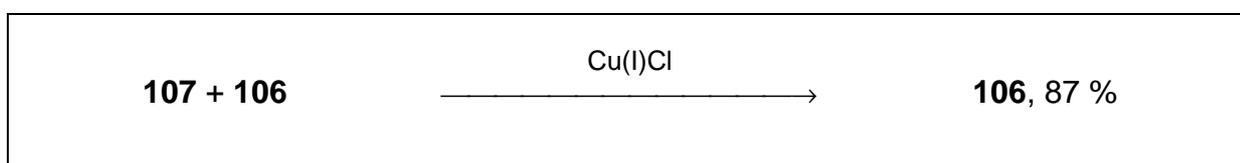
**107**



**106**



**106**



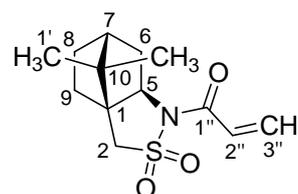
In einem 250 ml Schlenkcolben wurden unter Argon 1.60 g (5.57 mmol, 1.00 eq) des Eduktes **107**, 1.80 ml (2.00 g, 22.3 mmol, 4.00 eq) Acrylsäurechlorid **28** und 50.7 mg (0.56 mmol, 0.10 eq) Kupfer(I)Chlorid in 10 ml abs. Toluol vorgelegt und über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wurde heiß über 1 cm Kieselgel filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulen – chromatographisch aufgereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester 7:3). Es wurden 1.30 g (4.83 mmol, 87 %) des Produktes **106** in Form eines weißen Feststoffes isoliert.

**106**

C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>S; 269.37 g/mol

**Ausbeute**

1.30 g (87 %) (Lit.: 95 %)<sup>[178]</sup>



**106**

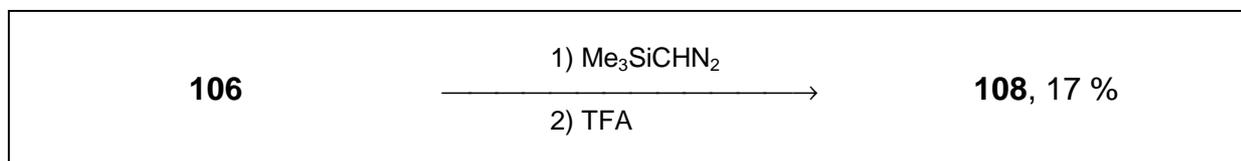
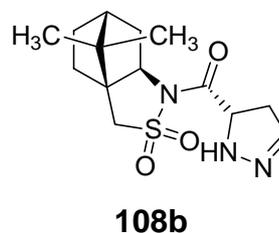
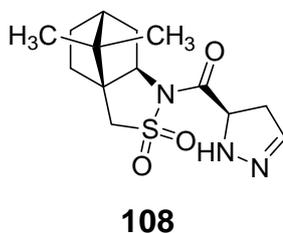
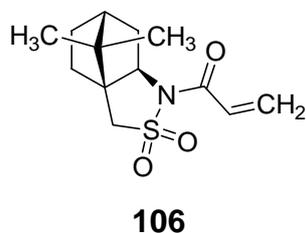
**Smp.**

176 °C (Zersetzung)  
(Lit.: 180 °C (Zersetzung))<sup>[178]</sup>

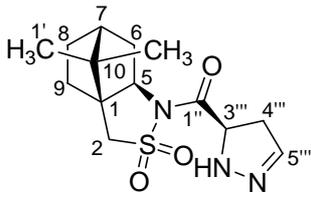
<b><sup>1</sup>H-NMR</b>	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 0.98, 1.17 (beide s, 6H an C-1'), 1.37-1.46 (m, 2H an C-6-C-9), 1.88-2.16 (m, 5H an C-6-C-9), 3.48 (q, $J_{\text{H-2-H-2}} = 13.8$ Hz, 2H an C-2) 3.94 (dd, $J_{\text{H-5-H-6}} = 5.3$ Hz, $J_{\text{H-5-H-6}} = 7.4$ Hz, 1H an C-5), 5.85 (dd, $J_{\text{H-3''-H-2''}} = 1.6$ Hz, $J_{\text{H-3''-H-2''}} = 10.3$ Hz, 1H an C-3''), 6.51 (dd, $J_{\text{H-3''-H-3''}} = 1.6$ Hz, $J_{\text{H-3''-H-2''}} = 16.7$ Hz, 1H an C-3''), 6.87 (dd, $J = 10.3$ Hz, $J_{\text{H-2''-H-3'}} = 16.7$ Hz, 1H an C-2'')
<b><sup>13</sup>C-NMR</b>	(75 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 19.9, 20.8 (beide q, C-1'), 26.5 (t, C-8), 32.9 (t, C-9), 38.4 (t, C-6), 44.7 (d, C-7), 47.8 (s, C-10), 48.6 (t, C-2), 53.1 (s, C-1), 65.1 (d, C-5), 127.7 (d, C-2'') 131.3 (t, C-3''), 163.1 (s, C-1'') <i>Übereinstimmung mit Literaturdaten.</i> <sup>[178]</sup>
<b>GC-MS</b>	$\tau_R = 13.1$ min m/z (%): 269 (3) [M <sup>+</sup> ], 205 (20), 190 (30), 162 (30), 134 (50), 119 (30), 108 (40), 93 (35), 79 (25), 79 (20), 55 (100) Säule: HP-5 Methode: 100 °C (5 min), 20 °C/min → 280 °C (10 min) Inlet 250 °C
<b>FT-IR</b>	(ATR) $\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ] = 2962 (m), 1673 (s), 1617 (m), 1413 (s), 1328 (s), 1272 (s), 1222 (s), 1164 (m), 1132 (w), 1114 (m), 1060 (m), 977 (s), 800 (m), 770 (m)
<b>DC</b>	$R_f = 0.38$ (Kieselgel, n-Hexan/Essigester 8:2)

**8.3.26 Darstellung von (S)-3,4-Dihydro-2H-pyrazol-3-yl-[(1S,5R,7R)-10,10-dimethyl-3,3-dioxo-3 $\lambda^6$ -thia-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>1,5</sup>]dec-4-yl]-methanon**  
**108**

[V-BUK-439]



Zu einer 0.05 M Lösung aus 1.60 g (5.94 mmol, 1.00 eq) des Enons **106** in 120 ml einer 1:1 Mischung aus abs. Toluol und *n*-Hexan wurden mittels einer Spritzenpumpe (0.90 ml/min, 5 ml-Spritze) 3.27 ml (746 mg, 4.40 mmol, 1.10 eq, 2 M in Diethylether) Trimethylsilyldiazomethan zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel und überschüssiges Trimethylsilyldiazomethan wurden unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in 60 ml abs. Dichlormethan gelöst und 485  $\mu$ l (745 mg, 6.53 mmol, 1.10 eq) Trifluoressigsäure zugefügt. Das Gemisch wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit gesättigter Natriumcarbonatlösung gequenchet. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Aus dem Rohprodukt wurde mittels GC-MS ein Diastereomerenverhältnis von 9:1 ermittelt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt und aus Essigester/*n*-Hexan umkristallisiert. Es wurden 320 mg (1.03 mmol, 17 %) des Hauptdiastereomers **108** erhalten.

<b>108</b>	$C_{14}H_{21}N_3O_3S$ ; 311.41 g/mol	
<b>Ausbeute</b>	320 mg (17 %) (Lit: 72 %) <sup>[108]</sup>	
<b>Smp.</b>	153 °C (Lit.: 154-156 °C) <sup>[108]</sup>	<b>108</b>
<b><sup>1</sup>H-NMR</b>	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 0.96, 1.16 (beide s, 6H an C-1'), 1.30-1.46 (m, 2H an C-6-C-9), 1.84-1.94 (m, 3H an C-6-C-9), 2.00-2.18 (m, 2H an C-6-C-9), 2.87 (ddd, $J_{H-4''-H-5''} = 1.6$ Hz, $J_{H-4''-H-3''} = 11.4$ Hz, $J_{H-4''-H-4''} = 17.6$ Hz, 1H an C-4''), 3.31 (ddd, $J_{H-4''-H-5''} = 1.6$ Hz, $J_{H-4''-H-3''} = 9.4$ Hz, $J_{H-4''-H-4''} = 17.6$ Hz, 1H an C-4''), 3.49 (d, $J_{H-2-H-2} = 13.8$ Hz, 2H an C-2), 3.88 (dd, $J_{H-3''-H-4''} = 4.9$ Hz, $J_{H-3''-H-4''} = 7.7$ Hz, 1H an C-3''), 4.73 (t, $J_{H-3''-H-4''} = 10.3$ Hz, 1H an C-5), 6.20 (s, 1H an C-5''), 6.74 (br.S., NH)	
<b><sup>13</sup>C-NMR</b>	(75 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 19.9, 20.7 (beide q, C-1'), 26.5 (t, C-8), 32.6 (t, C-9), 35.8 (t, C-4''), 37.9 (t, C-6), 44.4 (d, C-7), 47.9 (s, C-10), 49.0 (s, C-1), 52.9 (t, C-2), 60.0 (d, C-3''), 65.3 (d, C-5), 143.5 (d, C-5''), 168.9 (s, C-1'')	
	<i>Übereinstimmung mit Literaturdaten.</i> <sup>[108]</sup>	
<b>ESI MS</b>	m/z (%): 312 [M+H] <sup>+</sup> (100), 314 [M+Na] <sup>+</sup> (10)	
<b>HR-ESI-MS</b>	exakte Masse für C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S [M+H] <sup>+</sup> : 312.1382 gefunden: 312.138 ± 0.002	
<b>GC-MS</b>	τ <sub>R</sub> = 15.6 Hauptdiastereomer <b>108</b> τ <sub>R</sub> = 16.1 Minderdiastereomer <b>108b</b> m/z (%): 311 [M <sup>+</sup> ] (1), 179 (10), 93 (5), 69 (100) Säule: HP-5	

Methode: 100 °C (5 min), 20 °C/min → 280 °C (10 min)

Inlet 250 °C

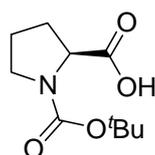
FT-IR

(ATR)  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3362 (m), 2959 (s), 1699 (s), 145 (m), 1326 (s), 1268 (s), 1214 (s), 1164 (s), 1133 (s), 1065 (s), 995 (m), 942 (m), 842 (m), 770 (m), 619 (m)

## 8.4 Darstellung von Acylsulfonamiden

### 8.4.1 Darstellung von (L)-Boc-Prolin-4-nitrophenylester **125**

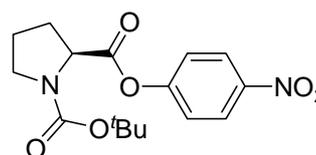
[II-BUK-168]



**123**



**124**



**125**

**123 + 124**

DCC

Pyridin

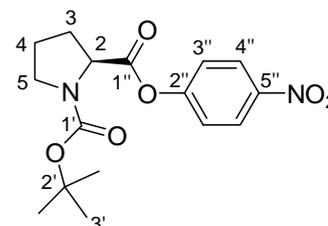
**17, 64 %**

Zu einer Lösung aus 2.90 g Boc-(L)-Prolin **123** (13.5 mmol, 1.00 eq) in 10 ml abs. Pyridin wurden 3.80 g (27.3 mmol, 2.00 eq) *p*-Nitrophenol **124** zugefügt und solange gerührt, bis eine klare gelbe Lösung erhalten wurde. Die Mischung wurde in einem Eisbad auf 0 °C abgekühlt, dabei wurde diese fest. Durch Zugabe von 2 ml abs. Dichlormethan wurde sie wieder verflüssigt, anschließend wurden 2.80 g (13.5 mmol, 1.00 eq) DCC in abs. Pyridin gelöst langsam zugetropft und 0.5 h bei 0 °C gerührt. Die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, dabei bildete sich eine Suspension. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit Ether nachgewaschen und das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde in Chloroform aufgenommen, ein Mal mit gesättigter Citronensäurelösung gewaschen und anschließend solange mit 0.10 M NaOH-Lösung gewaschen, bis die Gelbfärbung

verschwand. Danach wurde noch drei Mal mit Wasser gewaschen, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Es blieben 3.40 g eines hellgelben Öls zurück, welches mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester 7:3) aufgereinigt wurde. Es wurden 2.90 g (8.62 mmol, 64%) des Aktivesters **125** in Form eines schwachgelben Öls erhalten.

**125**  $C_{16}H_{20}N_2O_6$ ; 336.34 g/mol

**Ausbeute** 2.90 g (64 %)



**125**

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.40$  (br. S., 9H an C-3'), 1.90-2.17, 2.30-2.42 (beide m, 4H an C-3, C-4), 3.40-3.62 (m, 2H an C-5), 4.41-4.49 (m, 1H an C-2), 7.24-7.29 (m, 2H an C-3''), 8.19-8.22 (m, 2H an C-4'')

*Aufgrund von Rotameren kommt es zur Signalverbreiterung*

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 23.6, 24.5$  (t, C-4), 28.2 (q, C-3'), 29.8, 30.9 (t, C-3), 46.3, 46.5 (t, C-5), 58.9, 58.6 (d, C-2), 80.1, 80.3 (s, C-2'), 121.9, 122.3 (d, C-4''), 125.0, 125.2 (d, C-3''), 145.2 (s, C-5''), 153.4, 154.4 (s, C-2''), 155.1, 155.5 (s, C-1'), 170.6, 170.8 (s, C-1'')

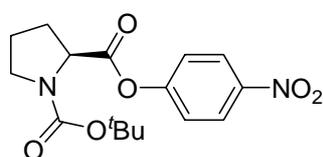
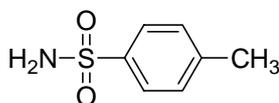
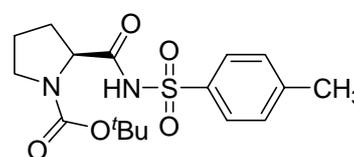
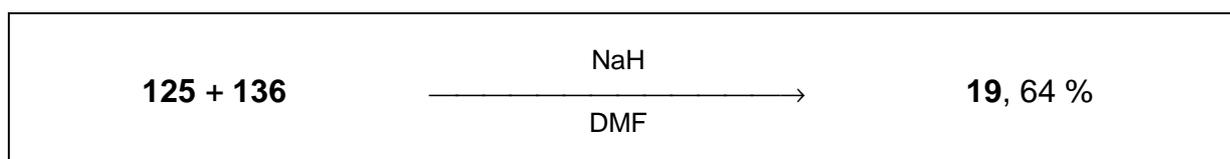
*Aufgrund von Rotameren kommt es zur Signalverdopplung*

**FT-IR** (Film, NaCl):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2978 (s), 2883 (m), 1779 (s), 1697 (s), 1615 (w), 1592 (m), 1527 (s), 1489 (m), 1398 (s), 1347 (s), 1210 (s), 1130 (s), 928 (m), 862 (s), 744 (w)

**DC**  $R^f = 0.8$  (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 50:1)

8.4.2 Darstellung von *N*-Toluolsulfonyl-(*L*)-Boc-Prolinamid **127**

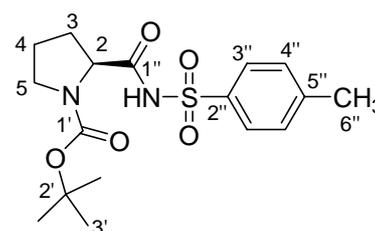
[II-BUK-173]

**125****136****127**

In einem 100 ml Zweihalskolben wurden unter Argon 20 ml abs. DMF vorgelegt und anschließend 214 mg (8.91 mmol, 1.50 eq) NaH (357 mg einer 60 %igen Dispersion in Mineralöl) zugefügt, dabei wurde eine schwache Gasentwicklung beobachtet. Anschließend wurden 1.32 g (7.73 mmol, 1.30 eq) *p*-Toluolsulfonamid **136** langsam zugefügt. Dabei kam es zum starken Aufschäumen der Reaktionsmischung. Nach 0.5 h Rühren bei Raumtemperatur wurden 2.00 g (5.84 mmol, 1.00 eq) des Nitrophenylesters **125** in 10 ml abs. DMF langsam zugetropft. Die Lösung färbte sich sofort leuchtend gelb. Es wurde über Nacht gerührt, anschließend wurde der Ansatz auf Eis gegossen, mit Citronensäure auf pH 3 eingestellt und drei Mal mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde mehrfach mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Dabei wurde ein gelbweißes Pulver erhalten, welches mit Diethylether gewaschen wurde. 1.40 g (3.80 mmol, 64 %) des Produktes **127** wurden in Form eines weißen Pulvers isoliert. Durch Umkristallisation aus Methanol wurden zur Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle erhalten.

**127**  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ ; 368.45 g/mol

**Ausbeute** 1.40 g (64 %)

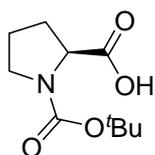
**127**

<b>Smp.</b>	205°C
<b><sup>1</sup>H-NMR</b>	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1.06 (s, 9H an C-3'), 1.58-1.76 (m, 3H an C-3, C-4), 2.02-2.15 (m, 1H an C-3), 2.37 (s, 3H an C-6''), 3.15-3.30 (m, 2 H an C-5), 4.02-4.11 (m, 1H an C-2), 7.37-7.42 (m, 2H an C-4''), 7.75-7.81 (m, 2H an C-3') <i>Aufgrund von Amid-Rotameren kommt es zu Signalverbreiterung. Das NH-Proton konnte nicht detektiert werden.</i>
<b><sup>13</sup>C-NMR</b>	(75 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 21.4 (q, C-6''), 23.3 (t, C-4), 27.9 (q, C-3'), 30.7 (t, C-3), 46.6 (t, C-5), 59.8 (d, C-2), 79.2 (s, C-2'), 128.1 (d, C-3'), 129.9 (d, C-4'), 136.6 (s, C-2''), 144.8 (s, C-5''), 153.2 (s, C-2'), 171.9 (s, C-1')
<b>FT-IR</b>	(Tablette, CsI): $\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ] = 3072, 2886 (m) 1734, 1654 (s) 1598 (w), 1477 (s), 1420 (s), 1352 (m), 1257 (w), 1180 (s), 1141 (s), 1089 (s), 833 (s), 660 (s), 549 (s)
<b>DC</b>	R <sub>f</sub> = 0.66 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 50:1)
<b>XRAY</b>	<p>Farblose Kristalle aus Methanol</p> <p>Empirische Summenformel: C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S</p> <p>Formelgewicht: 368.44 g/mol</p> <p>Temperatur: 100 (2) K</p> <p>Wellenlänge: 0.71073 Å</p> <p>Kristallklasse: orthorhombisch</p> <p>Raumgruppe: P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub></p> <p>Elementarzelle: a = 9.3178 (2) Å     α = 90°  b = 11.4228 (3) Å     β = 90°  c = 17.7508 (5) Å     γ = 90°</p> <p>Volumen: 1889.31 (8) Å<sup>3</sup></p> <p>Z: 4</p> <p>Dichte (berechnet): 1.295 g/cm<sup>3</sup></p>

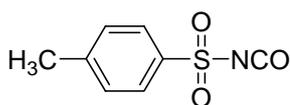
Absorptionskoeffizient:	0.200 mm <sup>-1</sup>
F(000):	784
Kristallgröße:	0.20 x 0.20 x 0.30 mm
Θ-Bereich:	2.12° bis 29.99°
Index-Bereich:	-13 ≤ h ≤ 12 -16 ≤ k ≤ 16 -24 ≤ l ≤ 24
gemessene Reflexe:	20408
unabhängige Reflexe:	5479 [R(int) = 0.0509]
Verfeinerungsmethode:	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Daten / restraints / Parameter:	5479 / 0 / 322
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup> :	0.960
R-Indices [I > 2σ (I)]:	R1 = 0.0339 wR2 = 0.0675
beobachtete Reflexe:	1343
R-Indices (unabh. Reflexe):	R1 = 0.0517 wR2 = 0.0720
Restelektronendichte:	0.186 und -0.334 eÅ <sup>-3</sup>

#### 8.4.3 Verbesserte Darstellung von *N*-Toluolsulfonyl-(*L*)-Boc-Prolinamid **127**

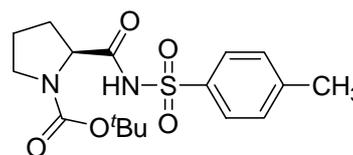
[III-BUK-252]



**123**



**100**



**127**

**123 + 100**

Et<sub>3</sub>N

**127, 88 %**

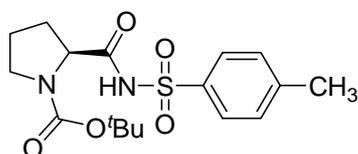
In einem 50 ml Zweihalskolben wurden unter Argon 1.00 g (4.64 mmol, 1.00 eq) Boc-Prolin **123** in 8 ml abs. Dichlormethan vorgelegt und anschließend 0.78 ml (5.11 mmol, 1.10 eq) Tosylsulfonylisocyanat **100** zugetropft. Dabei zeigte sich eine

leichte Gasentwicklung. Anschließend wurden unter Kühlung 0.65 ml (4.64 mmol, 1.00 eq) abs. Triethylamin zugetropft, wobei eine starke Gasentwicklung auftrat. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde 1.00 ml Wasser und 20 ml Diethylether zugefügt. Der Ansatz wurde im Scheidetrichter mit 20 ml 1 N Salzsäure behandelt, wobei ein weißer Feststoff ausfiel. Dieser wurde durch Zugabe von Dichlormethan gelöst. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und zwei Mal mit je 20 ml Essigester extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wurde ein weißer Feststoff erhalten, der durch aufschlämmen mit kaltem Diethylether und anschließendem Absaugen gereinigt wurde. Es wurden 1.50 g (4.07 mmol, 88 %) des Produktes in Form eines weißen Pulvers erhalten.

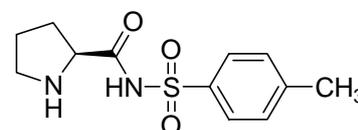
Die analytischen Daten entsprechen der Verbindung **127** (s. Abschnitt 8.4.2).

#### 8.4.4 Darstellung von *N*-Toluolsulfonyl-(*L*)-Prolinamid **21**

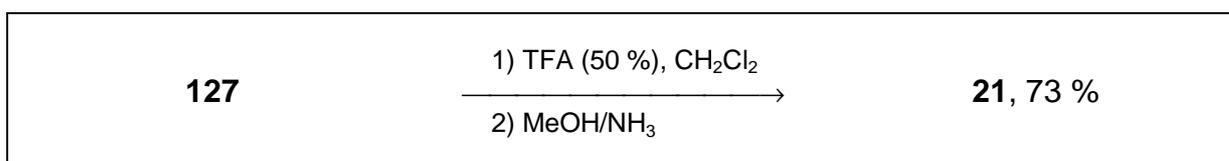
[II-BUK-175]



**127**



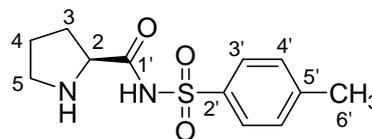
**21**



In einem 25 ml Rundkolben wurden 350 mg (1.04 mmol, 1.00 eq) **127** vorgelegt und anschließend in 10 ml einer 50 %igen Lösung von Trifluoressigsäure in Dichlormethan gelöst. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand im Ölpumpenvakuum getrocknet. Anschließend wurde dieser mit einer gesättigten Lösung von Ammoniak in Methanol gelöst, wobei eine Gelbfärbung beobachtet wurde. Nach einiger Zeit fielen weiße Kristalle aus, die abgesaugt, mit kaltem Methanol und Ether gewaschen und

getrocknet wurden. Es wurden 200 mg (750  $\mu$ mol, 73 %) des Acylsulfonamides **21** in Form von weißen Kristallen isoliert, die zur Röntgenstrukturanalyse geeignet waren.

