

# **Asymmetrische Synthese von Dehydropiperidinonen und polysubstituierten Pyrrolidinen**

Von der Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften  
der RWTH Aachen University zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Naturwissenschaften genehmigte Dissertation

vorgelegt von

Diplom-Chemiker

**Dominik P. Göddertz**

aus Stuttgart Bad-Cannstatt

Berichter: Universitätsprofessor Dr. D. Enders

Universitätsprofessor Dr. M. Albrecht

Tag der mündlichen Prüfung: 29. November 2010

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek online verfügbar.

Die vorliegende Arbeit wurde unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. D. Enders am Institut für Organische Chemie der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen in der Zeit von Dezember 2007 bis September 2010 angefertigt.

Teile dieser Arbeit sind bereits veröffentlicht:

*“Asymmetric Synthesis of Polyfunctionalized Pyrrolidines via a Thiourea Catalyzed Domino Mannich/Aza-Michael Reaction“*

Dieter Enders, Dominik P. Göddertz, Christian Beceño and Gerhard Raabe, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 2863-2868.

Herrn Prof. Dr. D. Enders danke ich herzlich für die interessante Themenstellung, die Bereitstellung optimaler Arbeitsbedingungen und für die überlassenen Freiheiten.

Herrn Prof. Dr. M. Albrecht danke ich für die freundliche Übernahme des Koreferats.

**Meinen Lieben**

## Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Asymmetrische Organokatalyse	1
1.1.1 Wasserstoffbrückenkatalyse	4
1.1.2 Bifunktionelle Thioharnstoffkatalyse	5
1.2 Organokatalytische Mannich-Reaktionen	8
1.3 Achmatowicz-Umlagerung	11
1.3.1 <i>Aza</i> -Achmatowicz-Umlagerung	13
1.4 Eigenschaften und Synthesen von Pyrrolidinen	16
1.4.1 Vorkommen und biologische Aktivität von Pyrrolidinen	16
1.4.2 Synthese von Pyrrolidinen	19
<b>2 Hauptteil</b>	<b>23</b>
2.1 Asymmetrische Synthese von Dehydropiperidinonen	23
2.1.1 Aufgabenstellung	23
2.1.2 Synthese der Ausgangsmaterialien	25
2.1.3 Synthese $\alpha$ -substituierter Furfuryl-Amine mit Brønsted-Säuren	26
2.1.4 Synthese $\alpha$ -substituierter Furfuryl-Amine mit Thioharnstoffen	28
2.1.5 Versuche zur <i>aza</i> -Achmatowicz-Umlagerung	30
2.1.6 Synthese weiterer $\alpha$ -substituierter Furfuryl-Amine	35
2.2 Asymmetrische Synthese von Pyrrolidinen	37
2.2.1 Aufgabenstellung	37

## Inhaltsverzeichnis

---

2.2.2 Erste Versuche zur sequenziellen Pyrrolidin-Synthese	40
2.2.3 Sequenzielle Pyrrolidin-Synthese via Mannich/ <i>aza</i> -Michael-Reaktion	41
2.2.4 Synthese der $\gamma$ -Malonat substituierten $\alpha,\beta$ -ungesättigten Triester	42
2.2.5 Organokatalytische Mannich-Reaktionen mit den Triestern	43
2.2.6 Optimierung der organokatalytischen Mannich-Reaktion	45
2.2.7 Versuche zur basenkatalysierten Zyklisierung	51
2.2.8 Versuche zur säurekatalysierten Zyklisierung	52
2.3. Pyrrolidin-Synthese <i>via</i> Domino Mannich/ <i>aza</i> -Michael-Reaktion	55
2.3.1 Aufgabenstellung	55
2.3.2 Synthese des $\gamma$ -Malonat substituierten $\alpha,\beta$ -ungesättigten Tetraesters	55
2.3.3 Versuche zur Domino Mannich/ <i>aza</i> -Michael-Reaktion	56
2.3.4 Optimierung der Domino Mannich/ <i>aza</i> -Michael-Reaktion	58
2.3.5 Bestimmung der Absolutkonfiguration	64
2.3.6 Derivatisierung der Domino Mannich/ <i>aza</i> -Michael-Produkte	66
2.3.7 Domino Mannich/ <i>aza</i> -Michael-Reaktion zu Piperidinen	69
<b>3 Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>71</b>
3.1 Versuche zur asymmetrischen Synthese von Dehydropiperidinonen	71
3.1.1 Zusammenfassung	71
3.1.2 Ausblick	72
3.2 Versuche zur sequenziellen Synthese von Pyrrolidinen	73
3.2.1 Zusammenfassung	73
3.3 Entwicklung einer Domino Mannich/ <i>aza</i> -Michael-Reaktion	74
3.3.1. Zusammenfassung	74

3.3.2 Ausblick	76
<b>4 Experimenteller Teil</b>	<b>78</b>
4.1 Anmerkungen zur präparativen Arbeit	78
4.2 Anmerkungen zur Analytik	80
4.3 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)	83
4.4 Einzelbeschreibung der Versuche	86
<b>5 Danksagung</b>	<b>166</b>
<b>6 Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>168</b>
<b>7 Literaturverzeichnis</b>	<b>171</b>
<b>8 Curriculum Vitae</b>	<b>177</b>

## 1 Einleitung

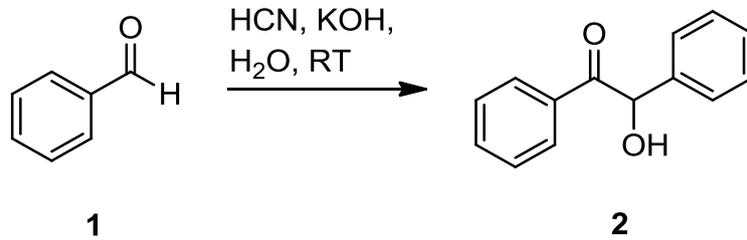
### 1.1 Asymmetrische Organokatalyse

Die asymmetrische Synthese befasst sich mit dem Aufbau dreidimensionaler Moleküle, der durch geeignete Katalysatoren oder Auxiliare stereoselektiv kontrolliert wird. Aufgrund ihrer hohen Aktivität und Selektivität stellt die Enzymkatalyse die effektivste und am besten untersuchte Methode zur katalytischen Synthese chiraler Substanzen dar. Allerdings ist die Synthese von Substanzbibliotheken, wie sie zum Beispiel in der Pharmaindustrie benötigt werden, aufgrund der Substratspezifität der Enzyme nur bedingt möglich. Weitere Nachteile stellen die sehr hohen Kosten und die fast ausschließliche Verwendung von Wasser als Lösungsmittel dar. Daher wurde nach neuartigen Katalysator-Systemen geforscht, die eine ähnliche Effektivität und Selektivität in der Synthese ermöglichen und dabei eine größere Bandbreite an Substraten zulassen.

Die größten Fortschritte wurden zunächst mit Komplexen aus chiralen organischen Liganden und Übergangsmetallen erzielt. Als Meilensteine gelten einerseits die stereoselektiven Hydrierungs- bzw. Oxidationsreaktionen von *Knowles*<sup>1</sup>, *Noyori*<sup>2</sup> und *Sharpless*<sup>3</sup> und andererseits die Olefinmetathesen von *Chauvin*<sup>4</sup>, *Grubbs*<sup>5</sup> und *Schrock*<sup>6</sup>, welche aufgrund ihrer Bedeutsamkeit mit Nobelpreisen bedacht wurden. Der präparative Aufwand der Metallkatalyse ist allerdings nicht unerheblich. So müssen Reaktionen aufgrund der meist hohen Wasser- und Oxidationsempfindlichkeit der Übergangsmetalle unter absoluten Bedingungen durchgeführt werden. Ein weiterer Nachteil liegt in der Toxizität der Metallverbindungen, welcher zum Beispiel den Einsatz in der pharmazeutischen Industrie beeinträchtigt.

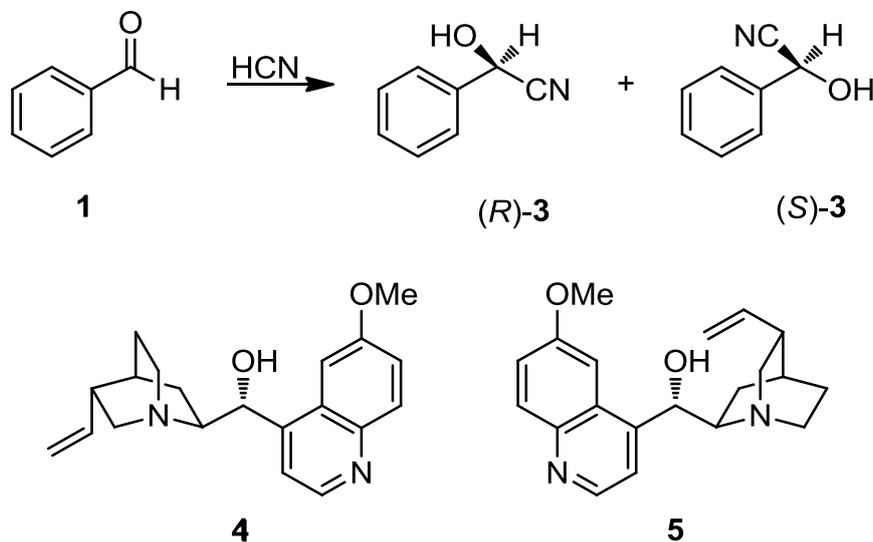
Als Alternative zur Enzym- und Metallkatalyse entwickelte sich in den letzten Jahren die Organokatalyse zum dritten Standbein der asymmetrischen Katalyse.<sup>7</sup> Hierbei werden kleine Katalysatoren verwendet, die hauptsächlich aus den Elementen Kohlenstoff, Wasserstoff, Sauerstoff, Stickstoff, Phosphor und Schwefel zusammengesetzt sind und ohne Zusatz von Metallen verschiedenste Reaktionen katalysieren können.

Die erste erfolgreich durchgeführte organokatalytische Synthese wurde von *F. Wöhler* und *J. v. Liebig* im frühen 19. Jahrhundert beschrieben.<sup>8</sup> Ihnen gelang die cyanidkatalysierte Synthese von Benzoin (**2**) (Abbildung 1).



**Abbildung 1:** Benzoinreaktion von *Wöhler* und *Liebig*.

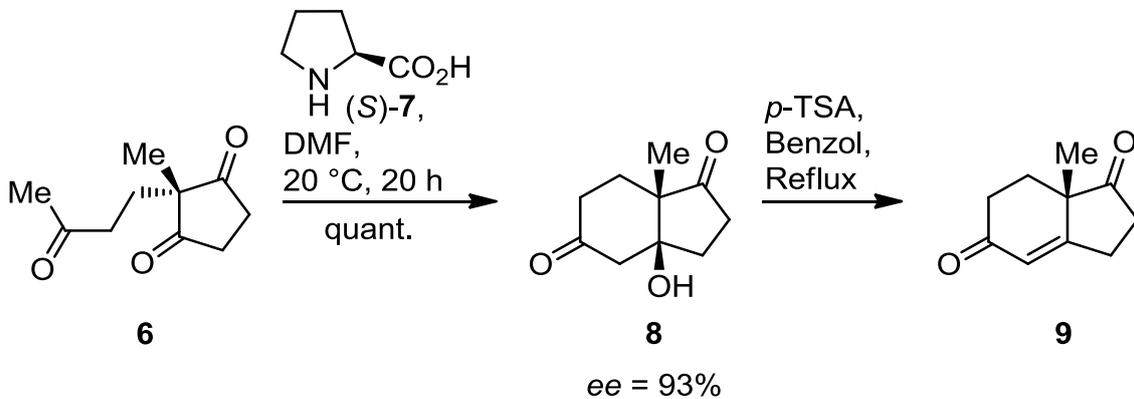
Die Alkaloid-katalysierte Cyanhydrinreaktion mit Benzaldehyd (**1**) zu Mandelsäurenitrilen **3** wurde im Jahre 1912 von *Bredig* und *Fiske* publiziert und stellt die erste asymmetrische organokatalytische Reaktion dar (Abbildung 2).<sup>9</sup> Durch Zusatz von Chinin (**4**) oder Chinidin (**5**) konnte ein Enantiomerenüberschuss von ca. 10% erreicht werden.



**Abbildung 2:** Erste asymmetrische organokatalytische Reaktion von *Bredig* und *Fiske*.

Der Durchbruch im Bereich der enantioselektiven organokatalytischen Synthese gelang zeitgleich *Hajos* und *Parrish* bei *Hoffmann-LaRoche* sowie *Eder*, *Sauer* und *Wiechert* bei *Schering*.<sup>10,11</sup> Diese konnten exzellente Enantioselektivitäten in einer

Prolin-katalysierten Robinson-Annelierung beobachten (Abbildung 3). Die so erhaltenen Wieland-Miescher-Ketone **9** bilden einen wichtigen Baustein für die industrielle Totalsynthese von Steroiden.



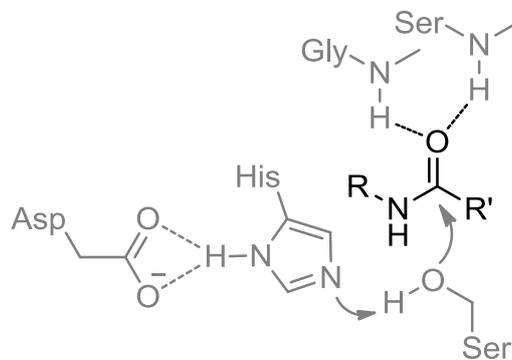
**Abbildung 3:** Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion.

Trotz dieser ersten erfolgreichen Reaktionen wurde erst Anfang dieses Jahrhunderts das Potenzial der Organokatalyse vollständig erkannt. Den Grundstein für die weitere Evolution der Organokatalyse legten die Arbeitsgruppen um *List*, *Barbas*, *MacMillan*, *Jacobsen* und *Jørgensen*.<sup>12</sup>

Entscheidend für die schnelle Weiterentwicklung dieser Art der Katalyse waren die zahlreichen Vorteile gegenüber der Enzym- und Metallkatalyse. Diese bestehen zum einen darin, dass organokatalytische Reaktionen im Wesentlichen ohne Sauerstoffausschluss, in nicht getrockneten Lösungsmitteln und bei Raumtemperatur durchgeführt werden. Zum anderen sind die Katalysatoren dabei günstiger, in der Regel wesentlich stabiler und können zudem aus chiralen Ausgangsmaterialien, wie zum Beispiel aus Aminosäuren und Zuckern, in wenigen Schritten erhalten und modifiziert werden. Dies führt zusätzlich zu einer erleichterten Synthese beider Enantiomere. Nachteilig sind allerdings die meist langen Reaktionszeiten (bis zu einigen Wochen) sowie die Katalysatorbeladungen (bis zu 40%).

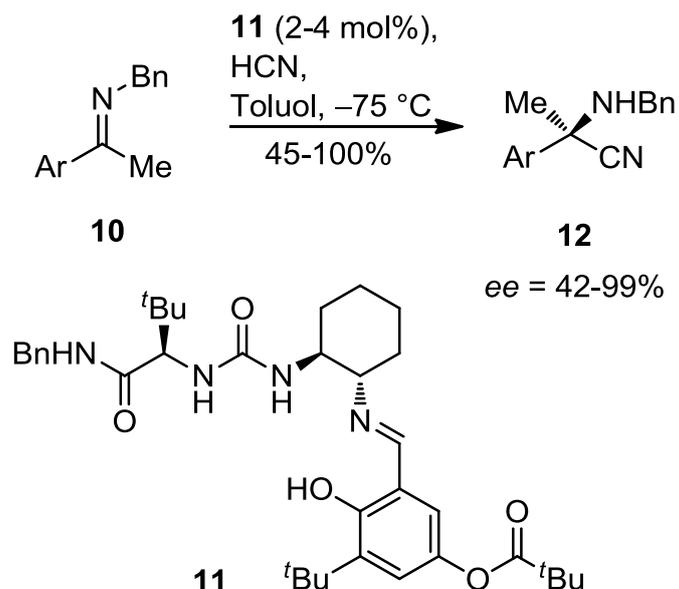
### 1.1.1 Wasserstoffbrückenkatalyse

Die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen spielt in der Natur eine große Rolle. Sie bewirkt zum Beispiel die Anomalie des Wassers oder die hochkomplexe Faltung dreidimensionaler Makromoleküle, wie die der DNA und der Proteine, die allesamt für das Leben dieser Erde essenziell sind. Weiterhin ist die Selektivität und Aktivität vieler enzymatischer Prozesse auf vielfache nicht-kovalente Enzym-Substrat-Wechselwirkungen zurückzuführen. Abbildung 4 zeigt beispielhaft die Hydrolyse eines Amids durch eine Serinprotease, bei der die Aktivierung der Carbonylgruppe durch zwei Wasserstoffbrückenbindungen stattfindet.<sup>13</sup>



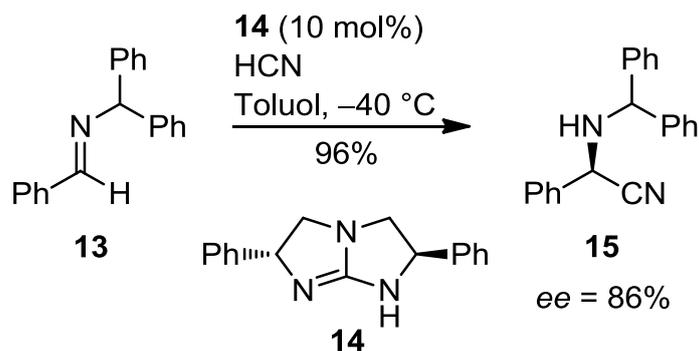
**Abbildung 4:** Substrat-Aktivierung durch Wasserstoffbrückenbindungen in einer Serin-Protease.

Eine zweifache Aktivierung durch Wasserstoffbrückenbindungen bewährte sich auch in der Organokatalyse, da diese stärker und besser gerichtet sind, als eine einzelne Wasserstoffbrückenbindung. *Jacobsen et al.* fanden per Zufall heraus, dass die für Lewis-saure Metallzentren entworfenen Liganden auch ohne Zusatz von Metallen in der Lage waren, in einer Hydrocyanierungsreaktion exzellente Enantioselektivitäten durch Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen zu erzielen (Abbildung 5).<sup>14</sup>



**Abbildung 5:** Enantioselektive Hydrocyanierung mit einem Harnstoff-Schiff-Basen Katalysator **11**.

Neben den Harnstoff- und Thioharnstoff-Katalysatoren, welche im nächsten Abschnitt genauer gezeigt werden, wurden weitere Katalysatorsysteme entwickelt, deren Substrataktivierung über eine doppelte Wasserstoffbrücke erfolgt. *Corey et al.* erreichte beispielsweise mit dem Guanidin-Katalysator **14** in einer Strecker-Reaktion exzellente Ausbeuten und Enantioselektivitäten (Abbildung 6).<sup>15</sup>



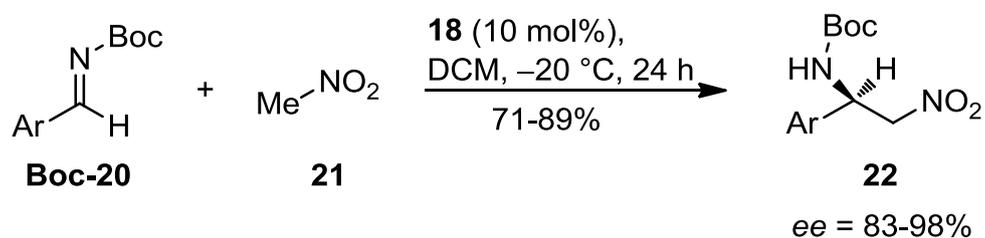
**Abbildung 6:** Beispiel einer asymmetrischen Strecker-Reaktion mit einem Guanidin-Katalysator.

### 1.1.2 Bifunktionelle Thioharnstoffkatalyse

Aufgrund der großen Vielfalt an Organokatalysatoren wurde versucht, diese nach deren Aktivierungsmodi zu kategorisieren. Die gängigste Klassifizierung



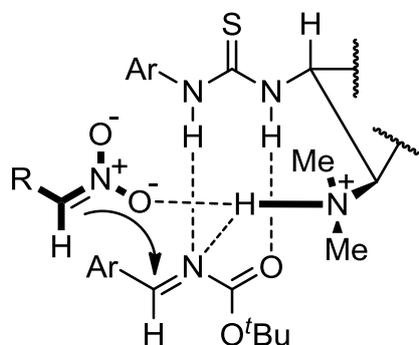
Der gleiche Katalysator **18** zeigte in einer enantioselektiven *aza*-Henry-Reaktion ähnlich exzellente Enantioselektivitäten und Ausbeuten, wie in der zuvor erwähnten Michael-Addition (Abbildung 8).<sup>19</sup>



**Abbildung 8:** Beispiel einer enantioselektiven Thioharnstoff-katalysierten *aza*-Henry-Reaktion.

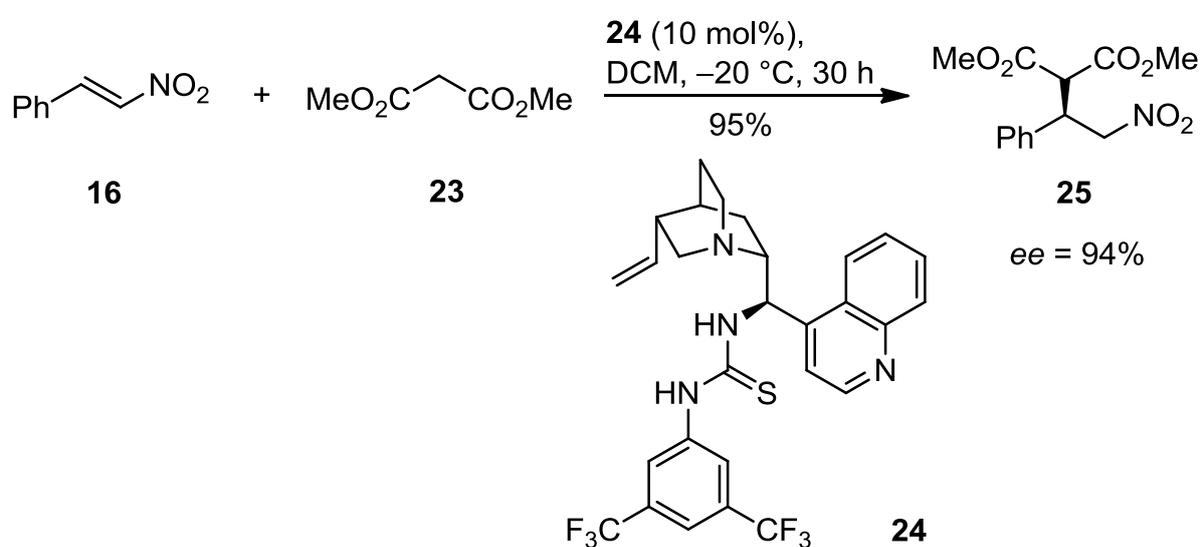
Im Gegensatz zur vorherigen Reaktion reagiert die Nitrokomponente in der *aza*-Henry-Reaktion als Nucleophil, sodass von einem unterschiedlichen Katalysator-Substrat-Komplex ausgegangen werden muss.

Der von *Takemoto et al.* vorgeschlagene Katalysator-Substrat-Komplex für die *aza*-Henry-Reaktion ist in Abbildung 9 gezeigt. Das geschützte Arylaldimin **Boc-20** wird dabei von der Thioharnstoff-Einheit koordiniert, während die Fixierung des Nitromethans über das tertiäre Amin erfolgt. Eine weitere Wasserstoffbrücke zwischen dem protonierten tertiären Amin und dem Carbamat-Stickstoff führt zu einer weiteren Stabilisierung des Katalysator-Substrat-Komplexes. Die Ausbildung von mehreren Wasserstoffbrücken und die damit verbundene Fixierung beider Edukte erklärt die exzellenten Enantioselektivitäten, die mit diesem Katalysator erzielt werden konnten.



**Abbildung 9:** Vorgeschlagener Katalysator-Substrat-Komplex.<sup>19</sup>

Die simultane Aktivierung von Elektrophil und Nucleophil zeigt sich auch bei dem Thioharnstoff-derivatisierten Cinchonin-Katalysator **24**. Im Gegensatz zu Katalysator **18** besteht hier die basische Einheit aus einer Chinuclidin-Gruppe. Die Aktivierung des Elektrophils erfolgt aber ebenso über eine Bis(trifluormethyl)phenyl-Thioharnstoff-Gruppe, welche durch Substitution der freien Hydroxylgruppe des Cinchonins angeknüpft wurde. Mithilfe dieses Katalysators gelang es *Dixon et al.* exzellente Ergebnisse in der Michael-Reaktion zwischen Nitrostyrol (**16**) und Dimethylmalonat (**23**) zu erzielen (Abbildung 10).<sup>20</sup>



**Abbildung 10:** Enantioselektive Michael-Reaktion mittels Cinchonin-Thioharnstoff-Katalysator **24**.

## 1.2 Organokatalytische Mannich-Reaktionen

Die Mannich-Reaktion beschreibt eine Aminomethylierung von CH-aciden Verbindungen mit einem Aldehyd und Ammoniak bzw. einem primären oder sekundären Amin und wurde bereits 1912 von *C. Mannich* publiziert (Abbildung 11).<sup>21</sup> Die Reaktion verläuft dabei über ein Iminium-Intermediat, welches von einem enolisierbaren Substrat nucleophil angegriffen werden kann.

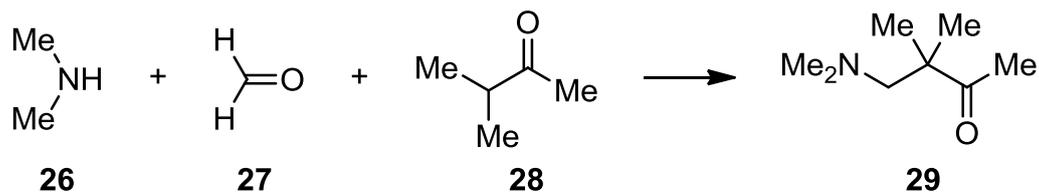


Abbildung 11: Mannich-Reaktion zu einem 1,3-Aminoketon 29.

Mittlerweile wurde eine Vielzahl an Organokatalysatoren in der Mannich-Reaktion eingesetzt und dabei hohe Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse erzielt.<sup>22,23</sup> List *et al.* veröffentlichten eine Prolin-katalysierte enantioselektive Mannich-Reaktion, in der Aceton (30), *p*-Nitrobenzaldehyd (31) und *p*-Anisidin (32) in Dimethylsulfoxid zu dem entsprechenden 1,3-Aminoketon 33 in mäßiger Ausbeute allerdings mit exzellenter Enantioselektivität reagierte (Abbildung 12).<sup>24</sup>

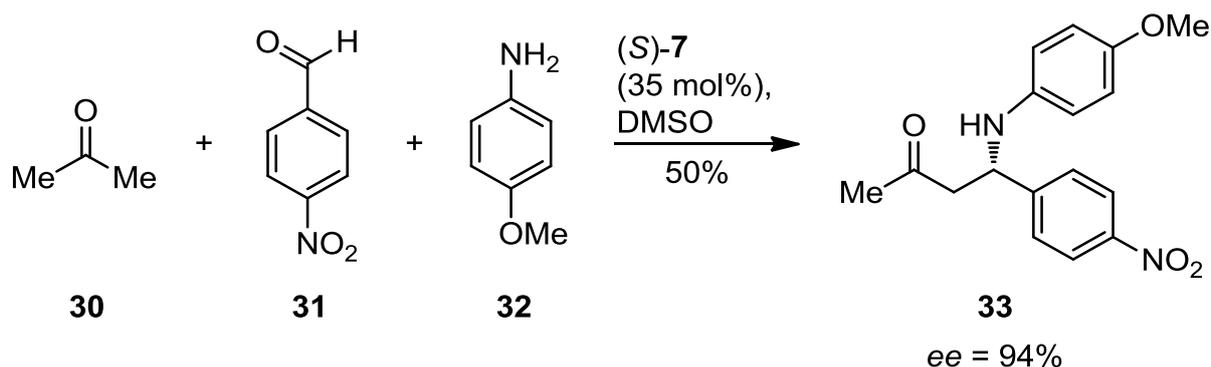
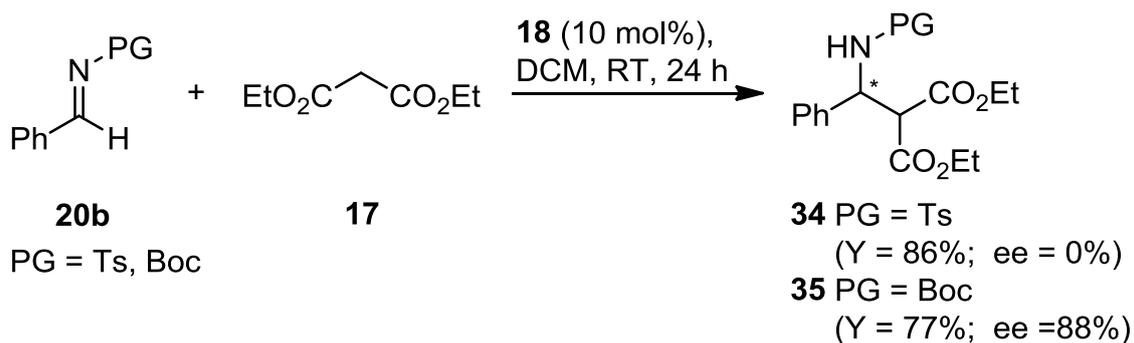


Abbildung 12: Enantioselektive Dreikomponenten-Mannich-Reaktion.

Diese Art der Mannich-Reaktion wird als direkte Mannich-Reaktion bezeichnet, da keine vorgeformten Enolate bzw. Imine eingesetzt werden. Neben vielen weiteren durch Prolin und dessen Derivate katalysierten Mannich-Reaktionen wurden auch andere Organokatalysatoren erfolgreich in der Aminomethylierungs-Reaktion eingesetzt. So können die schon zuvor erwähnten bifunktionalen Thioharnstoffkatalysatoren vorgeformte neutrale Imine mit CH-aktiven Substraten, wie zum Beispiel Malonate oder  $\beta$ -Ketoester, in einer Mannich-Reaktion umsetzen. Da die Reaktivität eines neutralen Imins an die des Iminiumions nicht heranreicht, werden elektronenziehende (Schutz-)Gruppen, wie zum Beispiel Carbamat-schutzgruppen, verwendet.

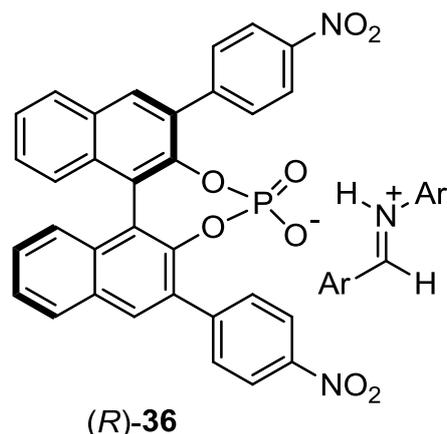
Neben dem Einsatz in Michael-Additions- und *aza*-Henry-Reaktionen zeigte der von *Takemoto et al.* entwickelte Thioharnstoff-Katalysator **18** auch in der Mannich-Reaktion sehr gute Aktivitäten und Selektivitäten (Abbildung 13).<sup>25</sup> Interessanterweise konnte bei Verwendung des Tosyl-geschützten Phenylimins **Ts-20b** das Produkt **34** nur in racemischer Form isoliert werden, wohingegen das *N*-Boc-geschützte Produkt **35** ein Enantiomerenüberschuss von 88% aufwies.



**Abbildung 13:** Beispiel einer enantioselektiven Mannich-Reaktion.

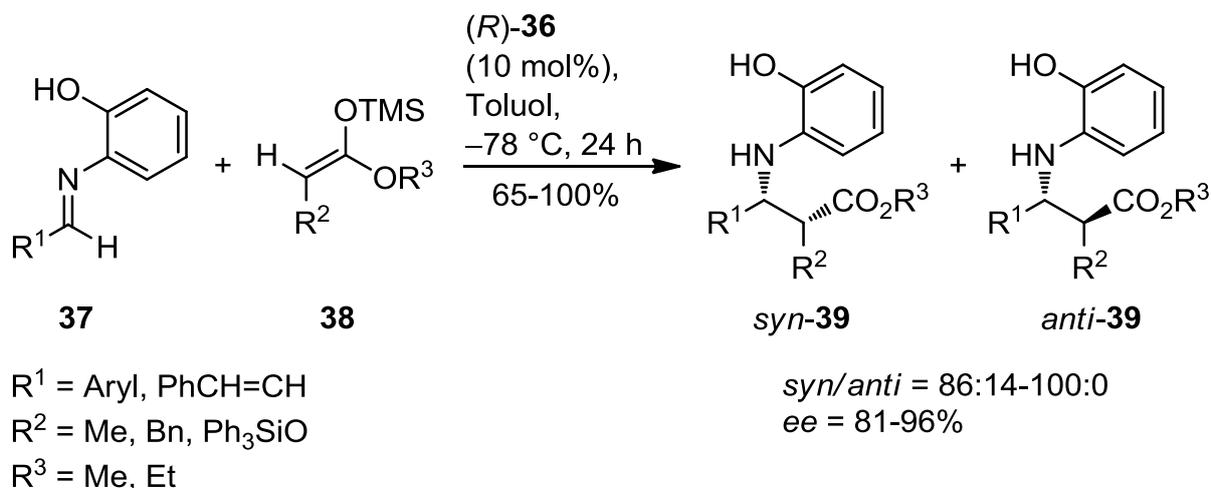
In einer analogen Reaktion konnten *Dixon et al.* das Mannich-Produkt **35** unter Einsatz des Katalysators **24** in 96% Ausbeute und mit einem Enantiomerenüberschuss von 78% isolieren.<sup>26</sup> Allerdings wurden dafür eine Reaktionstemperatur von  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  und eine etwas längere Reaktionsdauer von 72 h benötigt.

Brønsted-Säuren repräsentieren eine weitere Katalysator-Spezies mit der Mannich-Reaktionen katalysiert werden können. Es wird angenommen, dass die Aktivierung mittels Protonierung des Imins durch die chirale Brønsted-Säure erfolgt, welche sich als Gegenion an das gebildete Iminiumion anlagert und so die chirale Information auf das Substrat übertragen kann (Abbildung 14).<sup>27</sup>



**Abbildung 14:** Vorgeschlagenes Ionenpaar aus der Brønsted-Säure (*R*)-**36** und einem Iminiumion.

Durch Einsatz des Katalysators (*R*)-**36** konnten verschiedene Aldimine **37** mit vorgeformten Ketensilylacetalen **38** zu  $\beta$ -Aminoestern **39** umgesetzt werden (Abbildung 15).

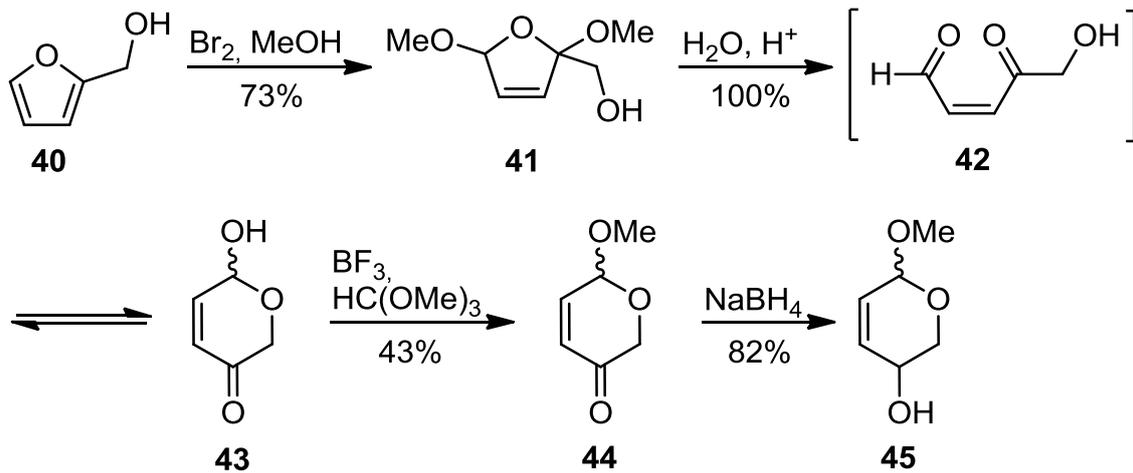


**Abbildung 15:** Brønsted-Säure-katalysierte Mannich-Reaktion.

### 1.3 Achmatowicz-Umlagerung

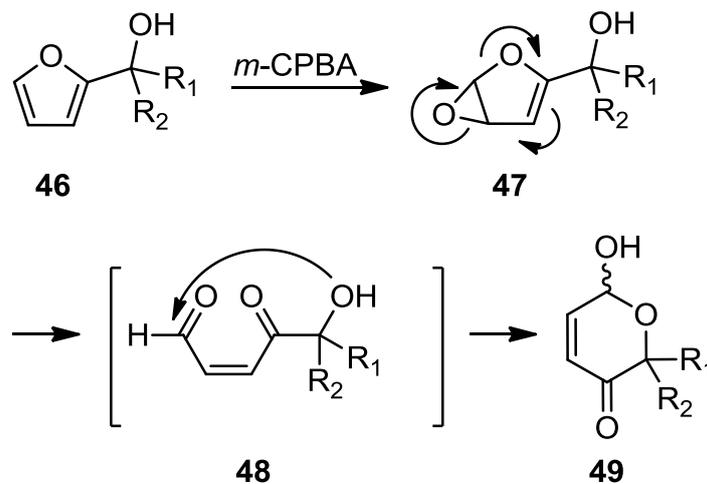
Die Achmatowicz-Umlagerung beschreibt die Umwandlung von Furanen zu Dihydropyranen und wurde nach ihrem Entdecker *O. Achmatowicz* benannt.<sup>28</sup> Er konnte zeigen, dass nach bekannter Umsetzung von Furfurylalkohol (**40**) mit Brom in Methanol zu 2,5-Dimethoxy-2,5-dihydrofuran (**41**)<sup>29</sup>, dieses unter Zusatz verdünnter

Schwefelsäure eine Ringexpansion zu dem Dihydropyran **43** vollzieht (Abbildung 16). Dabei entsteht als Zwischenstufe die 1,4- $\alpha,\beta$ -ungesättigte Dicarbonyl-Verbindung **42**. Eine anschließende O-Methylierung und Reduktion der Carbonylgruppe führten zu einer Substanzklasse, aus der in nur wenigen Schritten zahlreiche Monosaccharide synthetisiert werden können.<sup>30</sup>



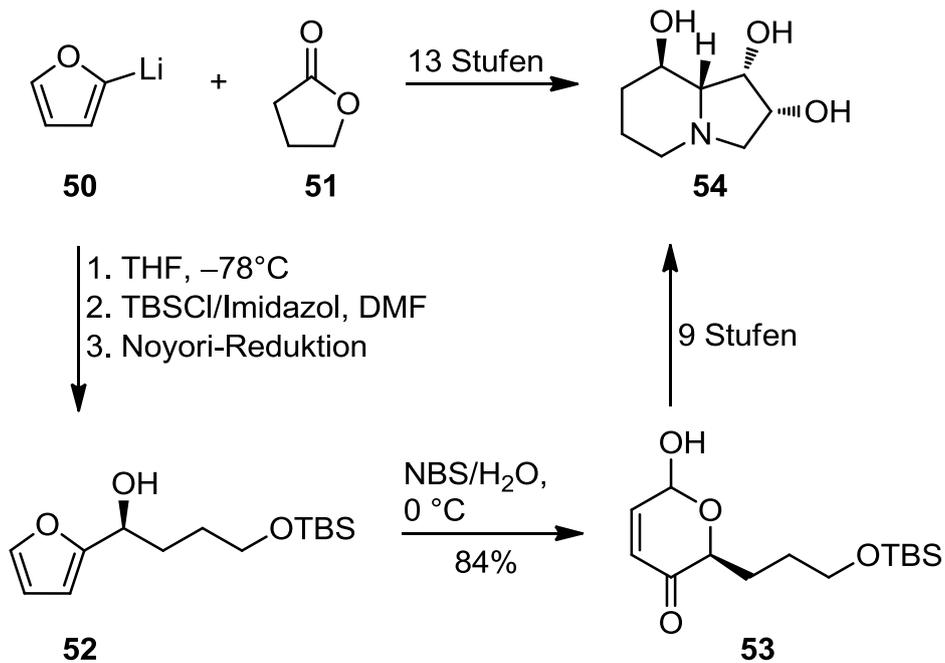
**Abbildung 16:** Achmatowicz-Umlagerung Dihydropyran **43** und weiterführende Derivatisierung.

Bei Verwendung von *meta*-Chlorperbenzoesäure kann die Synthese um einen Schritt verkürzt werden.<sup>31</sup> Hierbei finden die Umlagerung und der nachfolgende Ringschluss ohne weiteren Zusatz von Reagenzien statt (Abbildung 17).



**Abbildung 17:** Vorgeschlagener Mechanismus zur oxidativen Ringexpansion mit *m*-CPBA.

Den synthetischen Nutzen der Achmatowicz-Umlagerung zeigt auch deren Verwendung in der Naturstoffsynthese. *O'Doherty et al.* entwickelten die enantioselektive Synthese des potenten Mannosidase Inhibitors Swainsonin (**54**) unter Verwendung der vorher beschriebenen Umlagerungsreaktion, die in diesem Fall durch *N*-Bromsuccinimid herbeigeführt wird. (Abbildung 18).<sup>32,33</sup>



**Abbildung 18:** Enantioselektive Synthese von Swainsonin (**54**).

Dabei bleibt das zuvor durch eine Noyori-Reduktion eingeführte Stereozentrum nach der Umlagerung erhalten, wodurch der Einsatz der Achmatowicz-Reaktion in stereoselektiven Synthesen grundsätzlich möglich ist.

### 1.3.1 Aza-Achmatowicz-Umlagerung

Die *aza*-Variante der Achmatowicz-Umlagerung erlaubt den Zugang zu einer Vielzahl biologisch aktiver stickstoffhaltiger Heterozyklen, wie zum Beispiel zu *aza*-Zuckern, Piperidin-Alkaloiden und Carbacephemen und wurde erstmals von *Ciufolini et al.* durchgeführt.<sup>34,35</sup>

Durch Einsatz  $\alpha$ -substituierter Furfuryl-Amine können die Dehydropiperidinone nach der oxidativen Ringexpansion enantio- und diastereoselektiv erhalten werden. *O'Doherty et al.* demonstrierten dies beispielsweise anhand der Synthese von Deoxymannojirimycin (**58**).<sup>36</sup> Der Erhalt des  $\alpha$ -substituierten Furfuryl-Amins **56** wurde hierbei ausgehend von Vinylfuran (**55**) über eine asymmetrische Aminohydroxylierung nach *Sharpless* erreicht. Nach einer *aza*-Achmatowicz-Umlagerung konnte der *aza*-Zucker **58** aus dem Umlagerungsprodukt **57** nach weiteren vier Stufen in diastereomerenreiner Form erhalten werden.

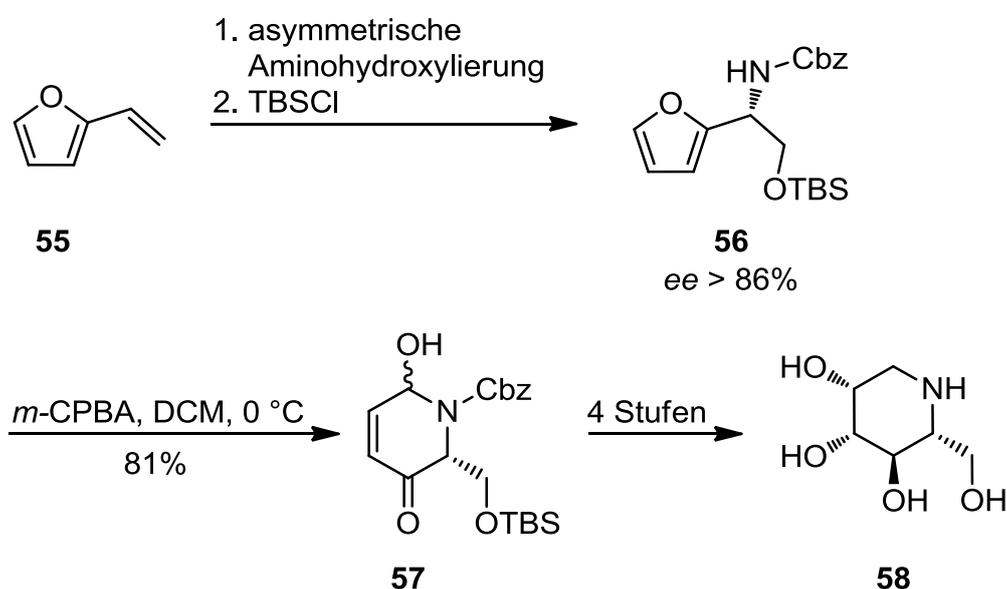


Abbildung 19: Synthese von Deoxymannojirimycin (**58**).

*Wong et al.* nutzten dagegen ein gebundenes chirales Bor-Auxiliar zur Synthese  $\alpha$ -substituierter Furfuryl-Amine.<sup>37</sup> Dieses ermöglichte die diastereoselektive Addition von Grignardverbindungen wie zum Beispiel (Trimethylsilyl)methylmagnesiumchlorid, an das Furyl-Sulfonylimin **59**. Die Substitution des Auxiliars durch einen Aromaten mittels Suzuki-Kupplung und nachfolgende *aza*-Achmatowicz-Reaktion ergaben das Dehydropiperidinon **62** (Abbildung 20).

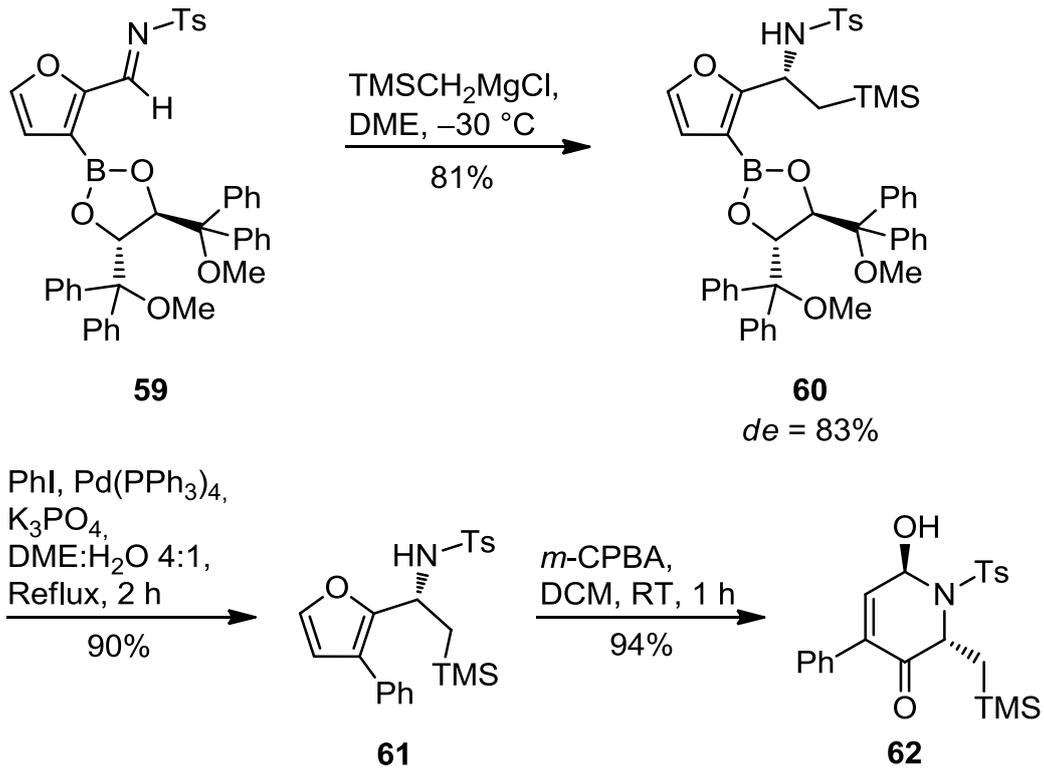


Abbildung 20: Stereoselektive Synthese des Dehydropiperidinons **62**.

Die in Abbildung 21 gezeigte Synthese des Furfuryl-Amins **64** verläuft ebenfalls über die Addition einer Grignard-Verbindung. Im Gegensatz zum vorherigen Beispiel erfolgt hier die Stereoinduktion aber über ein chirales *N*-Sulfinimin **63**.<sup>38</sup>

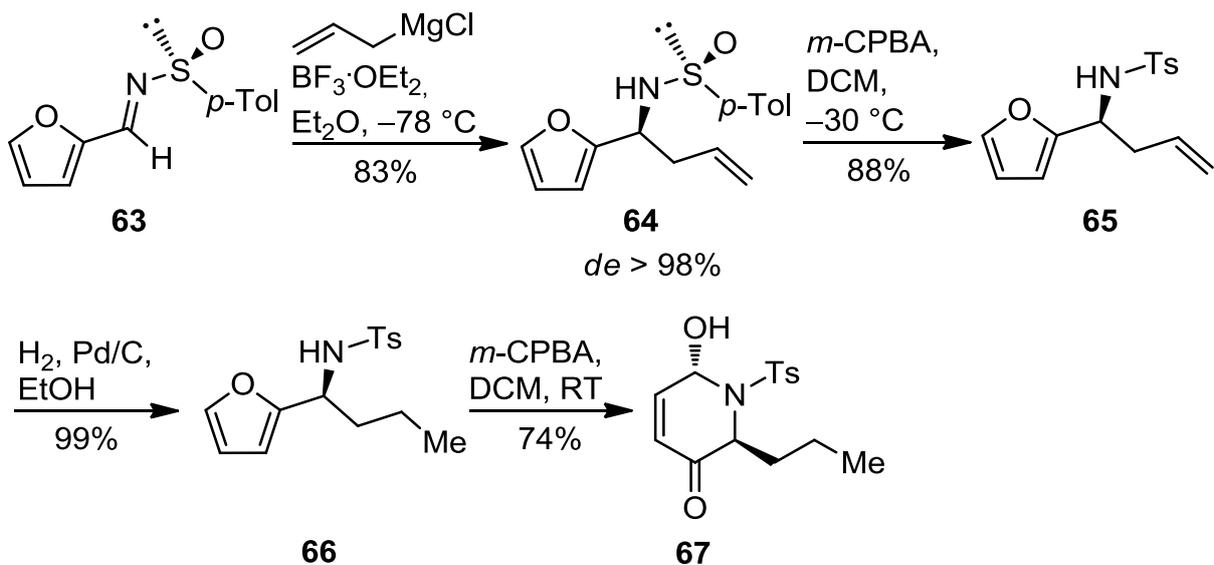


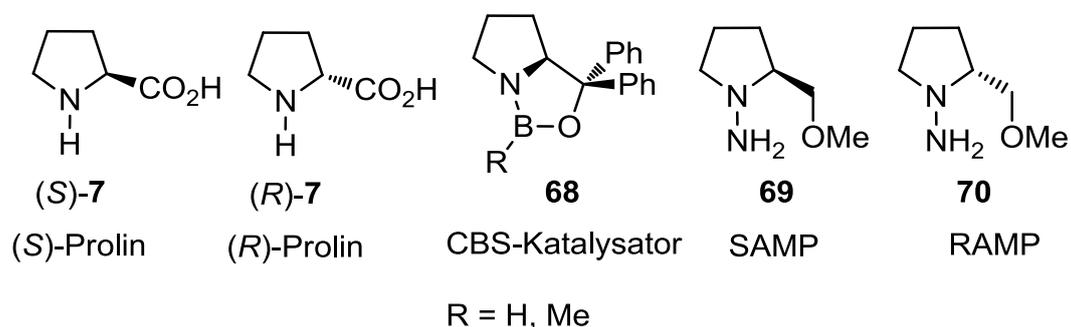
Abbildung 21: Stereoselektive Synthese des Dehydropiperidinons **67**.

Interessanterweise erfolgte bei Oxidation des Sulfinamins **64** zum Sulfonamin **65** keine *aza*-Achmatowicz-Reaktion. Diese resultierte erst unter ähnlichen Bedingungen bei höherer Temperatur (0 °C bis RT).

## 1.4 Eigenschaften und Synthesen von Pyrrolidinen

### 1.4.1 Vorkommen und biologische Aktivität von Pyrrolidinen

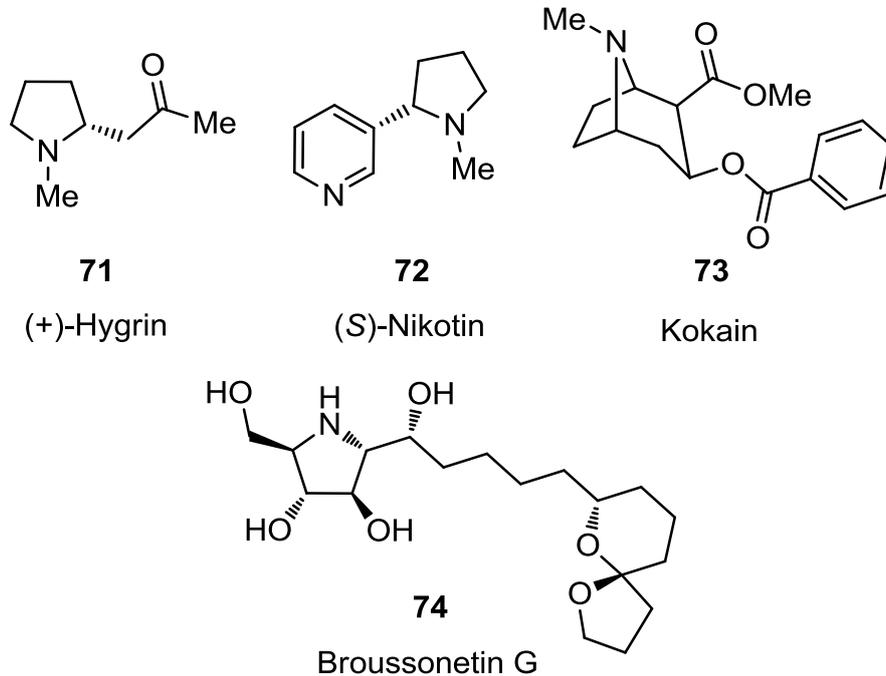
Es existiert eine Vielzahl von Pyrrolidin-Derivaten verbunden mit den unterschiedlichsten Eigenschaften. Das vermutlich bekannteste Derivat stellt die Aminosäure Prolin dar, welches zum Beispiel in der Strukturgebung von Peptiden eine große Rolle spielt. Durch die zyklische Struktur fehlt dieser Aminosäure das Wasserstoffbrücken ausbildende Amidproton, wodurch es die Ausbildung von Sekundärstrukturen wie  $\alpha$ -Helices oder  $\beta$ -Faltblättern stört und aufgrund dessen als „Helixbrecher“ bezeichnet wird.<sup>39</sup> Neben dieser Eigenschaft kann Prolin, wie in Kapitel 1.1 bereits vorgestellt, als Organokatalysator in asymmetrischen Reaktionen eingesetzt werden.<sup>40</sup> Ausgehend von (*S*)- bzw. (*R*)-Prolin konnte des Weiteren der unter anderem für asymmetrische Hydrierungen bekannte Corey-Bakshi-Shibata-Katalysator **68**<sup>41</sup> und die von *Enders et al.* entwickelten chiralen Auxiliare *S*(-)- und *R*(+)-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidin (SAMP **69**/RAMP **70**)<sup>42</sup> synthetisiert werden.



**Abbildung 22:** Prolin (**7**), CBS-Katalysator **68**, SAMP **69** und RAMP **70**.

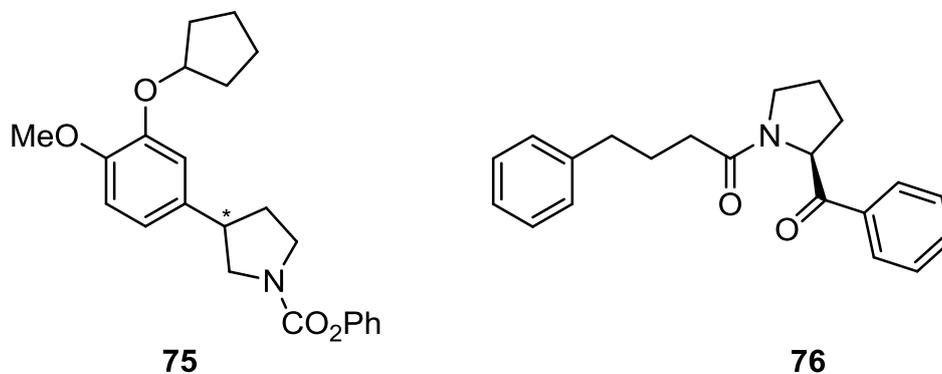
Das Strukturmotiv des fünfgliedrigen *N*-Heterozyklus findet sich auch in zahlreichen

Naturstoffen wieder, wie zum Beispiel in den Alkaloiden Hygrin **71**<sup>43</sup>, Nikotin **72**<sup>44</sup>, Kokain **73**<sup>45</sup> und in Broussonetin G **74**<sup>46</sup> (Abbildung 23).



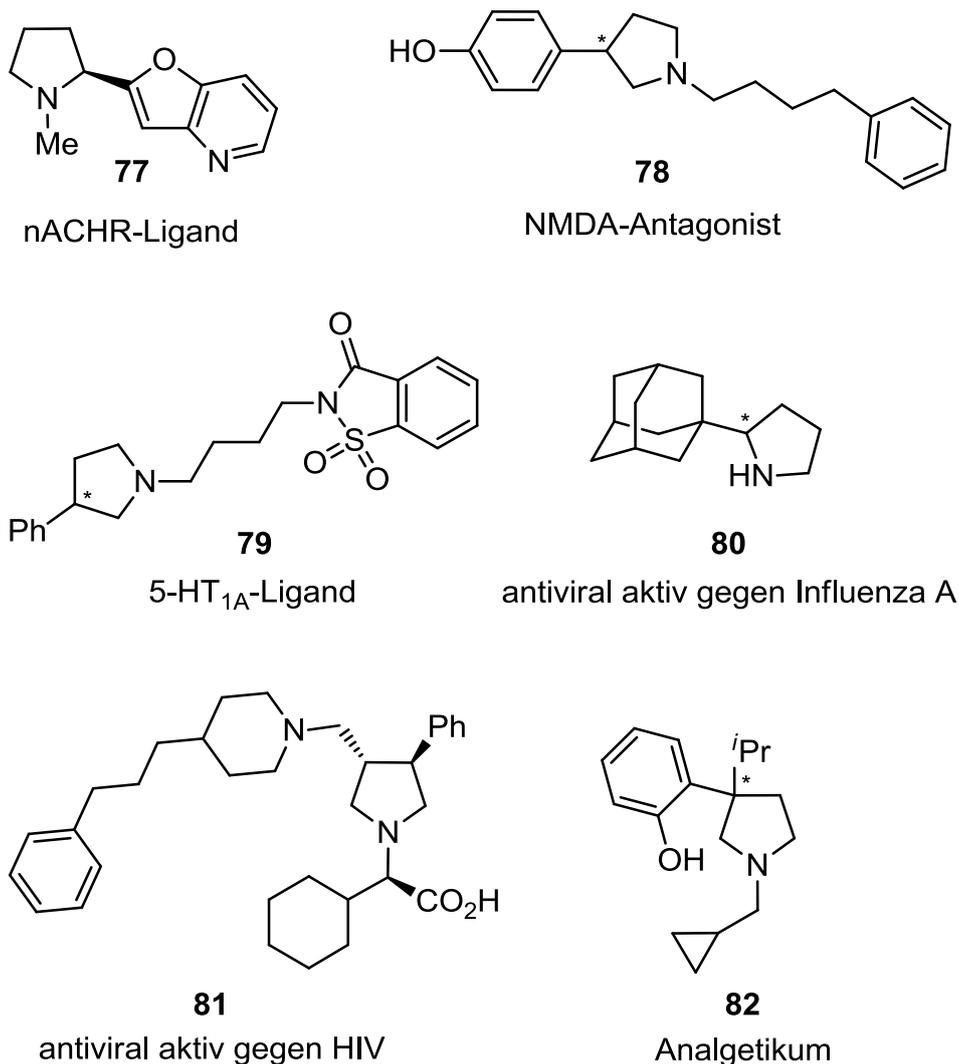
**Abbildung 23:** Pyrrolidin beihaltende Naturstoffe.