**21**  $C_{12}H_{16}N_2O_3S$ ; 268.33 g/mol



**21**

**Ausbeute** 200 mg (73 %)

**Smp.** 217°C

**$^1H$ -NMR** (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.64-1.86, 2.06-2.16 (beides m, 4H an C-3, C-4), 2.30 (s, 3H an C-6'), 2.99-3.07 (m, 1H an C5), 3.11-3.19 (m, 1H an C-5), 3.78-3.83 (m, 1H an C-2), 7.17-7.20 (m, 2H an C-3'), 7.65-7.67 (m, 2H an C-4'), 8.41 (br. S., 2 NH)

**$^{13}C$ -NMR** (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 20.9 (q, C-6'), 23.4 (t, C-2), 29.1 (t, C-3), 45.3 (t, C-1), 61.9 (d, C-4), 126.8 (d, C-7), 128.2 (d, C-8), 140.0 (s, C-6), 142.4 (s, C-9), 171.3 (s, C-5)

**ESI-MS**  $m/z$  (%) = 269  $[M+H]^+$  (100), 291  $[M+Na]^+$  (10)

**FT-IR** (Tablette, Csl):  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 3088 (m), 1619 (s), 1586 (s), 1403 (s), 1326 (s), 1241 (s), 1128 (s), 1085 (s), 1046 (m), 947 (w), 872 (m), 811 (s), 709 (m), 646 (m)

**$[\alpha]_{20}$**  ( $c$  = 1.00, DMSO):  $Na_D$  (589 nm): -18.3

<b>EA</b>	<b>C</b>	<b>H</b>	<b>N</b>
berechnet:	53.71	6.01	10.44
gefunden:	53.37	6.05	10.30

**X-RAY** Farblose Kristalle aus Methanol  
 Empirische Summenformel:  $C_{12}H_{16}N_2O_3S$   
 Formelgewicht: 268.33 g/mol

Temperatur:	293 (2) K	
Wellenlänge:	0.71073 Å	
Kristallklasse:	orthorhombisch	
Raumgruppe:	$P2_12_12_1$	
Elementarzelle:	$a = 6.123 (1) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 7.402 (1) \text{ \AA}$	$\beta = 90^\circ$
	$c = 27.456 (1) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
Volumen:	$1244.8(3) \text{ \AA}^3$	
Z:	4	
Dichte (berechnet):	$1.432 \text{ g/cm}^3$	
Absorptionskoeffizient:	$0.262 \text{ mm}^{-1}$	
F(000):	568	
Kristallgröße:	$0.25 \times 0.15 \times 0.15 \text{ mm}$	
$\Theta$ -Bereich:	$2.85^\circ$ bis $27.00^\circ$	
Index-Bereich:	$-7 \leq h \leq 7$	
	$-9 \leq k \leq 9$	
	$-35 \leq l \leq 27$	
gemessene Reflexe:	6188	
unabhängige Reflexe:	2619 [R(int) = 0.03029]	
Verfeinerungsmethode:	Full-matrix least-squares on $F^2$	
Daten / restraints /		
Parameter:	2619 / 0 / 228	
Goodness-of-fit on $F^2$ :	1.068	
R-Indices [ $I > 2\sigma(I)$ ]:	R1 = 0.0335	wR2 = 0.0786
beobachtete Reflexe:	2368	
R-Indices (unabh. Reflexe):	R1 = 0.0394	wR2 = 0.0816
Restelektronendichte:	$0.208$ und $-0.309 \text{ e\AA}^{-3}$	

**X-RAY**

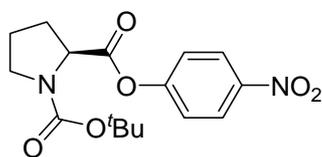
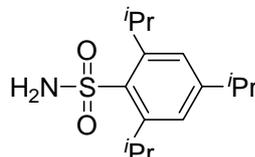
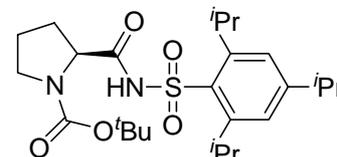
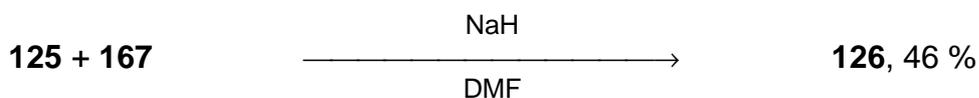
(Hydrochlorid)

Farblose Kristalle aus Ethanol/Wasser/HCl	
Empirische Summenformel:	$C_{12}H_{17}ClN_2O_3S$
Formelgewicht:	304.79 g/mol
Temperatur:	100 (2) K

Wellenlänge:	0.71073 Å
Kristallklasse:	monoklin
Raumgruppe:	C2
Elementarzelle:	a = 17.1211(13) Å $\alpha = 90^\circ$ b = 11.9987 (9) Å $\beta = 110.5 (4)^\circ$ c = 7.4723 (4) Å $\gamma = 90^\circ$
Volumen:	1437.83 (17) Å <sup>3</sup>
Z:	4
Dichte (berechnet):	1.408 g/cm <sup>3</sup>
Absorptionskoeffizient:	0.416 mm <sup>-1</sup>
F(000):	640
Kristallgröße:	0.2 x 0.3 x 0.3 mm
$\Theta$ -Bereich:	2.12° bis 26.99°
Index-Bereich:	-16 ≤ h ≤ 21 -15 ≤ k ≤ 14 -9 ≤ l ≤ 7
gemessene Reflexe:	3709
unabhängige Reflexe:	2694 [R(int) = 0.0272]
Verfeinerungsmethode:	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Daten / restraints /	
Parameter:	2694 / 1 / 229
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup> :	0.947
R-Indices [I > 2σ (I)]:	R1 = 0.0349    wR2 = 0.0618
beobachtete Reflexe:	2182
R-Indices (unabh. Reflexe):	R1 = 0.0486    wR2 = 0.0646
Restelektronendichte:	0.190 und -0.304 eÅ <sup>-3</sup>

### 8.4.5 Darstellung von *N*-2,4,6-Tris-(isopropylbenzol)sulfonyl-(*L*)-Boc-prolinamid **126**

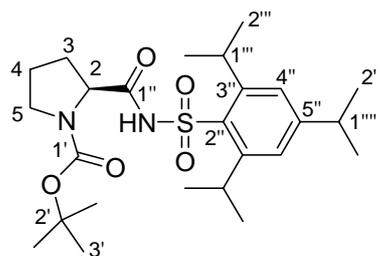
[II-BUK-197]

**125****167****126**

In einem 100 ml Zweihalskolben wurden unter Argon 10 ml abs. DMF vorgelegt und anschließend 163 mg (4.10 mmol, 1.50 eq) NaH (60 %ige Dispersion in Mineralöl) zugefügt, dabei wurde eine schwache Gasentwicklung beobachtet. Anschließend wurde 1.00 g (3.53 mmol, 1.30 eq) 2,4,6-Triisopropylbenzolsulfonamid **167** langsam zugefügt. Dabei kam es zum Aufschäumen der Reaktionsmischung. Nach 0.5 h Rühren bei Raumtemperatur wurden 911 mg (2.70 mmol, 1.00 eq) Nitrophenylester **125** in 10 ml abs. DMF langsam zugetropft. Die Lösung färbte sich sofort leuchtend gelb. Es wurde über Nacht gerührt, anschließend wurde der Ansatz auf Eis gegossen, mit Citronensäure auf pH 3 eingestellt und drei Mal mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde mehrfach mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Es wurde ein gelbweißes Pulver erhalten, welches aus Diethylether umkristallisiert wurde. Es wurden 600 mg (1.25 mmol, 46 %) des geschützten Acylsulfonamides **126** isoliert.

**126**  $C_{25}H_{40}N_2O_5S$ ; 480.66 g/mol

**Ausbeute** 600 mg (46 %)



**126**

**Smp.** 178 °C

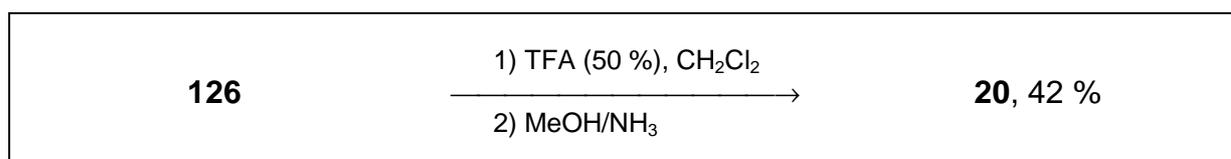
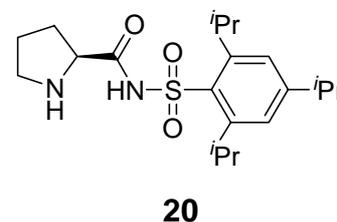
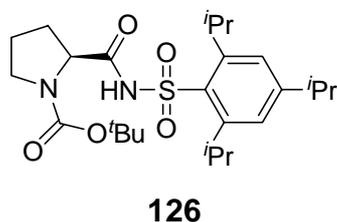
**$^1H$ -NMR** (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.20, 1.34 (br. S., 27 H an C-3', C-2''', C-2''''), 1.60-1.81 (m, 3H an C-4, C-3), 2.10-2.23 (m, 1H an C-3), 2.85-2.95 (m, 1H an C-1''), 3.22-3.38 (m, 2H an C-5), 4.03-4.06 (m, 1H an C-2), 4.13-4.29 (m, 2H an C-1'''), 7.23 (s, 2H an C-4'')  
*Aufgrund von Amid-Rotameren kommt es zu Peakverbreiterung. Das NH-Proton konnte nicht detektiert werden.*

**$^{13}C$ -NMR** (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 23.1, 23.4 (t, C-4), 24.5, 24.6 (beide q, C-2''', C-2''''), 27.8 (q, C-3'), 28.1, 28.4 (beide d, C-1'''), 30.6 (t, C-3), 33.4 (d, C-1''''), 46.3 (t, C-5), 59.5 (d, C-2), 78.9 (s, C-2'), 123.7 (d, C-4''), 132.3 (s, C-2''), 150.5 (s, C-3''), 153.0 (s, C-2'), 153.1 (s, C-5'), 171.3, 171.4 (beide s, C-1'')  
*Aufgrund von Amid-Rotameren kommt es zu Signalverdopplung*

**FT-IR** (Tablette, Csl):  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 3148 (m), 2966 (m), 2875 (m), 1733 (s), 1660 (s) 1603 (w), 1424 (s), 1366 (m), 1336 (m), 1258 (w), 1179 (s), 1126 (s), 1040 (w), 879 (w), 818 (w), 659 (m), 535 (m)

8.4.6 Darstellung von *N*-2,4,6-Tris-(isopropylbenzyl)sulfonyl-(*L*)-prolinamid **20**

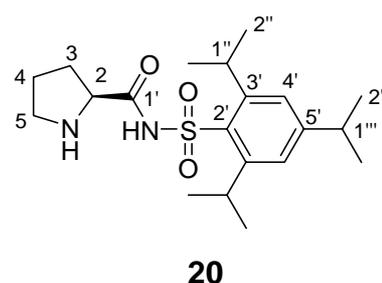
[II-BUK-197]



In einem 25 ml Rundkolben wurden 600 mg (1.25 mmol, 1.00 eq) **126** vorgelegt und anschließend in 10 ml einer 50 %igen Lösung von Trifluoressigsäure in Dichlormethan gelöst. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand im Ölpumpenvakuum getrocknet. Anschließend wurde dieser mit einer gesättigten Lösung von Ammoniak in Methanol gelöst, wobei eine Gelbfärbung beobachtet wurde. Bei Kühlung über Nacht fiel ein weißes Pulver aus, das abfiltriert, mit kaltem Methanol und Diethylether gewaschen und getrocknet wurde. Es wurden 200 mg (530  $\mu\text{mol}$ , 42 %) des Acylsulfonamides **20** isoliert.

**20**  $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ ; 380.54 g/mol

**Ausbeute** 200 mg (42 %)



**Smp.** 220 °C

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 1.13$  (br. S., 18H an C-2'', C-2'''), 1.67-1.94 (m, 3H an C-4, C-3), 2.10-2.22 (m, 1H an C-3), 2.77-2.86 (m, 1H an C-1'''), 3.01-3.18 (m, 2H an C-5), 3.76-3.81 (m, 1H an C-2), 4.49-4.58 (m, 2H an C-1''), 7.01 (s, 2H an C-4')

*NH-Protonen konnten nicht detektiert werden.*

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 24.0 (t, C-4), 24.2 (q, C-2''), 25.2 (q, C-2''') 28.6 (d, C-1''), 29.5 (t, C-3), 33.8 (d, C-1'''), 45.7 (t, C-5), 61.8 (d, C-2), 122.1 (d, C-4'), 139.8 (s, C-2'), 148.6 (s, C-3'), 149.1 (s, C-5'), 170.9 (s, C-1')

*Die Zuordnung erfolgte mittels zweidimensionaler NMR-Spektroskopie.*

**FT-IR** (Tablette, CsI):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2961 (s), 1586 (s), 1464 (w), 1379 (s), 1323 (s), 1276 (s), 1126 (s), 1043 (s), 996 (w), 881 (w), 822 (m), 765 (m), 688 (m), 655 (m), 556 (m), 463 (m)

**ESI-MS** m/z (%) = 381 [M+H]<sup>+</sup> (100), 403 [M+Na]<sup>+</sup> (10), 419 [M+K]<sup>+</sup> (30)

**[α]<sub>20</sub>** (c = 1.00, DMSO): Na<sub>D</sub> (589 nm): -16.3

<b>EA</b>	<b>C</b>	<b>H</b>	<b>N</b>
berechnet:	63.12	8.48	7.36
gefunden:	62.80	8.45	7.28

**XRAY** Farblose Kristalle aus Methanol

Empirische Summenformel: C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S

Formelgewicht: 380.54 g/mol

Temperatur: 100 (2) K

Wellenlänge: 0.71073 Å

Kristallklasse: hexagonal

Raumgruppe: P6<sub>5</sub>

Elementarzelle: a = 25.3073 (9) Å α = 90°

b = 25.3073 (9) Å β = 90°

c = 5.8781 (3) Å γ = 120°

Volumen: 3260.3 (2) Å<sup>3</sup>

Z: 6

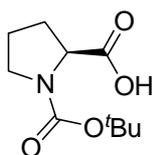
Dichte (berechnet): 1.163 g/cm<sup>3</sup>

Absorptionskoeffizient: 0.169 mm<sup>-1</sup>

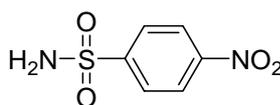
F(000):	1236
Kristallgröße:	0.38 x 0.15 x 0.13 mm
$\Theta$ -Bereich:	1.61° bis 26.99°
Index-Bereich:	-32 $\leq$ h $\leq$ 18 -14 $\leq$ k $\leq$ 32 -7 $\leq$ l $\leq$ 7
gemessene Reflexe:	11243
unabhängige Reflexe:	4539 [R(int) = 0.0752]
Verfeinerungsmethode:	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Daten / restraints /	
Parameter:	4539 / 1 / 244
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup> :	1.352
R-Indices [ $I > 2\sigma(I)$ ]:	R1 = 0.1027    wR2 = 0.2271
beobachtete Reflexe:	2933
R-Indices (unabh. Reflexe):	R1 = 0.1580    wR2 = 0.2442
Restelektronendichte:	0.907 und -0.434 eÅ <sup>-3</sup>

#### 8.4.7 Darstellung von *N*-4-Nitrobenzolsulfonyl-(*L*)-Boc-prolinamid **129**

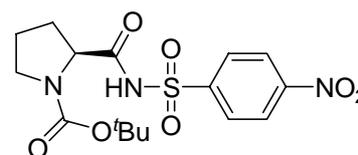
[II-BUK-228]



**123**



**128**



**129**

**123 + 128**

EDCI/DMAP

1,2-Dichlorethan, <sup>t</sup>BuOH

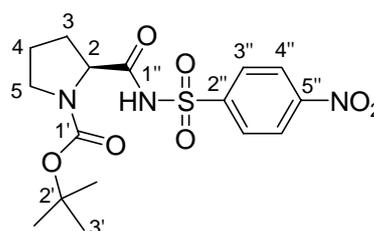
**129, 66 %**

In einem 100 ml Zweihalskolben wurden unter Argon 472 mg (2.19 mmol, 1.00 eq) Boc-Prolin **123**, 803 mg (6.57 mmol, 3.00 eq) DMAP, 307 mg (1.52 mmol, 0.70 eq) 4-Nitrobenzolsulfonsäureamid **128** und 850 mg (5.48 mmol, 2.50 eq) EDCI in 20 ml

einer Mischung aus 1,2-Dichlorethan und *tert*-Butanol (1:1) vorgelegt. Die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. 5 ml Essigester und 2 g Amberlyst-15 (protonierte Form) wurden hinzugefügt und 2 h gerührt. Die Mischung wurde durch eine Schicht Kieselgel (1 cm) filtriert und mit Essigester nachgewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 40:1). Es wurden 400 mg (1.00 mmol, 66 %) des Produktes **129** als brauner Feststoff isoliert.

**129** C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S; 399.42 g/mol

**Ausbeute** 400 mg (66 %)



**129**

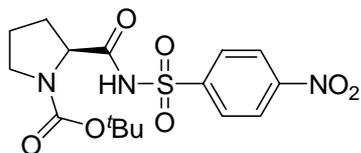
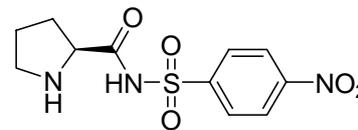
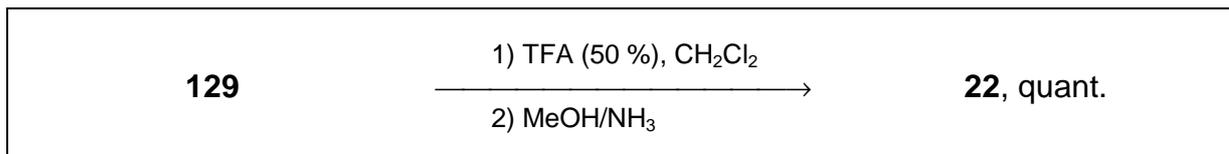
**Smp.** 165 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.07 (s, 9H an C-3'), 1.66-1.80 (m, 3H an C-3, C-4), 2.11-2.16 (m, 1H an C-3), 3.20-3.38 (m, 2H an C-5), 3.99-4.12 (m, 1H an C-2), 8.14-8.32 (m, 2H an C-4''), 8.40-8.47 (m, 2H an C-3'')

*Aufgrund von Amid-Rotameren kommt es zu Signalverbreiterung. Das NH-Proton konnte nicht detektiert werden.*

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 23.3 (t, C-4), 27.9 (q, C-3'), 30.7 (t, C-3), 46.6 (t, C-5), 59.8 (d, C-2), 79.2 (s, C-2'), 128.1 (d, C-3''), 129.9 (d, C-4''), 136.6 (s, C-2''), 144.8 (s, C-5''), 153.2 (s, C-1'), 171.9 (s, C-1'')

**FT-IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2924 (w), 1674 (s), 1539 (s), 1418 (s), 1357 (s), 1260 (m), 1183 (s), 1118 (s), 1056 (m), 1027 (m), 8532 (m), 780 (w), 738 (s), 697 (s)

8.4.8 Darstellung von *N*-4-Nitrobenzolsulfonyl-(*L*)-prolinamid **22****129****22**

In einem 25 ml Rundkolben wurden 400 mg (1.00 mmol, 1.00 eq) **129** vorgelegt und anschließend in 10 ml einer 50 %igen Lösung von Trifluoressigsäure in Dichlormethan gelöst. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand im Ölpumpenvakuum getrocknet. Anschließend wurde dieser mit einer gesättigten Lösung von Ammoniak in Methanol gelöst, wobei eine Gelbfärbung beobachtet wurde. Bei Kühlung über Nacht fiel ein weißes Pulver aus, das abfiltriert, mit kaltem Methanol und Diethylether gewaschen und getrocknet wurde. Es wurden 300 mg (1.00 mmol, quant.) des Acylsulfonamides **22** als farbloser Feststoff isoliert.

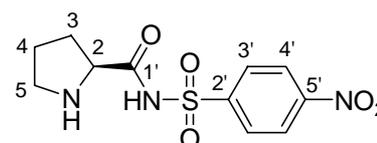
**22**  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ ; 299.06 g/mol

**Ausbeute** 300 mg (quant.)

**Smp.** 198 °C

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 1.64\text{-}1.87$ ,  $2.09\text{-}2.18$  (beides m, 4H an C-3, C-4),  $2.98\text{-}3.07$  (m, 2H an C5),  $3.83\text{-}3.87$  (m, 1H an C-2),  $7.98\text{-}8.01$  (m, 2H an C-3'),  $8.24\text{-}8.27$  (m, 2 H an C-4')

*NH-Protonen konnte nicht detektiert werden.*

**22**

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 23.3 (t, C-2), 29.0 (t, C-3), 45.3 (t, C-1), 61.9 (d, C-4), 123.3 (d, C-7), 128.4 (d, C-8), 148.4 (s, C-6), 151.1 (s, C-9), 172.1 (s, C-5)

**FT-IR** (Tablette, CsI):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3114 (w), 1680 (s), 1606 (s), 1529 (s), 1354 (s), 1268 (s), 1203 (s), 1148 (s), 1088 (m), 836 (s), 740 (m), 614 (m)

**ESI-MS** m/z (%) = 298 [M-H]<sup>-</sup> (100)

**[α]<sub>20</sub>** (c = 1.00, DMSO): Na<sub>D</sub> (589 nm): - 10.4

<b>EA</b>	<b>C</b>	<b>H</b>	<b>N</b>
berechnet:	44.14	4.38	14.04
gefunden:	44.02	4.34	13.97

**XRAY** Farblose Kristalle aus Methanol

Empirische Summenformel: C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S

Formelgewicht: 299.3 g/mol

Temperatur: 100 (2) K

Wellenlänge: 0.71073 Å

Kristallklasse: triklin

Raumgruppe: P1

Elementarzelle: a = 6.5873 (2) Å    α = 86.846 (1)°  
 b = 7.4931 (2) Å    β = 77.043 (1)°  
 c = 12.5498 (4) Å    γ = 88.146 (1)°

Volumen: 602.64 (3) Å<sup>3</sup>

Z: 2

Dichte (berechnet): 1.649 g/cm<sup>3</sup>

Absorptionskoeffizient: 0.295 mm<sup>-1</sup>

F(000): 312

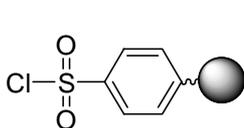
Kristallgröße: 0.58 x 0.36 x 0.30 mm

Θ-Bereich: 1.67° bis 26.99°

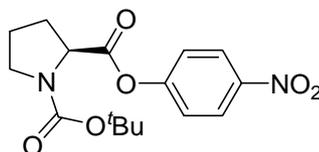
Index-Bereich:	$-7 \leq h \leq 8$
	$-9 \leq k \leq 9$
	$-11 \leq l \leq 16$
gemessene Reflexe:	3452
unabhängige Reflexe:	2608 [R(int) = 0.0260]
Verfeinerungsmethode:	Full-matrix least-squares on $F^2$
Daten / restraints /	
Parameter:	2608 / 0 / 223
Goodness-of-fit on $F^2$ :	1.280
R-Indices [ $I > 2\sigma(I)$ ]:	R1 = 0.0712    wR2 = 0.1739
beobachtete Reflexe:	2482
R-Indices (unabh. Reflexe):	R1 = 0.0712    wR2 = 0.1739
Restelektronendichte:	0.418 und $-0.520 \text{ e}^{\text{\AA}^{-3}}$

#### 8.4.9 Darstellung von festphasengebundenem *N*-Toluolsulfonyl-(*L*)-Prolinamid 23

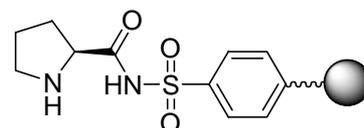
[II-BUK-206]



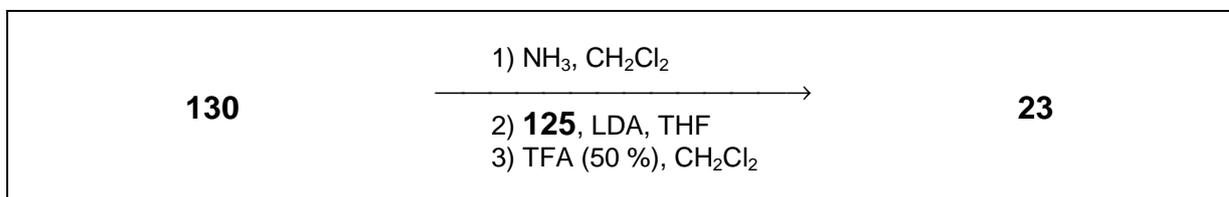
**130**



**125**



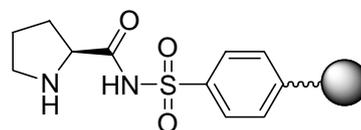
**23**



In einem Merrifield-Gefäß wurden unter Argon 600 mg PS-Tosylchlorid-Harz **130** (860  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq, Argonaut<sup>®</sup>, Beladung: 1.44 mmol/g) eingewogen und 1 h mit Dichlormethan gequollen. Anschließend wurde 20 min  $\text{NH}_3$  eingeleitet und 3 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Das Harz wurde darauf mit Wasser, Ethanol und Dichlormethan gewaschen und getrocknet.