Synthetisch hergestellte Pyrrolidin-Derivate sind auch von pharmakologischer Bedeutung und wurden beispielsweise als Inhibitoren für Enzyme eingesetzt. In diesem Zusammenhang zeigte das 1,3-disubstituierte Pyrrolidin **75** inhibierende Wirkung der menschlichen Phosphodiesterase-IV<sup>47</sup> während **76** das Enzym Prolyl-Oligopeptidase in Gehirnzellen von Schweinen hemmt.<sup>48</sup>



**Abbildung 24:** Synthetische Pyrrolidin-Derivate mit Enzym-hemmender Wirkung.

Weitere Derivate wurden erfolgreich an ligandenaktivierten Ionenkanälen wie dem nikotinischen Acetylcholinrezeptor<sup>49</sup> oder dem ionotropen Glutamat-Rezeptor (NMDA-Rezeptor)<sup>50</sup> und an dem G-Protein gekoppelten Serotonin-Rezeptor 5-HT<sub>1A</sub><sup>51</sup> getestet. Antivirale Aktivität konnte gegen das Influenza A Virus<sup>52</sup> und gegen das HI-Virus<sup>53</sup> aufgezeigt werden. Ein weiteres Anwendungsgebiet zeigt Pyrrolidin **82** auf, welches an Mäusen erfolgreich als Schmerzmittel getestet wurde.<sup>54</sup> Eine Auswahl ist in Abbildung 25 gezeigt.



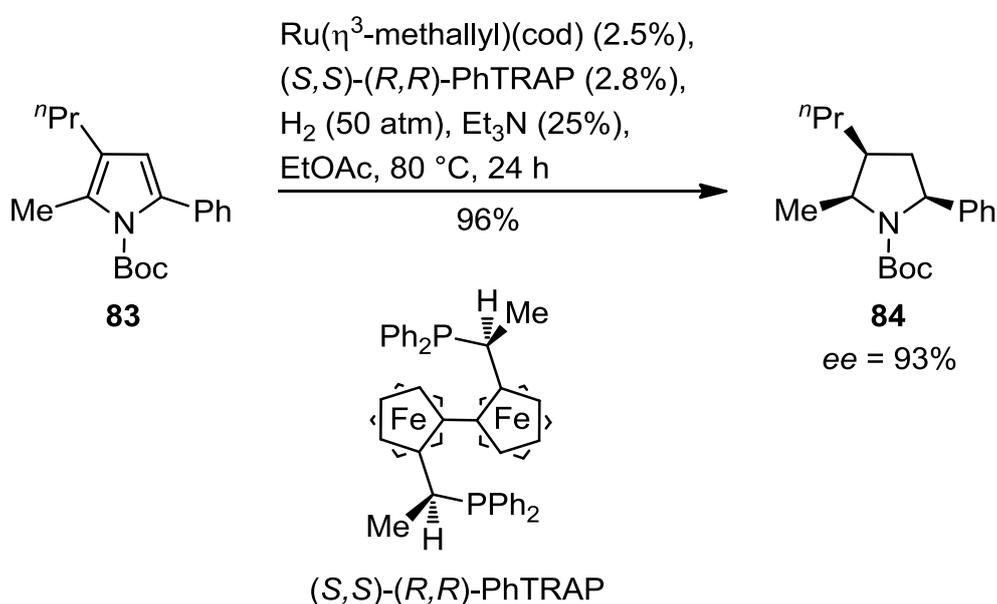
**Abbildung 25:** Eine Auswahl an biologisch aktiven Pyrrolidinen.

Wie dargestellt wurde, weisen viele pyrrolidinhaltige Substanzen interessante und vielfältige Anwendungsmöglichkeiten auf. Die Synthese weiterer Derivate wäre für die pharmakologische Forschung somit von höchstem Interesse und Nutzen. Im

folgenden Kapitel werden einige Strategien zur Synthese von Pyrrolidinen dargestellt.

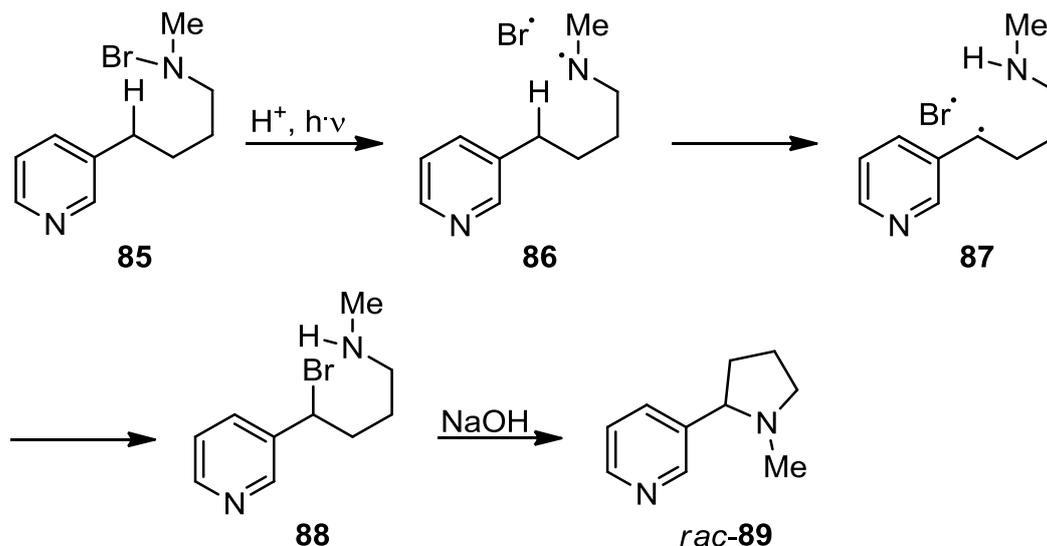
### 1.4.2 Synthese von Pyrrolidinen

Pyrrolidine sind auf mannigfaltigen Wegen synthetisch schon seit langer Zeit zugänglich. Eine der ersten Synthesen gelang *Padoa* 1906 durch eine Nickel-katalysierte Hydrierung von Pyrrol.<sup>55</sup> Eine asymmetrische Hydrierung von trisubstituierten Pyrrolen zeigten *Kuwano et al.* (Abbildung 26).<sup>56</sup>



**Abbildung 26:** Beispiel einer katalytischen asymmetrischen Hydrierung von Pyrrolen.

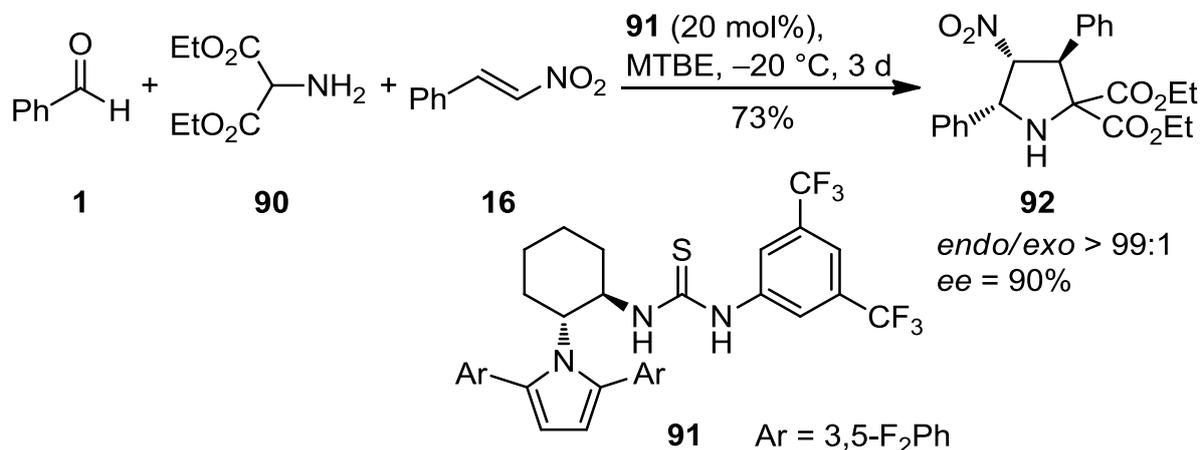
Nach *Hofmann*, *Löffler* und *Freytag* können Pyrrolidine über einen radikalischen Mechanismus erhalten werden, wie exemplarisch anhand der Synthese von racemischem Nikotin (*rac*-**89**) gezeigt wird (Abbildung 27).<sup>57</sup> Durch Fotolyse des Halogenamins **85** entsteht ein *N*-Radikal **86**, welches durch Abstraktion eines Wasserstoffatoms über einen 6-gliedrigen Übergangszustand zur regioselektiven Bildung eines C-Radikals in  $\delta$ -Position führt. Dieses reagiert mit einem weiteren Halogenamin zum Alkylbromid **88**. Anschließende alkalische Aufarbeitung ergibt durch intramolekulare nucleophile Substitution Pyrrolidin *rac*-**89**.



**Abbildung 27:** Vorgeschlagener Mechanismus der Hofmann-Löffler-Freytag-Zyklisierung.

Inzwischen wurden auch organokatalytische stereoselektive Synthesen von Pyrrolidinen veröffentlicht.

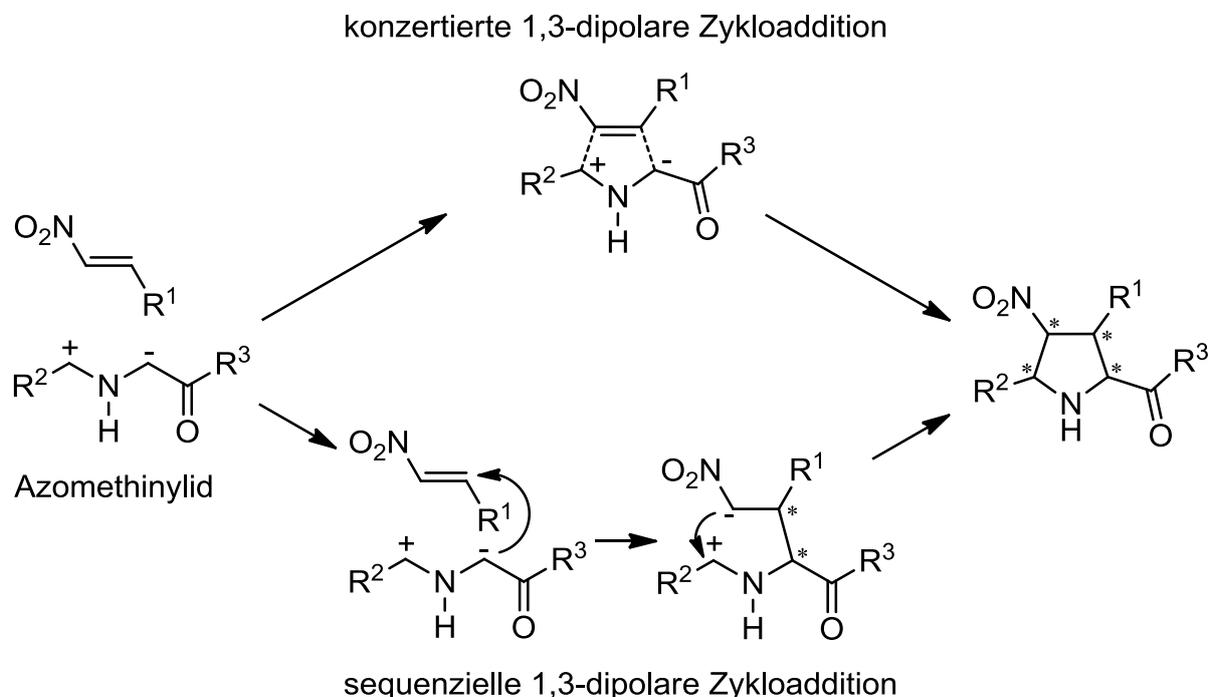
Die Arbeitsgruppe von *Chen* veröffentlichte eine Thioharnstoff-katalysierte Drei-Komponenten Eintopfreaktion von verschiedenen *in situ* geformten  $\alpha$ -Amino-Malonat-Iminen mit Nitroolefinen (Abbildung 28).<sup>58</sup>



**Abbildung 28:** Beispiel einer asymmetrischen Drei-Komponenten Synthese zu Pyrrolidin **92**.

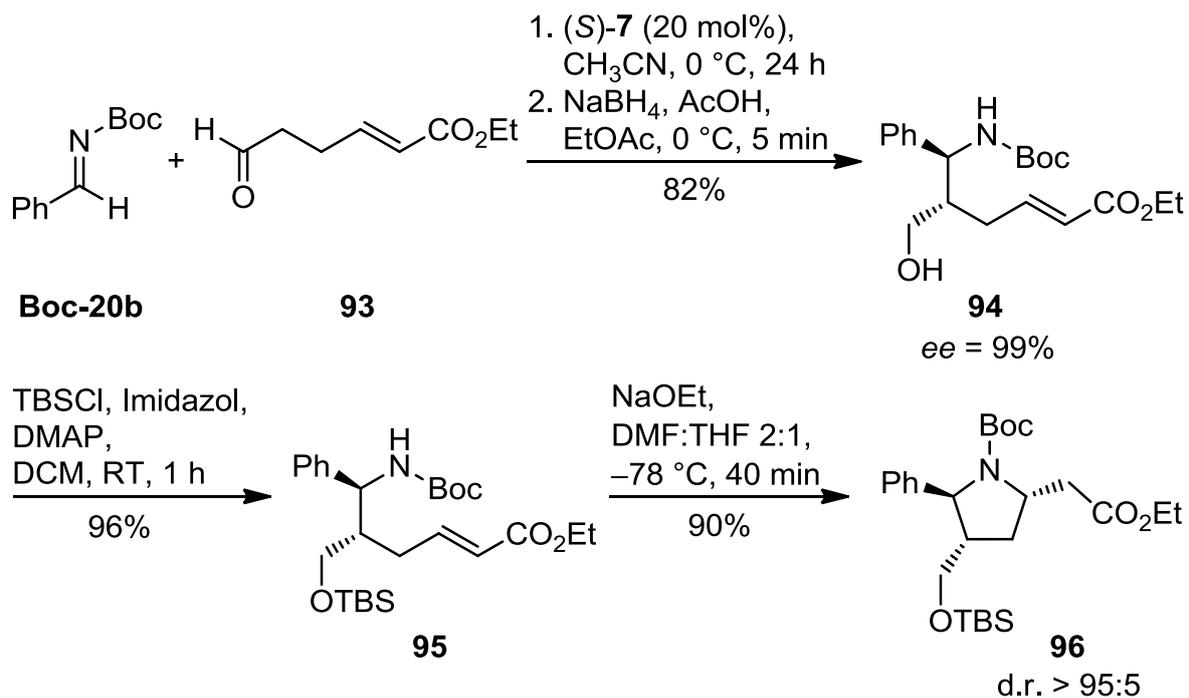
Die Reaktion verläuft dabei über ein Azomethinylid, welches im obigen Beispiel aus Benzaldehyd (**1**) und dem Malonat-Amin **90** nach Kondensation gebildet wurde. Diese Strategie wurde auch von anderen Arbeitsgruppen für die Synthese von

Pyrrolidinen genutzt.<sup>59</sup> Es ist dabei zum Teil umstritten, ob die Reaktion über eine 1,3-dipolare Zykoaddition eines Azomethinylids an ein Nitroalken oder über die schrittweise Abfolge einer Michael-Addition des Ylids an das Nitroalken mit abschließender aza-Henry-Reaktion verläuft (Abbildung 29).<sup>60</sup>



**Abbildung 29:** Mögliche Mechanismen der 1,3-dipolaren Zykoaddition eines Azomethinylids.

Eine weitere Möglichkeit zur Pyrrolidinsynthese stellt die Zyklisierung vorgeformter chiraler Moleküle dar.<sup>61</sup> So gelangten *Schneider et al.* in einer dreistufigen Synthese zu hochfunktionalisierten Pyrrolidinen mit exzellenten Diastereomeren Verhältnissen, wie exemplarisch in Abbildung 30 gezeigt ist.<sup>62</sup> Im ersten Schritt erfolgte eine (S)-Prolin-katalysierte Mannich-Reaktion des Aldehyds **93** an das geschützte Phenylimin **Boc-20b** mit anschließender Reduktion der Aldehydfunktion. Der gebildete Alkohol **94** wurde im nächsten Schritt TBS-geschützt um unerwünschte oxa-Michael-Additionen zu unterbinden. In der dritten Stufe wurde Pyrrolidin **96** durch eine intramolekulare aza-Michael-Reaktion erhalten.



**Abbildung 30:** Sequenzielle Mannich/aza-Michael-Reaktion zum polysubstituierten Pyrrolidin **96**.

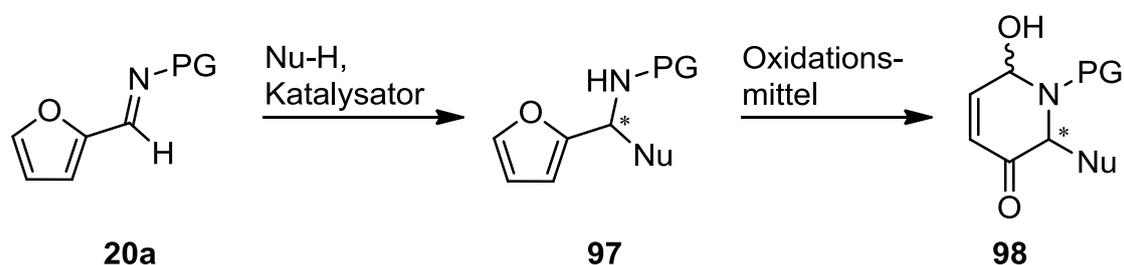
## 2 Hauptteil

### 2.1 Asymmetrische Synthese von Dehydropiperidinonen

#### 2.1.1 Aufgabenstellung

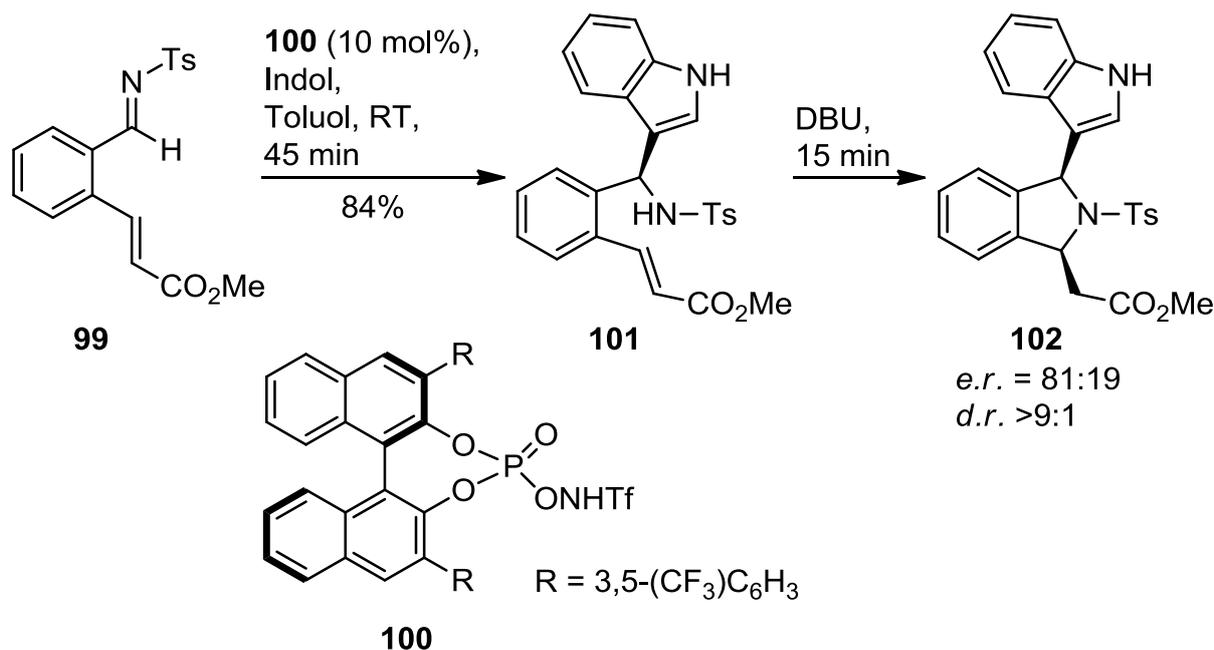
Wie in der Einleitung beschrieben, können  $\alpha$ -substituierte Furfuryl-Amine eine *aza*-Achmatowicz-Reaktion eingehen, bei der das zuvor generierte Stereozentrum erhalten bleibt und somit die stereoselektive Synthese von Dehydropiperidinonen ermöglicht wird.

Die chiralen Furfuryl-Amine **97** könnten ausgehend von geschützten Iminen **20a** via organokatalytischer Mannich-Reaktion erzeugt und in einer *aza*-Achmatowicz-Reaktion weiter umgesetzt werden (Abbildung 31). Die Synthese chiraler Dehydropiperidinone **98** wäre dadurch in nur zwei Schritten möglich.



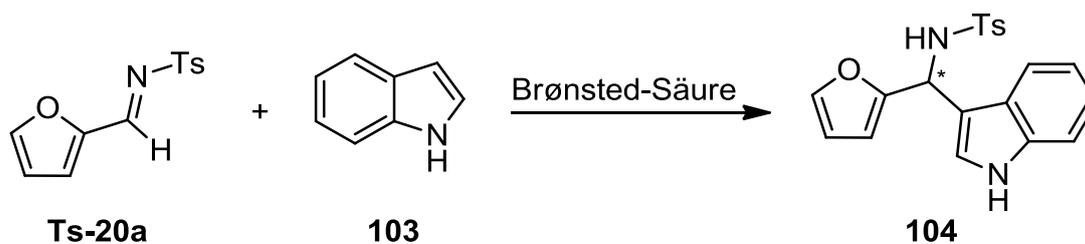
**Abbildung 31:** Konzept zur stereoselektiven Darstellung von chiralen Dehydropiperidinonen.

Die Synthese der Furfuryl-Amine wurde dabei zunächst analog zur ersten Stufe der in unserem Arbeitskreis entwickelten Brønsted-Säure-katalysierten Synthese von Isoindolinen angestrebt. In dieser wurde Indol durch einen chiralen Phosphorsäurediester **100** an das Phenyl-Tosylimin **99** enantioselektiv addiert.<sup>63</sup> Im Sinne einer Eintopfreaktion wurde im zweiten Schritt durch Zusatz von DBU eine *aza*-Michael-Reaktion herbeigeführt, welche das gewünschte Isoindolin **102** nach zwei Schritten ergab (Abbildung 32).



**Abbildung 32:** Beispiel der asymmetrischen Synthese von Isoindolinen.

Die für die *aza*-Achmatowicz-Umlagerung benötigten  $\alpha$ -substituierten Furfuryl-Amine **97** sollten somit zunächst durch eine Mannich-Addition von Indolderivaten an das *N*-Tosyl-geschützte Furfuryl-Imin **Ts-20a** mittels eines chiralen Phosphorsäurediesters erfolgen (Abbildung 33).



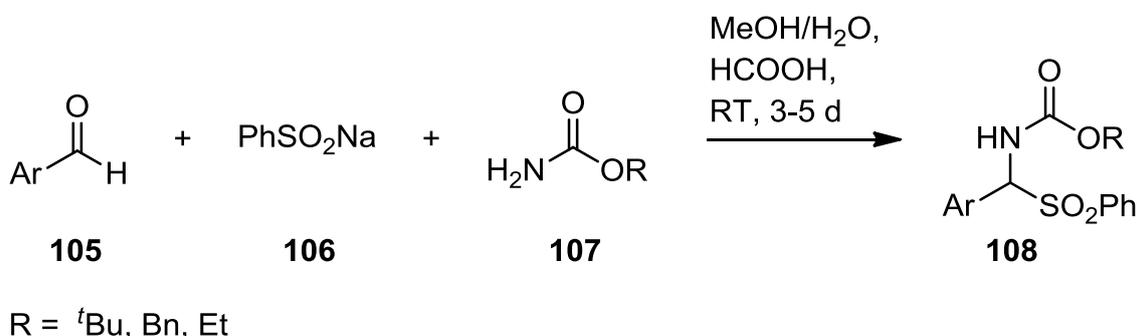
**Abbildung 33:** Geplante Reaktion zwischen dem Imin **Ts-20a** und Indol (**103**).

Nach der Optimierung der Mannich-Addition sollten geeignete Bedingungen für die Umwandlung der im ersten Schritt gebildeten Amine zu den Dehydropiperidinonen gefunden werden.

### 2.1.2 Synthese der Ausgangsmaterialien

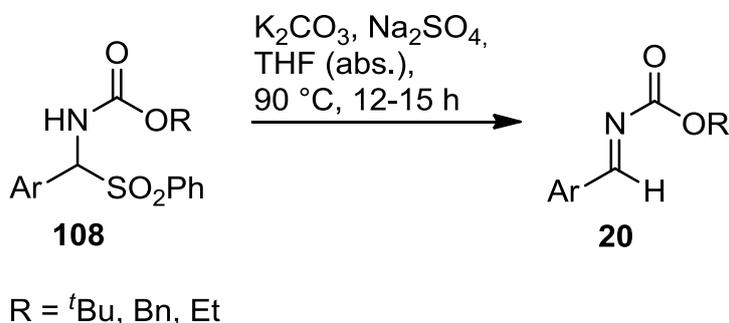
Das *N*-Tosyl-geschützte Furfuryl-Imin **Ts-20a** wurde freundlicherweise vom Arbeitskreis zur Verfügung gestellt und kann nach Literatur aus Furfural und *p*-Toluolsulfonamid erhalten werden.<sup>64</sup>

Verschiedene *N*-Carbamat-geschützte Arylaldimine **20** wurden nach literaturbekannten Vorschriften in einer zweistufigen Synthese aus aromatischen Aldehyden **105** und den Alkylcarbamaten **107** *tert*-Butylcarbamate<sup>65,66</sup>, Benzylcarbamate<sup>26</sup> und Urethan<sup>67</sup> dargestellt (Abbildung 34). Dabei wurde in der ersten Stufe jeweils ein *N*-Carbamat-geschütztes Sulfon **108** gebildet, welches sich problemlos aufreinigen ließ.



**Abbildung 34:** Allgemeines Syntheschema zu unterschiedlichen Sulfonen.

Im zweiten Schritt wurden die jeweiligen Sulfone **108** mittels Kaliumcarbonat zu den entsprechenden Iminen **20** umgesetzt (Abbildung 35).



**Abbildung 35:** Synthese der *N*-Carbamat geschützten Arylaldimine.

Das für die Synthese der *N*-Boc-geschützten Arylaldimine notwendige *tert*-Butylcarbammat (**107a**) konnte nach einer einfachen literaturbekannten Synthese im großen Maßstab hergestellt werden.<sup>68</sup> Das Carbamat **107a** wurde dabei aus den kostengünstigen Edukten Natriumcyanat (**109**) und *tert*-Butanol (**110**) unter Zusatz von Trichloressigsäure hergestellt (Abbildung 36).

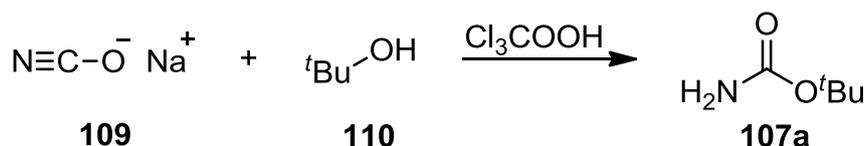


Abbildung 36: Darstellung von *tert*-Butylcarbammat (**107a**).

### 2.1.3 Synthese $\alpha$ -substituierter Furfuryl-Amine mit Brønsted-Säuren

In einer ersten Reaktion wurde das Imin **Ts-20a** mit 3 Äquivalenten Indol (**103**) und *para*-Toluolsulfonsäure in Toluol bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach einer Stunde wurde nahezu kompletter Umsatz des Imins festgestellt, jedoch konnte nur das Bisindol **111** isoliert werden, welches auch in der zuvor erwähnten Isoindolin-Synthese<sup>63</sup> als Nebenprodukt aufgetreten war (Abbildung 37).

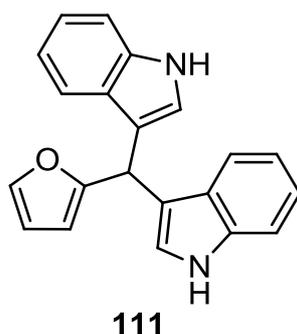
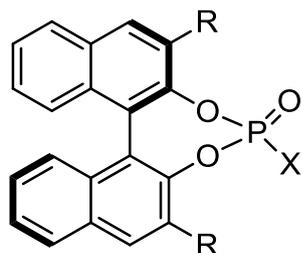


Abbildung 37: Strukturformel des Bisindol **111**.

Die Bildung des Bisindols zeigte sich auch in Versuchen mit dem Katalysator **112** (Abbildung 38). Das Herabsetzen der Reaktionstemperatur auf 0 °C, die Zugabe des Indols als verdünnte Lösung, sowie die Verwendung von äquimolaren Mengen an Indol konnten den ausschließlichen Erhalt des Bisindols **111** nicht unterbinden.



**112:** R = SiPh<sub>3</sub>, X = NHTf

**113:** R = SiPh<sub>3</sub>, X = OH

**114:** R = 4-NO<sub>2</sub>-Ph, X = NHTf

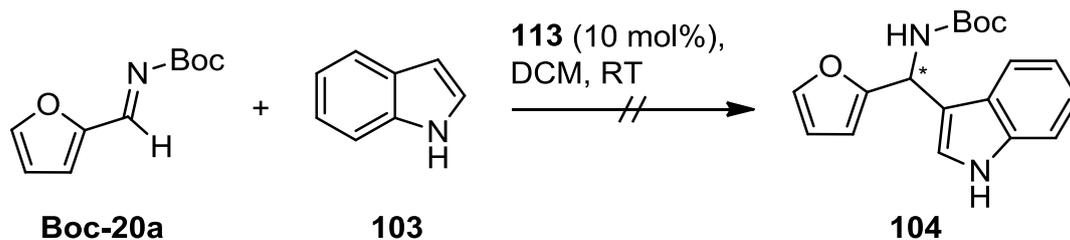
**Abbildung 38:** Getestete Phosphorsäuren **112-114**.

Die doppelte Addition des Indols resultierte vermutlich aus der Protonierung des Sulfonamids und damit einhergehend zur unmittelbaren Abspaltung von *p*-Toluolsulfonamid. Daher wurde der unreaktivere Katalysator **113** mit nur 0.5 Äquivalenten Indol eingesetzt, welcher aber weder die Bildung des gewünschten Produkts **104**, noch die des Bisindols **111** katalysierte. Der Katalysator **114** zeigte wie **113** keinerlei Umsatz des Imins **Ts-20a**. Die verschiedenen Reaktionsbedingungen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

**Tabelle 1:** Reaktionsbedingungen zwischen Imin **Ts-20a** und Indol **103**.

Eintrag	Katalysator	Indol [Äq.]	T [°C]	LM	Umsatz [%]	Bisindol [%]
1	<b>112</b>	3.0	RT	DCM	100	100
2	<b>112</b>	3.0	0	DCM	100	100
3	<b>112</b>	1.0	RT	DCM	50	50
4	<b>113</b>	0.5	RT	DCM	0	0
5	<b>114</b>	0.5	RT	DCM	0	0

In einem weiteren Versuch wurde das geschützte Furfuryl-Imin **Boc-20a** mit Indol (**103**) und dem Katalysator **113** umgesetzt (Abbildung 39). Allerdings konnte auch durch die Variation der Schutzgruppe das gewünschte Produkt **104** nicht erhalten werden.



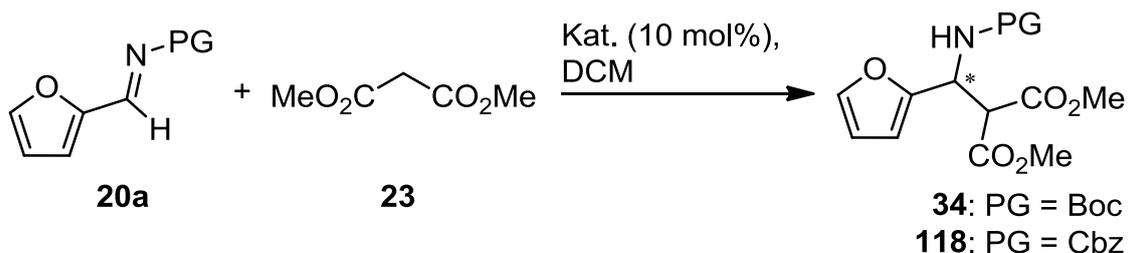
**Abbildung 39:** Geplante Reaktion zwischen dem Imin **Boc-20a** und Indol (**103**).

Aufgrund dieser Ergebnisse war die Aussicht auf eine erfolgreiche Mono-Addition des Indols an Furfuryl-Imine minimiert, wodurch die Verwendung anderer Nucleophile in den Vordergrund rückte.

### 2.1.4 Synthese $\alpha$ -substituierter Furfuryl-Amine mit Thioharnstoffen

Wie in der Einleitung beschrieben, gelang es den Arbeitskreisen um *Dixon* und *Takemoto* exzellente Ergebnisse in der Thioharnstoff-katalysierten Mannich-Reaktion von Carbamat-geschützten Arylaldiminen mit 1,3-Dicarbonylen zu erzielen.

Basierend auf diesen Ergebnissen wurde der Erhalt von  $\alpha$ -substituierten Furfuryl-Aminen mittels Thioharnstoff-katalysierter Mannich-Reaktion angestrebt. Für erste Tests wurde zunächst Dimethylmalonat (**23**) als achirales Nucleophil gewählt und mit dem geschützten Imin **Boc-20a** einem Katalysatorscreening unterzogen (Abbildung 40). Als Lösungsmittel wurde ausschließlich Dichlormethan verwendet, da es neben Toluol das gängigste Lösungsmittel in Thioharnstoff-katalysierten Mannich-Reaktionen ist. Zusätzlich ist Dichlormethan bei der Achmatowicz-Reaktion das bevorzugte Lösungsmittel und würde somit eine Eintopfreaktion von vornherein ermöglichen.



**Abbildung 40:** Synthese der  $\alpha$ -substituierten Furfurylamine **34** und **118**.

Neben Cinchonin (**115**) wurden die bereits erwähnten Thioharnstoff-Katalysatoren **18** und **24** von *Takemoto* bzw. *Dixon* verwendet. Zusätzlich wurden zwei Derivate des Katalysators **18** eingesetzt, bei denen die Dimethylamino-Einheit durch eine Morpholin- **116** bzw. eine Piperidin-Einheit **117** ersetzt wurde (Abbildung 41).

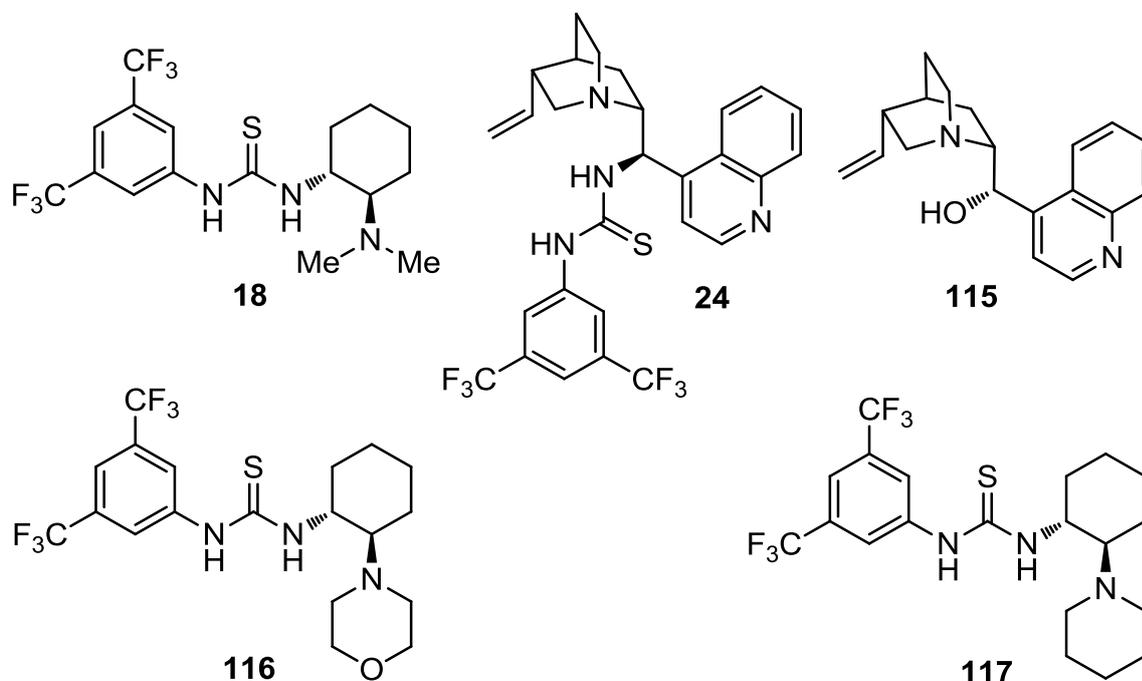


Abbildung 41: Getestete Katalysatoren.

Die in Tabelle 2 zusammengefassten Ergebnisse zeigen für die erste Testreihe (Eintrag 1-5) durchweg gute Ausbeuten bei einer Reaktionsdauer von vier Stunden. Allerdings konnte nur mit dem Katalysator **18** ein sehr guter Enantiomerenüberschuss erzielt werden. Der schlechte *ee*-Wert bei Verwendung des Katalysators **24** kann mit der vergleichsweise hohen Reaktionstemperatur erklärt werden. *Dixon et al.* zeigten, dass mit diesem Katalysator erst bei einer Temperatur von  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  exzellente Ausbeuten und Enantioselektivitäten erreicht werden können. Mit Cinchonin (**115**) wurden ähnliche Ergebnisse erhalten, wie mit dem Katalysator **24**. Die Katalysatoren **116** und **117** zeigten im Vergleich die geringsten Stereoinduktionen. Möglicherweise liegt dies an der zu starken sterischen Abschirmung der tertiären Aminofunktion, welche zu einer gehinderten Deprotonierung und Koordination des Nucleophils führt.

**Tabelle 2:** Katalysatorscreening der organokatalytischen Mannich-Reaktion.

Eintrag	Schutzgruppe	Katalysator	T [°C]	t [h]	Y [%]	ee [%]
1	Boc	<b>18</b>	RT	24	84	90
2	Boc	<b>24</b>	RT	24	91	21
3	Boc	<b>115</b>	RT	24	85	20
4	Boc	<b>116</b>	RT	24	83	4
5	Boc	<b>117</b>	RT	24	87	13
6	Boc	<b>18</b>	-10	72	84	94
7	Boc	<b>24</b>	-10	72	88	34
8	Boc	<b>115</b>	-10	72	83	38
9	Cbz	<b>18</b>	RT	24	90	93
10	Cbz	<b>24</b>	RT	24	86	11
11	Cbz	<b>115</b>	RT	24	91	3

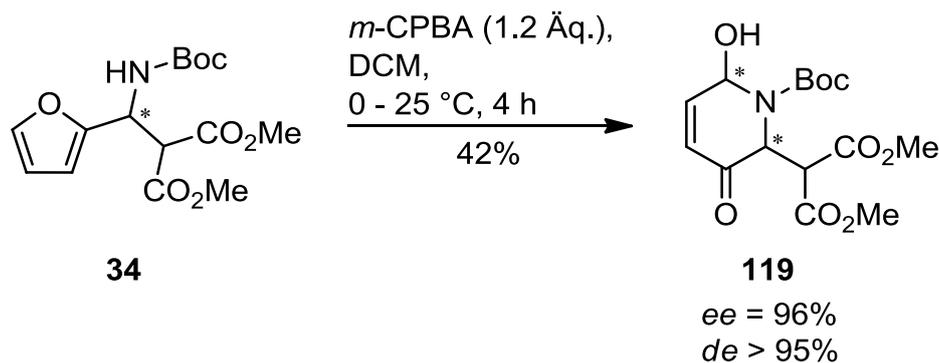
Der Effekt der Temperatur wurde in drei weiteren Ansätzen getestet (Tabelle 2, Eintrag 6-8). Hierbei wurden die drei effektivsten Katalysatoren aus der ersten Versuchsreihe bei -10 °C in die Reaktion eingesetzt. Die Enantiomerenüberschüsse konnten zwar verbessert werden, jedoch resultierten daraus längere Reaktionszeiten.

Neben dem Furfuryl-Imin **Boc-20a** wurde auch das Imin **Cbz-20a** in der Katalyse getestet (Tabelle 2, Eintrag 9-11). Im Falle des Katalysators **18** wurden ähnlich gute Ergebnisse erzielt, während für die Katalysatoren **24** und **115** schlechtere Werte ermittelt wurden.

Der Katalysator **18** erwies sich in der organokatalytischen Mannich-Reaktion somit als besonders effizient und daher privilegiert.

### 2.1.5 Versuche zur aza-Achmatowicz-Umlagerung

Nach der Synthese der  $\alpha$ -substituierten Furfurylamine **34** und **118** sollten diese mittels aza-Achmatowicz-Reaktion zu den Dehydropiperidinonen weiter umgesetzt werden. Eine erste Reaktion wurde mit dem *N*-Boc-geschützten Amin **34** in Dichlormethan bei 0 °C durchgeführt (Abbildung 42).



**Abbildung 42:** Aza-Achmatowicz-Umlagerung zu Dehydropiperidinon **119**.

Nachdem bei 0 °C zunächst kein Umsatz festgestellt werden konnte, erfolgte die gewünschte Reaktion nach Erwärmen auf Raumtemperatur in 42% Ausbeute. Analog zu den in der Einleitung bereits erwähnten *aza*-Achmatowicz-Reaktionen konnte auch bei dieser Reaktion der Erhalt des in der Mannich-Reaktion generierten Stereozentrums beobachtet werden.

Weiterhin zeigten weder die NMR-Auswertung noch die HPLC-Messung das Auftreten von Diastereomeren. Es wird demzufolge davon ausgegangen, dass die stereoselektive Bildung des zweiten Stereozentrums substratinduziert erfolgte.

Aufgrund des vielversprechenden ersten Ergebnisses wurde die Optimierung der Ausbeute fokussiert. *O'Doherty et al.* beobachteten bei Zugabe von Wasser eine vermehrte Überoxidation des intermediär geformten offenkettigen Aldehyds, welcher der Reaktion damit nicht mehr zur Verfügung steht und somit die Ausbeute verringert.<sup>36</sup> Daher wurde die zuvor eingesetzte kommerziell erhältliche *meta*-Chlorperbenzoesäure aufgereinigt, da diese wegen potenzieller Explosionsfähigkeit zur Stabilisierung neben *meta*-Chlorbenzoesäure noch Wasser enthält.<sup>69</sup>

Es zeigte sich, dass mit 3 Äquivalenten aufgereinigter *m*-CPBA und Zugabe von  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  als Trocknungsmittel die Ausbeute auf 47% erhöht werden konnte (Tabelle 3, Eintrag 2). Die Persäure wurde hierbei als Lösung über eine Spritzenpumpe hinzugefügt. Die Verwendung von Molsieb (3 Å) anstelle von  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  führte zur Zersetzung der Persäure und damit zu einer verringerten Ausbeute.

In weiteren Versuchen wurden verschiedene Oxidationsmittel getestet (Tabelle 3, Eintrag 4-6). Eine Testreaktion mit *tert*-Butylhydroperoxid zeigte keinen Umsatz. Mit Dimethyldioxiran, hergestellt aus Aceton und Oxon,<sup>70</sup> konnte die Reaktion zwar

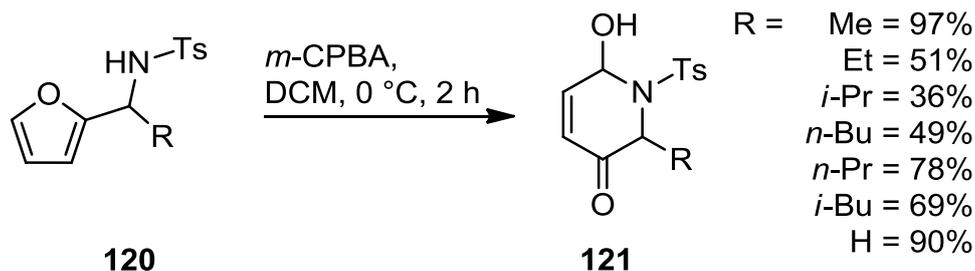
durchgeführt, das Produkt **119** aber nur in 37% Ausbeute isoliert werden. Gleiches gilt für die Verwendung von NBS/NaOAc, wodurch eine Ausbeute von 13% erzielt wurde.

**Tabelle 3:** Test verschiedener Oxidationsmittel für die *aza*-Achmatowicz-Reaktion.

Eintrag	Oxidationsmittel	Zusatz	LM	T [°C]	t [h]	Y [%]
1	77%ige <i>m</i> -CPBA (1.2 Äq.)		DCM	RT	5	42
2	99%ige <i>m</i> -CPBA (3.0 Äq.)	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	DCM	RT	24	47
3	99%ige <i>m</i> -CPBA (1.2 Äq.)	MS (3 Å)	DCM	RT	4	22
4	<i>t</i> -BuOOH		DCM	RT	18	0
5	Dimethyldioxiran		DCM	RT	6	37
6	NBS/NaOAc	NaHCO <sub>3</sub>	THF/H <sub>2</sub> O	0	2	13

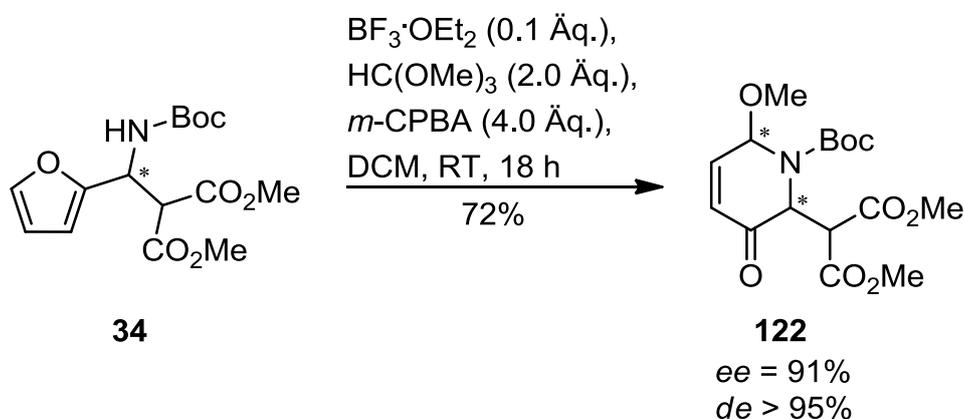
Interessanterweise konnte bei Verwendung von 3.0 Äquivalenten *m*-CPBA (Tabelle 3, Eintrag 2) zwar voller Umsatz mittels DC-Kontrolle festgestellt werden, das Produkt **119** aber nur in einer Ausbeute von 47% isoliert werden. Es wurde daher angenommen, dass die schlechte Ausbeute auf die Zersetzung des Produkts während der säulenchromatographischen Aufreinigung zurückzuführen ist. Diese Vermutung konnte durch Rühren des Produkts **119** über einer Silica-Suspension mit daraufhin eintretender Zersetzung bestätigt werden.

Da die Isolierung der in der Einleitung dargestellten Achmatowicz-Produkte aber ebenfalls über Säulenchromatographie erfolgte, lag die Vermutung nahe, dass das synthetisierte Produkt **119** eine erhöhte Instabilität durch die direkte Nähe der sterisch anspruchsvollen Dimethylmalonateinheit und der Boc-Schutzgruppe aufweist. Die Annahme, dass sterische Wechselwirkungen zwischen Schutzgruppe und  $\alpha$ -Substituent mit der Ausbeute korreliert, wurde durch eine Veröffentlichung von *de Kimpe et al.* gestützt.<sup>71</sup> Diese setzten in der *aza*-Achmatowicz-Reaktion verschiedene  $\alpha$ -alkylierte Furfuryl-Amine **120** ein. Dabei zeigte sich mit dem  $\alpha$ -Methyl-Substituenten die beste und mit dem *iso*-Propyl-Substituenten die geringste Ausbeute (Abbildung 43).



**Abbildung 43:** Ausbeuten verschieden alkylierter Furfuryl-Amine **120**.

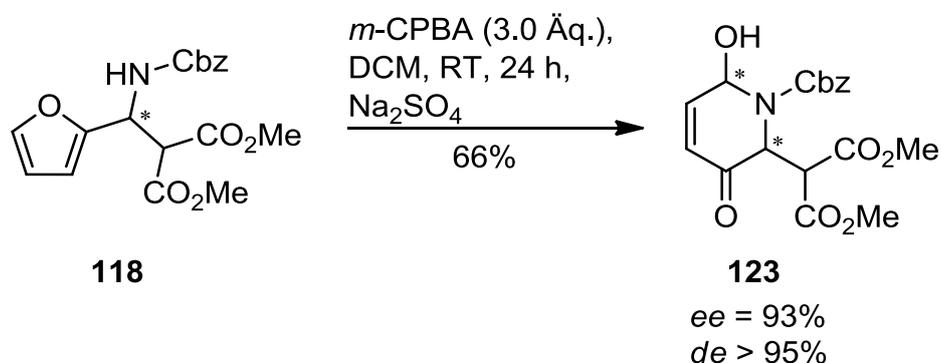
Aufgrund der beobachteten Effekte wurde nach einer Möglichkeit gesucht, das gebildete Dehydropiperidinon **119** noch vor der säulenchromatographischen Aufreinigung zu stabilisieren. Dabei versprach die Schützung der freien Hydroxylgruppe des bei der *aza*-Achmatowicz-Reaktion gebildeten Halbaminals den größten Erfolg, welche durch eine *O*-Methylierungsreaktion erreicht werden könnte.<sup>72</sup> Für eine möglichst effektive Schützung des primären Alkohols wurden die Methylierungsreagenzien Orthoameisensäuretrimethylester und Bortrifluorid vor Zugabe des Oxidationsmittels der Reaktion hinzugefügt (Abbildung 44).



**Abbildung 44:** *Aza*-Achmatowicz-Umlagerung mit anschließender *O*-Methylierung zu Produkt **122**.

Durch die Methylierung der freien Hydroxylgruppe gelang es, die Ausbeute der *aza*-Achmatowicz-Reaktion mit dem Amin **34** auf 72% zu erhöhen. Der Enantiomerenüberschuss wurde durch die Methylierungsreagenzien nicht beeinflusst. Eine Erhöhung der Ausbeute durch Veränderung der Reaktionszeit, der Temperatur oder der Äquivalente der eingesetzten Chemikalien konnte nicht erzielt werden.

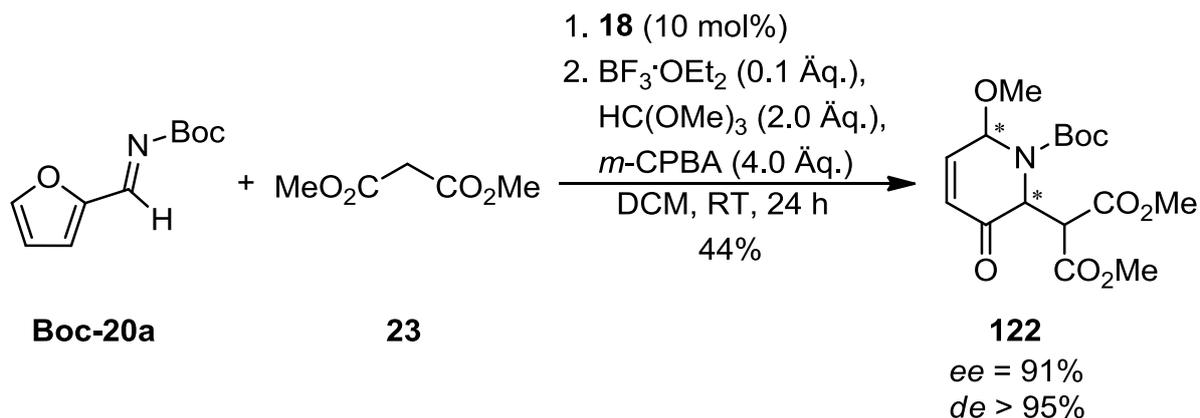
Daher wurde zunächst die Synthese mit dem Furfuryl-Amin **118** unter den zuvor ermittelten Bedingungen (Tabelle 3, Eintrag 2) durchgeführt (Abbildung 45).



**Abbildung 45:** Aza-Achmatowicz-Umlagerung zu Dehydropiperidinon **123**.

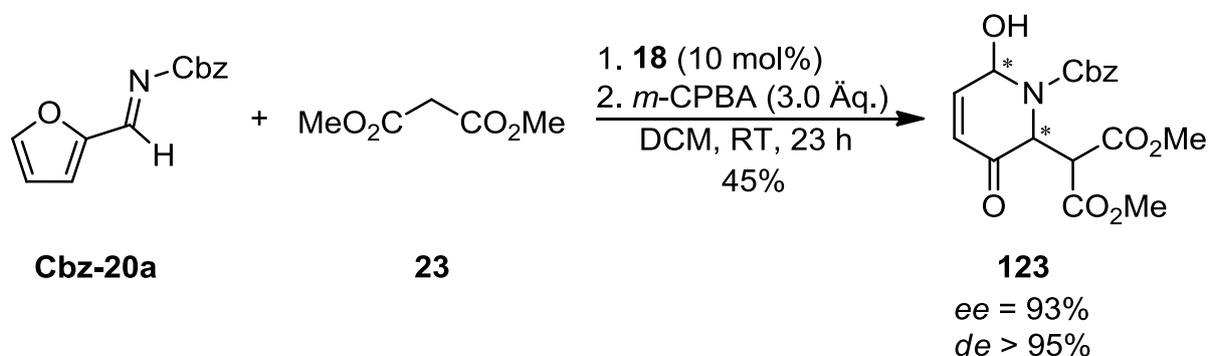
Die Synthese des Dehydropiperidinons **123** gelang dabei im Vergleich zum Boc-geschützten-Derivat **119** mit einer wesentlich höheren Ausbeute von 66%. Dies kann durch den geringeren sterischen Anspruch der Cbz-Schutzgruppe und der damit verminderten Spannung im Molekül erklärt werden. Der Versuch, auch hier eine Stabilisierung des instabilen Halbaminals durch eine Methylierung der Hydroxylfunktion zu erreichen, gelang dabei nicht. Im Gegensatz zu dem Ansatz mit dem Furfuryl-Amin **34** kam es mit **118** zu einem Produktgemisch, aus dem nach chromatographischer Trennung kein Produkt mittels NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden konnte.

Neben der sequenziellen Synthese wurde zusätzlich der Erhalt der Dehydropiperidinone durch eine Eintopfreaktion angestrebt. Dazu wurden zunächst das Imin **Boc-20a** sowie Dimethylmalonat (**23**) mit dem Katalysator **18** bis zum vollständigen Umsatz gerührt und im Anschluss die Methylierungs-Reagenzien und *m*-CPBA hinzugefügt. Das gewünschte Dehydropiperidinon **122** konnte nach einer organokatalytischen Eintopf Mannich/*aza*-Achmatowicz-Methylierungs-Synthese in 44% Ausbeute isoliert werden (Abbildung 46).



**Abbildung 46:** Eintopf Mannich/aza-Achmatowicz-Synthese von Dehydropiperidinon **122**.

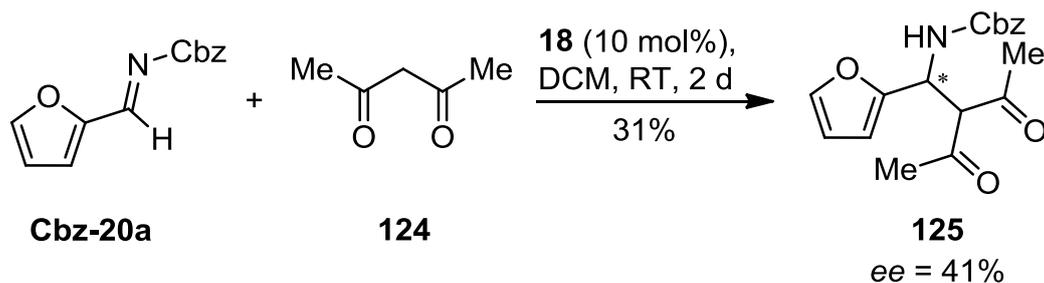
Die Synthese des Dehydropiperidinons **123**, ausgehend vom Imin **Cbz-20a**, gelang ebenfalls über eine Eintopf Mannich/aza-Achmatowicz-Synthese in 45% Ausbeute (Abbildung 47). Aufgrund der zuvor fehlgeschlagenen Schützung des isolierten Dehydropiperidinons **123** wurde auf die Methylierung der freien Hydroxyl-Gruppe in diesem Ansatz verzichtet. Die Ausbeuten der durchgeführten Eintopf-Synthesen sind dabei im Vergleich zur sequenziellen Synthese niedriger.



**Abbildung 47:** Eintopf Mannich/aza-Achmatowicz-Synthese von Dehydropiperidinon **123**.

### 2.1.6 Synthese weiterer $\alpha$ -substituierter Furfuryl-Amine

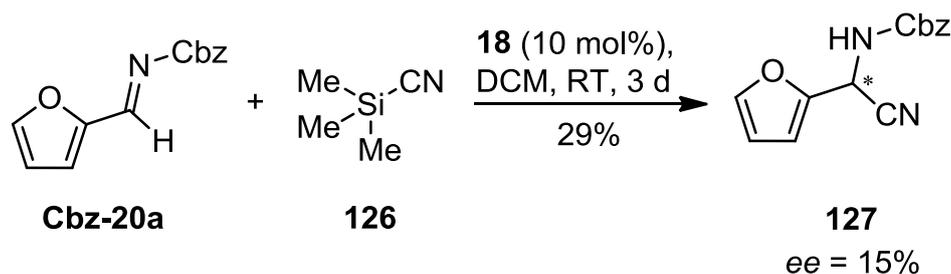
Infolge der Annahme, dass die schlechten Ausbeuten mit der Sterik einhergehen, wurden zwei weitere Furfuryl-Amine hergestellt, die in  $\alpha$ -Position kleinere Substituenten aufweisen. Dazu wurde das Furfuryl-Imin **Cbz-20a** mit Acetylaceton (**124**) umgesetzt (Abbildung 48).



**Abbildung 48:** Mannich-Addition mit Acetylacetone (**124**) und dem Imin **Cbz-20a**.

Das gewünschte Produkt **125** konnte nur mit geringer Stereoselektivität und nur in schlechter Ausbeute isoliert werden.

In einem weiteren Ansatz wurde das Imin **Cbz-20a** mit Trimethylsilylcyanid (**126**) umgesetzt (Abbildung 49).



**Abbildung 49:** Mannich-Addition mit Trimethylsilylcyanid (**126**) und Imin **Cbz-20a**.

Auch hierbei konnte das Produkt **127** nur mit schlechter Stereoselektivität und in schlechter Ausbeute isoliert werden. Auf eine Optimierung wurde bewusst verzichtet, da der Einsatz dieser beiden Verbindungen in der *aza*-Achmatowicz-Reaktion im Vordergrund stand.

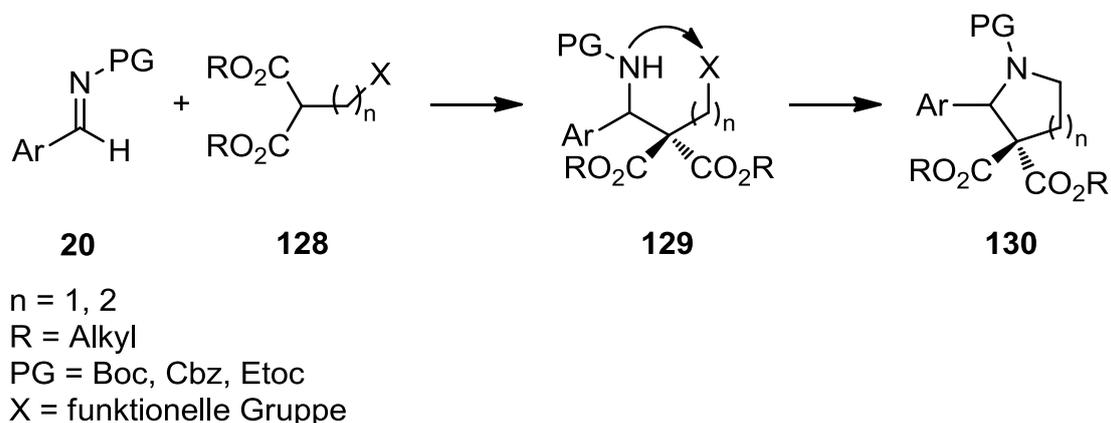
In ersten Testreaktionen mit **125** und **127** konnte allerdings kein Umlagerungsprodukt bei Zusatz von *m*-CPBA festgestellt werden.