Zur Kupplung wurde das Harz zwei Mal mit abs. THF gequollen, anschließend wurden 218  $\mu$ l LDA-Lösung (4.30 mmol, 5.00 eq, 2 M Lösung in THF/Heptan/Ethylbenzol) zugetropft. Nach 10 min wurden 579 mg (1.72 mmol, 2:00 eq) Nitrobenzylester **125**, gelöst in 5 ml abs. THF, zugefügt und über Nacht bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach Waschen mit THF wurde der Kupplungsschritt unter identischen Bedingungen wiederholt. Zur Abspaltung der Boc-Schutzgruppe wurde das Harz 1 h mit einer Lösung von Trifluoressigsäure in Dichlormethan (50 %) behandelt. Anschließend wurde zwei Mal mit Dichlormethan gewaschen und die TFA-Salze durch zweimaliges Behandeln mit 5%iger DIPEA-Lösung entfernt. Nach Waschen mit Dichlormethan wurde das Harz getrocknet.

**23**



**NF31-Test**

positiv

**23**

**<sup>1</sup>H-HRMAS-NMR**

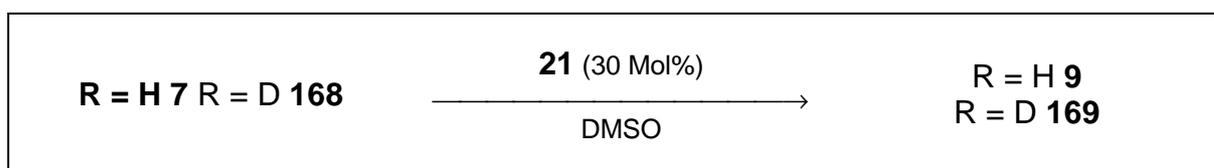
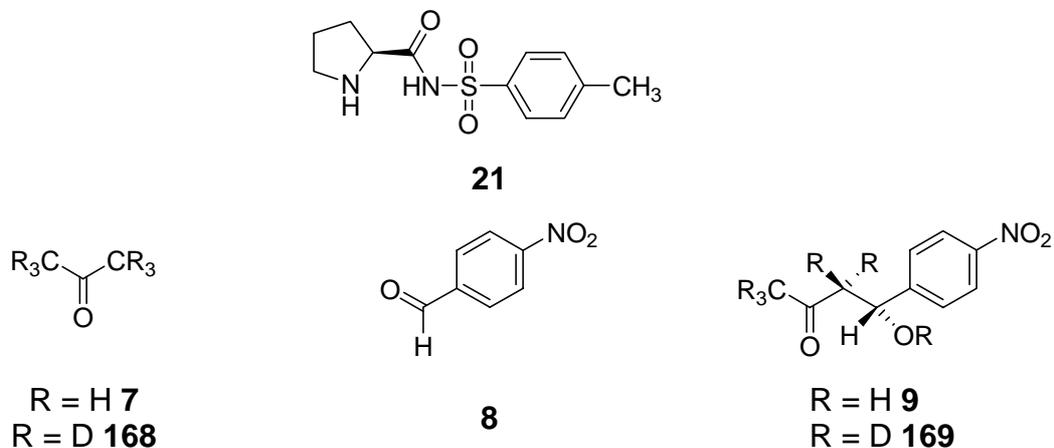
*Aufgrund starker Peakverbreiterung nicht auswertbar.*

**<sup>13</sup>C-HRMAS-NMR**

*Aufgrund starker Peakverbreiterung nicht auswertbar.*

### 8.4.10 Untersuchung des kinetischen Isotopeneffekts in der direkten Aldol-Reaktion

[V-BUK-497]



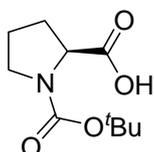
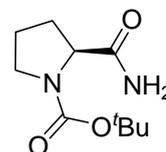
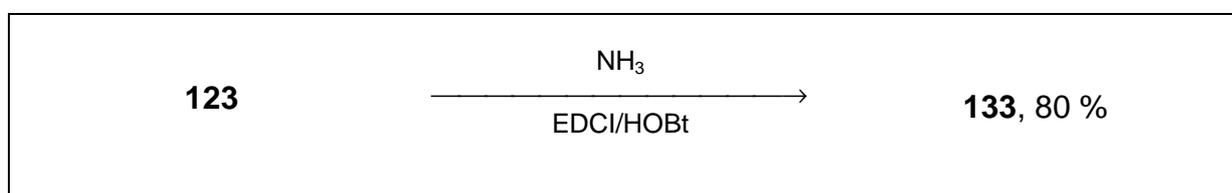
Aceton **7** und Aceton-d<sub>6</sub> **168** wurden frisch über CaSO<sub>4</sub> destilliert und über aktiviertem Molsieb getrocknet. Die Reaktionen wurden in einer Glovebox durchgeführt.

Es wurde eine Stammlösung (10 mg/ml = 37 μmol/ml) mit Katalysator **21** in abs. DMSO hergestellt. In einem 10 ml Reagenzglas mit Schliffstopfen wurden 76.0 mg (500 μmol, 1.00 eq) 4-Nitrobenzaldehyd **8** vorgelegt. Anschließend wurden 4.00 ml (40.0 mg Katalysator **21**, 30 Mol%) der Katalysator-Stammlösung zugefügt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 1.00 ml (13.6 mmol, 27.2 eq) Aceton **7** bzw. Aceton-d<sub>6</sub> **168** gestartet. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur gerührt. In Abständen von 1 h wurden 100 μl Probe entnommen, mit 1.00 ml Dichlormethan verdünnt und sofort mittels HPLC Umsatz und Enantiomerenüberschuss bestimmt.

## 8.5 Synthese von Prolinthioamid-Derivaten

### 8.5.1 Darstellung Boc-(L)-Prolinamid 133

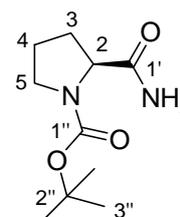
[V-BUK-463]

**123****133**

In einem 250 ml Dreihalskolben wurden 2.50 g (11.6 mmol, 1.00 eq) Boc-(L)-Prolin (L)-**123**, 2.35 g (17.4 mmol, 1.50 eq) HOBt und 2.23 g (11.6 mmol, 1.00 eq) EDCI in 50 ml THF vorgelegt. Anschließend wurden mittels Spritzenpumpe (0.5 ml/min, 10 ml-Spritze) 7 ml konzentrierte Ammoniaklösung zugetropft. Nach Beendigung der Zugabe bildete sich eine schwachgelbe, klare Lösung. Diese wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung zugefügt und dreimal mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Dabei fiel ein weißer Feststoff aus, der abfiltriert und getrocknet wurde. Es wurden 2.00 g (9.33 mmol, 80%) des Produktes **133** isoliert.

**133**  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ ; 214.26 g/mol

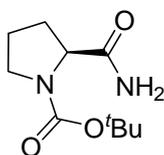
**Ausbeute** 2.00 g (80 %)

**133**

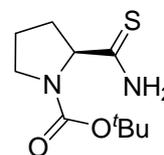
<b>Smp.</b>	104 °C (Lit.: 104-106 °C) <sup>[179]</sup>
<b><sup>1</sup>H-NMR</b>	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1.34-1.39 (br. S., 9H an C-3''), 1.75-1.82 (m, 3H an C-3/C-4), 2.03-2.10 (m, 1H an C-3/C-4), 3.24-3.38 (m, 2H an C-5), 3.98-4.06 (m, 1H an C-2), 6.90 (br. S., NH), 7.27 (br. S., NH) <i>Aufgrund von Amid-Rotameren kommt es zur Signalverbreiterung</i>
<b><sup>13</sup>C-NMR</b>	(75 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 23.7, 24.3 (t, C-4), 28.5, 28.6 (q, C-3''), 30.4, 31.5 (t, C-3), 46.8, 47.0 (t, C-5), 59.8, 60.0 (d, C-2), 78.8, 78.9 (s, C-2''), 153.8, 154.1 (s, C-1''), 174.7, 175.1 (s, C-1') <i>Aufgrund von Amid-Rotameren kommt es zur Signalverdopplung. Übereinstimmung mit Literaturdaten.<sup>[179]</sup></i>
<b>GC-MS</b>	$\tau_R = 10.7$ min m/z (%): 214 [M <sup>+</sup> ] (1), 170 (30), 114 (90), 70 (100), 57 (80) Säule: HP-5 Methode: 100 °C (5 min), 20 °C/min → 280 °C (10 min) Inlet 250 °C
<b>FT-IR</b>	(ATR) $\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ] = 3329 (m), 3193 (m), 2974 (s), 2876 (s), 1682 (s), 1477 (s), 1394 (s), 1299 (m), 1247 (m), 1161 (s), 1121 (s); 1087 (m), 1029 (w), 976 (w), 917 (s), 884 (m), 855 (m), 772 (m), 729 (s)
<b>DC</b>	R <sub>f</sub> = 0.45 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1)

### 8.5.2 Darstellung von Boc-(L)-Prolinthioamid **134**

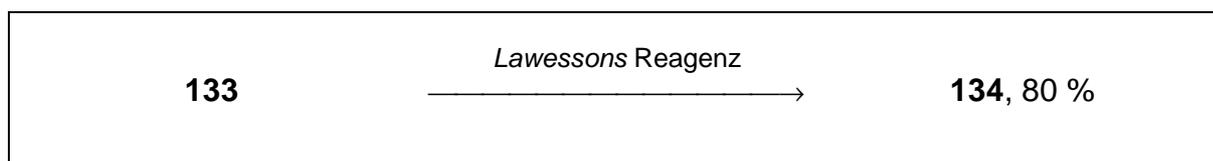
[V-BUK-468]



**133**



**134**

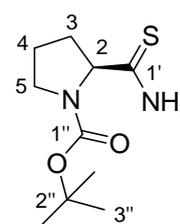


In einem 50 ml Schlenkkolben wurden unter Argon 1.20 g (5.60 mmol, 1.00 eq) BocProlinamid (*L*)-**133** in 25 ml abs. THF vorgelegt und anschließend portionsweise 1.13 g (2.80 mmol, 0.5 eq) *Lawessons* Reagenz zugefügt. Die anfänglich gelbe Suspension wurde nach einiger Zeit klargelb. Nach 3 h wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 20:1) aufgereinigt. Es wurden 1.10 g (4.78 mmol, 85 %) des Produktes **26** als weißer Feststoff erhalten.

**134**  $C_{10}H_{18}N_2O_2S$ ; 230.33 g/mol

**Ausbeute** 1.10 g (85 %) (Lit.: 82 %)<sup>[128]</sup>

**Smp.** 191 °C (Lit.: 195-197 °C)<sup>[180]</sup>

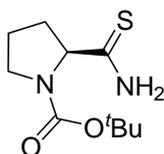


**134**

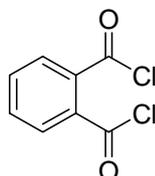
<b><math>^1\text{H-NMR}</math></b>	(300 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta = 1.33\text{-}1.39$ (br. S., 9H an C-3''), 1.72-1.90 (m, 3H an C-3/C-4), 2.10-2.27 (m, 1H an C-3/C-4), 3.31-3.47 (m, 2H an C-5), 4.39-4.43 (m, 1H an C-2), 9.06 (br. S., NH), 9.49 (br. S., NH) <i>Aufgrund von Amid-Rotameren kommt es zur Signalverbreiterung</i>
<b><math>^{13}\text{C-NMR}</math></b>	(75 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta = 22.9, 23.5$ (t, C-4), 27.9 (q, C-3''), 32.6, 33.4 (t, C-3), 46.6, 46.9 (t, C-5), 66.3 (d, C-2), 78.5 (s, C-2''), 153.1, 154.5 (s, C-1''), 208.1, 208.9 (s, C-1') <i>Aufgrund von Amid-Rotameren kommt es zur Signalverdopplung. Übereinstimmung mit Literaturdaten.<sup>[128]</sup></i>
<b>GC-MS</b>	$\tau_R = 12.0$ min m/z (%): 230 [ $\text{M}^+$ ] (40), 170 (60), 114 (80), 97 (20), 70 (100), 57 (70) Säule: HP-5 Methode: 100 °C (5 min), 20 °C/min $\rightarrow$ 280 °C (10 min) Inlet 250 °C
<b>FT-IR</b>	(ATR) $\tilde{\nu}$ [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3406 (m), 1669 (m), 1394 (m), 1164 (m), 1022 (s), 1000 (s), 822 (m), 761 (m), 627 (m)
<b>DC</b>	$R_f = 0.25$ (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 20:1)

### 8.5.3 Darstellung von (S)-2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydroisindol-2-carbonyl)-pyrrolidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester **132**

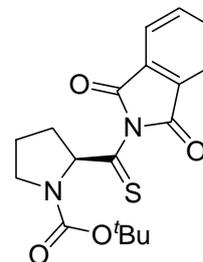
[V-BUK-472]



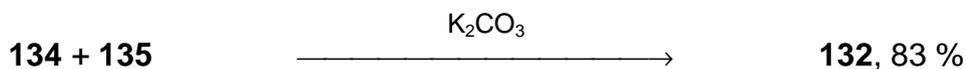
**134**



**135**



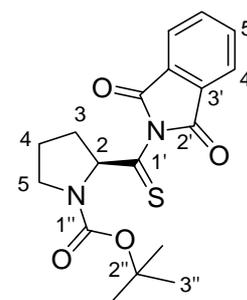
**132**



In einem 50 ml Dreihalskolben wurden unter Argon 1.00 g (4.34 mmol, 1.00 eq) Boc-(L)-Prolinthioamid **134** in 20 ml abs. THF vorgelegt und anschließend 1.44 g (10.4 mmol, 2.4 eq) Kaliumcarbonat zugefügt und die Lösung im Eisbad gekühlt. Anschließend wurden mittels Spritzenpumpe (1 mm/min, 1 ml-Spritze) 750  $\mu$ l (5.21 mmol, 1.20 eq) Phthalsäuredichlorid **135** zugetropft. Die Lösung verfärbte sich dabei orange. Nach 2 h Rühren wurde die Mischung mit Wasser und Essigester versetzt, und die wässrige Phase zwei Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden ein Mal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester 2:1) aufgereinigt. Es wurden 1.30 g (3.61 mmol, 83 %) des Produktes **132** als rotes Öl erhalten.

**132**  $C_{18}H_{20}N_2O_4S$ ; 360.43 g/mol

**Ausbeute** 1.30 g (83 %) (Lit.: 94 %)<sup>[128]</sup>



**132**

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.32-1.44 (m, 9H an C-3''), 1.82-2.10 (m, 3H an C-3/C-4), 2.25-2.38 (m, 1H an C-3/C-4), 3.47-3.61 (m, 2H an C-5), 5.47-5.54 (m, 1H an C-2), 7.79-8.03 (m, 4H an C-4'/C-5')

*Aufgrund von Amid-Rotameren kommt es zur Signalverbreiterung*

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 22.5, 23.4 (t, C-4), 28.2, 28.4 (q, C-3''), 32.3, 33.1 (t, C-3), 46.5, 46.9 (t, C-5), 68.9, 69.4 (d, C-2), 79.7, 79.9 (s, C-2''), 124.5, 124.6 (d, C-4'), 130.7, 130.9 (s, C-3'), 135.2, 135.4 (d, C-5'), 135.5, 134.0 (s, C-1''), 171.0 (s, C-2'), 212.4 (s, C-1')

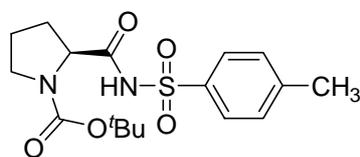
*Aufgrund von Amid-Rotameren kommt es zur Signalverdopplung. Übereinstimmung mit Literaturdaten.<sup>[128]</sup>*

**FT-IR** (ATR)  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 2971 (w), 1773 (m), 1717 (s), 1515 (w), 1466 (w), 1373 (s), 1255 (w), 1162 (m), 894 (w), 715 (m)

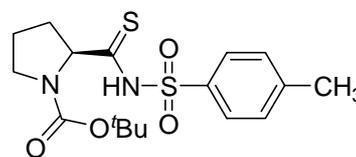
**DC**  $R_f$  = 0.30 (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester 2:1)

### 8.5.4 Darstellung von *N*-Toluolsulfonyl-(*L*)-Boc-Prolinithioamid **137**

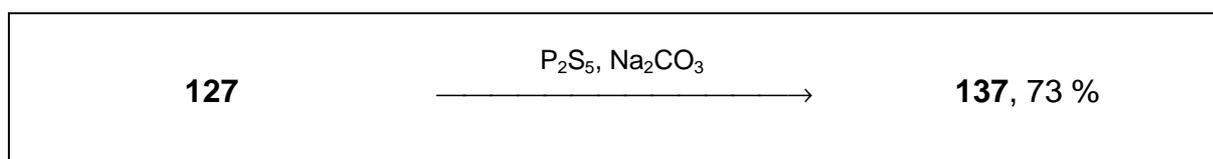
[V-BUK-512]



**127**



**137**

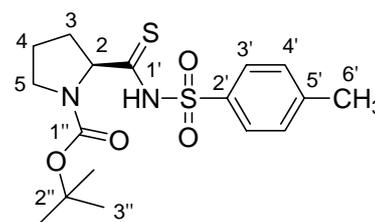


In einem ausgeheizten 250 ml Dreihalskolben wurden unter Argon 1.04 g (4.68 mmol, 1.20 eq) Phosphorpentasulfid und 827 mg (7.80 mmol, 2.00 eq) Natriumcarbonat in 60 ml abs. THF vorgelegt und die Lösung 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 1.50 g (3.90 mmol, 1.00 eq) des Sulfonamids **127** zugefügt und die Mischung über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 30:1). Es wurden 1.10 g (2.86 mmol, 73 %) des Produktes **137** als gelber Feststoff isoliert.

**137**  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$  384.51 g/mol

**Ausbeute** 1.10 g (73 %)

**Smp.** 192 °C



**137**

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1.15 (s, 6H an C-3''), 1.34 (s, 3H an C-3''), 1.60-1.79 (m, 3H an C-3 und C-4), 2.15-2.37 (m, 1H an C-4), 2.37 (s, 3H an C-6'), 3.19-3.42 (m, 2H an C-5), 4.53-4.57 (m, 1H an C-2), 7.40 (d,  $J_{H4'-H3'} = 8.0$  Hz, 2H an C-4'), 7.83 (d,  $J_{H3'-H4'} = 8.0$  Hz, 2H an C-3')

*Das NH-Proton konnte nicht detektiert werden*

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 21.0 (q, C-6'), 22.3, 23.0 (t, C-4), 27.6, 28.0 (q, C-3''), 32.1, 33.0 (t, C-3), 46.4 (t, C-5), 66.5, 66.7 (d, C-2), 78.5, 78.6 (s, C-2''), 128.2, 128.4 (d, C-3'), 129.1 (d, C-4'), 134.6 (s, C-2'), 144.5 (s, C-5'), 152.4, 153.0 (s, C-1''), 208.4, 209.1 (s, C-1')

*Aufgrund von Amid-Rotameren kommt es zur Signalverdopplung*

**HPLC**

$\tau_R = 9.7$  min **127**  
 $\tau_R = 12.8$  min **137**  
Säule: VDS Optilab RP-18  
Laufmittel: Methanol/Wasser (0.5 % Essigsäure) 7:3 (v/v)  
Fluss: 0.5 ml/min  
Detektionswellenlänge: 250 nm  
Injektionsvolumen: 5.0  $\mu$ l

**ESI-MS** m/z (%): 383 [M-H]<sup>-</sup> (100)  
*Eine Massenfeybestimmung im Negativ-Ionen-Modus war nicht möglich.*

**FT-IR** (ATR)  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3419 (m), 2252 (w), 1692 (m), 1653 (m), 1392 (m), 1349 (w), 1282 (w), 1163 (s), 1022 (s), 1000 (s), 821 (s), 759 (s), 654 (m)

**DC**  $R_f = 0.62$  (Dichlormethan/ Methanol 20:1)

**XRAY** Gelbe Kristalle aus Methanol

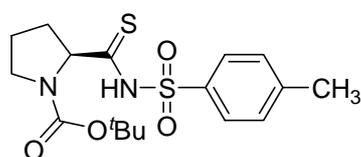
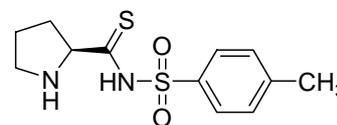
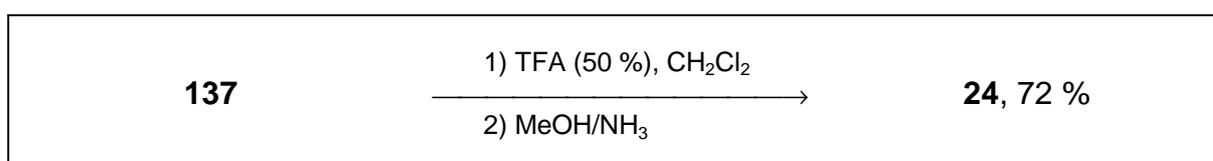
Empirische

Summenformel:  $C_{34}H_{48}N_4O_8S_4$

Formelgewicht:	769.04 g/mol
Temperatur:	293 (2) K
Wellenlänge:	0.71073 Å
Kristallklasse:	monoklin
Raumgruppe:	$P1_21_1$
Elementarzelle:	$a = 8.9469 (5) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 12.2605 (8) \text{ \AA}$ $\beta = 114.88$ $c = 9.6027 (8) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$
Volumen:	955.56 (89) Å <sup>3</sup>
Z:	1
Dichte (berechnet):	1.336 g/cm <sup>3</sup>
Absorptionskoeffizient:	0.448 mm <sup>-1</sup>
F(000):	456
Kristallgröße:	0.2 x 0.1 x 0.03 mm
$\Theta$ -Bereich:	2.37° bis 27.70°
Index-Bereich:	$-13 \leq h \leq 19$ $-13 \leq k \leq 12$ $-17 \leq l \leq 17$
gemessene Reflexe:	9463
unabhängige Reflexe:	4511 [R(int) = 0.0549]
Verfeinerungsmethode:	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Daten / restraints /	
Parameter:	4511 / 0 / 301
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup> :	0.845
R-Indices [ $ I > 2\sigma(I) $ ]:	R1 = 0.0527    wR2 = 0.1279
beobachtete Reflexe:	2649
R-Indices (unabh.	
Reflexe):	R1 = 0.1093    wR2 = 0.1540
Restelektronendichte:	0.292 und -0.558 eÅ <sup>-3</sup>

8.5.5 Darstellung von *N*-Toluolsulfonyl-(*L*)-Prolinthioamid **24**

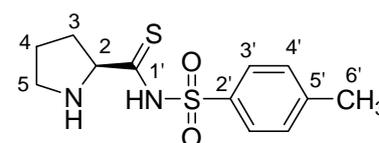
[VI-BUK-526]

**137****24**

In einem 10 ml Dreihalskolben wurden 300 mg (780  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) geschütztes Sulfonamid **137** in 2.5 ml Dichlormethan vorgelegt und die Lösung im Eisbad gekühlt. Anschließend wurden 2.5 ml (50 %) TFA zugefügt und 1 h bei 0 °C und 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der ölige Rückstand wurde mit Ether versetzt, dabei fiel ein weißer Feststoff aus. Anschließend wurde mit Ammoniak gesättigtes Methanol zugefügt und der Feststoff abfiltriert. Es wurden 160 mg (560  $\mu\text{mol}$ , 72 %) des Produktes **24** als weißer Feststoff isoliert.