Die weitere Ausarbeitung der organokatalytischen Mannich/*aza*-Achmatowicz-Reaktionen wurde vorerst zurückgestellt und das Hauptaugenmerk aufgrund guter erster Ergebnisse auf die Synthese von polyfunktionalisierten Pyrrolidinen mittels Mannich/*aza*-Michael-Sequenz gelegt.

## 2.2 Asymmetrische Synthese von Pyrrolidinen

### 2.2.1 Aufgabenstellung

Basierend auf den guten Ergebnissen der organokatalytischen Mannich-Reaktionen, die zu Beginn des *aza*-Achmatowicz Projektes erzielt wurden (Tabelle 2), entstand die Idee,  $\alpha$ -funktionalisierte Malonate **128** an geschützte Arylaldimine **20** zu addieren. Diese Funktionalisierung sollte dabei eine Einheit beinhalten, die in einem weiteren Schritt mit dem bei der Mannich-Reaktion gebildeten sekundären Amin die Möglichkeit eröffnet, einen intramolekularen Ringschluss zu einem *N*-Heterozyklus **130** zu vollziehen (Abbildung 50).



**Abbildung 50:** Erste Idee zu einer organokatalytischen *N*-Heterozyklen Synthese.

Eine Literaturrecherche ergab, dass bis dato nur wenige Beispiele einer stereoselektiven Mannich-Addition von  $\alpha$ -funktionalisierten Malonaten an geschützte Imine bekannt waren. *Shibasaki et al.* gelang es in einem der wenigen Beispiele, das Malonat **131** mit einem chiralen Nickel-Ligand-Komplex **132** an das Imin **Boc-20b** in exzellenter Stereoselektivität und Ausbeute zu addieren (Abbildung 51).<sup>73</sup>

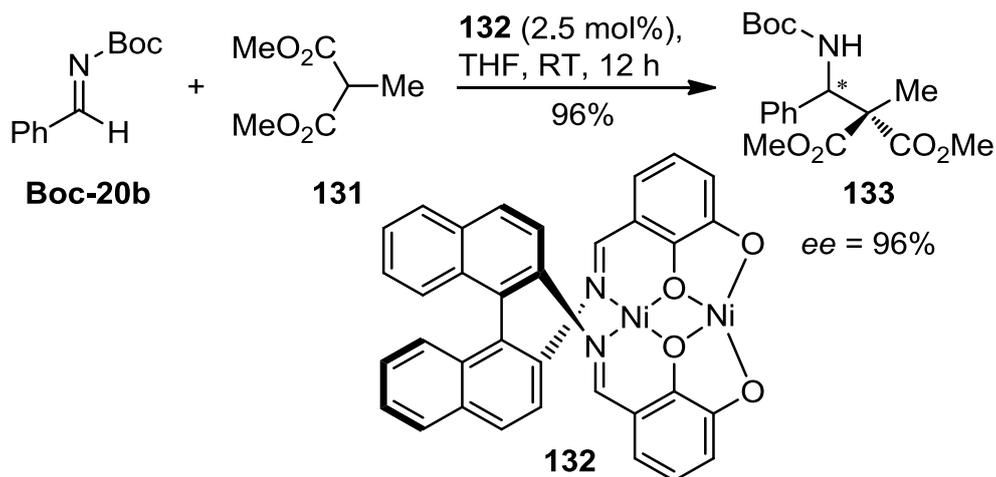


Abbildung 51: Mannich-Reaktion mit dem chiralen Nickel-Ligand-Komplex 132.

Eine weitere asymmetrische Mannich-Addition diverser  $\alpha$ -alkylierter Malonate an das Imin **Boc-20b** gelang auch *Kobayashi et al.* mit einem chiralen Calcium-Komplex (Abbildung 52).<sup>74</sup>

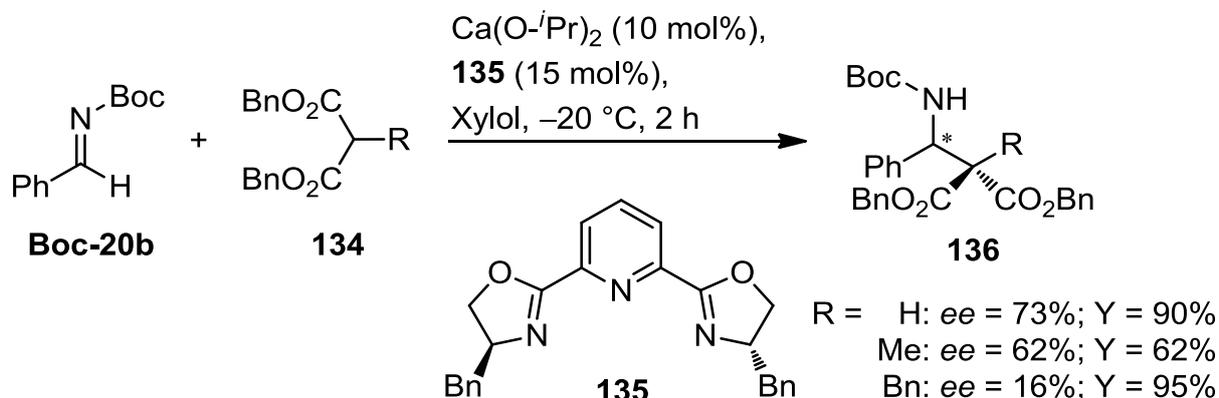
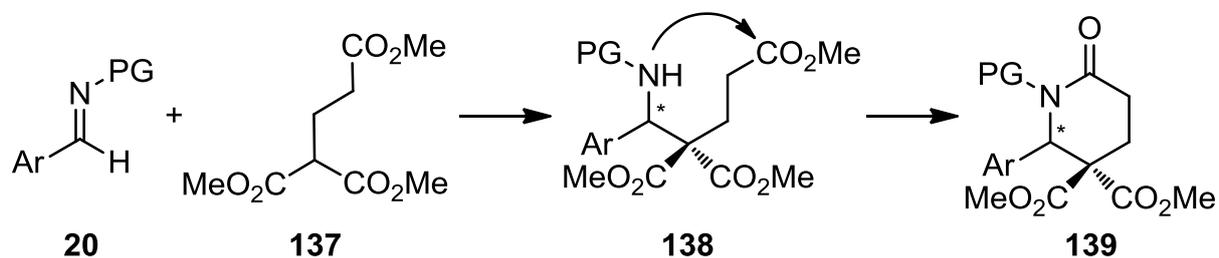


Abbildung 52: Mannich-Reaktion mit chiralem Calcium-Ligand-Komplex.

Hierbei zeigte sich allerdings eine Verringerung der Enantioselektivität bei Vergrößerung des  $\alpha$ -Malonat-Substituenten, welche im Fall einer Benzyl-Gruppe nur noch 16% betrug.

Es sollten zunächst zwei Wege zur asymmetrischen Synthese von fünf- bzw. sechsgliedrigen Stickstoffheterozyklen verfolgt werden. Die erste Möglichkeit beinhaltete die Addition des Malonats 137 an ein geschütztes Arylaldimin 20, um in

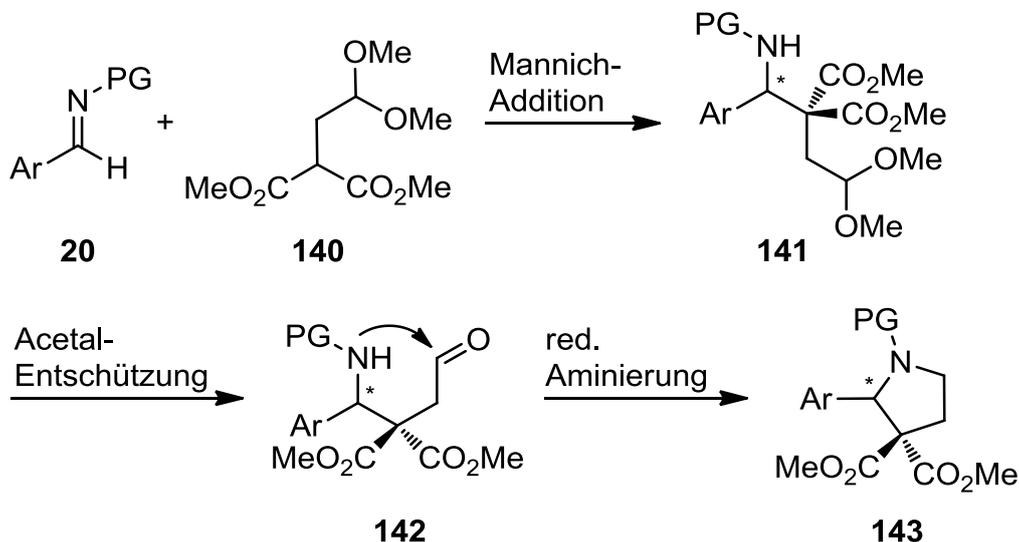
einem weiteren Schritt den Ringschluss über eine Amidbildung zu ermöglichen (Abbildung 53).



PG = Boc, Cbz, Etoc

**Abbildung 53:** Bildung eines *N*-Heterozyklus **139** über eine Amidbildung.

Alternativ kann die Synthese von *N*-Heterozyklen auch durch die Verwendung des Malonats **140** erreicht werden. Nach erfolgter Mannich-Reaktion könnte bei dieser Möglichkeit ein Ringschluss mittels reduktiver Aminierung im Anschluss an eine Acetal-Entschützung erfolgen (Abbildung 54).



PG = Boc, Cbz, Etoc

**Abbildung 54:** Bildung eines *N*-Heterozyklus **143** über eine reduktive Aminierung.

Die Mannich-Addition der Malonate **137** und **140** sollte in beiden Fällen stereoselektiv durch einen Organokatalysator erfolgen.

## 2.2.2 Erste Versuche zur sequenziellen Pyrrolidin-Synthese

Zunächst wurde das Malonat **137** mit dem geschützten Phenyl-Imin **Boc-20b** und dem Katalysator **18** in die Mannich-Reaktion eingesetzt. Das Produkt **144** konnte dabei in exzellenter Ausbeute, allerdings in nur annähernd racemischer Form isoliert werden (Abbildung 55).

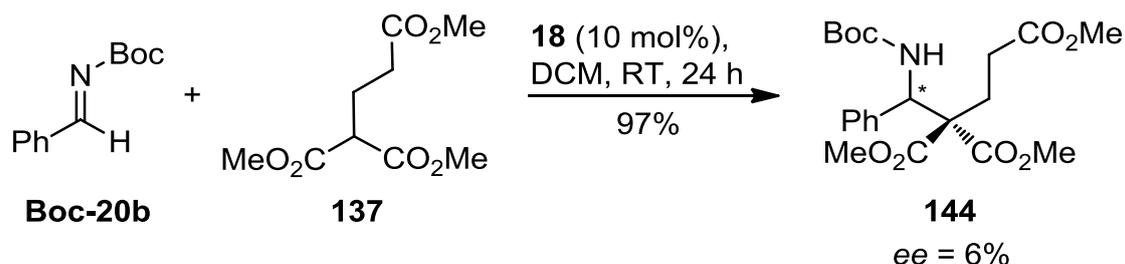


Abbildung 55: Organokatalytische Mannich-Reaktion mit dem Malonat **137**.

Aufgrund der unzureichenden Stereoiduktion im ersten Versuch wurde die zweite Variante zur Synthese von *N*-Heterozyklen verfolgt. Zu diesem Zweck wurde das Malonat **140** unter den gleichen Bedingungen wie im vorher beschriebenen Ansatz getestet. Das für die Reaktion benötigte Malonat **140** konnte durch eine literaturbekannte Vorschrift<sup>75</sup> via Ozonolyse von Dimethylallylmalonat (**145**) und anschließender Acetalisierung hergestellt werden (Abbildung 56).<sup>76</sup>

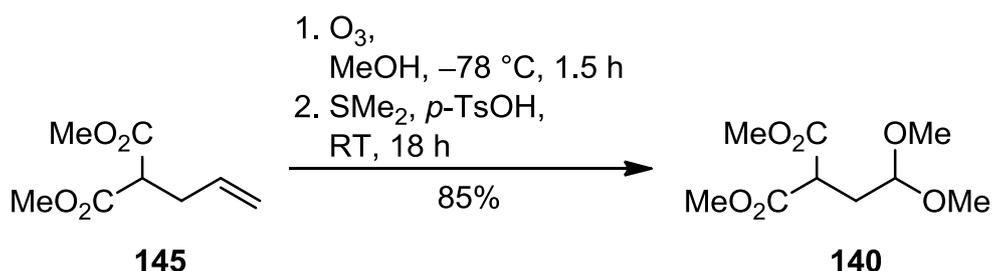
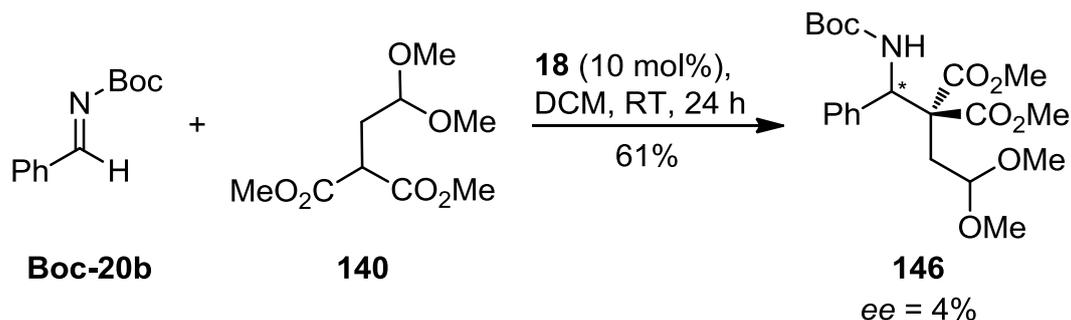


Abbildung 56: Synthese von Dimethyl-2,2-dimethoxyethylmalonat (**140**).

Die organokatalytische Mannich-Reaktion mit dem Malonat **140** lieferte bezüglich Stereoselektivität und Ausbeute allerdings noch schlechtere Ergebnisse als mit dem Malonat **137** (Abbildung 57).

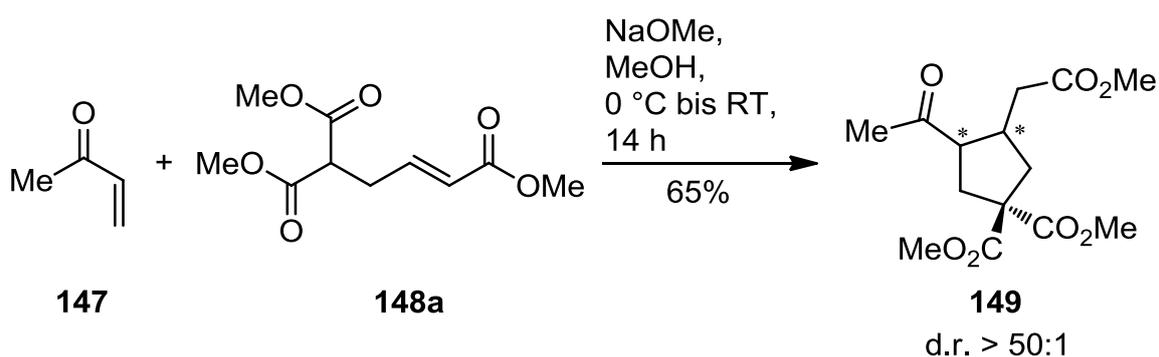


**Abbildung 57:** Organokatalytische Mannich-Reaktion mit dem Malonat **140**.

Auf eine Optimierung dieser Reaktionen wurde aufgrund der schlechten Enantiomerenüberschüsse bewusst verzichtet. Vielmehr wurde die Suche nach einem alternativen  $\alpha$ -substituierten Malonat angestrebt.

### 2.2.3 Sequenzielle Pyrrolidin-Synthese via Mannich/*aza*-Michael-Reaktion

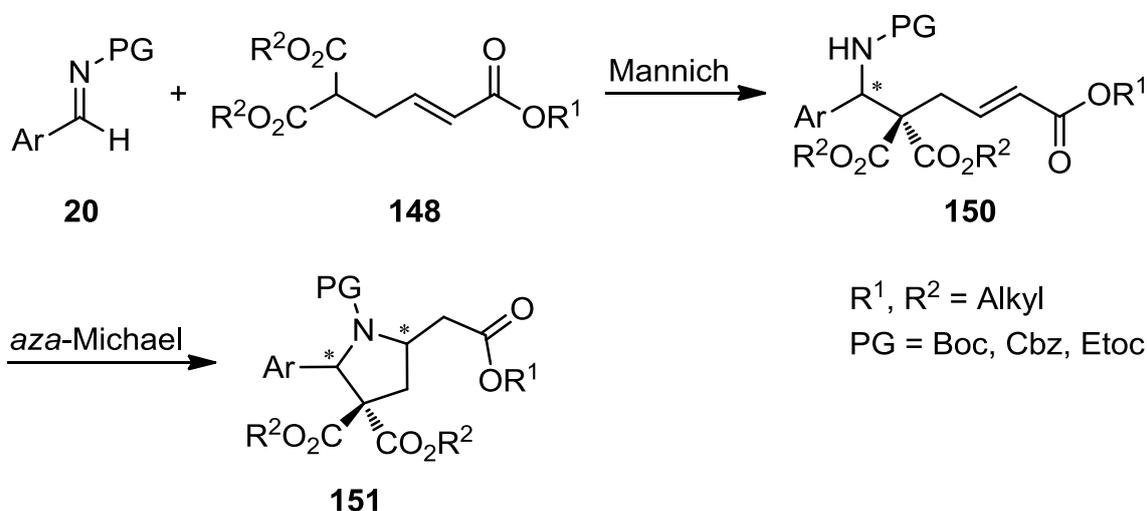
Die Synthese polysubstituierter Pyrrolidine wurde im nächsten Schritt über die Mannich-Addition von  $\gamma$ -Malonat substituierten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Estern **148** verfolgt. Diese Malonate wurden bereits in Michael-Michael-Reaktionen zu hochfunktionalisierten Zyklopentanen eingesetzt, wie in Abbildung 58 exemplarisch gezeigt ist.<sup>77</sup>



**Abbildung 58:** Synthese eines hochfunktionalisierten Zyklopentan-Derivats **149**.

In Analogie zu obigem Beispiel könnte die Verwendung eines *N*-geschützten Arylaldimins **20** anstelle eines Michael-Systems durch die Reaktionsfolge

Mannich/aza-Michael zu hochfunktionalisierten Pyrrolidinen **151** führen (Abbildung 59).

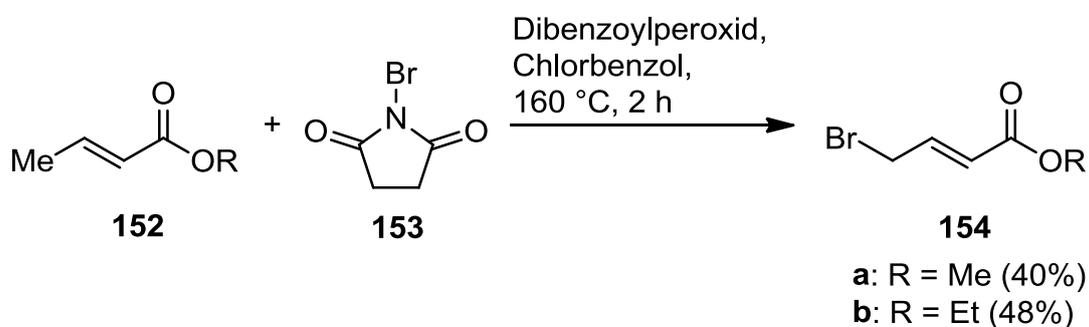


**Abbildung 59:** Idee einer sequenziellen Mannich/aza-Michael-Reaktion zu Pyrrolidinen **151**.

## 2.2.4 Synthese der $\gamma$ -Malonat substituierten $\alpha,\beta$ -ungesättigten Triester

Die allgemeine Struktur **148** wurde mit verschiedenen Resten (Me, Et, *t*-Bu) dargestellt. Dazu wurden verschiedene zweistufige Syntheserouten verfolgt.

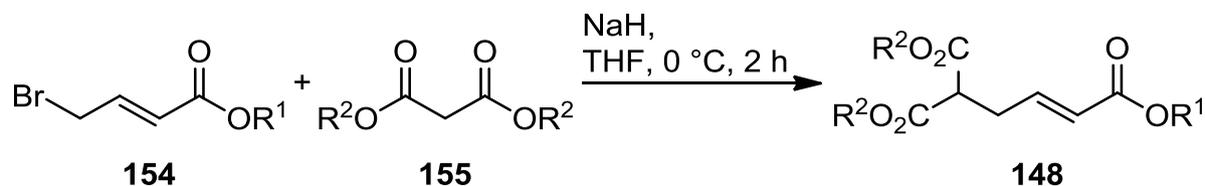
Für die Fälle, in denen der Rest R einer Methyl- oder Ethylgruppe entspricht, wurde der entsprechende Crotonsäureester zunächst mit *N*-Bromsuccinimid in Chlorbenzol radikalisch bromiert, wobei Dibenzoylperoxid als Radikalstarter verwendet wurde (Abbildung 60).<sup>78</sup>



**Abbildung 60:** Bromierung der Crotonsäureester **152a** und **152b**.

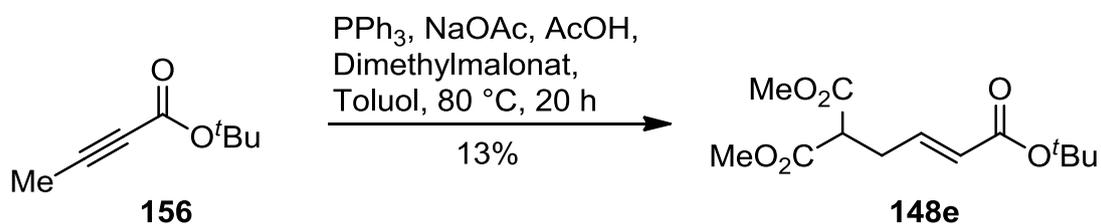
Durch die nucleophile Addition der entsprechenden Malonsäuredialkylester **155** an die bromierten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester **154** wurden unter Zusatz von Natriumhydrid die Produkte **148a-d** erhalten (Tabelle 4).<sup>79</sup>

**Tabelle 4:** Addition der Malonsäuredialkylester.



Produkt <b>148</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ausbeute [%]
<b>a</b>	Me	Me	43
<b>b</b>	Me	Et	53
<b>c</b>	Me	<i>t</i> -Bu	41
<b>d</b>	Et	Me	43

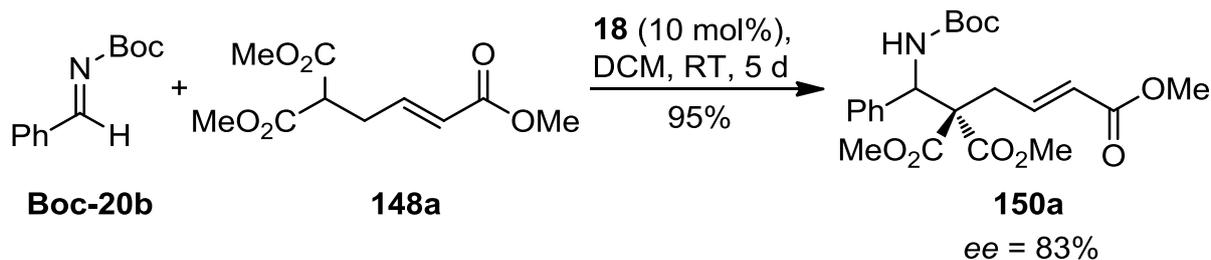
Das Malonat **148e** wurde dagegen über eine Triphenylphosphin-katalysierte Umpolungs-Reaktion synthetisiert (Abbildung 61).<sup>80</sup>



**Abbildung 61:** Synthese des Malonats **148e**.

### 2.2.5 Organokatalytische Mannich-Reaktionen mit den Triestern

Das Malonat **148a** wurde mit dem geschützten Phenylimin **Boc-20b** und dem Katalysator **18** in Dichlormethan bei Raumtemperatur umgesetzt (Abbildung 62).

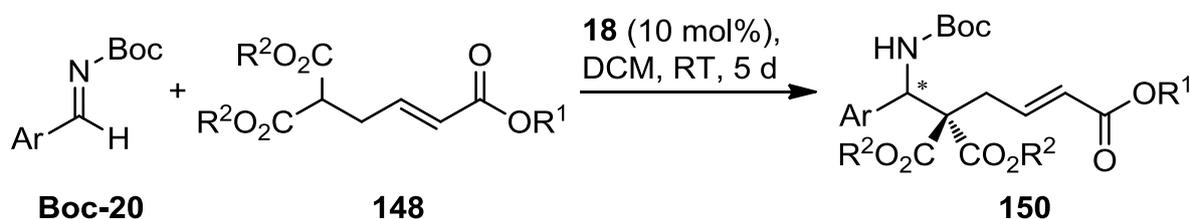


**Abbildung 62:** Organokatalytische Mannich-Reaktion mit dem Malonat **148a**.

Im Gegensatz zu den zuvor getesteten  $\alpha$ -substituierten Malonat-Derivaten **137** und **140** konnte in dieser Reaktion das Mannich-Produkt **150a** mit einem sehr guten  $ee$ -Wert von 83% und in exzellenter Ausbeute isoliert werden. Zur Steigerung des Enantiomerenüberschusses wurde die Reaktion durch Variation unterschiedlicher Parameter optimiert.

Zur Untersuchung der sterischen Auswirkung wurden die zuvor synthetisierten Malonate **148a-e** bei gleichen Bedingungen in die Katalyse eingesetzt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

**Tabelle 5:** Ausbeuten und Enantioselektivitäten der Mannich-Reaktion mit den Malonaten **148a-e**.



Produkt <b>150</b>	<b>Boc-20</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ausbeute [%]	$ee$ [%]
<b>a</b>	<b>b</b>	Me	Me	95	83
<b>b</b>	<b>b</b>	Me	Et	56	85
<b>c</b>	<b>b</b>	Me	<i>t</i> -Bu	0	-
<b>d</b>	<b>b</b>	Et	Me	92	85
<b>e</b>	<b>b</b>	<i>t</i> -Bu	Me	61	84
<b>f</b>	4-OMe-Ph ( <b>c</b> )	Me	Me	85	83

Die Veränderung des Restes R<sup>2</sup> (Tabelle 5, Produkte **150a-c**) zeigt, dass bei Verwendung von Ethylestern die Enantioselektivität zwar auf 86% leicht ansteigt, die Ausbeute aber drastisch auf 56% abfällt. Entsprechend der Rest R<sup>2</sup> einer

*tert*-Butylgruppe, konnte kein Mannich-Additionsprodukt nachgewiesen werden (Produkt **150c**). Eine Vergrößerung des Restes R<sup>2</sup> führt demnach zwar zu einer erhöhten Stereoselektivität, allerdings verlangsamen bzw. unterbinden zu große Reste die Addition.

Bei Veränderung des Restes R<sup>1</sup> kann als Ergebnis festgehalten werden, dass die Ausbeute sich unverändert zeigt, wenn ein Ethyl- statt eines Methylesters verwendet wird (Tabelle 5, Produkte **150a** und **d**). Dagegen ist die Ausbeute stark verringert, wenn ein *tert*-Butylester existent ist (Produkt **150e**). Der Enantiomerenüberschuss bleibt dabei nahezu unverändert. Die Sterik des Restes R<sup>1</sup> hat demnach einen geringeren Einfluss auf die Stereochemie des Additionsprodukts als der Rest R<sup>2</sup>.

Dieses Ergebnis entsprach den Erwartungen, da sich eine Veränderung des Restes R<sup>2</sup> aufgrund der Nähe zum Reaktionszentrum wesentlich größer auswirken sollte als eine Veränderung des Restes R<sup>1</sup>.

Eine Reaktion mit dem *para*-Methoxyphenylimin **Boc-20c** zeigte gegenüber dem unsubstituierten Phenylimin **Boc-20b** nur eine leicht geringere Ausbeute. Der Enantiomerenüberschuss blieb unverändert.

### 2.2.6 Optimierung der organokatalytischen Mannich-Reaktion

#### Variation des Katalysators

Ein Katalysatorscreening wurde mit dem Aldimin **Boc-20b** und den Michael-Malonat-Systemen **148a** und **148d** bei Raumtemperatur durchgeführt.