**24** $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ ; 284.04 g/mol**Ausbeute**

160 mg (72 %)

**24****Smp.**

210 °C (Zersetzung)

 **$^1\text{H-NMR}$** 

(300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 1.78 (br. S., 3H an C-3, C-4), 2.19-2.27 (m, 1H an C-3), 2.32 (s, 3H an C-6'), 3.14-3.39 (m, 2H an C-5), 4.02 (br. S., 1H an C-2), 7.23 (d,  $J_{\text{H}4'-\text{H}3'} = 8.0$  Hz, 2H an C-4'), 7.67 (d,  $J_{\text{H}3'-\text{H}4'} = 8.0$  Hz, 2H an C-3'), 8.31 (br. S., NH), 9.12 (br. S., NH)

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 20.9 (q, C-6'), 23.3 (t, C-4), 31.8 (t, C-4), 45.5 (t, C-5), 68.3 (d, C-2), 127.5 (d, C-3'), 128.1 (d, C-4'), 139.5 (s, C-2'), 140.8 (s, C-5'), 200.2 (s, C-1')

**HPLC**  
 τ<sub>R</sub> = 7.0 min  
 Säule: VDS Optilab RP-18  
 Laufmittel: Methanol/Wasser (0.5 % Essigsäure) 6:4 (v/v)  
 Fluss: 0.5 ml/min  
 Detektionswellenlänge: 250 nm  
 Injektionsvolumen: 5.0 µl

**ESI-MS** m/z (%): 283 [M-H]<sup>-</sup> (100)  
*Eine Massenfeinbestimmung im Negativ-Ionen-Modus war nicht möglich.*

**FT-IR** (ATR)  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3327 (m), 2954 (s), 2882 (s), 1721 (m), 1545 (w), 1440 (m), 1365 (m), 1342 (m), 1320 (m), 1187 (s), 1066 (s), 922 (s), 851 (m), 671 (w)

**[α]<sub>20</sub>** (c = 1.00, DMSO): Na<sub>D</sub> (589 nm): -70.8

<b>EA</b>	<b>C</b>	<b>H</b>	<b>N</b>
berechnet:	50.68	5.67	9.85
gefunden:	50.23	5.73	9.85

**XRAY** Farblose Kristalle aus Wasser/Ethanol/HCl

Empirische  
 Summenformel: C<sub>48</sub>H<sub>72</sub>N<sub>8</sub>O<sub>10</sub>S<sub>6</sub>Cl<sub>6</sub>  
 Formelgewicht: 1326.26 g/mol  
 Temperatur: 293 (2) K  
 Wellenlänge: 0.71073 Å  
 Kristallklasse: monoklin  
 Raumgruppe: P1<sub>2</sub>1<sub>1</sub>  
 Elementarzelle: a = 12.1748 (9) Å    α = 90°

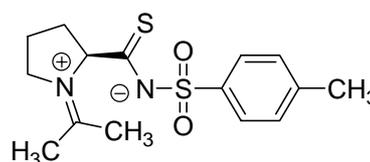
	$b = 7.4335 (4) \text{ \AA}$	$\beta = 94.91 (0)^\circ$
	$c = 16.5461 (14) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
Volumen:	1491.95 (43) $\text{\AA}^3$	
Z:	4	
Dichte (berechnet):	1.432 $\text{g/cm}^3$	
Absorptionskoeffizient:	0.262 $\text{mm}^{-1}$	
F(000):	568	
Kristallgröße:	0.25 x 0.15 x 0.15 mm	
$\Theta$ -Bereich:	2.85° bis 27.00°	
Index-Bereich:	$-7 \leq h \leq 7$ $-9 \leq k \leq 9$ $-35 \leq l \leq 27$	
gemessene Reflexe:	6188	
unabhängige Reflexe:	2619 [R(int) = 0.03029]	
Verfeinerungsmethode:	Full-matrix least-squares on $F^2$	
Daten / restraints /		
Parameter:	2619 / 0 / 228	
Goodness-of-fit on $F^2$ :	1.068	
R-Indices [ $ I  > 2\sigma(I)$ ]:	$R1 = 0.0335$	$wR2 = 0.0786$
beobachtete Reflexe:	2368	
R-Indices (unabh.		
Reflexe):	$R1 = 0.0394$	$wR2 = 0.0816$
Restelektronendichte:	0.208 und $-0.309 \text{ e\AA}^{-3}$	

### 8.5.6 Kristalldaten für Iminiumion 25

Zur Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle wurden durch Auflösen von 5 mg Substanz in 1 ml abs. Aceton und anschließendem langsamen Abdampfen des Lösungsmittels unter inerten Bedingungen erhalten.

25

$C_{15}H_{20}N_2O_2S_2$ ; 324.46 g/mol



25

**XRAY**

Farblose Kristalle aus Aceton

Empirische

Summenformel:  $C_{15}H_{20}N_2O_2S_2$

Formelgewicht: 324.45 g/mol

Temperatur: 100 (2) K

Wellenlänge: 0.71073 Å

Kristallklasse: orthorhombisch

Raumgruppe:  $P2_12_12_1$

Elementarzelle:  $a = 6.9574 (6) \text{ \AA}$   $\alpha = 90^\circ$

$b = 31.535 (3) \text{ \AA}$   $\beta = 114.88 (3)^\circ$

$c = 6.9962 (9) \text{ \AA}$   $\gamma = 90^\circ$

Volumen:  $1535.0 (3) \text{ \AA}^3$

Z: 4

Dichte (berechnet):  $1.404 \text{ g/cm}^3$

Absorptions-

koeffizient:  $0.353 \text{ mm}^{-1}$

F(000): 688

Kristallgröße:  $0.1 \times 0.05 \times 0.02 \text{ mm}$

$\Theta$ -Bereich:  $1.29^\circ$  bis  $22.49^\circ$

Index-Bereich:  $-7 \leq h \leq 7$

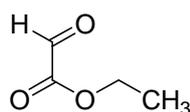
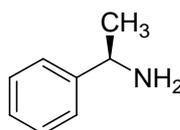
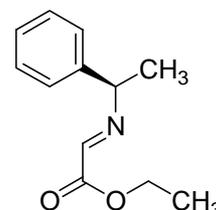
$-31 \leq k \leq 22$

$-7 \leq l \leq 7$

gemessene Reflexe: 2844  
 unabhängige Reflexe: 1877 [R(int) = 0.2343]  
 Verfeinerungs-  
 methode: Full-matrix least-squares on  $F^2$   
 Daten / restraints /  
 Parameter: 1877 / 0 / 193  
 Goodness-of-fit on  $F^2$ : 1.120  
 R-Indices [ $I > 2\sigma(I)$ ]: R1 = 0.1254 wR2 = 0.2582  
 beobachtete Reflexe: 614  
 R-Indices (unabh.  
 Reflexe): R1 = 0.1254 wR2 = 0.2582  
 Restelektronendichte: 0.386 und -0.431  $e\text{\AA}^{-3}$

## 8.6 Darstellung bizyklischer Prolin-Derivate

### 8.6.1 Darstellung von 2-[(*R*)-1-Phenylethylimino]essigsäureethylester **109** [III-BUK-355]

**110****111****109****110 + 111**

RT

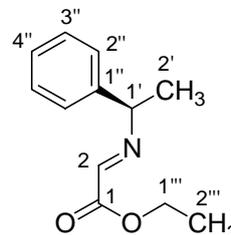
**109, 56 %**

Zu 22.0 g (216 mmol, 1.00 eq) einer eisgekühlten Lösung aus frisch destilliertem Ethyl-Glyoxylat **110** in 100 ml Diethylether wurden unter Rühren vorsichtig 26.0 g (216 mmol, 1.00 eq) (*R*)-1-Phenylethylamin (*R*)-**111** und 39.0 g (323 mmol, 1.50 eq) Magnesiumsulfat zugefügt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert und mit Diethylether gewaschen.

Das Filtrat wurde aufkonzentriert und bei 0.70 mbar und 100 °C das Imin **109** abdestilliert. Es wurden 24.8 g (121 mmol, 56 %) des Produktes **109** als klare, farblose Flüssigkeit erhalten.

**109**  $C_{12}H_{15}NO_2$ ; 205.25 g/mol

**Ausbeute** 24.8 g (56 %) (Lit: 80 %)<sup>[127]</sup>



**109**

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.36 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H an C-2'''), 1.63 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H an C-2'), 4.35 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H an C-1'''), 4.62 (q,  $J$  = 6.7 Hz, 1 H an C-1'), 7.15-7.37 (m, 5 H an C-2''-C4''), 7.75 (s, 1 H an C-2)

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 14.0 (q, C-2'''), 23.6 (q, C-2'), 61.6 (t, C-1'''), 69.5 (d, C-1'), 126.6, 127.35, 128.5 (alle d, C-2''-C-4''), 142.5 (s, C-1''), 152.2 (d, C-2), 163.1 (s, C-1)

*Übereinstimmung mit Literaturdaten.*<sup>[127]</sup>

**GC-MS**

$\tau_R$  = 10.2 min

m/z (%): 205 (2) [M<sup>+</sup>], 204 (8), 176 (10), 160 (10), 131 (10), 105 (100)

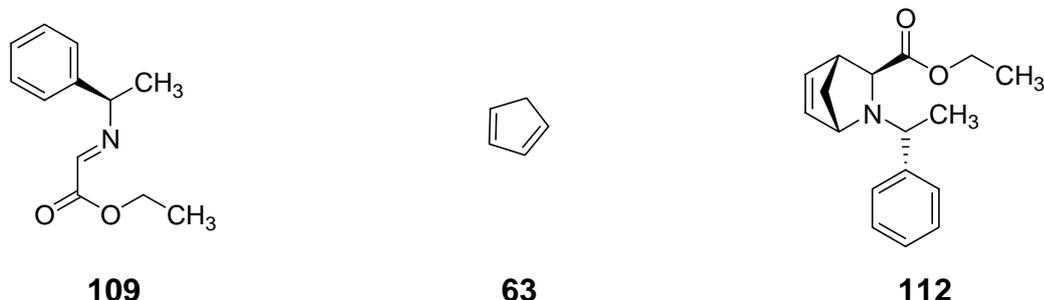
Säule: HP-5

Methode: 100 °C (5 min), 20 °C/min → 280 °C (3 min)

Inlet 250 °C

### 8.6.2 Darstellung von (1*S*,3*S*,4*R*)-2-[(*R*)-1-phenylethyl]-2-azabicyclo-[2.2.1]hept-5-en-3-carbonsäureethylester **112**

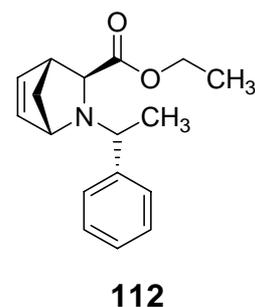
[III-BUK-356]



Zu einer Lösung aus 24.8 g (121 mmol, 1.00 eq) des Imins **109** in 80 ml Dimethylformamid wurden 9.06 ml (13.9 g, 122 mmol, 1.01 eq) Trifluoressigsäure, 16.0 g (242 mmol, 2.00 eq) frisch destilliertes Cyclopentadien **63** und 100  $\mu\text{l}$  Wasser gegeben. Es war eine Orangefärbung zu beobachten. Das Reaktionsgemisch wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend in eine Lösung aus 2.10 g Natriumhydrogencarbonat in 50 ml Wasser gegeben. Der Ansatz verfärbte sich milchig gelb. Das Produkt wurde mit Diethylether extrahiert und das Extrakt mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die klare, gelbe organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wurden 32.3 g eines orangenen Öles erhalten, welches ohne weitere Aufreinigung umgesetzt wurde.

**112**  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ ; 271.36 g/mol

**Ausbeute** 32.3 g (Rohprodukt)



**GC-MS**

$\tau_R = 12.7$  min

m/z (%): 271 [M<sup>+</sup>], 205 (80), 176 (70), 160 (65), 131 (100),  
120 (30), 103 (35), 91 (37), 77 (40)

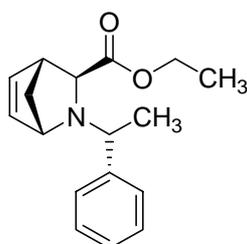
Säule: HP-5

Methode: 100 °C (5 min), 20 °C/min → 280 °C (3 min)

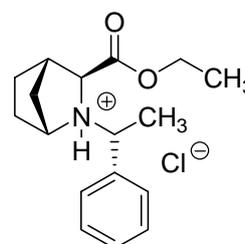
Inlet 250 °C

**8.6.3 Darstellung von (1*R*,3*S*,4*S*)-2-[(*R*)-1-phenylethyl]-2-azabicyclo-[2.2.1]heptan-3-carbonsäureethylester Hydrochlorid **113****

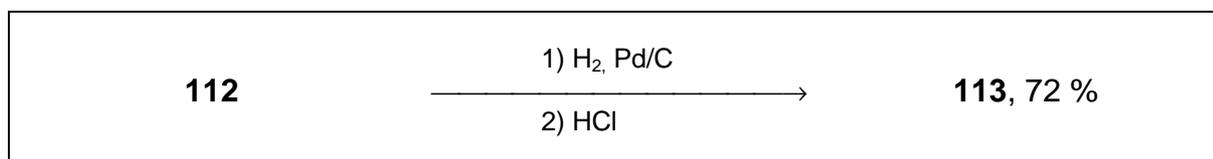
[III-BUK-334]



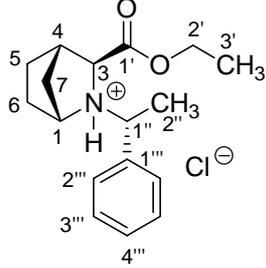
**112**



**113**



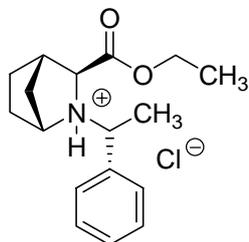
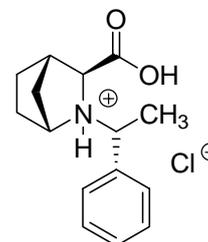
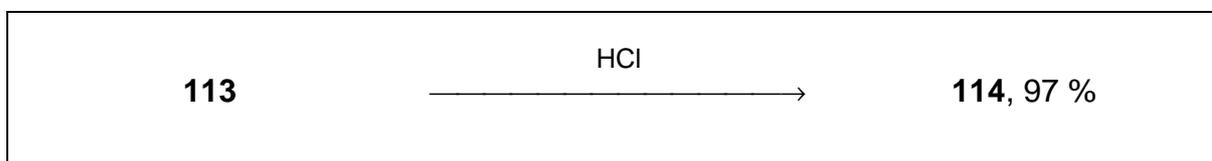
2.20 g des Rohproduktes **112** wurden in 2 ml Ethanol aufgenommen und mit 77.0 mg 5 %iger Pd auf Aktivkohle (55 % Wasser, Engelhard) bei 50 bar Wasserstoffdruck 4.5 h hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite abfiltriert und der Rückstand mit Ethanol gewaschen. Das Filtrat wurde mit 5 ml konzentrierter Salzsäure versetzt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, anschließend wiederum Ethanol zugefügt und unter vermindertem Druck entfernt. Dieser Vorgang wurde drei Mal wiederholt, bis ein gelblich-weißer Kristallbrei entstand. Dieser wurde mit einer Mischung aus Diethylether und Isopropanol (5:1) versetzt und im Kühlschrank gelagert. Nach 2 h wurde filtriert und der Rückstand mit gekühltem Diethylether gewaschen. Es wurden 800 mg (2.58 mmol, (30 %, 2 Schritte, bezogen auf Imin) des Produktes **113** in Form eines weißen Feststoffes erhalten.

<b>113</b>	$C_{17}H_{24}ClNO_2$ ; 309.83 g/mol	
<b>Ausbeute</b>	800 mg (30 %, 2 Schritte, bezogen auf Imin) (Lit.: 47 %) <sup>[127]</sup>	<b>113</b>
<b>Smp.</b>	201 °C (Lit: 203-205 °C) <sup>[127]</sup>	
<b><sup>1</sup>H-NMR</b>	(300 MHz, Methanol-d <sub>4</sub> ): $\delta$ = 0.95 (t, $J_{H-3''-H2''} = 7.1$ Hz, 3H an C-3'), 1.73 (d, $J_{H-2''-H1''} = 6.9$ Hz, 3H an C-2''), 1.88-2.04 (m, 6H an C-5-C-7), 2.77 (s, 1H an C-4), 3.75-3.97 (m, 3H an C-1, C-2'), 4.52-4.59 (m, 2H an C-3, C-1''), 7.41-7.48 und 7.60-7.63 (beide m, 5H an C-2'''-C-4''')	
	<i>Das NH-Proton konnte nicht detektiert werden.</i>	
<b><sup>13</sup>C-NMR</b>	(75 MHz, Methanol-d <sub>4</sub> ): $\delta$ = 14.3 (q, C-3'), 18.9 (q, C-2''), 21.7 (t, C-5), 28.4 (t, C-6), 36.7 (t, C-7), 43.1 (d, C-4), 63.9 (d, C-1''), 64.0 (t, C-2'), 66.3 (d, C-1), 71.5 (d, C-3), 129.0, 130.3, 131.1 (alle d, C-2'''-C-4'''), 136.6 (s, C-1'''), 169.2 (s, C-1')	
	<i>Übereinstimmung mit Literaturdaten.</i> <sup>[127]</sup>	
<b>ESI-MS</b>	$m/z$ (%) = 274 [M-Cl] <sup>+</sup> (100), 296 [M-Cl+Na] <sup>+</sup> (80)	
<b>FT-IR</b>	(ATR): $\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ] = 3377 (w), 2976 (m), 1743 (s), 1497 (w), 1457 (m), 1363 (m), 1313 (m), 1271 (m), 1223 (s), 1203 (s), 1059 (m), 1032 (m), 926 (w), 862 (m), 766 (m), 735 (w), 704 (m)	
<b>XRAY</b>	Farblose Kristalle aus Ethanol Empirische Summenformel: $C_{17}H_{24}ClNO_2$ Formelgewicht: 309.82 g/mol	

Temperatur:	293 (2) K
Wellenlänge:	0.71073 Å
Kristallklasse:	triklin
Raumgruppe:	<i>P</i> 1
Elementarzelle:	$a = 7.2712 (10) \text{ \AA}$ $\alpha = 95.707 (8)^\circ$ $b = 7.6796 (10) \text{ \AA}$ $\beta = 99.075 (6)^\circ$ $c = 7.9181 (10) \text{ \AA}$ $\gamma = 112.016 (7)^\circ$
Volumen:	389.65 (9) Å <sup>3</sup>
Z:	1
Dichte (berechnet):	1.291 g/cm <sup>3</sup>
Absorptionskoeffizient:	0.244 mm <sup>-1</sup>
F(000):	161
Kristallgröße:	0.30 x 0.30 x 0.40 mm
Θ-Bereich:	2.64° bis 27.00°
Index-Bereich:	-7 ≤ h ≤ 9 -9 ≤ k ≤ 8 -10 ≤ l ≤ 10
gemessene Reflexe:	2123
unabhängige Reflexe:	2123 [R(int) = 0.0000]
Verfeinerungsmethode:	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Daten / restraints /	
Parameter:	2123 / 3 / 286
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup> :	1.006
R-Indices [I > 2σ (I)]:	R1 = 0.0297                      wR2 = 0.0740
beobachtete Reflexe:	2026
R-Indices	
(unabh. Reflexe):	R1 = 0.0297                      wR2 = 0.0740
Restelektronendichte:	0.166 und -0.189 eÅ <sup>-3</sup>

### 8.6.4 Darstellung von (1*R*,3*S*,4*S*)-2-[(*R*)-1-Phenylethyl]-2-azabicyclo-[2.2.1]-heptan-3-carbonsäurehydrochlorid **114**

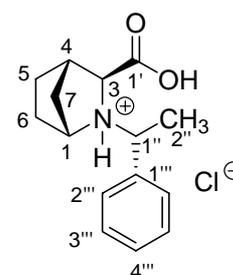
[IV-BUK-342]

**113****114**

Eine Lösung von 1.30 g (4.20 mmol, 1.00 eq) des Esters **113** in 10 ml 6 M Salzsäure wurde über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und es verblieben 1.15 g (4.08 mmol, 97 %) des Produktes als weißer Feststoff.

**114**  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2$ ; 281.78 g/mol

**Ausbeute** 1.15 g (97 %)

**114**

**Smp.** 220 °C

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz, Methanol- $d_4$ ):  $\delta$  = 1.68 (d,  $J_{\text{H}2''-\text{H}1''}$  = 6.9 Hz, 3H an C-2''), 1.83-1.90 und 2.16-2.23 (beides m, 6H an C-1, C-4-C-6), 2.77 (s, 1H an C-1''), 3.27 (m, NH), 3.65 (s, 1H an C-3), 4.44 (m, 2H an C-7), 7.35-7.39 und 7.52-7.55 (m, 5H an C-C-2'''-C-4''')

Das OH-Proton konnte nicht detektiert werden.