Dabei wurden neben den bereits vorgestellten Katalysatoren **18**, **24** und **115** weitere Organokatalysatoren, wie zum Beispiel die ausgehend von Aminosäuren synthetisierbaren Katalysatoren **157**<sup>81</sup> und **158**<sup>82</sup>, getestet (Abbildung 63). Zudem wurde der ausgehend von Aminoindanol darstellbare Thioharnstoffkatalysator **159**<sup>83</sup>, sowie die dem Takemoto-Katalysator strukturell verwandten Katalysatoren **160**<sup>84</sup> und **161** eingesetzt. Zusätzlich wurde das Chinidin-Derivat **162** in einer Testreaktion benutzt.<sup>85</sup>

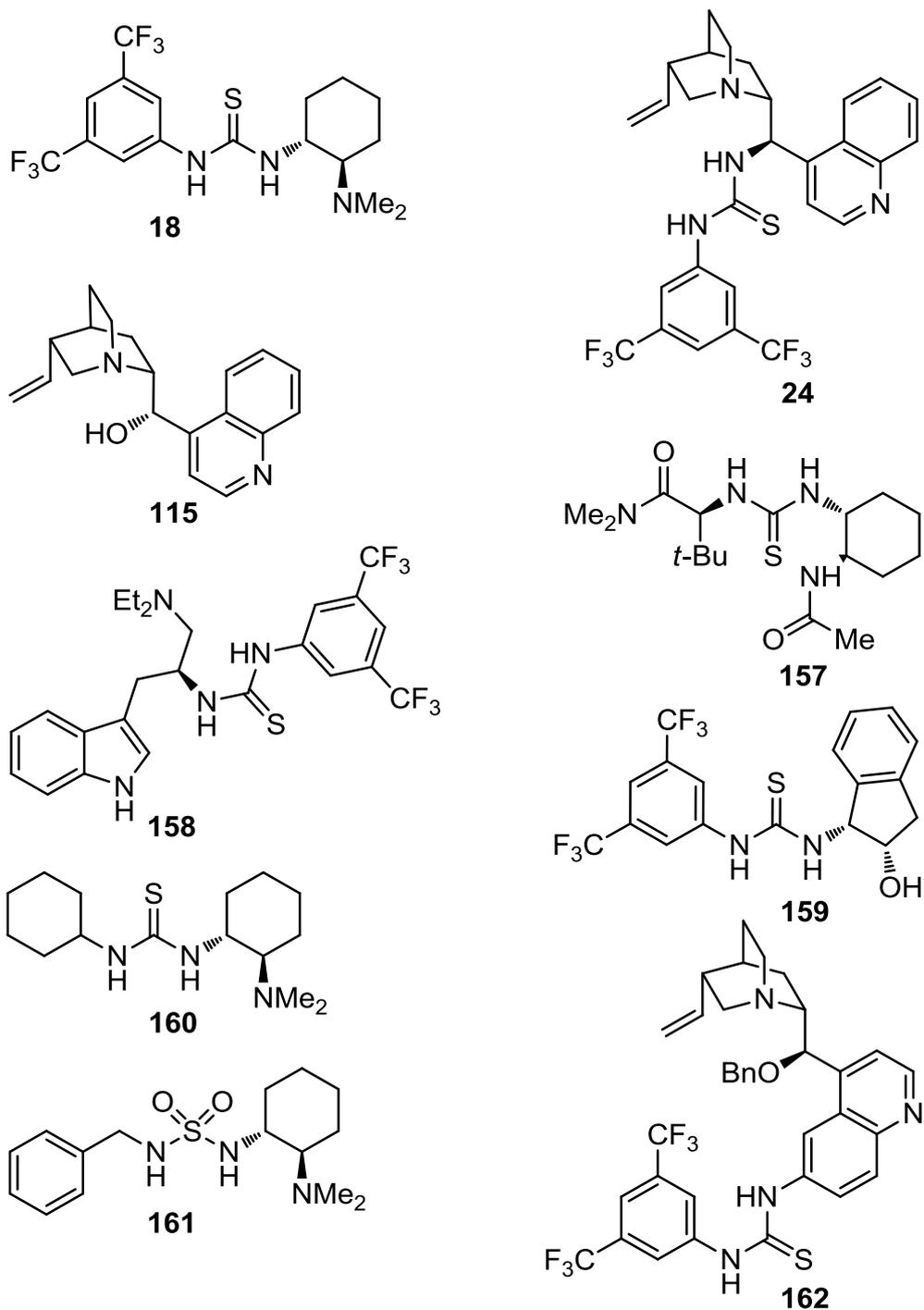
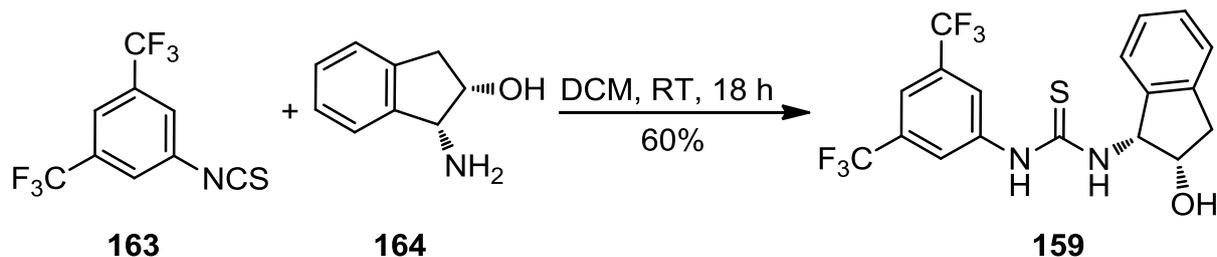


Abbildung 63: Verwendete Katalysatoren.

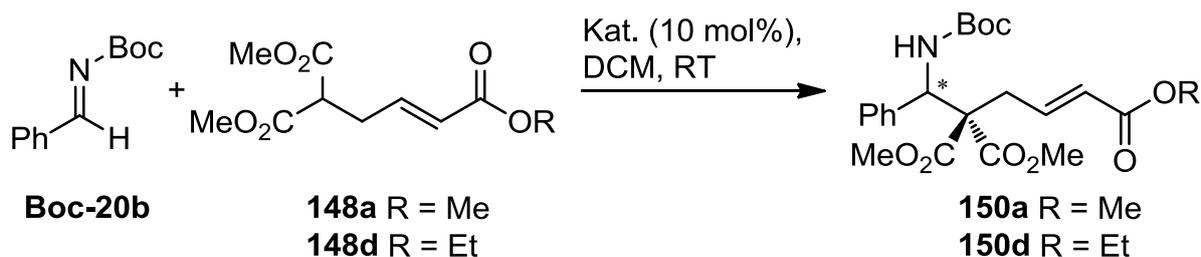
Der auf Aminoindanol basierende Thioharnstoffkatalysator **159** konnte in einer einstufigen Synthese aus Aminoindanol **164** und 3,5-Bis(trifluormethyl)phenylisothiocyanat **163** hergestellt werden.



**Abbildung 64:** Synthese des Katalysators **159**.

Alle weiteren Katalysatoren wurden freundlicherweise vom Arbeitskreis zur Verfügung gestellt. Die Ergebnisse des Katalysatorscreenings sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

**Tabelle 6:** Katalysatorscreening für die Mannich-Reaktion mit den Malonaten **148a** und **148d**.



Eintrag	R	Katalysator	t [d]	Ausbeute [%]	ee [%]
1	Me	<b>18</b>	5	95	83
2	Me	<b>24</b>	5	50	67
3	Me	<b>157</b>	5	50	2
4 <sup>a</sup>	Me	<b>159</b>	4	45	3
5	Et	<b>18</b>	5	92	85
6	Et	<b>115</b>	5	87	1
7	Et	<b>158</b>	5	77	69
8	Et	<b>160</b>	5	63	38
9	Et	<b>161</b>	6	48	0
10	Et	<b>162</b>	5	46	7

<sup>a</sup> Nach 18 h wurde der Reaktion Hünig-Base (1 Äq.) hinzugefügt, da kein Umsatz beobachtet werden konnte.

In der Testreihe mit dem Malonat **148a** (Tabelle 6, Eintrag 1-4) lieferten die Katalysatoren **157** und **159** unter den angegebenen Reaktionsbedingungen ein racemisches Produktgemisch. Mit dem Katalysator **24** konnte dagegen ein

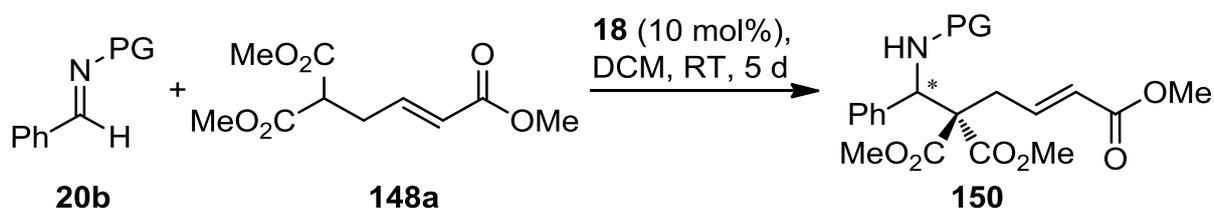
Enantiomerenüberschuss von 68% erreicht werden. Die Ausbeuten unter Verwendung dieser drei Katalysatoren lagen dabei im Bereich von 50%. Im Vergleich zu der schon zuvor durchgeführten Reaktion mit dem Takemoto-Katalysator **18** konnte allerdings keine Verbesserung erzielt werden.

Ein ähnliches Ergebnis konnte auch in den Reaktionen mit dem Malonat **148d** festgestellt werden (Tabelle 6, Eintrag 5-10). So ergaben die Ansätze mit den Katalysatoren **24**, **115** und **162** ein racemisches Produktgemisch. Das zweitbeste Ergebnis konnte mit dem vom Tryptophan abgeleiteten Katalysator **158** erzielt werden, während aber auch hier der Katalysator **18** die höchste Effizienz aufwies.

### Variation der Carbamat-Schutzgruppe

Nach der Variation der Estergruppen des Malonates **148** und dem Katalysatorscreening wurde im nächsten Schritt der Einfluss der Schutzgruppe des Imins **20b** auf die Stereoselektivität und die Ausbeute untersucht. Dazu wurden das Phenylaldimin **Cbz-20b** und das Phenylaldimin **Etoc-20b** umgesetzt. Für die Tests wurden das Malonat **148a** und der Takemoto-Katalysator **18**, der sich zuvor als besonders effektiv herausgestellt hatte, in die Reaktion eingesetzt. Die Reaktionen wurden in Dichlormethan bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

**Tabelle 7:** Ausbeuten und Enantioselektivitäten bei Variation der Carbamat-Schutzgruppe.



PG = Boc, Cbz, Etoc

Produkt <b>150</b>	PG	t [d]	Ausbeute [%]	ee [%]
<b>a</b>	Boc	5	95	83
<b>g</b>	Cbz	5	95	15
<b>h</b>	Etoc	5	94	58

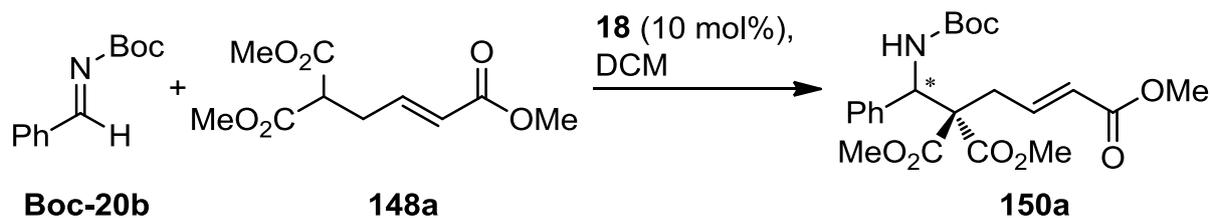
Die Mannich-Addition verlief sowohl mit dem Cbz- als auch mit dem Etoc-geschützten Phenylimin **20b** erfolgreich ab. Nach fünf Tagen konnten die Produkte **150a**, **g** und **h** in exzellenter Ausbeute von 94-95% isoliert werden. Interessanterweise zeigten sich bei der Stereoselektivität dagegen enorme Unterschiede. Mit der Etoc-Schutzgruppe konnte ein deutlich geringerer Enantiomerenüberschuss von 58% erreicht werden, mit der Cbz-Schutzgruppe sogar nur 15%. Der Effekt der Schutzgruppe in der Mannich-Reaktion mit Malonat **148a** ist somit wesentlich größer als bei der zuvor durchgeführten Addition von Dimethylmalonat (**23**) an die *N*-Carbamat-geschützten Furfurylaldimine **20a** (Tabelle 2, Eintrag 2 und 9). In dieser konnten bei Verwendung der Boc- und Cbz-geschützten Imine **20a** ähnlich hohe Enantioselektivitäten der Mannich-Additions-Produkte **34** und **118** beobachtet werden.

Für die folgenden Reaktionen wurden daher ausschließlich Boc-geschützte Arylaldimine in die Katalysen eingesetzt.

### Variation der Reaktionstemperatur und -dauer

*Takemoto et al.* stellten in der Mannich-Reaktion mit Katalysator **18** fest, dass bei Absenken der Reaktionstemperatur von Raumtemperatur auf 0 °C ein Anstieg der Enantioselektivität von 77% auf 84% und eine Steigerung der Ausbeute von 88% auf 94% möglich ist (Abbildung 13).<sup>25</sup> Die erhöhte Effizienz ging dabei einher mit einer Verlängerung der Reaktionszeit von einem auf zwei Tage.

Der Einfluss der Reaktionstemperatur wurde in einer Reaktion zwischen dem Aldimin **Boc-20b** und Malonat **148a** evaluiert. Analog zu den vorherigen Testreihen wurde die Reaktion mit dem Katalysator **18** in Dichlormethan durchgeführt. Als Reaktionstemperaturen wurden dabei 10 °C und –20 °C gewählt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 dargestellt.

**Tabelle 8:** Ausbeuten und Enantioselektivitäten bei Variation der Reaktionstemperatur und -dauer.

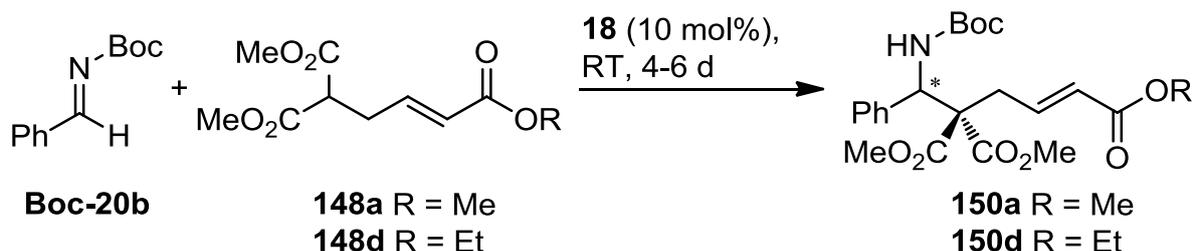
Eintrag	Temperatur [°C]	t [d]	Ausbeute [%]	ee [%]
1	RT	5	95	83
2	10	5	85	84
3	-20	5	38	81
4	-20	10	41	83

Als Ergebnis ist festzuhalten, dass die Reaktion bei niedrigeren Temperaturen zwar abläuft, die Ausbeute aber abnimmt und die Reaktionsdauer ansteigt. Bei 10 °C zeigte sich eine leicht verschlechterte Ausbeute von 85%, wobei diese bei einer Temperatur von -20 °C drastisch auf 38% abfällt (Tabelle 8, Eintrag 2 und 3).

Der Enantiomerenüberschuss erwies sich bei tieferen Temperaturen als unverändert, womit ein vergleichbarer Effekt wie bei *Takemoto et al.* nicht beobachtet werden konnte. Zusätzlich zeigte eine Verdopplung der Reaktionsdauer bei -20 °C keinen nennenswerten Effekt (Eintrag 4). Aufgrund dieser Ergebnisse wurden alle folgenden Reaktionen bei Raumtemperatur durchgeführt.

### Variation des Lösungsmittels

Für das Lösungsmittelscreening wurden verschiedene Lösungsmittel mit und ohne Zugabe von Molsieb verwendet. Die Reaktion wurde dabei mit dem Aldimin **Boc-20b** und den Malonaten **148a** und **148d** ausgeführt. Der Katalysator und die Reaktionstemperatur wurden beibehalten (Tabelle 9).

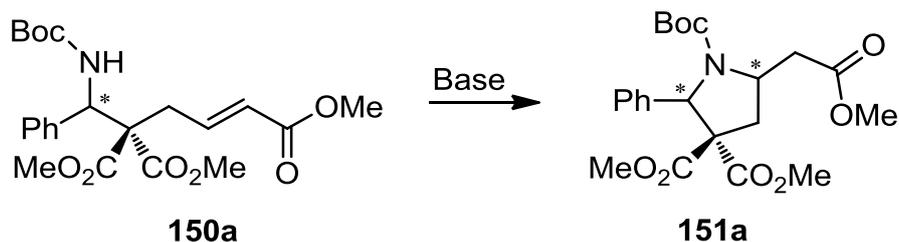
**Tabelle 9:** Ausbeuten und Enantioselektivitäten bei Variation des Lösungsmittels.

Eintrag	R	Lösungsmittel	t [d]	Ausbeute [%]	ee [%]
1	Me	Toluol	4	89	82
2	Et	DCM (3 Å MS)	5	72	68
3	Et	Xylol (4 Å MS)	4	60	54
4	Et	Xylol	6	70	80
5	Et	DCE	6	56	82
6	Et	Benzol	6	66	82
7	Et	Chlorbenzol	5	71	84

Die eingesetzten Lösungsmittel zeigten nur einen geringen Einfluss auf die Enantioselektivitäten. Bei allen Ansätzen konnten nahezu gleiche ee-Werte für die Produkte ermittelt werden. Die Ausbeuten wiesen hingegen teilweise viel niedrigere Werte im Vergleich zu den in Dichlormethan durchgeführten Reaktionen auf. Der Zusatz von Molsieb führte zu einer Abnahme der Enantiomerenüberschüsse, was auf eine katalytische Aktivität der Zeolithe schließen lässt (Tabelle 9, Eintrag 2 und 3).

### 2.2.7 Versuche zur basenkatalysierten Zyklisierung

Die *aza*-Michael-Zyklisierungsreaktionen wurden zunächst unter basischen Bedingungen durchgeführt. Dabei ist durch Deprotonierung des Boc-geschützten Amins **150a** und anschließenden nucleophilen Angriff an das intramolekulare Michael-System, die Synthese der gewünschten Pyrrolidine möglich. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 dargestellt.

**Tabelle 10:** Intramolekulare basenkatalysierte Zyklisierung.

Eintrag	Base	t [d]	Umsatz [%]	Bedingungen
1	DBN	4	100	DCM, RT
2	LiHMDS	30 min	100	THF, -78 °C
3	DBU	1	100	DCM, RT
4	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0.5	100	DCM, RT
5	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	7	50	DCM, RT
6	Hünig Base	2	-	Toluol, 111 °C

In nahezu allen Fällen konnte die Umsetzung des Eduktes **150a** beobachtet werden. Allerdings gelang es in keinem dieser Fälle, das gewünschte Produkt **151a** in hoher Reinheit zu isolieren. Zwar konnten im NMR-Spektrum des DBU-Versuchs (Tabelle 10, Eintrag 3) einige der Signale dem Produkt **151a** zugeschrieben werden, dennoch ließ sich der Erhalt des Produkts aufgrund der großen Verunreinigungen nicht einwandfrei nachweisen.

Der Einsatz von Cäsiumcarbonat führte innerhalb kürzester Zeit zur vollständigen Zersetzung des Startmaterials. In diesem Ansatz konnten keine Hinweise auf die Bildung des Pyrrolidins **151a** gefunden werden.

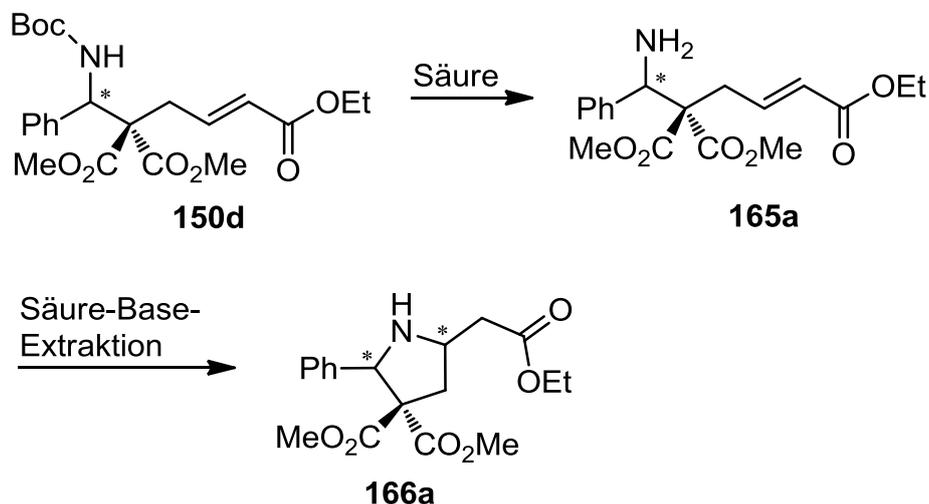
Vermutlich ist die Nucleophilie des Amins nicht ausreichend, um an das Michael-System zu addieren, da die Elektronendichte am Amin durch die gebundene Boc-Schutzgruppe durch Konjugation deutlich verringert ist.

### 2.2.8 Versuche zur säurekatalysierten Zyklisierung

Aufgrund der Annahme, dass die basenkatalysierten Ringschlüsse wegen der zu geringen Nucleophilie des sekundären Amins nur ungenügend erfolgten, wurde das Amin zunächst entschützt, um darauffolgend den Ringschluss durch basische Aufarbeitung zu erzielen. In ersten Versuchen wurde daher das Mannich-

Additionsprodukt **150d** mit Trifluoressigsäure bzw. *p*-Toluolsulfonsäure umgesetzt (Tabelle 11).

**Tabelle 11:** Entschützung und Ringschluss.

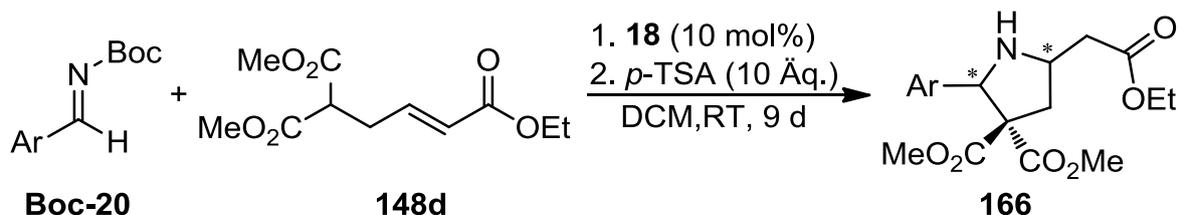


Eintrag	Säure [Äq.]	LM	T [°C]	t [h]	Ausbeute [%]
1	TFA [10]	DCM	RT	24	50
2	TFA [10]	DCE	80	18	26
3	TFA [20]	DCM	40	24	66
4	<i>p</i> -TSA [10]	DCM	10	24	24
5	<i>p</i> -TSA [10]	DCM	RT	24	32
6	<i>p</i> -TSA [10]	DCM	RT	96	75

Durch Zusatz von TFA gelang es, das Produkt **166a** zu isolieren. Die zunächst beste Ausbeute wurde durch Refluxieren in Dichlormethan mit 20 Äquivalenten der Säure erreicht (Tabelle 12, Eintrag 3). Der Erhalt des Produktes konnte mit *p*-TSA ebenfalls erreicht werden, jedoch in geringerer Ausbeute (Eintrag 4 und 5). Das Produkt **166a** konnte allerdings in einem Langzeitversuch mit 10 Äquivalenten *p*-TSA nach vier Tagen in 75% Ausbeute isoliert werden. Die Ausbeutesteigerung bei längerer Laufzeit lässt vermuten, dass der Ringschluss nicht wie angenommen durch die basische Aufarbeitung stattfindet, sondern im sauren Medium langsam erfolgt. Ein weiteres Indiz für diese Hypothese ist der Nachweis des Malonats **148d** nach der basischen Aufarbeitung. Der Zusatz von Base resultierte somit in einer Retro-Mannich-Reaktion und nicht in der gewünschten Zyklisierung von **165a**.

Die Kombination von Mannich- und *aza*-Michael-Reaktion lieferte eine Eintopf-Reaktion, die einen leichten Zugang zu verschiedenen Pyrrolidinen ermöglichte. Dazu wurde zunächst die Mannich-Reaktion bis zum quantitativen Umsatz gerührt, der Reaktionsansatz verdünnt und die *para*-Toluolsulfonsäure zugegeben.

**Tabelle 12:** Eintopf Mannich/*aza*-Michael-Zyklisierungsreaktion zu den Pyrrolidinen **166**.



Produkt <b>166</b>	Ar	Ausbeute [%]	ee [%]	de [%]
<b>a</b>	Ph	55	78	89
<b>b<sup>a</sup></b>	2-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	56	-	>95
<b>c</b>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	53	23	>95
<b>d</b>	4-OMe-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	65	70	69
<b>e</b>	3-Pyridyl	25	41	>95
<b>f</b>	1-Naphthyl	60	75	83

<sup>a</sup> Produkt **166b** konnte mittels chiraler HPLC nicht getrennt werden.

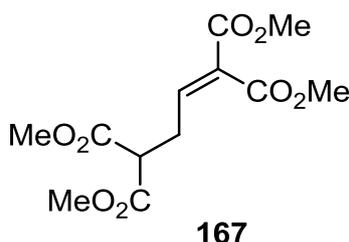
Die Produkte **166a-f** konnten lediglich in mittleren Ausbeuten isoliert werden. Weiterhin wurden nur geringe Stereoselektivitäten der Mannich/*aza*-Michael-Produkte festgestellt. Letzteres wurde auf eine Epimerisierung während des säurekatalysierten Ringschlusses zurückgeführt, da der Enantiomerenüberschuss des isolierten Mannich-Produkts **150d** einen höheren Wert aufwies, als der des zyklisierten Eintopf-Produkts **166a**.

Eine weitergehende Optimierung der Ringschlussbedingungen wurde nicht in Betracht gezogen. Vielmehr sollte durch Veränderung des Malonates die Möglichkeit eröffnet werden, die Mannich-Produkte unter mildereren Bedingungen zu zyklisieren, um dadurch den zuvor generierten Enantiomerenüberschuss zu konservieren.

## 2.3. Pyrrolidin-Synthese *via* Domino Mannich/*aza*-Michael-Reaktion

### 2.3.1 Aufgabenstellung

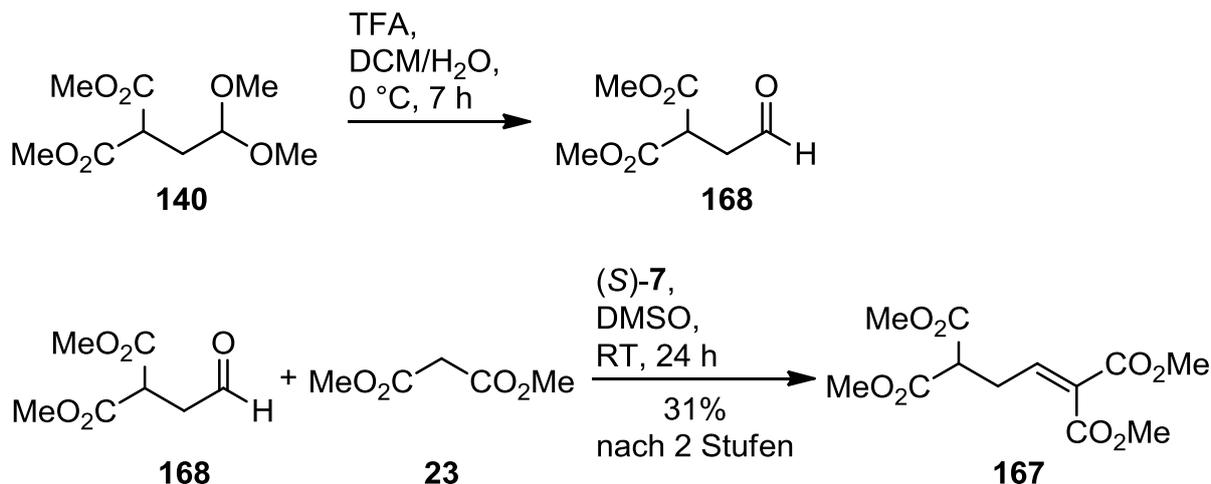
Aufgrund der vorherigen Ergebnisse in den basen- bzw. säurekatalysierten Ringschlussversuchen wurde nach Möglichkeiten für eine effizientere Syntheseroute zu polysubstituierten Pyrrolidinen gesucht. Eine erste Überlegung beinhaltete die Reaktivitätssteigerung des Michael-Akzeptors, welche einen nucleophilen Angriff des in der Mannich-Reaktion gebildeten sekundären Amins erleichtern und somit die Ausbeute der *aza*-Michael-Reaktion erhöhen sollte. Zudem hätte eine Reaktivitätssteigerung eventuell mildere Ringschlussbedingungen zur Folge, was zu verbesserten Enantiomerenüberschüssen führen könnte. Die Synthese des Malonats **167**, welches im Vergleich zu **148a** am Michael-System eine weitere Esterfunktion aufweist, stand daher zunächst im Vordergrund (Abbildung 65).