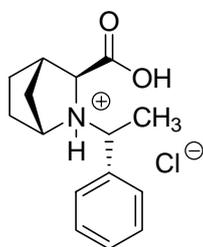
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>): δ = 19.1 (q, C-2''), 21.8 (t, C-5), 28.2 (t, C-6), 36.6 (t, C-7), 43.1 (d, C-4), 63.8 (d, C-1''), 66.3 (d, C-1), 71.5 (d, C-3), 129.9, 130.1, 131.0 (alle d, C-2'''-C-4'''), 136.6 (s, C-1'''), 170.1 (s, C-1')

**ESI-MS** m/z (%) = 246 [M-Cl]<sup>+</sup> (100), 268 [M-Cl+Na]<sup>+</sup> (50)

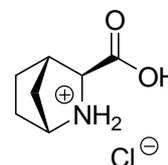
**FT-IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2978 (m), 2983 (m), 2821 (m), 2535 (m), 1739 (s), 1497 (w), 1455 (m), 1347 (m), 1268 (s), 1203 (s), 1058 (m), 923 (m), 880 (m), 847 (m), 760 (s), 702 (s)

### 8.6.5 Darstellung von (1R,3S,4S)-2-Azabicyclo-[2.2.1]heptan-3-carbonsäurehydrochlorid **115**

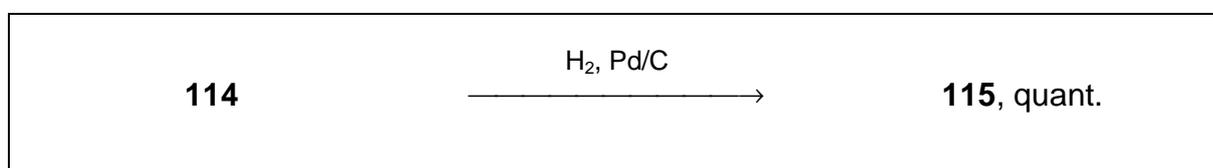
[IV-BUK-368]



**114**



**115**

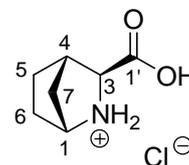


Eine Lösung aus 700 mg (2.48 mmol, 1.00 eq) der Säure **114** in 10 ml Ethanol wurde mit 280 mg 5% Pd auf Aktivkohle (55 %Wasser, Engelhard) bei 10 bar Wasserstoffdruck für 2 d hydriert. Anschließend wurde die Lösung über Celite filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es verblieb ein klares Öl, welches mit einer Mischung aus Isopropanol und Diethylether versetzt wurde. Nach

Kühlung über Nacht fiel ein weißer Feststoff aus, der abfiltriert und getrocknet wurde. Es wurden 440 mg (2.48 mmol, quant.) des Produktes **115** als weißer Feststoff erhalten.

**115**  $C_7H_{12}ClNO_2$ ; 177.63 g/mol

**Ausbeute** 440 mg (quant.)



**115**

**Smp.** 235 °C (Lit.: 237-238 °C)<sup>[127]</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>):  $\delta$  = 1.58-1.83 (m, 6H C-5-C-7), 2.90 (s, 1H an C-4), 3.94 (s, 1H an C-3), 4.08 (s, 1H an C-1)

*OH- und NH-Protonen konnten nicht detektiert werden.*

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>):  $\delta$  = 26.3 (t, C-5), 27.8 (t, C-6), 35.5 (t, C-7), 41.9 (d, C-4), 60.0 (d, C-1), 64.0 (d, C-3), 171.0 (s, C-1')

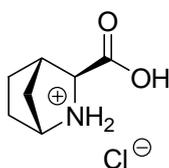
*Übereinstimmung mit Literaturdaten.*<sup>[127]</sup>

**ESI-MS** m/z (%) = 170 (50), 142 (80) [M-Cl]<sup>+</sup>, 96 (100)

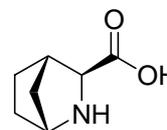
**FT-IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3373 (m), 2956 (m), 2531 (w), 1730 (s), 1643 (m), 1371 (m), 1334 (m), 1272 (m), 1230 (s), 1079 (w), 1012 (w), 910 (w), 869 (w)

### 8.6.6 Darstellung von (1*R*,3*S*,4*S*)-2-Azabicyclo-[2.2.1]heptan-3-carbonsäure **13**

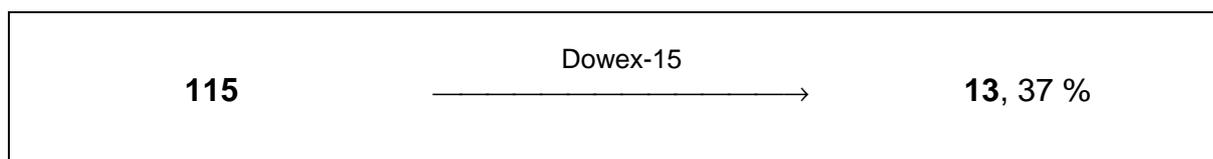
[IV-BUK-370]



**115**



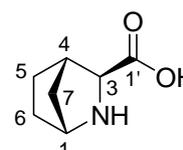
**13**



4.00 g Ionentauscherharz Dowex-15 (H<sup>+</sup>-Form) wurden in eine Glassäule mit Fritte gefüllt und erst mit 400 ml Wasser und anschließend mit 100 ml 0.1 M Salzsäure gewaschen. Danach wurde das Hydrochlorid **115**, gelöst in Wasser, auf die Säule gegeben und mit Wasser nachgespült. Der pH-Wert des Eluates wurde kontinuierlich mittels pH-Meter verfolgt. Nachdem sich der pH-Wert wieder auf 4-5 stabilisiert hatte, wurde die Säule mit 0.2 M Natronlauge gespült, bis das Eluat neutral reagierte. Die freie Säure wurde durch Spülen mit Wasser eluiert. Es wurden 290 mg (2.05 mmol, 37 %) des Produktes **13** als hellbrauner Feststoff isoliert.

**115**                      C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>; 141.17 g/mol

**Ausbeute**                      290 mg (37 %) (Lit.: 90 %)<sup>[127]</sup>



**115**

**Smp.**                      230 °C (Zersetzung) (Lit.: 230-235 °C)<sup>[127]</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR**                      (300 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>): δ = 1.46-1.79 (m, 6H an C-5-7),  
2.82 (s, 1H an C-4), 3.45 (s, 1H an C-3), 4.03 (s, 1H an C-1)

*OH- und NH-Protonen konnten nicht detektiert werden.*

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz, Methanol- $d_4$ ):  $\delta = 26.6$  (t, C-5), 28.1 (t, C-6), 35.2 (t, C-7), 41.9 (d, C-4), 59.5 (d, C-1), 66.0 (d, C-3), 174.0 (s, C-1')

Übereinstimmung mit Literaturdaten.<sup>[127]</sup>

**ESI-MS**  $m/z$  (%) = 142  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 164  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

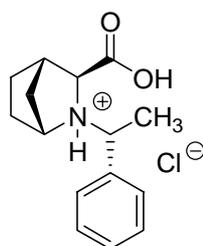
**HR-ESI-MS** exakte Masse für  $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 164.0688

gefunden:  $164.069 \pm 0.002$

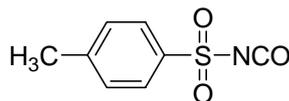
**FT-IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$   $[\text{cm}^{-1}] = 3398$  (m), 3072 (m), 2959 (m), 2747 (w), 2555 (w), 1610 (s), 1396 (s), 1345 (m), 1280 (m), 1240 (w), 1189 (w), 1150 (w), 1078 (w), 1044 (w), 1017 (w), 915 (w), 880 (w), 849 (w), 758 (m)

### 8.6.7 Darstellung von 4-Methyl-*N*-[(1*R*,3*S*,4*S*)-2-((*R*)-1-phenylethyl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-carbonyl]-benzolsulfonamid **116**

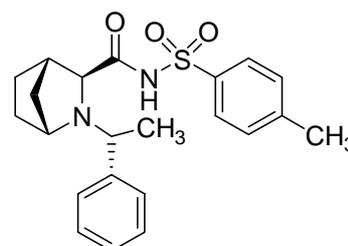
[IV-BUK-341]



**114**



**100**



**116**

**114 + 100**

$\text{Et}_3\text{N}$

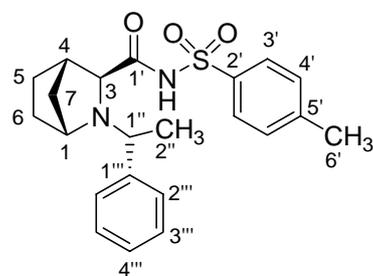
**116, 56 %**

Unter Argon wurden 35.2 mg (1.26 mmol, 1.00 eq) Säure **114** vorgelegt und mit 8 ml abs. Dichlormethan versetzt. Zu dieser Suspension wurden 175  $\mu\text{l}$  (1.26 mmol, 1.00 eq) abs. Triethylamin zugefügt, dabei bildete sich eine klare Lösung. Das

Gemisch wurde im Eisbad gekühlt und anschließend 192 µl (1.39 mmol, 1.10 eq) Toluol-4-sulfonylisocyanat **100** zugetropft. Dabei wurde eine leichte Gasentwicklung beobachtet. Daraufhin wurden weitere 175 µl (1.26 mmol, 1.00 eq) abs. Triethylamin zugetropft. Es wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich eine braune Suspension bildete. Die Mischung wurde mit Dichlormethan versetzt und mit 1 M Salzsäure ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde zwei Mal mit Dichlormethan extrahiert und die organischen Phasen vereint. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der ölige Rückstand in Ethanol aufgenommen. Wiederum wurde das Lösungsmittel entfernt. Dieser Vorgang wurde mehrfach wiederholt, bis ein weißer Feststoff ausfiel. Dieser wurde mit Diethylether versetzt und abfiltriert. Es wurden 280 mg (703 µmol, 56 %) des Produktes **116** als weißer Feststoff isoliert.

**116**  $C_{22}H_{26}N_2O_3S$ ; 398.52 g/mol

**Ausbeute** 280 mg (56 %)



**Smp.** 244 °C

**116**

**$^1H$ -NMR** (300 MHz, Methanol- $d_4$ ):  $\delta$  = 1.61 (d,  $J_{H2''-H1''} = 6.8$  Hz, 3H an C-1), 1.67-2.22 (m, 6H C-5-C-7), 2.47 (s, 3H an C-6'), 2.67 (s, 1H an C-4), 3.40 (s, 1H an C-3), 4.32-4.39 (m, 2H an C-1, C-1''), 7.03-7.06, 7.29-7.32, 7.54-7.57 (alle m, 9H an C-3', C-4', C-2''-C-4'')

*Das NH-Proton konnte nicht detektiert werden.*

**$^{13}C$ -NMR** (75 MHz, Methanol- $d_4$ ):  $\delta$  = 19.1 (q, C-2''), 21.6 (q, C-6'), 22.0 (t, C-5), 28.3 (t, C-6), 36.2 (t, C-7), 43.8 (d, C-4), 63.6 (d, C-1'''), 65.9 (d, C-1), 73.2 (d, C-3), 128.9, 129.4, 129.9, 130.4, 130.8 (alle d, C3', C-4', C-2''-C-4'''), 136.3 (s, C-1'''), 138.7 (s, C-2'), 145.2 (s, C-5'), 168.8 (s, C-1')

**ESI-MS** m/z (%) = 399 (40)  $[M+H]^+$ , 295 (20)

**FT-IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2978 (m), 1717 (m), 1599 (s), 1495 (w), 1452 (m), 1346 (s), 1266 (s), 1209 (w), 1159 (m), 1138 (s), 1087 (s), 923 (w), 854 (m), 836 (m), 701 (m)

**XRAY**

Farblose Kristalle aus Methanol

Empirische Summenformel: C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S

Formelgewicht: 398.51 g/mol

Temperatur: 293 (2) K

Wellenlänge: 0.71073 Å

Kristallklasse: orthorhombisch

Raumgruppe: *P*2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>

Elementarzelle: a = 11.593 (1) Å    α = 90°  
 b = 10.083 (1) Å    β = 90°  
 c = 17.516 (1) Å    γ = 90°

Volumen: 2047.5 (3) Å<sup>3</sup>

Z: 4

Dichte (berechnet): 1.293 g/cm<sup>3</sup>

Absorptionskoeffizient: 0.183 mm<sup>-1</sup>

F(000): 848

Kristallgröße: 0.35 x 0.08 x 0.08 mm

Θ-Bereich: 2.11° bis 27.00°

Index-Bereich: -11 ≤ h ≤ 14

-12 ≤ k ≤ 12

-16 ≤ l ≤ 22

gemessene Reflexe: 8439

unabhängige Reflexe: 4002 [R(int) = 0.0921]

Verfeinerungsmethode: Full-matrix least-squares on F<sup>2</sup>

Daten / restraints /

Parameter: 4002 / 0 / 261

Goodness-of-fit on F<sup>2</sup>: 0.906

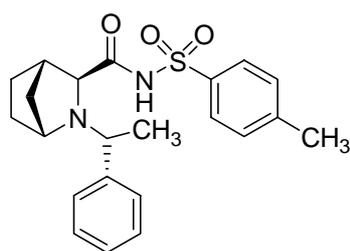
R-Indices [I > 2σ (I)]: R1 = 0.0527    wR2 = 0.0670

beobachtete Reflexe: 1634

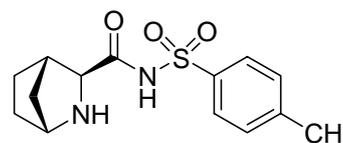
R-Indices (unabh. Reflexe): R1 = 0.2106 wR2 = 0.0878  
 Restelektronendichte: 0.174 und -0.203 eÅ<sup>-3</sup>

### 8.6.8 Darstellung von *N*-((1*R*,3*S*,4*S*)-2-Aza-bicyclo[2.2.1]heptan-3-carbonyl)-4-methylbenzolsulfonamid **14**

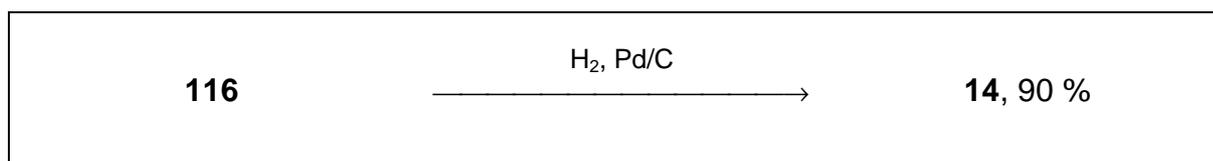
[IV-BUK-373]



**116**



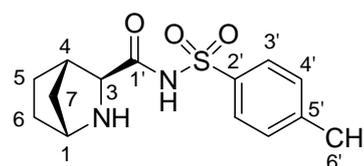
**14**



Eine Lösung aus 650 mg (1.63 mmol, 1.00 eq) **116** in 25 ml Methanol wurde mit 260 mg 5% Pd auf Aktivkohle (55 %Wasser, Engelhard) bei 10 bar Wasserstoffdruck für 24 h hydriert. Anschließend wurde die Lösung über Celite filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es verblieben 430 mg (1.46 mmol, 90 %) des Produktes **14** als weißer Feststoff. Durch Umkristallisation aus Methanol konnten zur Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle erhalten werden.

**14** C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S; 294.37 g/mol

**Ausbeute** 430 mg (90 %)



**14**

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>): δ = 1.52-1.84 (m, 6H an C-5-7),

2.39 (s, 3H an C-6'), 2.82 (s, 1H an C-4), 3.73 (s, 1H an C-3),  
4.07 (s, 1H an C-1), 7.32 (d,  $J_{H3'-H4'} = 8.2$  Hz, 2H an C-3'),  
7.83 (d,  $J_{H4'-H3'} = 8.2$  Hz, 2H an C-4'), 8.15 (br. S. NH), 9.54  
(br. S., NH)

**<sup>13</sup>C-NMR**

(75 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>):  $\delta = 21.5$  (q, C-6'), 26.4 (t, C-6), 27.91  
(t, C-5), 34.8 (t, C-7), 42.7 (d, C-4), 60.1 (d, C-1), 65.7 (d, C-  
7), 128.8 (d, C-3'), 130.3 (d, C-4'), 139.5 (s, C-2'), 145.1 (s,  
C-5'), 170.4 (s, C-1')

**ESI-MS**

m/z (%): 317 (40) [M+Na]<sup>+</sup>, 295 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 96 (80)

**HR-ESI-MS**

exakte Masse für C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 295.1116  
gefunden: 295.111 ± 0.002

**FT-IR**

(ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2983 (m), 1715 (m), 1595 (m), 1471 (m),  
1350 (m), 1271 (m), 1159 (s), 1087 (s), 1013 (w), 897 (w),  
836 (m), 749 (w), 666 (m)

**XRAY**

Farblose Kristalle aus Methanol

Empirische Summenformel: C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S•2H<sub>2</sub>O

Formelgewicht: 294.36 g/mol

Temperatur: 100 (2) K

Wellenlänge: 0.71073 Å

Kristallklasse: orthorhombisch

Raumgruppe: *P*2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2

Elementarzelle: a = 9.369 (1) Å       $\alpha = 90^\circ$

b = 10.509 (1) Å       $\beta = 90^\circ$

c = 29.831 (1) Å       $\gamma = 90^\circ$

Volumen: 2937.1 (4) Å<sup>3</sup>

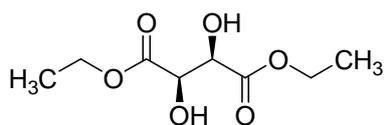
Z: 8

Dichte (berechnet): 1.331 g/cm<sup>3</sup>

Absorptionskoeffizient: 0.229 mm<sup>-1</sup>

F(000):	1248
Kristallgröße:	0.32 x 0.16 x 0.14 mm
Θ-Bereich:	2.05° bis 26.99°
Index-Bereich:	-8 ≤ h ≤ 11 -13 ≤ k ≤ 13 -24 ≤ l ≤ 37
gemessene Reflexe:	11224
unabhängige Reflexe:	5681 [R(int) = 0.1166]
Verfeinerungsmethode:	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Daten / restraints /	
Parameter:	5681 / 0 / 397
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup> :	0.909
R-Indices [I > 2σ (I)]:	R1 = 0.0721      wR2 = 0.1331
beobachtete Reflexe:	2506
R-Indices (unabh. Reflexe):	R1 = 0.2101      wR2 = 0.1707
Restelektronendichte:	0.638 und -0.326 eÅ <sup>-3</sup>

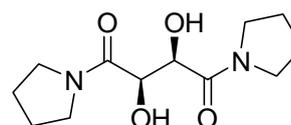
**8.6.9 Darstellung von (2*R*,3*R*)-*N,N,N',N'*-bistetramethylenweinsäurediamid **120****  
[IV-BUK-367]



**119**



**118**



**120**

**119 + 118**



RT

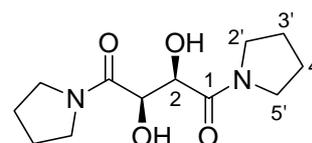
**20, 63 %**

Eine Mischung aus 4.32 g (20.9 mmol, 1.00 eq) (*R,R*)-Diethyltartrat **119** und 4.26 g (58.9 mmol, 2.86 eq) Pyrrolidin **118** wurde 36 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsansatz wurde bis zur Trockene eingengt und der zurückbleibende gelbe

Feststoff in Methanol gelöst. Anschließend wurde über eine kurze Kieselgelsäule filtriert und zuerst mit Essigester und anschließend mit einer Mischung von Essigester und Methanol (9:1) nachgewaschen. Das Lösungsmittel wurde entfernt und es verblieb ein gelber Feststoff, der aus Dichlormethan/Diethylether umkristallisiert wurde. Es wurden 3.40 g (13.3 mmol, 63 %) des Produktes **120** als weißer Feststoff isoliert.

**120**  $C_{12}H_{20}N_2O_4$ ; 256.3 g/mol

**Ausbeute** 3.40 g (63 %) (Lit: 93 %)<sup>[181]</sup>



**120**

**Smp.** 133 °C (Lit. 132.5-135 °C)<sup>[181]</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.83-1.99 (m, 8H an C-3', C-4'), 3.44-3.65 (m, 8H an C-2', C-5'), 4.20 (d,  $J_{OH-C-2} = 6.3$  Hz, 2 OH), 4.48 (d,  $J_{H-2-OH} = 6.3$  Hz, 2H an C-2)

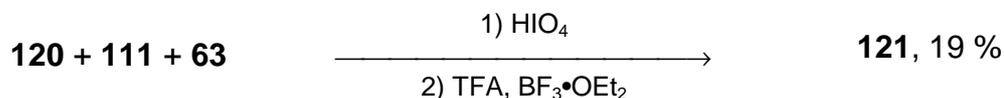
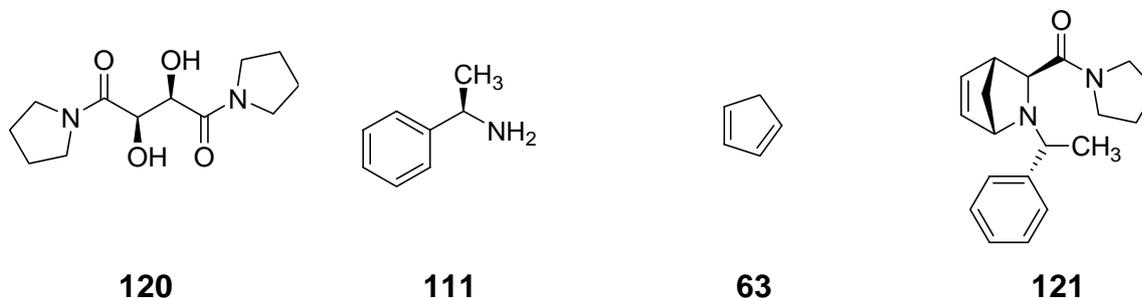
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 23.7, 26.1 (beide t, C-3', C-4'), 46.31, 46.5 (beide t, C-2', C-5'), 70.7 (d, C-2), 169.3 (s, C-1)  
*Übereinstimmung mit Literaturdaten.*<sup>[181]</sup>

**ESI-MS** m/z (%): 257 (100) [M+H]<sup>+</sup>

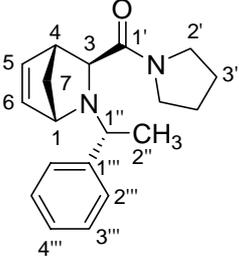
**FT-IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3397 (m), 2962 (m), 2873 (m), 1625 (s), 1454 (s), 1387 (m), 1340 (w), 1226 (w), 1065 (m), 996 (w), 951 (w), 915 (w), 865 (w), 833 (w), 702 (w)

### 8.6.10 Darstellung von [(1S,3S,4R)-2-((R)-1-Phenyl-ethyl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]-hept-5-en-3-yl]-pyrrolidin-1-yl-methanon **121**

[IV-BUK-387]



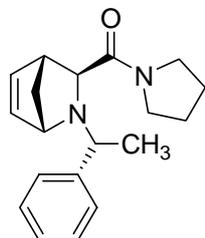
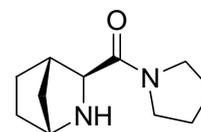
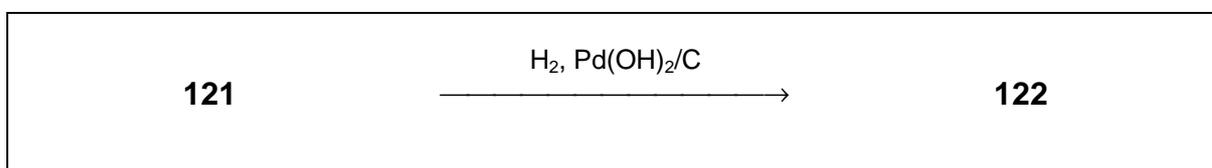
Zu einer Lösung von 9.34 g (36.4 mmol, 1.00 eq) **120** in 50 ml abs. Dichlormethan wurden portionsweise über 0.5 h 8.80 g (38.6 mmol, 1.06 eq) Periodsäure hinzugefügt. Die entstandene Suspension wurde noch 1 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend Magnesiumsulfat zugefügt und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und durch 100 ml abs. Dichlormethan ersetzt. Unter Eiskühlung wurden 8.83 g (72.9 mmol, 2.00 eq) (*R*)-Phenylethylamin (*R*)-**111** hinzugefügt und 1 h gerührt. Die Temperatur wurde auf -78 °C erniedrigt und hintereinander in Abständen von 10 min 9.14 g (80.2 mmol, 2.20 eq) Trifluoressigsäure, 11.4 g (80.2 mmol, 2.20 eq) Bortrifluorid-Ethyletherat und 5.78 g (87.5 mmol, 2.40 eq) frisch destilliertes Cyclopentadien **63** zugefügt. Die Mischung wurde über Nacht gerührt und auf Raumtemperatur erwärmen lassen. Anschließend wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung auf pH 7 eingestellt und drei Mal mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der bräunliche Rückstand wurde auf Silicagel aufgebracht und säulenchromatographisch (deaktiviertes Kieselgel, Essigester) aufgereinigt. Der Feststoff wurde aus Methyl-*tert*-butylether umkristallisiert und die weißen Nadeln mit Isooctan gewaschen. Es wurden 4.00 g (14.8 mmol, 19 %) des Produktes **121** als weißer Feststoff isoliert.