**Abbildung 65:** Malonat **167** mit einer Diester-Alkenyl-Einheit.

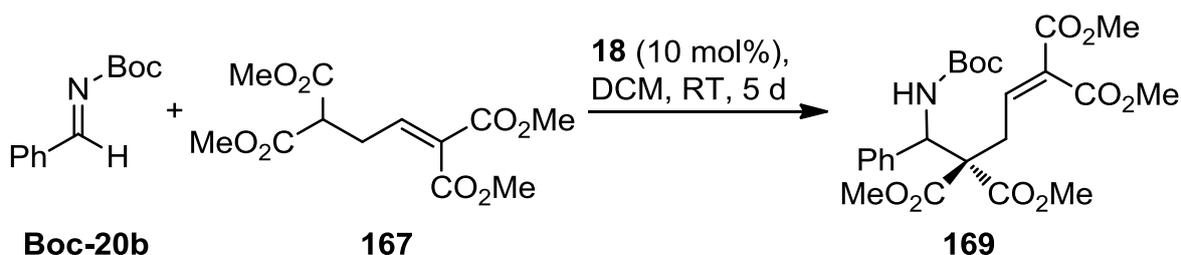
### 2.3.2 Synthese des $\gamma$ -Malonat substituierten $\alpha,\beta$ -ungesättigten Tetraesters

Das Malonat **167** wurde ausgehend von dem zuvor hergestellten Dimethyl-2,2-dimethoxyethylmalonat (**140**) synthetisiert. Hierzu wurde **140** zunächst mit Trifluoressigsäure zum Aldehyd **168** entschützt. Nach Aufreinigung wurde der Aldehyd **168** direkt mit (*S*)-Prolin ((*S*)-**7**) und Dimethylmalonat (**23**) in einer Knoevenagel-Reaktion zu dem Produkt **167** umgesetzt (Abbildung 66).<sup>86</sup>

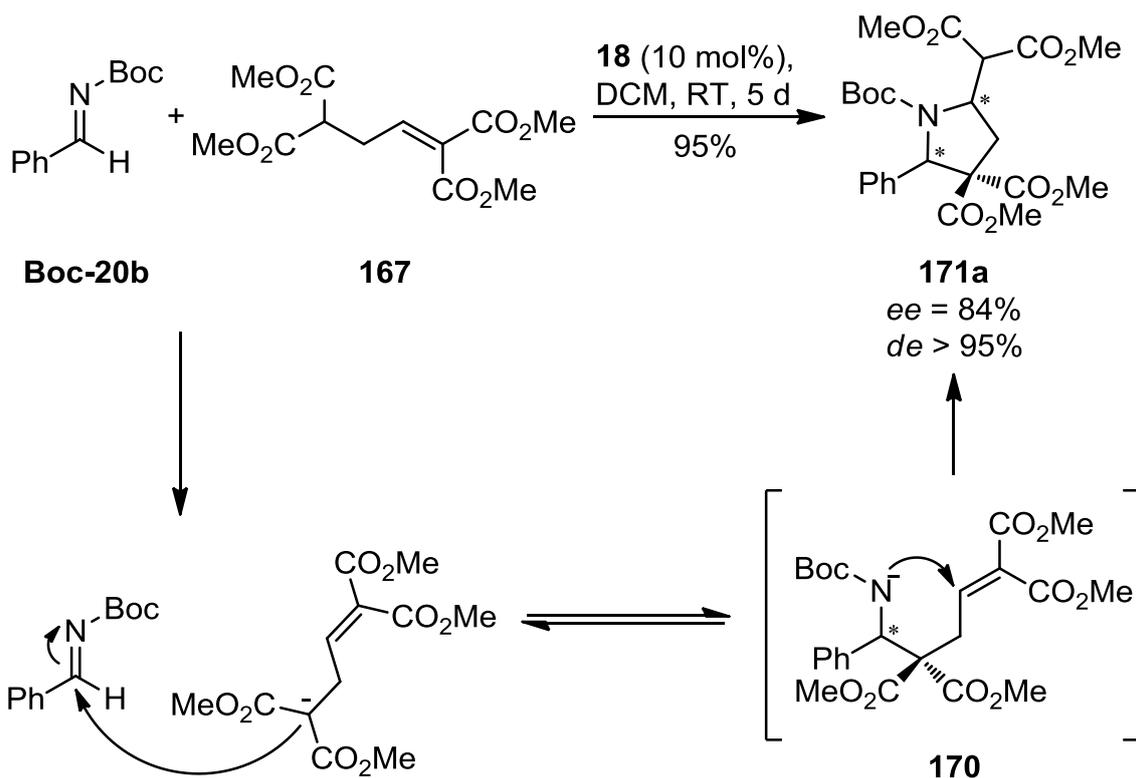
Abbildung 66: Synthese des Malonats **167**.

### 2.3.3 Versuche zur Domino Mannich/aza-Michael-Reaktion

Das Malonat **167** wurde mit dem geschützten Imin **Boc-20b** in die Katalyse eingesetzt, um das Mannich-Produkt **169** für darauffolgende Rinschlussversuche zu isolieren (Abbildung 67). Entsprechend der Mannich-Reaktionen mit dem Triester **148a** und dem Imin **Boc-20b** wurde die Reaktion mit dem Katalysator **18** bei Raumtemperatur in Dichlormethan durchgeführt.

Abbildung 67: Geplante Mannich-Reaktion mit dem Imin **Boc-20b** und dem Malonate **167**.

Überraschenderweise konnte das Mannich-Additionsprodukt **169** nicht isoliert werden. Vielmehr wurde aus einer aufeinanderfolgenden Mannich/aza-Michael-Reaktion direkt der polysubstituierte *N*-Heterozyklus **171a** erhalten (Abbildung 68).



**Abbildung 68:** Vorgeschlagener Mechanismus zur Synthese von Pyrrolidin **171a**.

In Abbildung 68 ist der vorgeschlagene Mechanismus zur Bildung von Pyrrolidin **171a** gezeigt. Es wird davon ausgegangen, dass nach Deprotonierung des  $\alpha$ -aciden Malonat-Protons durch den Katalysator, die Addition des Esterenolats an das Imin und damit verbunden die Bildung des Intermediates **170** erfolgt. Weiterhin wird angenommen, dass der Ringschluss durch den direkten Angriff des gebildeten Anions an die Michael-Einheit erfolgt, da es nicht gelang das protonierte Mannich-Produkt **170** zu isolieren.

Die vorliegende Reaktion kann somit nach *Tietze* als Domino Mannich/*aza*-Michael-Reaktion klassifiziert werden.<sup>87</sup>

Neben der deutlich vereinfachten Synthese gegenüber den zuvor durchgeführten Reaktionen mit dem Malonat **148** konnten darüber hinaus stark verbesserte Stereoselektivitäten und Ausbeuten beobachtet werden. So konnte das Pyrrolidin-Derivat **171a** mit einem Enantiomerenüberschuss von 84% und einer Ausbeute von 95% diastereoselektiv nach säulenchromatographischer Aufreinigung erhalten

werden. Dazu wird angenommen, dass die Bildung des zweiten Stereozentrums substratinduziert erfolgt.

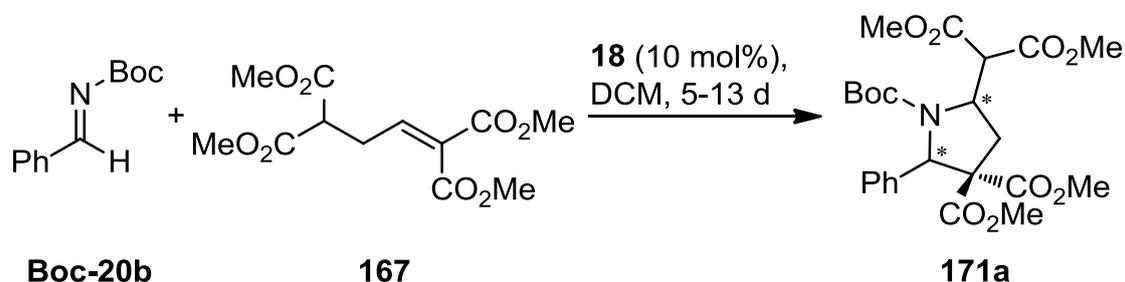
Durch Ausfällen racemischer Kristalle aus einer *n*-Heptan/DCM-Lösung des Produkts **171a** konnte der Enantiomerenüberschuss auf 99% erhöht werden. Die Ausbeute weist dabei immer noch einen Wert von 75% auf. Im weiteren Verlauf sollte die Optimierung der Reaktion, sowie die Synthese mehrerer Derivate erfolgen.

### 2.3.4 Optimierung der Domino Mannich/aza-Michael-Reaktion

#### Variation der Reaktionstemperatur

Zunächst wurde versucht die Enantioselektivität durch Absenken der Reaktionstemperatur zu erhöhen. Dazu wurde die Katalyse mit dem Katalysator **18** bei 2 °C und –26 °C in Dichlormethan durchgeführt (Tabelle 13).

**Tabelle 13:** Variation der Reaktionstemperatur.



Eintrag	Temperatur [°C]	t [d]	Ausbeute [%]	ee [%]	de [%]
1	RT	5	95	84	>95
2	2	5	71	85	>95
3	–26	13	38	91	>95

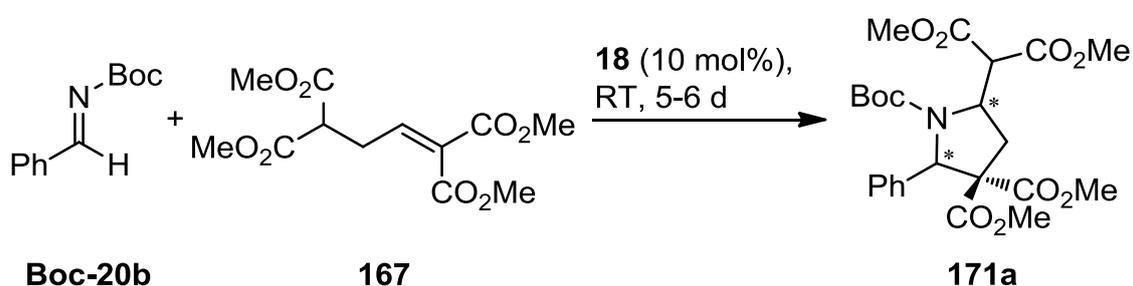
Die Ergebnisse zeigten, dass bei Durchführung der Reaktion bei 2 °C der Enantiomerenüberschuss einen geringfügig höheren Wert von 85% aufweist, die Ausbeute aber deutlich auf 71% abfällt (Tabelle 13, Eintrag 2). Wurde die Katalyse bei –26 °C ausgeführt, zeigte sich eine Erhöhung des ee-Wertes auf 91% verbunden mit einem erheblichen Ausbeuteverlust trotz längerer Laufzeit der Reaktion

(Eintrag 3). Angesichts der deutlich schlechteren Resultate wurden die weiteren Katalysen bei Raumtemperatur durchgeführt.

### Variation des Lösungsmittels

In einer weiteren Testreihe wurde die Mannich/aza-Michael-Reaktion in verschiedenen Lösungsmitteln angesetzt. Die übrigen Reaktionsparameter wurden beibehalten (Tabelle 14).

**Tabelle 14:** Variation des Lösungsmittels.



Eintrag	Lösungsmittel	t [d]	Ausbeute [%]	ee [%]	de [%]
1	DCM	5	95	84	>95
2	THF	5	94	84	>95
3	Toluol	5	93	82	>95
4	CHCl <sub>3</sub>	6	89	83	>95
5	DCM (3Å MS)	6	89	53	>95

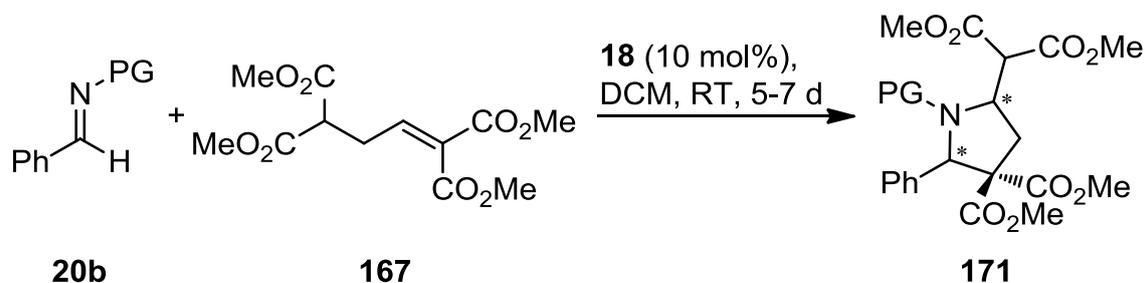
Analog zu dem schon zuvor durchgeführten Lösungsmitteltest zwischen dem Imin **Boc-20b** und dem Malonat **148d** (Tabelle 9), zeigte sich auch in diesem Screening die Toleranz der Reaktion gegenüber verschiedenen Lösungsmitteln. Die Produkte, die aus den Ansätzen mit Tetrahydrofuran, Toluol und Chloroform isoliert werden konnten, wiesen mit kleinen Abweichungen dieselben Enantioselektivitäten und Ausbeuten auf (Tabelle 14, Eintrag 2-4). Einzig in der Katalyse mit Dichlormethan und Molsieb (3Å) verringerte sich der Enantiomerenüberschuss deutlich um 30% (Eintrag 5). Eine mögliche Erklärung für die Abnahme der Stereoselektivität wäre die Bildung von HCl, welches durch die Reaktion zwischen Molsieb und dem Lösungsmittel Dichlormethan entstehen könnte. Allerdings wurde die Abnahme des ee-Wertes auch schon im zuvor erwähnten

Lösungsmittelscreening bei Verwendung von Molsieb und Xylol beobachtet, so dass die Abnahme des Enantiomerenüberschusses über einen anderen Mechanismus erklärt werden muss.

### Variation der Carbamat-Schutzgruppe

Im nächsten Schritt wurde der Einfluss der *N*-Carbamat-Schutzgruppe auf die Stereoselektivität und Ausbeute evaluiert. Hierzu wurden die schon zuvor verwendeten Boc-, Cbz- und Etoc-Phenylaldimine **20b** in die Katalyse eingesetzt und miteinander verglichen.

**Tabelle 15:** Variation der *N*-Carbamat-Schutzgruppe des Imins **20b**.



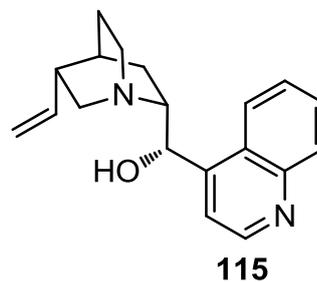
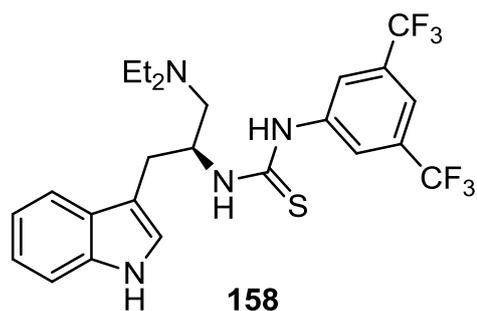
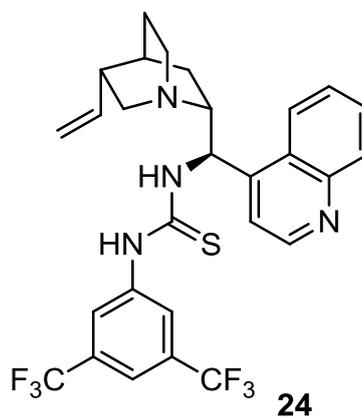
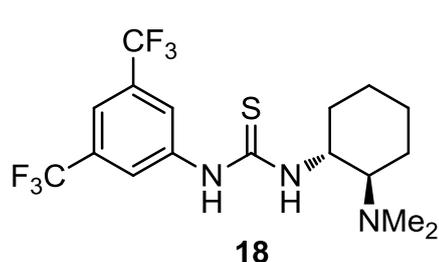
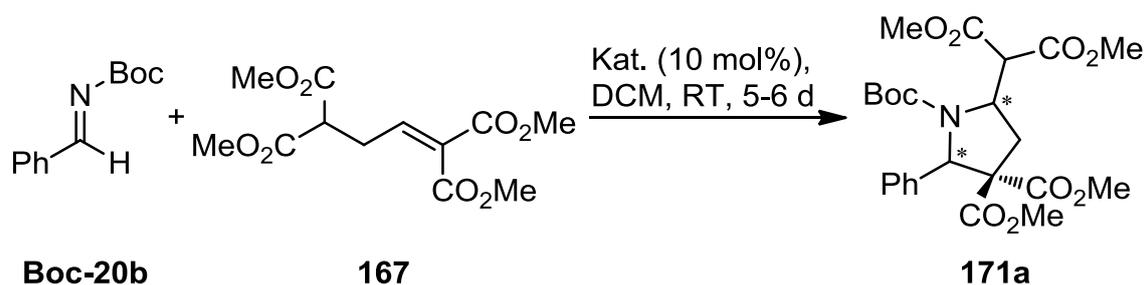
Produkt <b>171</b>	Schutzgruppe	t [d]	Ausbeute [%]	ee [%]	de [%]
<b>a</b>	Boc	5	95	84	>95
<b>b</b>	Cbz	7	52	70	>95
<b>c</b>	Etoc	6	89	60	>95

Die Verwendung der Cbz- bzw. Etoc-Schutzgruppe resultierte in einem geringeren Enantiomerenüberschuss von 70 bzw. 60%. Weiterhin konnten die Produkte **171b** und **171c** nur in geringerer Ausbeute isoliert werden. Die Synthese mit dem Boc-geschützten Iminen versprach somit hinsichtlich Stereoselektivität, Ausbeute und Reaktionszeit die höchste Effizienz.

## Variation des Katalysators

Bei gleichen Reaktionsbedingungen wurden auch verschiedene Katalysatoren in Bezug auf die Stereoselektivität und Ausbeute getestet. Eingesetzt wurden der Cinchonin-Thioharnstoff-Katalysator **24**, Cinchonin (**115**) und der von Tryptophan abgeleitete Thioharnstoff-Katalysator **158**.

Tabelle 16: Test verschiedener Katalysatoren.

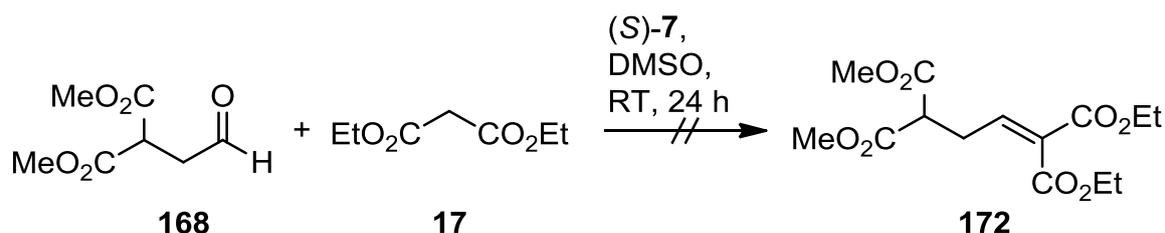


Eintrag	Katalysator	t [d]	Ausbeute [%]	ee [%]	de [%]
1	<b>18</b>	5	95	84	>95
2	<b>24</b>	6	95	78	>95
3	<b>115</b>	6	39	69	>95
4	<b>158</b>	6	33	79	>95

Das Katalysatorscreening zeigte, dass mit dem Thioharnstoff-Katalysator **158** und dem Alkaloid Cinchonin **115** nur geringe Ausbeuten von 33% bzw. 39% und gute Enantioselektivitäten von 79% bzw. 69% erzielt werden konnten. Im Gegensatz dazu konnten mit dem Takemoto-Katalysator **18** und dem Cinchonin-Thioharnstoff-Katalysator **24** exzellente Ausbeuten von 95% erreicht werden. Bezüglich der Stereoselektivität zeigte der Katalysator **18** mit einem Enantiomerenüberschuss von 84% das beste Ergebnis.

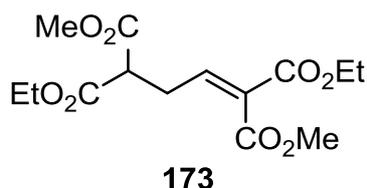
### Variation des Malonats

Ferner wurde eine Derivatisierung des Malonats **167** angestrebt. Ausgehend von dem Aldehyd **168** wurde versucht den Tetraester **172** durch eine Knoevenagel-Reaktion mit Diethylmalonat **17** zu erhalten (Abbildung 69).



**Abbildung 69:** Angestrebte Knoevenagel-Reaktion mit Diethylmalonat **17** und Aldehyd **168**.

Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wurde ein Produktgemisch erhalten, das neben dem gewünschten Malonat **172**, vermutlich auch das durch intramolekulare Umesterung gebildete Produkt **173** enthielt (Abbildung 70). Aufgrund der sehr ähnlichen physikalischen Eigenschaften gelang es nicht die beiden Produkte voneinander zu trennen.

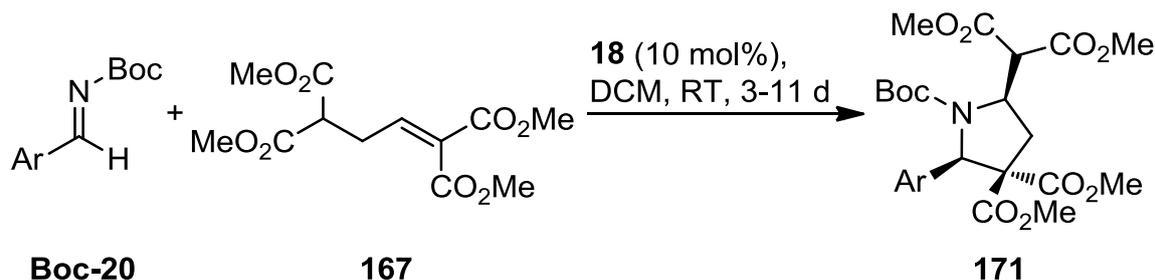


**Abbildung 70:** Durch Umesterung gebildetes Malonat **173**.

## Darstellung verschiedener Derivate

Zur Ermittlung der Substratbreite erfolgte anknüpfend an die Optimierung eine Variation der Aryl-Reste des geschützten Aldimins **Boc-20**. Dazu wurden die Reaktionen unter den optimierten Bedingungen durchgeführt (Tabelle 17).

**Tabelle 17:** Darstellung verschiedener Derivate durch Variation des Aryl-Substituenten.



Produkt <b>171</b>	Aryl-Substituent	t [d]	Ausbeute [%] <sup>a</sup>	ee [%] <sup>b</sup>	de [%]
<b>a</b>	Phenyl	5	95 (76)	84 (99)	>95
<b>d</b>	2-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	6	91 (77)	75 (99)	>95
<b>e</b>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	5	91 (75)	83 (>99)	>95
<b>f</b>	2-Furyl	3	95	94	>95
<b>g</b>	1-Naphthyl	11	85 (77)	83 (97)	>95
<b>h</b>	2-Thiophen	4	76	83	>95
<b>i</b>	4-OMe-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	5	99 (75)	78 (>99)	>95

<sup>a</sup> Die Werte in den Klammern entsprechen der Ausbeute an isoliertem Produkt nach Auskristallisation racemischer Kristalle.

<sup>b</sup> Die Werte in den Klammern entsprechen dem Enantiomerenüberschuss des isolierten Produkts nach Auskristallisation racemischer Kristalle.

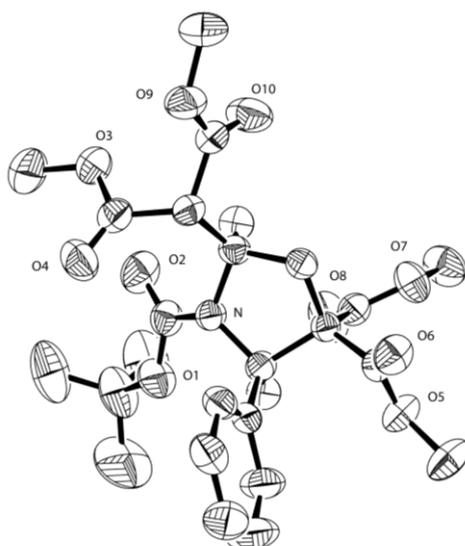
Insgesamt wurden sieben polysubstituierte Pyrrolidin-Derivate isoliert, die alle über die Reaktionsfolge Domino Mannich/aza-Michael erhalten wurden. Die Reaktionen waren nach 4-11 Tagen beendet, wobei kleinere Ringsysteme ein bis zwei Tage schneller reagierten als entsprechend größere. Wesentlich langsamer reagierte mit elf Tagen das Naphthyl-Imin zum gewünschten Pyrrolidin-Derivat **171g**. Dagegen zeigten die Ausbeuten, die zwischen 76% und 99% lagen keine Tendenz, wobei zumeist eine Ausbeute von über 90% erreicht wurde. Zugleich lagen die Enantiomerenüberschüsse zwischen 75% und 94%. Durch Umkristallisieren konnten die Enantiomerenüberschüsse einiger Produkte erheblich gesteigert werden und

wiesen anschließend Werte zwischen 97% und 99% auf. Die Ausbeuten lagen nach der Umkristallisation immer noch im guten Bereich zwischen 75% und 77%.

Lediglich bei zwei Derivaten gelang die Auskristallisation racemischer Kristalle nicht, zum einen bei dem Thiophen-Derivat **171h** und zum anderen bei dem Furyl-Derivat **171f**. Das Thiophen-Derivat **171h** wurde mit der geringsten Ausbeute von 76% isoliert, trotzdem konnte ein guter Enantiomerenüberschuss von 83% erzielt werden. Gegensätzlich dazu wurde das Furyl-Derivat **171f** mit einer exzellenten Ausbeute von 95% und einem sehr guten Enantiomerenüberschuss von 94% ohne Umkristallisation erhalten. Des Weiteren konnten alle Produkte diastereomerenrein erhalten werden.

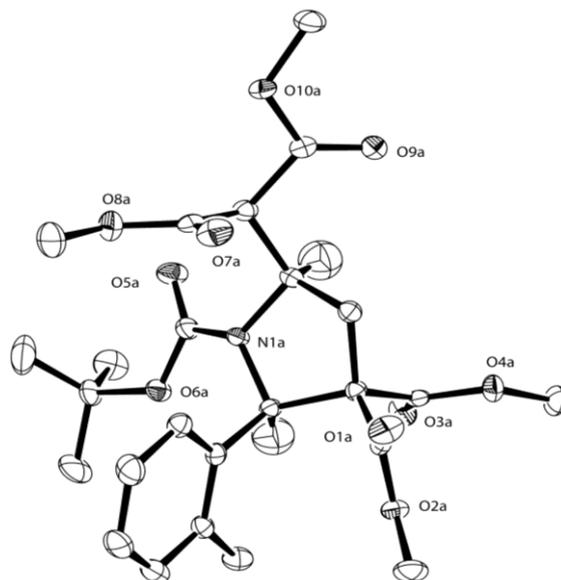
### 2.3.5 Bestimmung der Absolutkonfiguration

Mittels der Röntgen-Kristallstrukturanalyse konnte die relative Konfiguration der synthetisierten Pyrrolidin-Derivate exemplarisch durch die Messung eines racemischen Einkristalls des Produkts *rac*-**171a** bestimmt werden.<sup>88</sup> Die beiden relevanten Ringprotonen liegen dabei *cis*-konfiguriert vor.



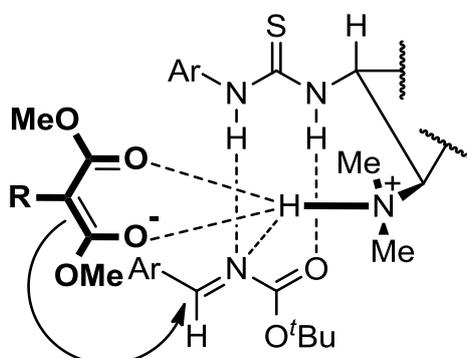
**Abbildung 71:** ORTEP-Zeichnung des Pyrrolidin-Derivats *rac*-**171a**.<sup>88</sup>

Die Bestimmung der Absolutkonfiguration gelang mit einem Einkristall des Pyrrolidin-Derivates **171d** ebenfalls mit Hilfe der Röntgen-Kristallstrukturanalyse.<sup>89</sup> Die ermittelte Struktur bestätigt dabei die *cis*-Konfiguration der beiden relevanten Ringprotonen aus der Messung mit einem racemischen Kristall des Derivates **171a**. Die Stereozentren in Position 2 und 5 besitzen gemäß der CIP-Nomenklatur für dieses Derivat die (*R*)-Konfiguration.



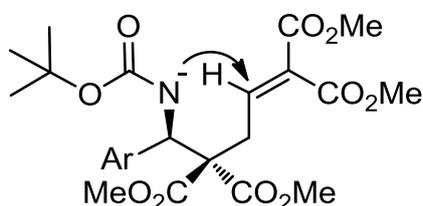
**Abbildung 72:** ORTEP-Zeichnung des Pyrrolidin-Derivats (*R,R*)-**171d**.<sup>89,90</sup>

Der von *Takemoto et al.* vorgeschlagene Katalysator-Substrat-Komplex für die *aza*-Henry-Reaktion (Abbildung 9)<sup>19</sup> führt bei Übertragung auf die Mannich-Reaktion (Abbildung 73) zur gleichen Konfiguration des Stereozentrums in 2-Position wie in der Röntgenstruktur abgebildet.



**Abbildung 73:** Vorgeschlagener Katalysator-Substrat-Komplex für die Mannich-Reaktion.

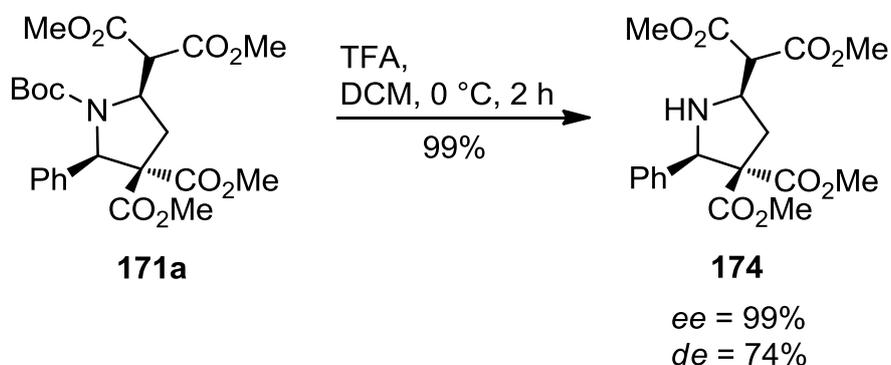
Der Angriff des in der Mannich-Reaktion gebildeten negativ geladenen Amins erfolgt dann über die *Re*-Seite des Michael-Akzeptors und führt somit zur *cis*-Konfiguration der Protonen in 2- und 5-Stellung (Abbildung 74).



**Abbildung 74:** *Re*-Seiten Angriff des negativ geladenen Amins an den Michael-Akzeptor.

### 2.3.6 Derivatisierung der Domino Mannich/*aza*-Michael-Produkte

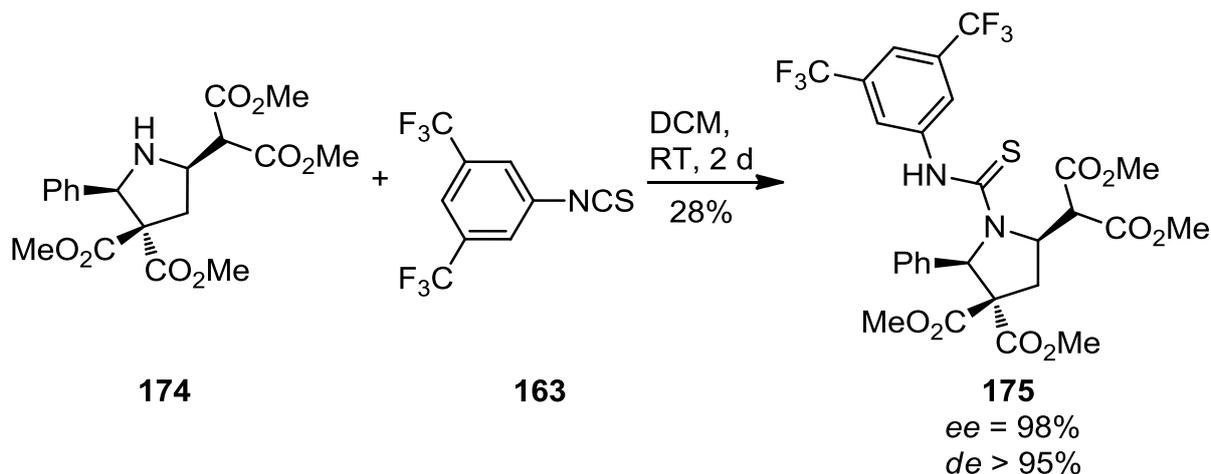
Durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe und anschließender Kupplung mit Isothiocyanaten und Säurechloriden konnten verschiedene Derivate hergestellt werden. Die Eliminierung der *N*-Boc-Schutzgruppe des Pyrrolidins **171a** ist in Abbildung 75 gezeigt.