<b>121</b>	$C_{19}H_{24}N_2O$ ; 296.41 g/mol	
<b>Ausbeute</b>	4.00 g (19 %) (Lit: 40 %) <sup>[126]</sup>	
<b>Smp.</b>	135 °C (Lit.: 137 °C) <sup>[126]</sup>	<b>121</b>
<b><sup>1</sup>H-NMR</b>	(300 MHz, Methanol-d <sub>4</sub> ): $\delta$ = 1.33-1.42 (m, 5H, 3H an C-2'', 2H an C3'), 1.56-1.61 (m, 2H an C-3'), 2.07-2.14 (m, 1H an C7 oder C-2'), 2.19 (s, 1H an C-1''), 2.54-2.56 (m, 2H an C-7 oder C-2'), 2.74 (br. S. 1H an C-4), 2.88-2.99 (m, 1H an C7 oder C-2'), 3.01-3.23 (m, 3H an C-3, C7 oder C-2'), 4.29 (br. S. 1H an C-1), 6.27-6.30 (m, 1H an C-5), 6.39-6.41 (m, 1H an C-6), 7.10-7.22, 7.28-7.33 (beide m, 5H an C-2'''-C-4''')	
<b><sup>13</sup>C-NMR</b>	(75 MHz, Methanol-d <sub>4</sub> ): $\delta$ = 23.3 (q, C-2''), 23.8, 25.9 (beide t, C-3'), 45.1, 45.2, 45.4 (alle t, C-7, C-2'), 48.6 (d, C-4), 62.0 (d, C-1), 62.8 (d, C-1''), 64.3 (d, C-3), 126.8, 127.8, 127.9 (alle d, C-2'''-C-4'''), 133.1 (d, C-2), 136.6 (d, C-5), 145.6 (s, C-1'''), 172.0 (s, C-1')	
	<i>Übereinstimmung mit Literaturdaten.<sup>[126]</sup> Aufgrund von Amid-Rotameren kommt es zur Signalverdopplung.</i>	
<b>FT-IR</b>	(ATR): $\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ] = 3048 (m), 2976 (m), 2896 (m), 1642 (s), 1488 (w), 1430 (s), 1357 (m), 1321 (m), 1192 (w), 1110 (w), 1080 (w), 1060 (w), 967 (w), 923 (w), 896 (w), 850 (w), 762 (m), 740 (s), 702 (s)	
<b>XRAY</b>	Farblose Kristalle aus Methanol Empirische Summenformel: $C_{19}H_{24}N_2O$ Formelgewicht: 296.40 g/mol Temperatur: 100 (2) K	

Wellenlänge:	0.71073 Å
Kristallklasse:	monoklin
Raumgruppe:	$P2_1$
Elementarzelle:	$a = 5.911 (1) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 13.815 (1) \text{ \AA}$ $\beta = 98.01$ $c = 10.065 (1) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$
Volumen:	813.89 (17) Å <sup>3</sup>
Z:	2
Dichte (berechnet):	1.209 g/cm <sup>3</sup>
Absorptionskoeffizient:	0.075 mm <sup>-1</sup>
F(000):	320
Kristallgröße:	0.50 x 0.35 x 0.30 mm
$\Theta$ -Bereich:	2.04° bis 26.99°
Index-Bereich:	$-7 \leq h \leq 7$ $-15 \leq k \leq 17$ $-9 \leq l \leq 12$
gemessene Reflexe:	4362
unabhängige Reflexe:	3183 [R(int) = 0.0344]
Verfeinerungsmethode:	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Daten / restraints /	
Parameter:	3183 / 1 / 297
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup> :	0.920
R-Indices [ $ I  > 2\sigma(I)$ ]:	R1 = 0.0437     wR2 = 0.0650
beobachtete Reflexe:	2100
R-Indices (unabh. Reflexe):	R1 = 0.0894     wR2 = 0.0748
Restelektronendichte:	0.194 und -0.167 eÅ <sup>-3</sup>

### 8.6.11 Darstellung von (1*R*,3*S*,4*S*)-2-Aza-bicyclo[2.2.1]-heptan-3-yl(pyrrolidin-1-yl)methanon **122**

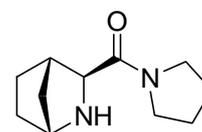
[IV-BUK-388]

**121****122**

In einem ausgeheizten 100 ml Dreihalskolben wurden 560 mg (28 Gew.-%) Pd(OH)<sub>2</sub> vorgelegt und das Wasser durch Erhitzen und Anlegen von Hochvakuum entfernt. Anschließend wurden unter Argon 40 ml abs. Ethanol und 2.00 g (6.78 mmol, 1.00 eq) geschütztes Amid **121** zugefügt. Die Atmosphäre wurde auf Wasserstoff umgestellt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wurden 1.50 g Rohprodukt **122** isoliert, welches ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt reduziert wurde.

**24** C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O; 194.27 g/mol

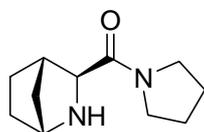
**Ausbeute** 1.50 g (Rohprodukt)

**24**

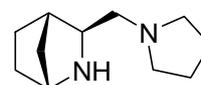
**ESI-MS** m/z (%): 223 (60) [M+Na]<sup>+</sup>, 195 (100, [M+H]<sup>+</sup>

### 8.6.12 Darstellung von (1*R*,3*S*,4*S*)-3-pyrrolidin-1-ylmethyl-2-aza-bicyclo[2.2.1]-heptan **15**

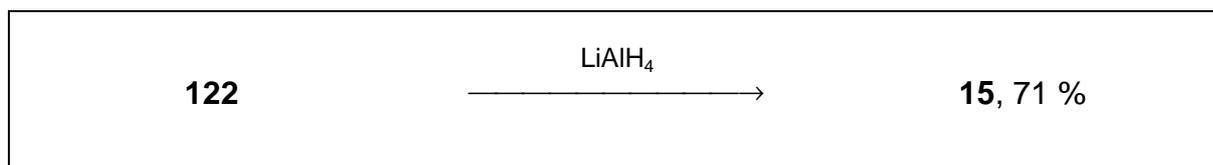
[IV-BUK-390]



**122**



**15**



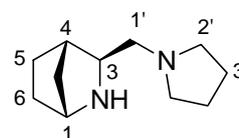
Unter Argon wurden 600 mg (15.8 mmol, 4.10 eq) LiAlH<sub>4</sub> in 20 ml abs. THF vorgelegt. Die Suspension wurde auf 0 °C gekühlt und 750 mg (≈3.90 mmol, 1.00 eq) Amid **122** (Rohprodukt) zugefügt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend über Nacht refluxiert. Dann wurde die Mischung auf 0 °C gekühlt und 15 ml Diethylether zugefügt. Anschließend wurden hintereinander vorsichtig 688 µl Wasser, 600 µl 2 M Natronlauge und wiederum 1.90 ml Wasser zugefügt. Die Suspension wurde mittels Büchner-Trichter filtriert und das Filtrat eingengt. Es verblieben 500 mg (2.77 mmol, 71 %) des Produktes **15** als farbloses Öl.

**15**

C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>; 180.29 g/mol

**Ausbeute**

500 mg (71 %) (Lit.: 92 %)<sup>[126]</sup>



**15**

**<sup>1</sup>H-NMR**

(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.09-1.58 (m, 6H an C-5-C-7), 1.60-1.74 (br. S., 4H an C-3'), 1.95-2.31 (m, 3H an C-4, C-1'), 2.32-2.56 (m, 4H an C-2'), 2.70-2.81 (m, 1H an C-3), 3-3.9 (s, 1H an C-1)

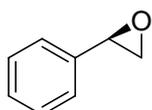
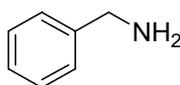
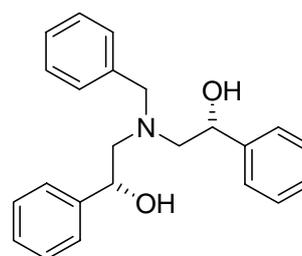
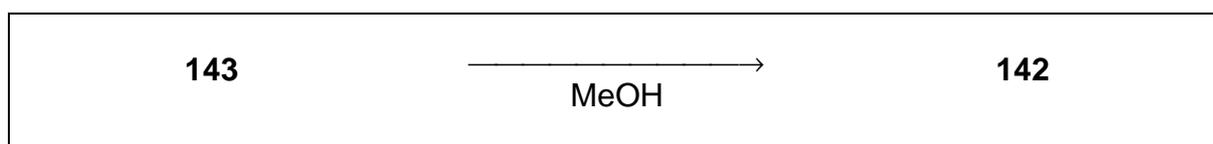
*Das NH-Proton konnte nicht detektiert werden.*

<b><math>^{13}\text{C-NMR}</math></b>	(75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 23.3$ (t, C-3'), 28.8 (t, C-5), 32.3 (t, C-6), 34.8 (t, C-7), 39.9 (d, C-4), 54.5 (t, C-2'), 55.7 (d, C-1), 60.6 (d, C-3), 62.7 (C-1') <i>Übereinstimmung mit Literaturdaten.</i> <sup>[126]</sup>
<b>GC-MS</b>	$\tau_R = 9.6$ min m/z (%): 180 (2) [ $\text{M}^+$ ], 96 (50), 84 (100), 68 (50) Säule: HP-5 Methode: 100 °C (5 min), 20 °C/min $\rightarrow$ 280 °C (3 min) Inlet 250 °C
<b>HR-EI-MS</b>	exakte Masse für $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2$ [ $\text{M}^+$ ]: 180.1626 gefunden: $180.1626 \pm 0.002$
<b>FT-IR</b>	(ATR): $\tilde{\nu}$ [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3301 (w), 2951 (s), 2868 (s), 2781 (s), 1622 (m), 1538 (m), 1447 (s), 1399 (s), 1372 (s), 1203 (m), 1144 (m), 1080 (m), 952 (w), 879 (w), 817 (w), 771 (m), 699 (m)

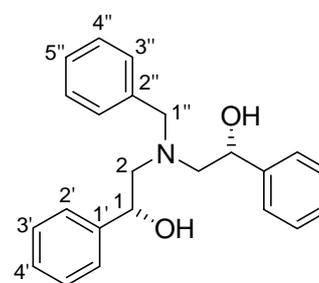
## 8.7 Synthese chiraler Aminodiole

### 8.7.1 Darstellung von (*R*)-2-[Benzyl-((*R*)-2-hydroxy-2-phenyl-ethyl)-amino]-1-phenyl-ethanol **142**

[V-BUK-400]

**143****144****142**

In einem 25 ml Zweihalskolben wurden unter Argon 2.00 g (16.7 mmol, 2.20 eq) (*R*)-Styroxid (*R*)-**143** in 10 ml abs. Methanol vorgelegt. Anschließend wurden 811 mg (7.57 mmol, 1.00 eq) Benzylamin **144** zugefügt und über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel, *n*-Pentan/Essigester 8:2). Es wurden 1.60 g (4.60 mmol, 61 %) des Produktes **142** als farbloses, klares Öl erhalten.

**142** $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ ; 347.45 g/mol**Ausbeute**1.60 g (61 %) (Lit.: 85 %)<sup>[119]</sup>**142**

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.70\text{-}2.84$  (m, 4H an C-2), 3.56 (br. S., 2 OH), 3.68 (d,  $J_{\text{H-1-H-2}} = 13.6$  Hz, 1H an C-1), 3.96 (d,  $J_{\text{H-1-H-2}} = 13.6$  Hz, 1H an C-1), 4.71-4.76 (m, 2H an C-1''), 7.26-7.35 (m, 15 H, C-2'-C-4', C-2''-C-5'')

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 59.7$  (t, C-1''), 62.6 (t, C-2), 70.8 (d, C-1), 125.9, 127.4, 127.5, 128.3, 128.5, 129.1 (alle d, C-2'-C-4', C-3''-C-5''), 138.2 (s, C-2''), 142.18 (s, C-1')

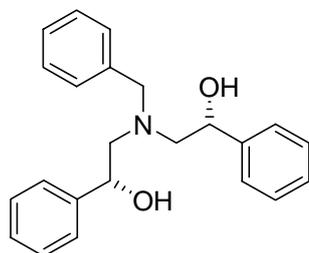
*Übereinstimmung mit Literaturdaten.*<sup>[119]</sup>

**ESI-MS** m/z (%): 370  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (90), 348  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100), 330 (65)

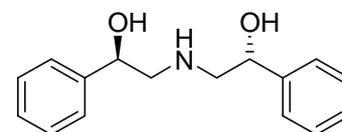
**DC**  $R_f = 0.27$  (Kieselgel, n-Hexan/Essigester 8:2),

**FT-IR** (ATR)  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3375 (m), 3058 (m), 3025 (m), 2937 (m), 2830 (m), 1951 (w), 1880 (w), 1810 (w), 1653 (w), 1601 (m), 1492 (s), 1450 (s), 1332 (s), 1250 (m), 1199 (s), 1131 (s), 1088 (s), 1061 (s), 1025 (s), 970 (m), 913 (m), 879 (w), 832 (w), 754 (s), 695 (s)

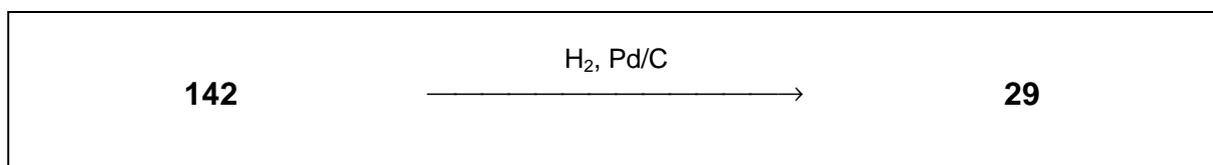
### 8.7.2 Darstellung (*R*)-2-((*R*)-2-Hydroxy-2-phenylethylamino)-1-phenylethanol 29 [V-BUK-405]



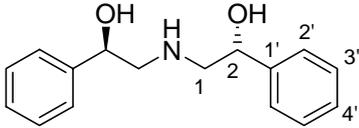
142



29



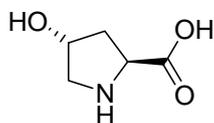
In einem ausgeheizten 100 ml Dreihalskolben wurden unter Argon 60.0 mg Palladium auf Aktivkohle (5%, 55 % Wasser, Fa. Engelhard) vorgelegt und anschließend durch mehrmaliges Erhitzen und Anlegung von Vakuum getrocknet. Dann wurden 500 mg (1.44 mmol, 1.00 eq) des geschützten Aminodiols **142** in 6 ml Ethanol zugefügt und unter Atmosphärendruck über Nacht hydriert. Es wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wurden 330 mg (1.28 mmol, 89 %) des Produktes **12** als farblose Kristalle isoliert.

<b>29</b>	$C_{16}H_{19}NO_2$ ; 257.33 g/mol	
<b>Ausbeute</b>	330 mg (89 %) (Lit.: 60 %) <sup>[182]</sup>	<b>29</b>
<b>Smp.</b>	91 °C (Lit.: 90-93 °C) <sup>[183]</sup>	
<b><sup>1</sup>H-NMR</b>	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 2.86 (d, $J_{H_1-H_2}$ = 6.0 Hz, 4H an C-1), 3.14 (br. S. OH, NH), 4.77 (t, $J_{H_2-H_1}$ = 6.0 Hz, 2H an C-2), 7.28-7.36 (m, 10H an C-2'-C-4')	
<b><sup>13</sup>C-NMR</b>	(75 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 56.8 (t, C-1), 72.2 (d, C-2), 125.9, 127.7, 128.5 (alle d, C-2'-C-4'), 142.4 (s, C-1')	
	<i>Übereinstimmung mit Literaturdaten.</i> <sup>[183]</sup>	
<b>ESI-MS</b>	m/z (%): 280 [M+Na] <sup>+</sup> (65), 258 [M+H] <sup>+</sup> (75), 222 (100)	
<b>FT-IR</b>	(ATR) $\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ] = 3306 (m), 3059 (m), 3026 (m), 2892 (m), 1601 (w), 1492 (m), 1451 (s), 1337 (m), 1201 (m), 1116 (m), 1057 (s), 1026 (m), 912 (m), 755 (s), 698 (s)	
<b>XRAY</b>	Farblose Kristalle aus Methanol Empirische Summenformel: $C_{16}H_{18}NO_2$ Formelgewicht: 256.31 g/mol Temperatur: 298 (2) K Wellenlänge: 0.71073 Å	

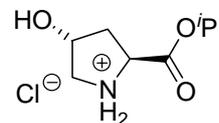
Kristallklasse:	orthorhombisch	
Raumgruppe:	$P2_12_12_1$	
Elementarzelle:	$a = 5.5660 (6) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 10.381 (2) \text{ \AA}$	$\beta = 90^\circ$
	$c = 24.8286 (6) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
Volumen:	$1435.1 (5) \text{ \AA}^3$	
Z:	4	
Dichte (berechnet):	$1.186 \text{ g/cm}^3$	
Absorptionskoeffizient:	$0.078 \text{ mm}^{-1}$	
F(000):	548	
Kristallgröße:	0.20 x 0.10 x 0.03 mm	
$\Theta$ -Bereich:	2.13° bis 26.92°	
Index-Bereich:	$-5 \leq h \leq 4$	
	$-6 \leq k \leq 11$	
	$-26 \leq l \leq 22$	
gemessene Reflexe:	3333	
unabhängige Reflexe:	1689 [R(int) = 0.0823]	
Verfeinerungsmethode:	Full-matrix least-squares on $F^2$	
Daten / restraints /		
Parameter:	1689 / 0 / 204	
Goodness-of-fit on $F^2$ :	0.735	
	R1 =	
R-Indices [ $ I  > 2\sigma(I)$ ]:	0.0521	wR2 = 0.1155
beobachtete Reflexe:	727	
	R1 =	
R-Indices (unabh. Reflexe):	0.1638	wR2 = 0.1675
Restelektronendichte:	0.157 und $-0.171 \text{ e\AA}^{-3}$	

### 8.7.3 Darstellung von (2*S*,4*R*)-4-Hydroxypyrrolidin-2-carbonsäureisopropylesterhydrochlorid **146**

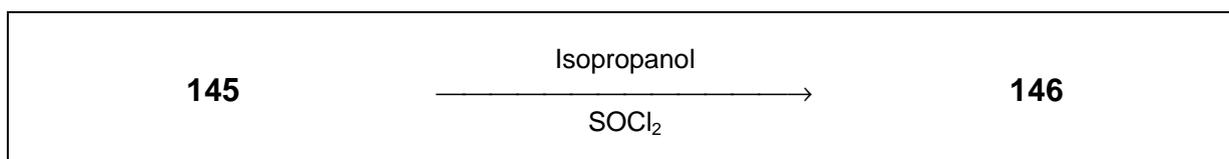
[I-BUK-141]



**145**



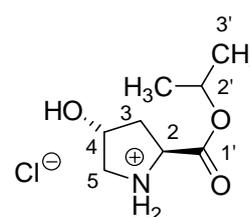
**146**



In einem 100 ml Zweihalskolben wurden unter Argon 5.00 g (38.1 mmol, 1.00 eq) *trans*-4-Hydroxy-(*L*)-prolin **145** in 50 ml abs. Isopropanol vorgelegt und anschließend unter Eiskühlung 3.14 g (43.2 mmol, 1.13 eq) SOCl<sub>2</sub> zugetropft. Die Mischung wurde über Nacht unter Rückfluss erhitzt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Die entstandene Suspension wurde mit Ether versetzt und über eine Glasfritte abgesaugt. Es wurde mit Ether nachgewaschen und der weiße Feststoff im Exsikkator getrocknet. Es wurden 7.00 g (33.4 mmol, 88 %) des Esters **146** isoliert, welcher ohne weitere Aufreinigung weiterverwendet wurde.

**146**                      C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>3</sub>; 209.67 g/mol

**Ausbeute**                7.00 g (~88 %, Rohprodukt)  
(Lit.: 86 %)<sup>[119]</sup>



**146**

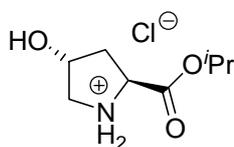
**<sup>1</sup>H-NMR**                (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.22 (m, 6H an C-3'), 1.98-2.08, 2.14-2.21 (beides m, 2H an C-3), 3.05 (m, 1H an C-5), 3.36 (m, 1H an C-5), 3.51-3.65 (m, 1H an C-2), 4.35-4.41 (m, 1H an C-4), 4.97 (m, 1H an C-2'), 5.65 (br. S., NH)

*Das OH-Proton konnte nicht detektiert werden.*

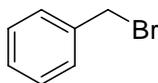
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 21.8$  (q, C-3'), 37.5 (t, C-3), 53.4 (t, C-5), 58.0 (d, C-2), 68.7 (d, C-2'), 70.6 (d, C-4), 168.6 (s, C-1')

#### 8.7.4 Darstellung von (2*S*,4*R*)-1-Benzyl-4-hydroxypyrrolidin-2-carbonsäureisopropylester **147**

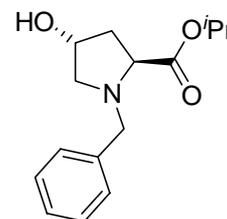
[I-BUK-142]



**27**



**164**



**147**

**146 + 164**

Dichlormethan

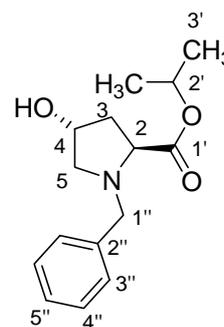
$\text{Et}_3\text{N}$

**147**

In einem 100 ml Zweihalskolben wurden unter Argon 7.00 g (33.5 mmol, 1.00 eq) des Hydrochlorids **146** in 50 ml abs. Dichlormethan suspendiert, anschließend wurden 9.90 ml (77.1 mmol, 2.30 eq) Triethylamin zugetropft und 5 min gerührt. Darauf wurden 5.20 ml (43.6 mmol, 1.30 eq) Benzylbromid **164** zugetropft und die Mischung über Nacht refluxiert. Zu der abgekühlten Lösung wurden 30 ml 1 N NaOH-Lösung gegeben, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase zwei Mal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wurden 9.50 g eines orangenen Öls erhalten, welches mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Essigester/*n*-Hexan 2:1) aufgereinigt wurde. Es wurden 7.20 g (27.3 mmol, 82 %) des Produkts **147** in Form eines schwachgelben Öls isoliert.

**147**  $C_{15}H_{21}NO_3$ , 263.33 g/mol

**Ausbeute** 7.20 g (82 %) (Lit: 72 %)<sup>[120]</sup>



**147**

**$^1H$ -NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.21 (m, 6H an C-3'), 1.99-2.07 (m, 1H an C-3), 2.16-2.25 (m, 1H an C-3), 2.40-2.45 (m, 1H an C-5), 3.24-3.29 (m, 1H an C-5), 3.50-3.63 (m, 1H an C-2), 3.91 (d,  $J_{H-1''-H-1''} = 12.9$  Hz, 2H an C-1''), 4.37-4.43 (m, 1H an C-4), 4.99 (m, 1H an C-2'), 7.21-7.24 (m, 5H an C-3''-C-5'')

*Das OH-Proton konnte nicht detektiert werden.*

**$^{13}C$ -NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 21.8 (q, C-3'), 39.4 (t, C-3), 57.8 (t, C-5), 61.0 (t, C-1''), 63.7 (d, C-2), 68.0 (d, C-4), 70.2 (d, C-2'), 127.1, 128.2, 129.0 (alle d, C3''-C-5''), 138.2 (s, C-2''), 173.0 (s, C-1')

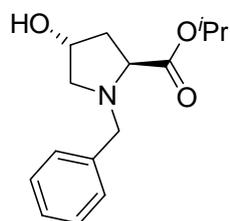
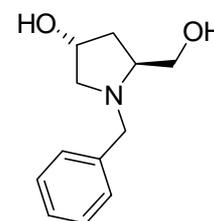
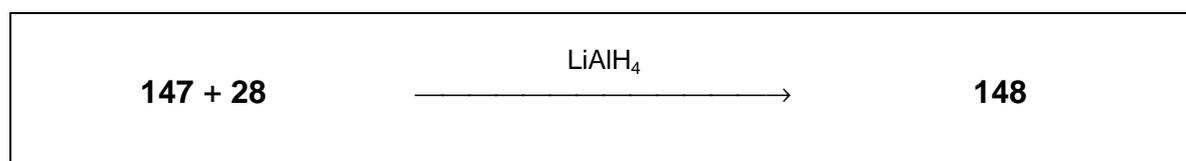
*Übereinstimmung mit Literaturdaten.*<sup>[120]</sup>

**FT-IR** (ATR)  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 3059 (m), 3026 (m), 2892 (m), 1730 (s), 1498 (s), 1451 (s), 1337 (m), 1229 (m), 1119 (w), 1057 (m), 1026 (s), 912 (s), 755 (s), 698 (m)

**DC**  $R_f = 0.38$  (Kieselgel, Essigester/*n*-Hexan 2:1)

8.7.5 Darstellung von (3*S*,5*R*)-1-Benzyl-5-hydroxymethyl-pyrrolidin-3-ol **148**

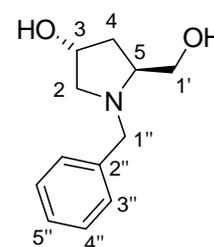
[V-BUK-410]

**147****148**

In einem 50 ml Dreihalskolben wurden 649 mg (17.1 mmol, 3.00 eq) Lithiumaluminiumhydrid in 10 ml abs. THF vorgelegt. Die Lösung wurde im Eisbad gekühlt und anschließend 1.50 g (5.70 mmol, 1.00 eq) des Esters **147** zugetropft. Nach 15 min wurde die Kühlung entfernt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde mit 10 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung vorsichtig gequench und über Celite filtriert. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Es wurden 1.04 g (5.02 mmol, 88 %) des Produktes **148** als klares Öl erhalten

**148**C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>, 207.27 g/mol**Ausbeute**

1.04 g (88 %)

**148**

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.80-1.89 (m, 1H an C-4), 2.09-2.18 (m, 1H an C-2), 2.32-2.84 (br. S., 2 OH), 2.38 (dd,  $J_{\text{H}2\text{-H}3} = 5.3$  Hz,  $J_{\text{H}2\text{-H}3} = 10.2$  Hz, 1H an C-2), 3.04-3.11 (m, 1H an C-5), 3.24 (dd,  $J_{\text{H}2\text{-H}3} = 7.0$  Hz,  $J_{\text{H}2\text{-H}3} = 10.2$  Hz, 1H an C-3), 3.42 (d,  $J_{\text{H}1'\text{-H}5} = 1.8$  Hz,  $J_{\text{H}1'\text{-H}1'} = 11.1$  Hz, 1H an C-1'), 3.48 (d,  $J_{\text{H}1''\text{-H}1''} = 13.1$  Hz, 1H an C-1''), 3.67 (dd,  $J_{\text{H}1'\text{-H}5} = 3.4$  Hz,  $J_{\text{H}1'\text{-H}1'} = 11.1$  Hz, 1H an C-1'), 3.99 (d,  $J_{\text{H}1'\text{-H}1'} = 13.1$  Hz, 1H an C-1''), 4.28-4.36 (m, 1H an C-3), 7.24-7.36 (m, 5H an C-3''-C-5'')

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 37.5 (t, C-4), 58.6 (t, C-1''), 61.0 (t, C-2), 62.1 (t, C-1'), 63.3 (d, C-5), 70.1 (d, C-3), 127.2, 128.4, 128.7 (alle d, C-3''-C-5''), 138.9 (s, C-2'')

*Übereinstimmung mit Literaturdaten.<sup>[184]</sup>*

**GC-MS**

$\tau_R = 12.0$  min

m/z (%): 207 [ $\text{M}^+$ ] (1), 176 (90), 91 (100)

Säule: HP-5

Methode: 100 °C (5 min), 20 °C/min  $\rightarrow$  280 °C (10 min)

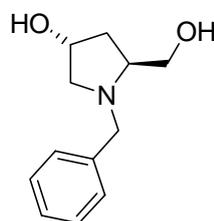
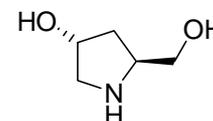
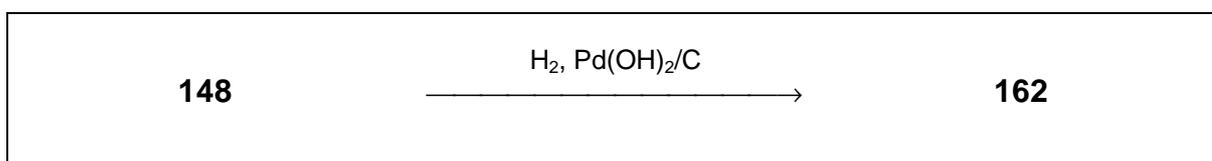
Inlet 250 °C

**ESI-MS** m/z (%): 208 [ $\text{M}+\text{H}]^+$  (100), 116 (30)

**FT-IR** (ATR)  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3331 (s), 2924 (s), 1701 (m), 1638 (m), 1601 (m), 1494 (s), 1451 (s), 1373 (s), 1210 (m), 1092 (s), 1027 (s), 917 (m), 742 (s), 697 (s)

8.7.6 Darstellung von (3*S*,5*R*)-5-Hydroxymethyl-pyrrolidin-3-ol **162**

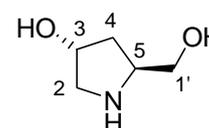
[V-BUK-412]

**148****162**

In einem 50 ml Dreihalskolben wurden 1.00 g (4.82 mmol, 1.00 eq) des geschützten Diols **148** in 20 ml Ethanol mit 200 g Pd(OH)<sub>2</sub> auf Aktivkohle versetzt und unter einer Wasserstoffatmosphäre über Nacht hydriert. Das Gemisch wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es verblieben 480 mg (4.10 mmol, 85 %) des Produktes **162** als farbloses Öl.

**162** C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>, 117.15 g/mol

**Ausbeute** 480 mg (85 %)

**162**

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): δ = 1.68-1.71 (m, 1H an C-4), 1.81-1.88 (m, 1H an C-4), 2.76-2.81 (m, 1H an C-5), 3.05-3.10 (m, 1H an C-2), 3.37-3.46 (m, 1H an C-2), 3.50-3.55 (m, 2H an C-1), 4.34-4.39 (m, 1H an C-3)

*Das OH- und NH-Proton konnten nicht detektiert werden.*

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): δ = 38.8 (t, C-4), 55.0 (t, C-2), 59.8 (d, C-5), 65.3 (t, C-1'), 73.1 (d, C-3)

**GC-MS**

$\tau_R = 7.0$  min

m/z (%): 117 [ $M^+$ ] (1), 86 (100), 68 (45), 55 (30)

Säule: HP-5

Methode: 100 °C (5 min), 20 °C/min  $\rightarrow$  280 °C (3 min)

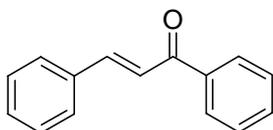
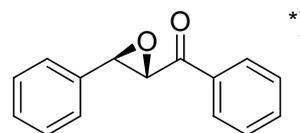
Inlet 250 °C

**FT-IR**

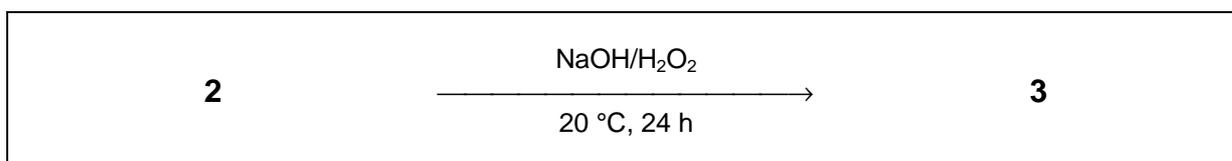
(ATR)  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3268 (s), 2921 (s), 1633 (m), 1538 (m),  
1416 (s), 1216 (m), 1036 (s), 638 (s)

## 8.8 Allgemeine Katalysevorschriften

### 8.8.1 Allgemeine Vorschrift zur Epoxidierung von *trans*-Chalkon **2**

**2**

\*) die absolute Konfiguration wurde willkürlich gewählt

**3**

In einem 10 ml Reagenzglas mit Schliffstopfen wurden 40.0 mg (190  $\mu\text{mol}$ , 8.30 eq) *trans*-Chalkon **2** in 1.60 ml Dichlormethan vorgelegt. Zu dieser Lösung wurden 120 mg des trägergebundenen Peptids (~23.0  $\mu\text{mol}$  Peptid, 1.00 eq) gegeben und 2 ml einer basischen Wasserstoffperoxid-Lösung (1.14 ml 35 %ige  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Lösung entsprechend 11.7 mmol und 860  $\mu\text{l}$  24 %ige Natronlauge) zugefügt. Die Ansätze wurden im Wasserbad auf 20  $^{\circ}\text{C}$  temperiert und 24 h bei 1200 rpm unter Lichtausschluss gerührt.

Nach 24 h wurden 20  $\mu\text{l}$  Probe aus der organischen Phase entnommen, das Lösungsmittel im Argonstrom abgedampft und der Rückstand mit 1.00 ml einer *n*-Hexan/Isopropanol-Mischung (8:2) aufgenommen. Die so erhaltenen Proben wurden sofort mittels HPLC analysiert. Der Umsatz wurde durch Vergleich der Peakflächen von Edukt und Produkt mit denen der beiden externen Standards *trans*-Chalkon **1** und racemischem Chalkon-Epoxid *rac*-**3** (Konzentration je 1.92 mmol/l) ermittelt.

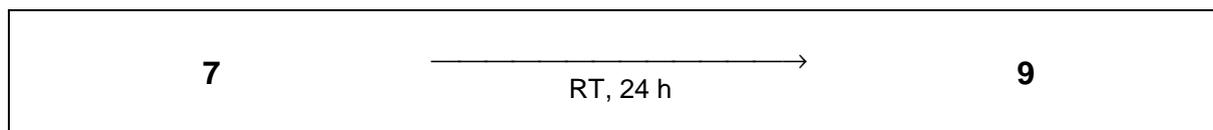
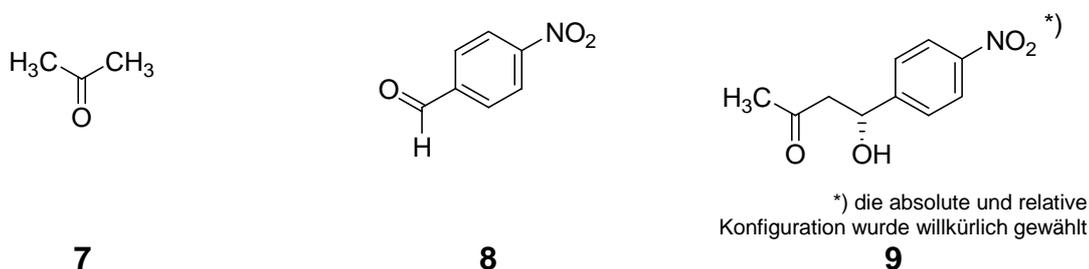
Bedingungen für die HPLC-Analytik:

Säule:	Merck <sup>®</sup> (S,S)-Whelk01
Laufmittel:	<i>n</i> -Hexan/Isopropanol (8:2)
Fluss:	0.75 ml/min
Detektionswellenlänge:	249 nm
Ofentemperatur:	25 $^{\circ}\text{C}$

Injektionsvolumen: 10.0  $\mu$ l

Retentionszeiten  $\tau_R$  [min]:  
 7.3                      **2**  
 11.3                     **3**  
 12.5                     *ent-3*

### 8.8.2 Allgemeine Vorschrift zur Addition von Aceton **7** an 4-Nitrobenzaldehyd **8**



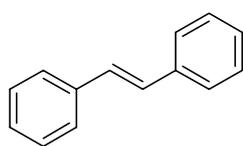
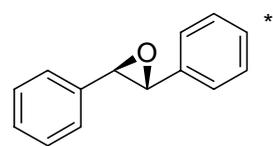
In einem 10 ml Reagenzglas mit Schliffstopfen wurden 75.6 mg (500  $\mu$ mol, 1.00 eq) 4-Nitrobenzaldehyd **8** und 150  $\mu$ mol (30 Mol%) Katalysator vorgelegt und 1 ml (6.80 mmol, 27.0 eq) Aceton **7** sowie 4 ml Lösungsmittel zugefügt. Die Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 100  $\mu$ l Probe entnommen, mit 1 ml Dichlormethan verdünnt und mittels HPLC Umsatz und Enantiomerenüberschuss bestimmt. Der Umsatz wurde durch Vergleich der Peakflächen von Edukt und Produkt mit denen der beiden externen Standards 4-Nitrobenzaldehyd **8** und racemischem Aldoladdukt *rac-9* (Konzentration je 8.25 mmol/l) ermittelt

Bedingungen für die HPLC-Analytik:

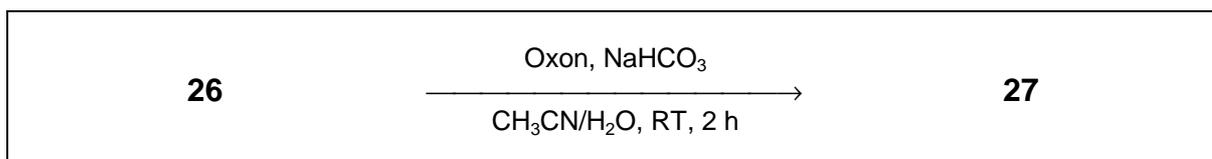
Säule: *Daicel Chiralcel OJ*  
 Laufmittel: *n*-Hexan/Isopropanol (9:1)  
 Fluss: 1 ml/min

Detektionswellenlänge:	240-261 nm
Ofentemperatur:	20 °C
Injektionsvolumen:	10.0 µl
Retentionszeiten $\tau_R$ [min]:	19.73 <b>8</b>
	31.52 ( <i>R</i> )- <b>9</b>
	36.99 ( <i>S</i> )- <b>9</b>

### 8.8.3 Allgemeine Vorschrift zur Epoxidierung von *trans*-Stilben **26**

**26**

\*) die absolute Konfiguration wurde willkürlich gewählt

**27**

In einem 10 ml Rundkolben wurden 72.1 mg (400 µmol, 1.00 eq) *trans*-Stilben **26** und 40.0 µmol (10 Mol%) Katalysator vorgelegt und mit 1 ml Acetonitril und 100 µl Wasser versetzt. Anschließend wurden 492 mg (800 µmol, 2.00 eq) Oxon und 168 mg (2.00 mmol, 5.00 eq) Natriumhydrogencarbonat zugefügt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 2 h wurden dem Reaktionsgemisch 50 µl Probe entnommen, mit Dichlormethan verdünnt, über Natriumsulfat getrocknet und anschließend mittels HPLC Umsatz und Enantiomerenüberschuss bestimmt. Der Umsatz wurde durch Vergleich der Peakflächen von Edukt und Produkt mit denen der beiden externen Standards *trans*-Stilben **26** und racemischem Epoxid *rac*-**27** (Konzentration je 18 mmol/l) ermittelt

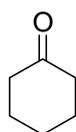
Bedingungen für die HPLC-Analytik:

Säule:	<i>Daicel</i> Chiralcel OJ
Laufmittel:	<i>n</i> -Hexan/Isopropanol (9:1)

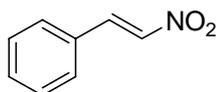
Fluss: 1 ml/min  
Detektionswellenlänge: 240-261 nm  
Ofentemperatur: 25 °C  
Injektionsvolumen: 5.0 µl

Retentionszeiten  $\tau_R$  [min]: 7.63 (S,S)-**27**  
9.33 (R,R)-**27**  
12.27 **26**

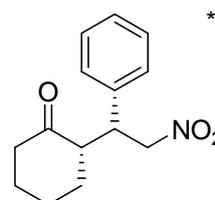
### 8.8.4 Allgemeine Vorschrift zur Addition von Cyclohexanon **10** an *trans*-Nitrostyrol **11**



**10**



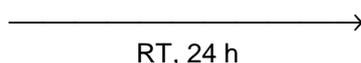
**11**



\*) Die absolute und relative Konfiguration wurden willkürlich gewählt

**12**

**10 + 11**



**12**

In einem 10 ml Reagenzglas mit Schliffstopfen wurden 74.6 mg (500 µmol, 1.00 eq) *trans*-Nitrostyrol **11** und 100 µmol (20 Mol%) Katalysator vorgelegt und 1.00 ml (10.8 mmol, 21.5 eq) Cyclohexanon **10** sowie 4 ml DMSO zugefügt. Die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 100 µl Probe entnommen, mit 1 ml Dichlormethan verdünnt und mittels HPLC Umsatz und Enantiomerenüberschuss bestimmt. Der Umsatz wird durch Vergleich der Peakflächen von Edukt und Produkt mit denen der beiden externen Standards *trans*-Nitrostyrol **1** und racemischem Addukt *rac*-**12** (Konzentrationen je 8 mmol/l) ermittelt.

Bedingungen für die HPLC-Analytik:

Säule: *Daice/ Chiralpak AD*  
Laufmittel: *n*-Hexan/Isopropanol (95:5)  
Fluss: 1.0 ml/min  
Detektionswellenlänge: 280 nm  
Ofentemperatur: 25 °C  
Injektionsvolumen: 10.0 µl

Retentionszeiten  $\tau_R$  [min]: 11.0 **11**  
20.2 **(S,R)-12**  
25.1 **(R,S)-12**

## 9 Anhang

### 9.1 Literatur

- [1] B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 285-307; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259-281.
- [2] R. Noyori, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2108-2123; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008-2022.
- [3] A. Schmid, J. S. Dordick, B. Hauer, M. Wubbolts, B. Whitholt, *Nature* **2001**, *409*, 258-268.
- [4] M. T. Reetz, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6595-6602.
- [5] A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [6] P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3840-3864; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726-3748; P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5248-5286; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138-5175.
- [7] T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Science* **2003**, *299*, 1691-1693.
- [8] G. Lelais, D. W. C. MacMillan, *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 79-87.
- [9] B. List, *Tetrahedron* **2002**, *587*, 5572-5590.
- [10] T. Ooi, K. Maruoka, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 526-533.
- [11] K. Kacprzak, J. Gawroński, *Synthesis* **2001**, *7*, 961-988.
- [12] Y. Takemoto, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4299-4306.
- [13] G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 542-547.
- [14] Y. Shi, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 488-496.
- [15] S. J. Miller, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 601-610.
- [16] J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719-724.
- [17] J. C. Ruble, J. Twedell, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *119*, 1492-1493.
- [18] A. Berkessel, F. Cleemann, S. Mukherjee, T. N. Müller, J. Lex, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 817-821; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 807-811.
- [19] A. Berkessel, S. Mukherjee, F. Cleemann, T. N. Müller, J. Lex, *Chem. Commun.* **2005**, 1898-1900.
- [20] T. Ooi, M. Kameda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6519-6520.
- [21] T. Ooi, M. Kameda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5139-5151.
- [22] Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615-1621.
- [23] U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 492-493; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496-497.
- [24] B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396.
- [25] K. S. Sakthivel, W. Notz, T. Bui, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260-5267.
- [26] A. Córdova, W. Zou, I. Ibrahim, E. Reyes, M. Engqvist, W.-W. Liao, *Chem. Commun.* **2005**, 3586-3588.
- [27] Z. Jiang, Z. Liang, X. Wu, Y. Lu, *Chem. Commun.* **2006**, 2801-2803.
- [28] A. Córdova, W. Zou, P. Dziedzic, I. Ibrahim, E. Reyes, Y. Xu, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5383-5397.
- [29] B. List, *Chem. Commun.* **2006**, 819-824.

- [30] A. Córdova, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *372*, 102-112.
- [31] W. Notz, F. Tanaka, C.F. Barbas III, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *372*, 580-591.
- [32] B. List, P. Pojarliev, H. J. Martin, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2423-2425.
- [33] D. Enders, S. Seki, *Synlett* **2002**, 26-28.
- [34] S. Bahmanyar, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11273-11283.
- [35] L. Hoang, S. Bahmanyar, K. N. Houk, B. List *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16-17.
- [36] J.-L. Reymond, Y. Chen, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6970-6979.
- [37] S. Bahmanyar, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12911-12912.
- [38] F. R. Clemente, K. N. Houk, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5890-5892; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5766-5768.
- [39] K. N. Rankin, J. W. Gaud, R. J. Boyd, *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 5155-5159.
- [40] G. Guillena, D. J. Ramón, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1465-1492.
- [41] B. List, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 548-557.
- [42] Y. Huang, A. M. Walji, C. H. Larsen, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15051-15053.
- [43] J. W. Yang, M. T. Hechavarria Fonseca, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15036-15037.
- [44] M. Marigo, T. Schulte, J. Franzen, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15710-15711.
- [45] R. M. Wilson, W. S. Jen, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11616-11617.
- [46] D. Enders, C. Grondal, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1235-1238; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1210-1212.
- [47] D. Enders, C. Grondal, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 329-337.
- [48] E. Buncel, I.-H. Um, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7801-7825.
- [49] I. Fleming, *Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen*, VCH, Weinheim, **1990**.
- [50] J. O. Edwards, R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 16-24.
- [51] S. Hoz, *J. Org. Chem.* **1982**, *62*, 3545-3547.
- [52] R. F. Hudson, D. P. Hansell, S. Wolfe, D. Mitchell, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1406-1407.
- [53] M. M. Heaton, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2004-2008.
- [54] J. F. Austin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1172-1173.
- [55] J. L. Cavill, J. E. Peters, N. C. O. Tomkinson, *Chem. Commun.* **2003**, 728-729.
- [56] J. L. Cavill, R. L. Elliot, G. Evans, I. L. Jones, J. A. Platts, A. M. Ruda, N. C. O. Tomkinson, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 410-421.
- [57] G. J. S. Evans, K. White, J. A. Platts, N. C. O. Tomkinson, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2616-2627.
- [58] M. Lemay, W. W. Ogilvie, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4141-4144.
- [59] M. Lemay, W. W. Ogilvie, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4663-4666.
- [60] Y. K. Chen, M. Yoshida, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9328-9329.
- [61] S. Juliá, J. Masana, J. C. Vega, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 968-969; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 929-931.
- [62] S. Colonna, J. Masana, A. Alvarez, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 1635-1641.

- [63] S. Baars, K. H. Drauz, H.-P. Krimmer, S. M. Roberts, J. Sander, J. Skidmore, G. Zanardi, *Org. Proc. Res. Dev.* **2003**, *7*, 509-513.
- [64] A. Gerlach, T. Geller, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1247-1249.
- [65] M. J. Porter, J. Skidmore, *Chem Commun.* **2000**, 1215-1225.
- [66] T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974-5976.
- [67] Y. Tu, Z.-X. Wang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9806-9807.
- [68] M. E. Lasterra-Sánchez, U. Felfer, P. Mayon, S. M. Roberts, S. R. Thornton, C. J. Todd, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1995**, 343-348.
- [69] P. A. Bentley, S. Bergeron, M. W. Cappi, D. E. Hibbs, M. B. Hursthouse, T. C. Nugent, R. Pulido, S. M. Roberts, L. E. Wu, *J. Chem. Soc. Chem Commun.* **1997**, 739-740.
- [70] J. V. Allen, K. H. Drauz, R. F. Flood, S. M. Roberts, J. Skidmore, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5417-5420.
- [71] J.-M. Pedrosa, M. R. Pitts, S. M. Roberts, S. Saminathan, J. Whittall, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5073-5075.
- [72] T. Geller, A. Gerlach, C. M. Krüger, H.-C. Militzer, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5065-5067.
- [73] T. Geller, C. M. Krüger, H.-C. Militzer, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5069-5071.
- [74] A. Dhanda, K. H. Drauz, T. Geller, S. M. Roberts, *Chirality* **2000**, *12*, 313-317.
- [75] H. Yi, G. Zou, Q. Li, Q. Chen, J. Tang, M.-Y. He, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5665-5668.
- [76] A. Berkessel, N. Gasch, K. Glaubitz, C. Koch, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3839-3842.
- [77] S. Itsuno, M. Sakakura, K. Ito, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6047-6049.
- [78] R. W. Flood, T. P. Geller, S. A. Petty, S. M. Roberts, J. Skidmore, M. Volk, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 683-686.
- [79] S. B. Tsogoeva, J. Wöltinger, C. Jost, D. Reichert, A. Kühnle, H.-P. Krimmer, K. Drauz, *Synlett* **2002**, 707-710.
- [80] E. Weitz, A. Scheffer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, 2327-2344.
- [81] W. Adam, P. B. Rao, H.-G. Degen, A. Levai, T. Patonay, C. R. Saha-Möller, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 259-264.
- [82] W. Adam, P. B. Rao, H.-G. Degen, A. Levai, C. R. Saha-Möller, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5654-5655.
- [83] P. A. Bentley, R. W. Flood, S. M. Roberts, J. Skidmore, C. B. Smith, J. A. Smith, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **2001**, 1616-1617.
- [84] P. A. Bentley, W. Kroutil, J. A. Littlechild, S. M. Roberts, *Chirality* **1997**, *9*, 198-202.
- [85] P. A. Bentley, M. W. Cappi, R. W. Flood, S. M. Roberts, J. A. Smith, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9297-9300.
- [86] R. Takagi, T. Manabe, A. Shiraki, A. Yoneshige, Y. Hiraga, S. Kojima, K. Ohkata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 2115-2121.
- [87] D. Kelly, A. Meek, S. M. Roberts, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **2004**, 2021-2022.
- [88] D. R. Kelly, S. M. Roberts, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **2004**, 2018-2020.
- [89] G. Carrea, S. Colonna, D. R. Kelly, A. Lazcano, G. Ottolina, S. M. Roberts, *Trends Biotech.* **2005**, *23*, 507-513.
- [90] S. P. Mathew, S. Gunathilagan, S. M. Roberts, D. G. Blackmond, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4847-4850.

- [91] G. Carrea, S. Colonna, A. Meek, G. Ottolina, S. M. Roberts, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2945-2949.
- [92] G. Carrea, S. Colonna, A. Meek, G. Ottolina, S. M. Roberts, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **2004**, 1412-1413.
- [93] D. R. Kelly, E. Caroff, R. W. Flood, W. Heal, S. M. Roberts, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **2004**, 2016-2017.
- [94] R. Warras, J.-M. Wieruszkeski, C. Boutillon, G. Lippens, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1789-1795.
- [95] C. Dhalluin, C. Bouillon, A. Tartar, G. Lippens, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10494-10500.
- [96] C. Lauret, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2359-2383.
- [97] M. W. Cappi, W.-P. Chen, R. W. Flood, Y.-W. Liao, S. M. Roberts, J. Skidmore, J. A. Smith, N. M. Williamson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1998**, 1159-1160.
- [98] B. M. Adger, J. V. Barkley, S. Bergeron, M. W. Cappi, B. E. Flowerdew, M. P. Jackson, R. McCague, T. C. Dugent, S. M. Roberts, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1997**, 3501-3507.
- [99] P. C. Bulman Page, B. R. Buckley, A. J. Blacker, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1543-1546.
- [100] M.-K. Wong, L.-M. Ho, Y.-S. Zheng, C.-Y. Ho, D. Yang, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2587-2590.
- [101] M. F. A. Adamo, V. K. Aggarwal, M. A. Sage, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8317-8318.
- [102] V. K. Aggarwal, C. Lopin, F. Sandrinelli, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7596-7601.
- [103] V. C. Aggarwal, G. Y. Fang, *Chem. Commun.* **2005**, 3448-3450.
- [104] C.-Y. Ho, Y.-C. Chen, M.-K. Wong, D. Yang, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 898-906.
- [105] J. D. Watson, E. J. Milner-White, *J. Mol. Biol.* **2002**, *315*, 171-182; J. D. Watson, E. J. Milner-White, *J. Mol. Biol.* **2002**, *315*, 183-191; E. J. Milner-White, J. W. M. Nissink, F. H. Allen, W. J. Duddy, *Acta Cryst. D* **2004**, *60*, 1935-1942.
- [106] C. Toniolo, M. Crisma, C. Peggion, *Biopolymers (Peptide Science)* **2002**, *60*, 396-419.
- [107] M. Rainaldi, N. Lancelot, K. Elbayed, J. Raya, M. Piotto, J.-P. Briand, B. Kaptein, Q. B. Broxterman, A. Berkessel, F. Formaggio, C. Toniolo, A. Bianco, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1835-1837.
- [108] M. M. Mish, F. M. Guerra, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8379-8380.
- [109] T. Ritter, L. Kværnø, M. Werder, H. Hauser, E. M. Carreira, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *39*, 3514-3523.
- [110] M. J. Södergren, P. G. Andersson, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *42*, 7577-7580.
- [111] M. J. Södergren, P. G. Andersson, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10760-10761.
- [112] B. List, L. Hoang, H. J. Martin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5839-5842.
- [113] G. A. Patani, E. J. LaVoie, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3147-3176.
- [114] F. G. Bordwell, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *21*, 456-613.
- [115] <http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/>

- [116] C. Alemán, *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 6717-6723.
- [117] B. Galabov, S. Ilieva, B. Hadjieva, E. Dinchova, *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 5854-5861.
- [118] D. Gryko, R. Lipiński, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1948-1952.
- [119] G. Manickam, G. Sundararajan, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2271-2278.
- [120] K.-I. Tanaka, H. Sawanishi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1641-1656.
- [121] A. Madder, N. Farcy, N. G. C. Hosten, H. De Muynck, P. J. De Clercq, J. Barry, A. P. Davis, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2787-2791.
- [122] M. Rainaldi, Dissertation, *Universität Padua*, **2003**.
- [123] G. A. Whitlock, E. M. Carreira, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7916-7917.
- [124] W. Oppolzer, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1969-2004.
- [125] C. Thom, P. Kocienski, *Synthesis* **1992**, *6*, 582-586.
- [126] S. A. Modin, P. G. Andersson, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6736-6738.
- [127] V. I. Tararov, R. Kadyrov, Z. Kadyrova, N. Dubrovina, A. Börner, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 25 - 28.
- [128] C. T. Brain, A. Hallett, S. Y. Ko, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3808-3809.
- [129] A. I. Nyberg, A. Usano, P. M. Pihko, *Synlett* **2004**, 1891-1896.
- [130] D. Seebach, M. Boes, R. Naef, W. B. Schweizer, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5390-5398.
- [131] D. R. Kelly, S. M. Roberts, *Biopolymers (Peptide Science)* **2006**, *84*, 74-89.
- [132] A. J. Kirby, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 770-790; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 706-724.
- [133] M. Crisma, F. Formaggio, A. Moretto, C. Toniolo, *Biopolymers (Peptide Science)* **2006**, *84*, 3-12.
- [134] G. Licini, M. Bonchio, Q. B. Broxterman, B. Kaptein, A. Moretto, C. Toniolo, P. Scrimin, *Biopolymers (Peptide Science)* **2006**, *84*, 97-104.
- [135] W. Sucrow, D. Rau, A. Fehlauer, J. Pickard, *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 1719-1730.
- [136] F. P. J. T. Rutjes, N. M. Teerhuis, H. Hiemstra, W. N. Speckamp, *Tetrahedron* **1992**, *49*, 8605-8628.
- [137] A. Alexakis, N. Lensen, J.-P. Tranchier, P. Mangeney, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4563-4564.
- [138] M. Di, K. S. Rein, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4703-4705.
- [139] H. Aebi, B. Dewald, H. Suter, *Helv. Chim. Acta* **1965**, *48*, 656-674.
- [140] P. K. Lim, B. S. Fagg, *J. Phys. Chem.* **1984**, *88*, 1136-1140.
- [141] R. Poirier, F. Benington, *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 1157-1162.
- [142] T. Nemoto, E. Lazoura, T. Nomoto, *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 346-350.
- [143] T. S. Calderwood, C. L. Johlman, J. L. Roberts Jr., C. L. Wilkins, D. T. Sawyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4683-4687.
- [144] G. Ionita, V. Sahini, G. Semenescu, P. Ionita, *Acta. Chim. Slov.* **2000**, *47*, 111-119.
- [145] A. J. A. Cobb, D. M. Shaw, D. A. Longbottom, J. B. Gold, S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 94-96.
- [146] N. Dahlin, A. Bøgevig, H. Adolfsson, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1101-1105.
- [147] J. R. P. Gomes, P. Gomes, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2705-2712.
- [148] T. Kano, J. Takai, O. Tokuda, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3115-3117; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3055-3057.

- [149] F. Orsini, F. Pelizzoni, M. Forte, R. Destro, P. Gariboldi, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 519-541.
- [150] P. M. Pihko, K. M. Laurikainen, A. Usano, A. I. Nyberg, J. A. Kaavi, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 317-328.
- [151] Z. Tang, F. Jiang, X. Cui, L.-Z. Gong, A.-Q. Mi, Y.-Z. Jiang, Y.-D. Wu, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5755-5760.
- [152] H. Torii, M. Nakadai, K. Ishihara, S. Saito, H. Yamamoto, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2017-2020; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1983-1986.
- [153] G. W. Kenner, J. R. McDermott, R. C. Sheppard *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 636-637.
- [154] I. W. James, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4855-4946.
- [155] F. Cozzi, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1367-1390.
- [156] M. Benaglia, A. Puglisi, F. Cozzi, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3401-3429.
- [157] A. M. S. El-Sharief, A. K. T. Mekky, A. A. Yousef, *Indian J. Chem. Sect. B* **1982**, *21*, 245-247.
- [158] O. E. Jensen, S.-O. Lawesson, R. Bardi, R.-M. Piazzesi, C. Toniolo, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5595-5606.
- [159] M. Jesberger, T. P. Davis, L. Barner, *Synthesis* **2003**, 1929-1958.
- [160] M. P. Cava, M. I. Levinson, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5061-5087.
- [161] F. G. Bordwell, D. Algrim, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2507-2508.
- [162] K. H. Nam, C.-H. Oh, J. K. Cho, H. J. Kim, K.-L. Lee, J.-H. Cho, *Arch. Pharm. Med. Chem.* **1996**, *329*, 443-446; T. Poloński, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 611-616; W. O. Moss, A. C. Jones, R. Wisedale, M. F. Mahon, K. C. Molloy, R. H. Bradbury, N. J. Hales, T. Gallagher, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 2615-2623.
- [163] Z. Tang, F. Jiang, L.-T. Yu, X. Cui, L.-Z. Gong, A.-Q. Mi, Y.-Z. Jiang, Y.-D. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5262-5263.
- [164] S. Bahmanyar, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11273-11283.
- [165] C. E. Cannizzaro, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7163-7169.
- [166] P. H.-Y. Cheong, K. N. Houk, J. S. Warrier, S. Hanessian, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1111-1115.
- [167] S. Saito, H. Yamamoto, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 570-579.
- [168] P. H.-Y. Cheong, K. N. Houk, *Synlett* **2005**, 1533-1537.
- [169] M. Nakadai, S. Saito, H. Yamamoto, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8167-8177.
- [170] A. Berkessel, R. Riedl, *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 215-219.
- [171] A. Vasella, R. Voeffray, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 97-98; A. Vasella, R. Voeffray, J. Pless, R. Huguenin, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1241-1252.
- [172] M. S. Sibi, J. Lu, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4915-4918.
- [173] W. L. F. Armarego, D. D. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, Butterworth Heinemann, Oxford, **1996**.
- [174] A. Madder, N. Farcy, N. G. C. Hosten, H. De Muyenck, P. J. De Clercq, J. Barry, A. P. Davis, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2787-2791.
- [175] J.-C. Hannachi, J. Vidal, J.-C. Mulatier, A. Collet, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2367-2373.
- [176] A. Gomtsyan, R. J. Koenig, C.-H. Lee, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3613-3616.
- [177] F. A. Davis, J. C. Towson, M. C. Weismiller, S. Lal, P. J. Carroll, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8477-8482.

- [178] C. Thom, P. Kocienski, *Synthesis* **1992**, 6, 582-586.
- [179] S. Nozaki, I. Muramatsu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, 61, 2647-2648.
- [180] M. Marian, *Pol. J. Chem.* **1986**; 60, 95-105.
- [181] M. Suzuki, Y. Kimura, S. Terashima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 3559-3572.
- [182] L. Dubois, J.-C. Fiaud, H. B. Kagan, *Tetrahedron* **1995**, 51, 3803-3812.
- [183] E. F.J. de Vries, J. Brussee, C. G. Kruse, A. Van der Gen, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 377-386.
- [184] C. Heindl, H. Hübner, P. Gmeiner, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 3153-3172.

## 9.2 Abkürzungen

Für SI-Einheiten wurden die allgemein gültigen Abkürzungen verwendet.

Abb.	Abbildung
Ar	Aryl
ATR	Abgeschwächte Totalreflexion
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
d	Tag(e)
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	<i>N,N</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DKR	dynamische kinetische Racematspaltung
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
Fmoc	9-Fluorenylmethyl
EA	Elementaranalyse
ESI	Elektrospray-Ionisation
ee	enantiomeric excess; Enantiomerenüberschuss
<i>ent</i>	enantio-
eq	Äquivalent(e)
Et	Ethyl
GC	Gaschromatographie
GC-MS	Gaschromatographie gekoppelt mit Massenspektrometrie
ges.	gesättigt
h	Stunde(n)
HATU	<i>O</i> -(7-Aza-1-benzotriazolyl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorophosphat
HPLC	Hochleistungsflüssigchromatographie
HR-MS	Hochauflösende Massenspektrometrie
Hz	Hertz
<i>i</i> Bu	<i>iso</i> -Butyl

<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -Propyl
IR	Infrarotspektroskopie
M	molar
Me	Methyl
min	Minuten
m/z	Masse pro Ladung
NMR	Kernresonanzspektroskopie
PG	Schutzgruppe
Ph	Phenyl
PyBOP	(Benzotriazol-1-yloxy)tris(pyrrolidino)phosphonium- hexafluorophosphat
quant.	quantitativ
R	organischer Rest
<i>rac</i>	racemo-
R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
<sup>t</sup> Bu	<i>tert</i> -Butyl
Smp	Schmelzpunkt
Tab.	Tabelle
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
τ <sub>R</sub>	Retentionszeit
Z	Benzyloxycarbonyl-

### 9.3 Zusammenfassung im Sinne der Promotionsordnung der Universität zu Köln

#### Kurzzusammenfassung

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wurden neue Erkenntnisse zum Mechanismus der *Juliá-Colonna*-Reaktion gewonnen. Die Aktivität der Peptidkatalysatoren konnte durch Einbau von C<sup>α</sup>-methylierten Aminosäuren stark erhöht werden, während die Verwendung neuartiger Bindungsmotive auf Tripeptid-Basis zu Katalysatoren von geringer Aktivität und mäßiger Enantioselektivität führte. Weiterhin konnte die Abwesenheit eines nichtlinearen Effektes bei Verwendung festphasengebundener Peptide nachgewiesen werden.

Im zweiten Teil wurde die Grundstruktur von Prolin variiert und die resultierenden Katalysatoren in organokatalytischen Aldol- und *Michael*-Reaktionen eingesetzt. Alle Modifikationen an der Ringstruktur führten zu Katalysatoren von verringerter Aktivität und Selektivität. Durch den Austausch der Carbonsäurefunktion durch verschiedene Acylsulfonamid-Einheiten konnten in der Aldol-Reaktion bei vollständigem Umsatz Enantioselektivitäten von bis zu 98 % ee erzielt werden. Kinetische und spektroskopische Untersuchungen gaben Hinweise auf die Ursache der beobachteten Reaktivitätsunterschiede.

Zusätzlich wurden zwei chirale Aminodiole synthetisiert und zusammen mit allen zuvor synthetisierten Katalysatoren in der Amin-katalysierten Epoxidierung von Alkenen eingesetzt. Dabei konnte nur bei Einsatz eines C<sub>2</sub>-symmetrischen Aminodiols hohe Aktivität, jedoch keine Enantioselektivität beobachtet werden.

#### Abstract

In the first part of this work, new insights into the mechanism of the *Juliá-Colonna*-reaction were obtained. The activity of the peptide catalysts could be increased by incorporating C<sup>α</sup>-methylated amino acids, whereas the use of novel peptide-trimer motifs lead to catalysts with decreased activity and enantioselectivity. Furthermore, the absence of a nonlinear effect was shown for solid-phase bound peptides.

In the second part, the basic structure of proline was modified and the resulting catalysts were tested in organocatalytic Aldol- and *Michael* reactions. Every variation of the ring structure lead to a decrease in catalytic efficiency and enantioselectivity.

When the carboxylic acid functionality was exchanged with different acylsulfonamide moieties, excellent yields and enantioselectivities of up to 98 % ee were achieved in the aldol reaction. The differences observed in catalytic activity could be explained by means of kinetic and spectroscopic investigations.

Additionally, two chiral aminodiols were synthesized and screened with all catalysts above mentioned in the amine-catalyzed epoxidation of alkenes. Only with a C<sub>2</sub>-symmetric aminodiol, high activity, but low enantioselectivity was observed.

## 9.4 Erklärung

„Ich versichere, dass ich die von mir vorgelegte Dissertation selbständig angefertigt, die benutzten Quellen und Hilfsmittel vollständig angegeben und die Stellen der Arbeit – einschließlich Tabellen, Karten und Abbildungen –, die anderen Werken im Wortlaut oder dem Sinn nach entnommen sind, in jedem Einzelfall als Entlehnung kenntlich gemacht habe, dass diese Dissertation noch keiner anderen Fakultät oder Universität zur Prüfung vorgelegen hat; dass sie noch nicht veröffentlicht worden ist, sowie, dass ich eine solche Veröffentlichung vor Abschluss des Promotionsverfahrens nicht vornehmen werde. Die Bestimmungen dieser Promotionsordnung sind mir bekannt. Die von mir vorgelegte Dissertation ist von Herrn Professor Dr. Albrecht Berkessel betreut worden.“

Köln, 2006

Bisher sind folgende Teilpublikationen veröffentlicht worden:

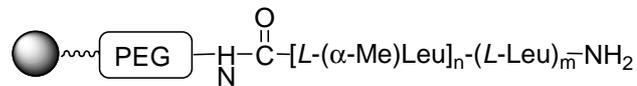
“*Proline-derived N-sulfonylcarboxamides: Readily available, highly enantioselective and versatile catalysts for direct aldol reactions*“, A. Berkessel, B. Koch, J. Lex, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 117, 817 – 821.

“*Asymmetric enone epoxidation by short solid-phase bound peptides: Further evidence for catalyst helicity and catalytic activity of individual peptide strands*“, A. Berkessel, B. Koch, C. Toniolo, M. Rainaldi, Q. B. Broxterman, B. Kaptein, *Biopolymers (Peptide Science)* **2006**, 84, 90-96.

“*Enantioselective aldol reactions catalysed by N-toluenesulfonyl-L-proline amide in ionic liquids*“, M. Mečiarová, Š. Toma, A. Berkessel, B. Koch, *Lett. Org. Chem.* **2006**, 117, 7632-7635.

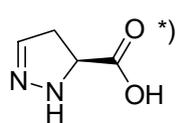
## 9.5 Tafel zentraler Strukturen

### Juliá-Colonna-Epoxidierung

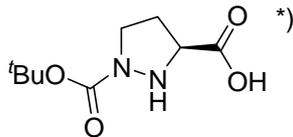


4 a-d

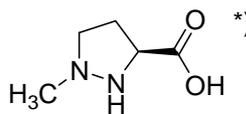
### Aza-Prolin-Derivate



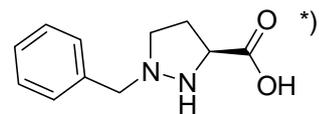
16



17



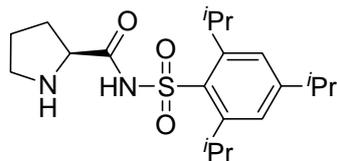
18



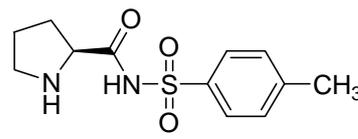
19

\*) racemisches Gemisch

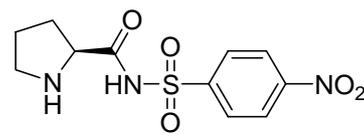
### Acylsulfon(thio)amide



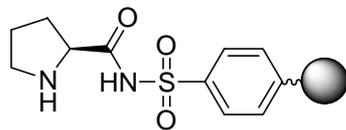
20



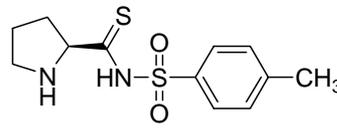
21



22

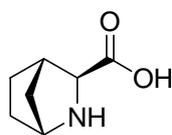


23

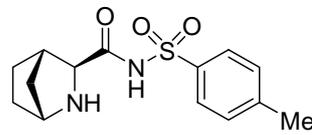


24

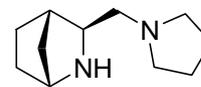
### Verbindungen mit bicyklischem Rückgrat



13

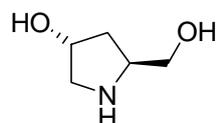


14

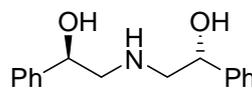


15

### Aminodiole



28



29