**Abbildung 75:** Abspaltung der *N*-Boc-Schutzgruppe.

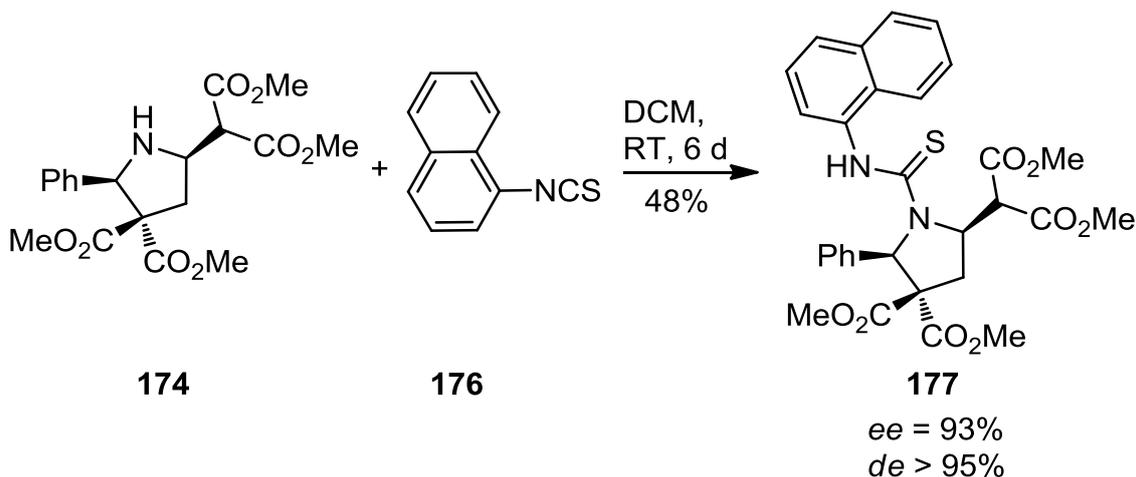
Das Produkt **174** konnte in sehr guter Ausbeute von 99% isoliert werden, allerdings erniedrigte sich der Diastereomerenüberschuss von >95% auf 74%.

Das entschützte Pyrrolidin **174** wurde zunächst in einer Additionsreaktion mit 3,5-Bis(trifluormethyl)phenylisothiocyanat (**163**) in Dichlormethan bei Raumtemperatur umgesetzt (Abbildung 76).



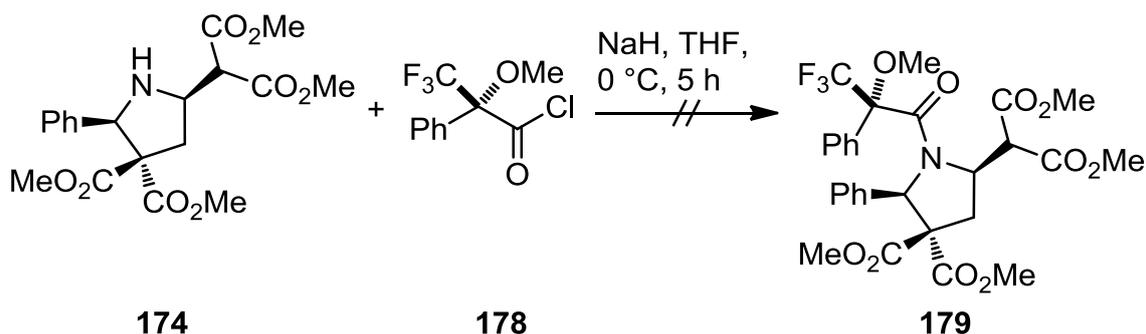
**Abbildung 76:** Synthese des Pyrrolidin-Derivats **175**.

Das gewünschte Produkt **175** konnte nach zwei Tagen in 28% Ausbeute isoliert werden. Es konnte beobachtet werden, dass nur das Hauptdiastereomer von **174** die Additionsreaktion einging und somit der Diastereomerenüberschuss nach der Reaktion wieder exzellente Werte aufwies. In einem weiteren Ansatz wurde das entschützte Pyrrolidin **174** mit 1-Naphthylisothiocyanat (**176**) umgesetzt (Abbildung 77) und das Kupplungs-Produkt **177** mit sehr guten Stereoselektivitäten isoliert.



**Abbildung 77:** Synthese des Pyrrolidin-Derivats **177**.

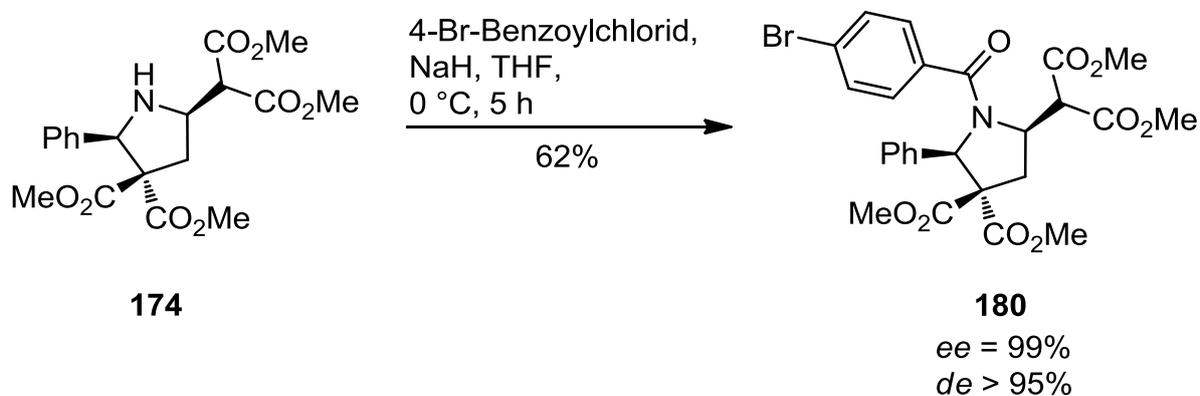
Eine weitere Möglichkeit der Derivatisierung stellt die Kupplung mit Säurechloriden dar. Dazu wurde versucht, das Pyrrolidin **174** mit dem Mosher-Säurechlorid **178**<sup>91</sup> umzusetzen (Abbildung 78).



**Abbildung 78:** Versuch zur Synthese des Pyrrolidin-Derivats **179**.

Es konnte in der Kupplungsreaktion zwar Umsatz festgestellt werden, allerdings zeigten sich im NMR-Spektrum keinerlei Hinweise auf den Erhalt des Produkts **179**. Die Kupplung von **174** mit Camphersulfonsäurechlorid blieb ebenso erfolglos wie mit *para*-Toluolsulfonsäurechlorid.

Unter ähnlichen Bedingungen wurde versucht, das Pyrrolidin-Derivat **174** mit 4-Brombenzoylchlorid zu koppeln.



**Abbildung 79:** Synthese des Pyrrolidin-Derivats **180**.

Hierbei gelang es, das gewünschte Produkt **180** mit exzellenter Stereoselektivität in mittlerer Ausbeute zu isolieren.

### 2.3.7 Domino Mannich/aza-Michael-Reaktion zu Piperidinen

Analog zur Synthese der Pyrrolidin-Derivate **171** wurde versucht, durch Kettenverlängerung des Malonats **167** auch zu Piperidin-Derivaten zu gelangen. Dazu wurde das Malonat **184** entsprechend der bereits vorgestellten Herstellung des Malonats **167** synthetisiert (Abbildung 80).

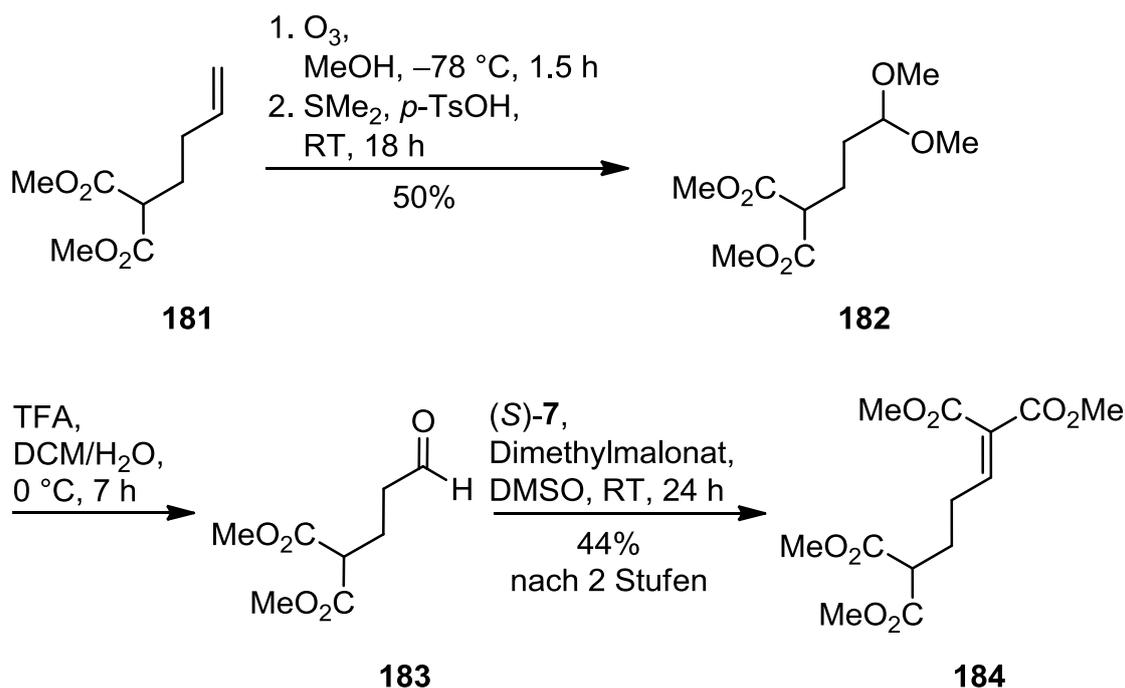


Abbildung 80: Synthese von Malonat **184**.

Nach erfolgreicher Synthese des Malonats **184** wurde dieses unter den optimierten Bedingungen in die Katalyse eingesetzt (Abbildung 81).

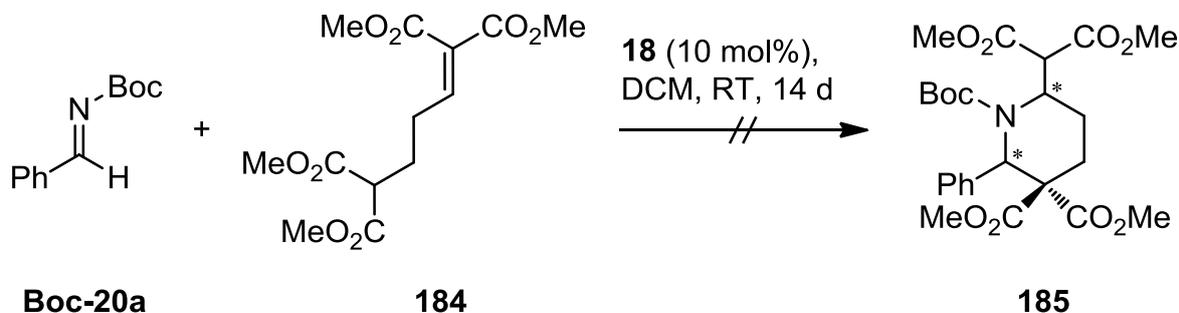


Abbildung 81: Versuchte Darstellung des Piperidin-Derivats **185**.

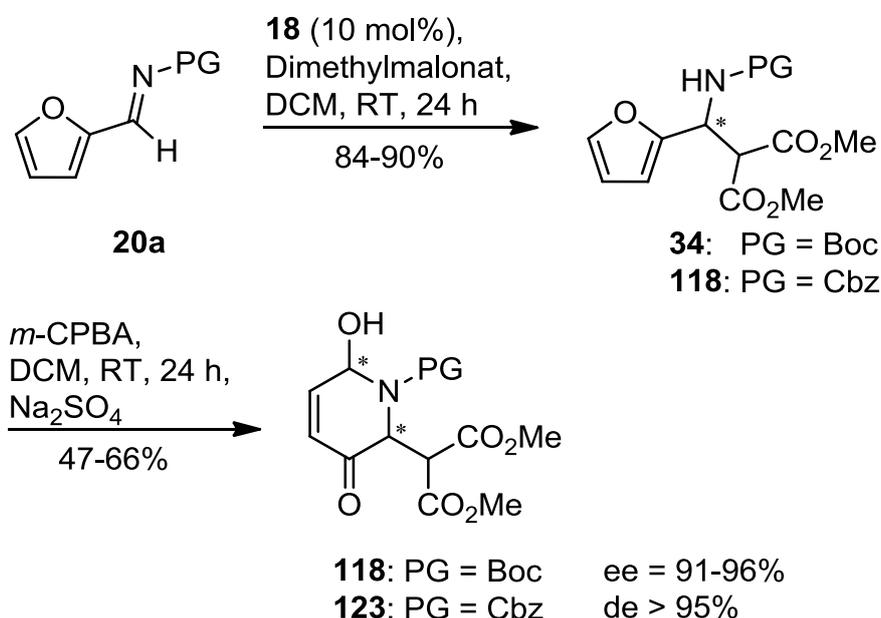
Während einer Reaktionsdauer von 14 Tagen konnte kein Umsatz in dieser Reaktion festgestellt werden. Es wurde angenommen, dass die Reaktion entweder aufgrund der erhöhten Sterik oder wegen einer bevorzugten intramolekularen Michael-Reaktion des Malonats **184** nicht abläuft.

### 3 Zusammenfassung und Ausblick

#### 3.1 Versuche zur asymmetrischen Synthese von Dehydropiperidinonen

##### 3.1.1 Zusammenfassung

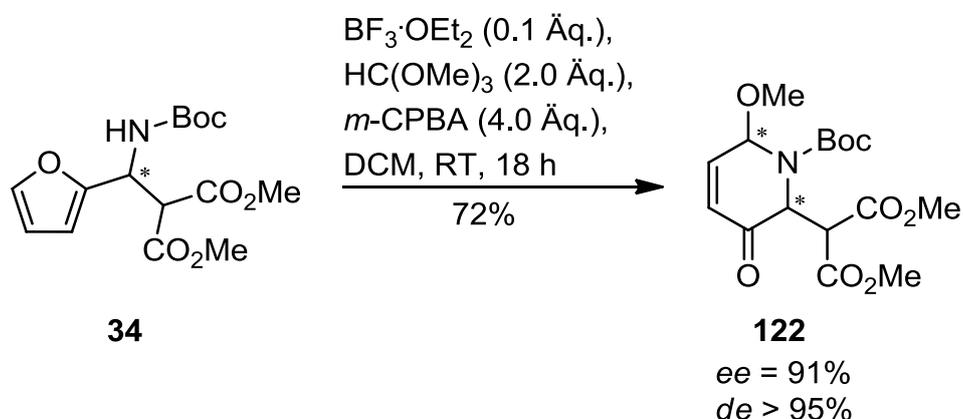
Im Rahmen dieser Doktorarbeit konnte durch die zweistufige Reaktionssequenz Mannich/*aza*-Achmatowicz ein vereinfachter organokatalytischer Zugang zu Dehydropiperidinonen entwickelt werden. Durch Verwendung des Takemoto-Katalysators **18** wurden zunächst die Furfurylamine **34** und **118** durch eine Mannich-Reaktion in sehr guten Ausbeuten und Enantioselektivitäten synthetisiert. Die anschließende *aza*-Achmatowicz-Umlagerung ergab die Dehydropiperidinone **119** und **123** mit sehr guten Enantiomerenüberschüssen (93-96%) und exzellenten Diastereoselektivitäten (>95%), aber in nur mittleren Ausbeuten (47-66%) (Abbildung 82).



**Abbildung 82:** Synthese der Dehydropiperidinone **118** und **123**.

Durch Optimierung der Reaktionsbedingungen und *in situ* Schützung des instabilen Halbaminals durch *O*-Methylierung gelang es, die Ausbeute der *aza*-Achmatowicz-

Reaktion zu verbessern. Das O-methylierte Produkt **122** konnte dabei in 72% Ausbeute isoliert werden (Abbildung 83).



**Abbildung 83:** Aza-Achmatowicz-Umlagerung und *in situ* O-Methylierung.

Des Weiteren konnte eine organokatalytische asymmetrische Eintopf Mannich/aza-Achmatowicz bzw. Mannich/aza-Achmatowicz-Methylierungs-Reaktion zu den Produkten **122** bzw. **123** realisiert werden. Im Vergleich zur sequenziellen Synthese wurden jedoch geringere Ausbeuten von 44-45% beobachtet.

Die niedrigen Ausbeuten in der aza-Achmatowicz-Reaktion weisen auf eine erhöhte Instabilität der gebildeten Produkte hin. Die sterische Abstoßung zwischen der Carbamat-Schutzgruppe und dem Dimethylmalonat-Substituenten resultiert vermutlich in einer erhöhten Molekülspannung, welche zu einer Ringöffnung und damit zur Zersetzung der Produkte führt.

### 3.1.2 Ausblick

Eine positive Fortführung des Projektes könnte durch Vermeidung sterisch-beeinflusster Instabilität der aza-Achmatowicz-Produkte durch Verwendung kleinerer Schutzgruppen sowie unverzweigter  $\alpha$ -Substituenten erreicht werden.

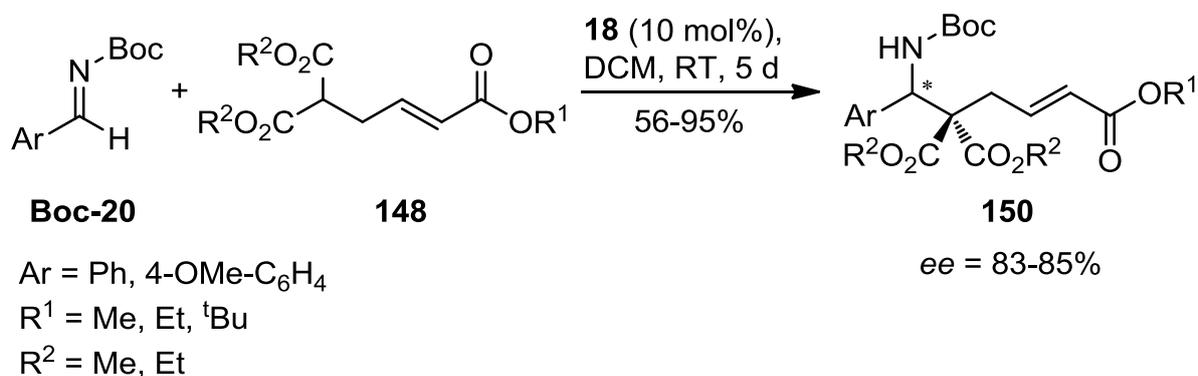
Daneben könnte durch Funktionalisierung des Imin-Furyl-Rings der Zugang zu weiteren Derivaten eröffnet werden.

## 3.2 Versuche zur sequenziellen Synthese von Pyrrolidinen

### 3.2.1 Zusammenfassung

Die Entwicklung einer sequenziellen Synthese von Pyrrolidinen *via* Mannich/aza-Michael-Reaktion stellte einen weiteren Schwerpunkt dieser Doktorarbeit dar.

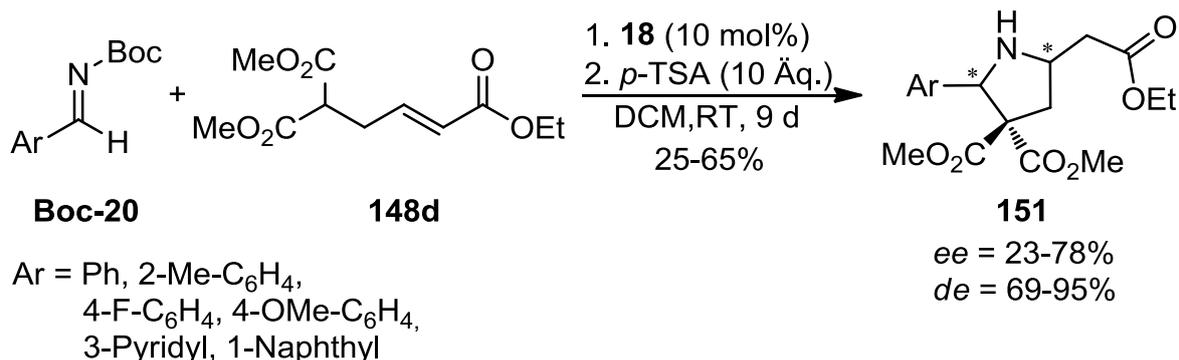
Hierbei gelang der erste Schritt, die organokatalytische asymmetrische Mannich-Addition von  $\gamma$ -Malonat substituierten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Estern **148**, nach weitreichenden Optimierungen mittels Thioharnstoffkatalyse in sehr guten Enantiomerenüberschüssen und in mittleren bis sehr guten Ausbeuten (Abbildung 84).



**Abbildung 84:** Thioharnstoff-katalysierte asymmetrische Mannich-Reaktion.

Die intramolekulare aza-Michael-Addition als zweiter Schritt konnte dagegen nur unzureichend realisiert werden. Während Versuche zur basenkatalysierten Zyklisierung fehlschlugen, konnten bei Verwendung von Säure die gewünschten Produkte isoliert werden.

Die Synthese der Pyrrolidine **151** erfolgte dabei mittels organokatalytischer Eintopf Mannich/aza-Michael-Reaktion ausgehend von den geschützten Arylaldiminen **Boc-20** und dem Triester **148d** (Abbildung 85).



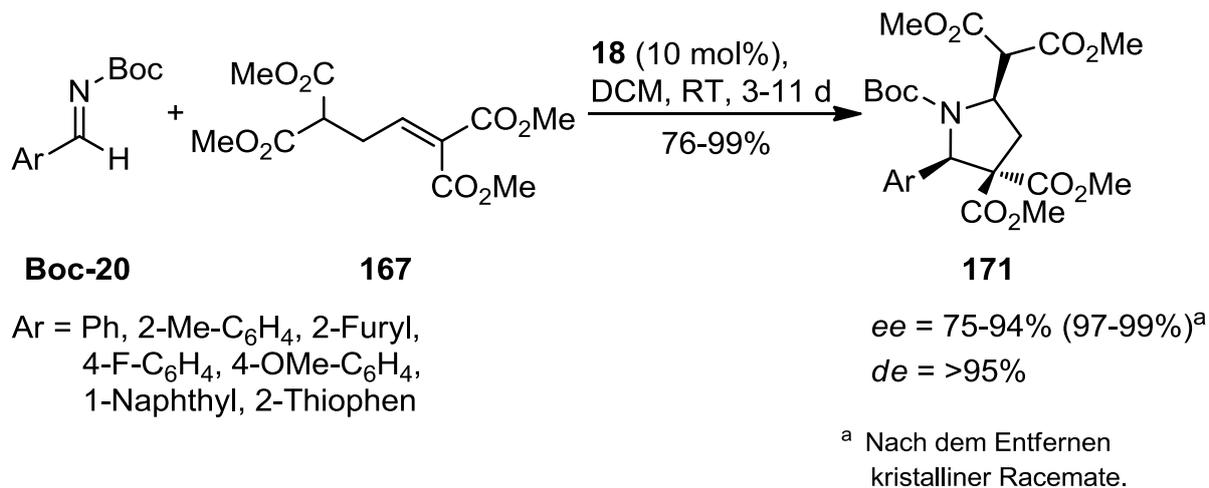
**Abbildung 85:** Eintopf-Mannich/aza-Michael-Reaktion.

Die vermutlich zu harschen Reaktionsbedingungen führten allerdings neben schlechten Stereoselektivitäten zu unbefriedigenden Ausbeuten. Auf weitergehende Optimierungen der Zyklisierungsbedingungen wurde aus diesen Gründen verzichtet. Vielmehr wurde nach einer Möglichkeit geforscht, die *aza*-Michael-Reaktion unter mildereren Bedingungen durchführen zu können.

### 3.3 Entwicklung einer Domino Mannich/*aza*-Michael-Reaktion

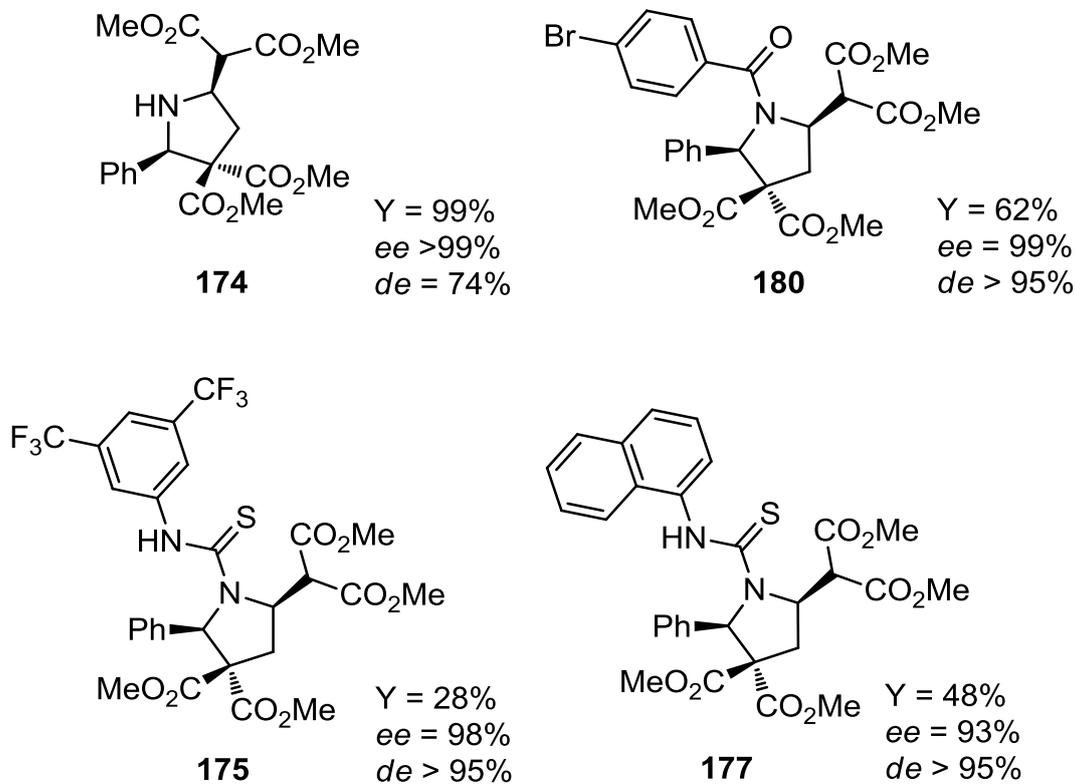
#### 3.3.1. Zusammenfassung

Die Synthese polyfunktionalisierter Pyrrolidine mittels Mannich/*aza*-Michael-Reaktion konnte durch eine Weiterentwicklung des Malonat-Michael-Systems **148** erfolgreich realisiert werden. Durch Einführung einer weiteren Ester-Einheit konnte die Reaktivität des Michael-Akzeptors soweit gesteigert werden, dass die Pyrrolidine **171** durch eine Thioharnstoff-katalysierte asymmetrische Domino Mannich/*aza*-Michael-Reaktion in nur einem Schritt zugänglich waren. Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen konnten verschiedene Derivate durch Variation des Imin-Aryl-Substituenten mit hohen Enantio- und Diastereoselektivitäten sowie in guten Ausbeuten isoliert werden (Abbildung 86). Durch Ausfällen racemischer Kristalle gelang es zudem in einigen Fällen, den Enantiomerenüberschuss auf über 99% zu erhöhen. Weiterhin konnte durch einen Einkristall des Tolylderivates **171d** die absolute Struktur der Pyrrolidine exemplarisch bestimmt werden.



**Abbildung 86:** Thioharnstoff-katalysierte Domino Mannich/aza-Michael-Reaktion.

Ein möglicher Ansatz zur Derivatisierung der hergestellten Pyrrolidine wurde durch die Abspaltung der *N*-Boc-Schutzgruppe (Produkt **174**) und anschließender Kupplung mit Isothiocyanaten (Produkte **175**, **177**) sowie einem Säurechlorid (Produkt **180**) aufgezeigt (Abbildung 87).

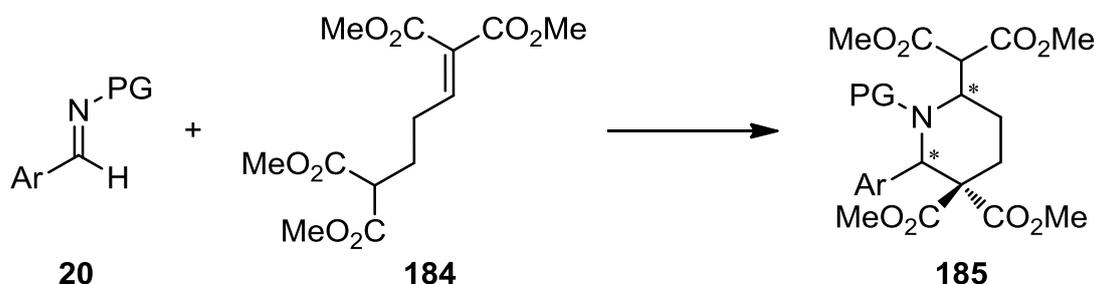


**Abbildung 87:** Ausgehend von dem Pyrrolidin **171a** hergestellte Derivate.

### 3.3.2 Ausblick

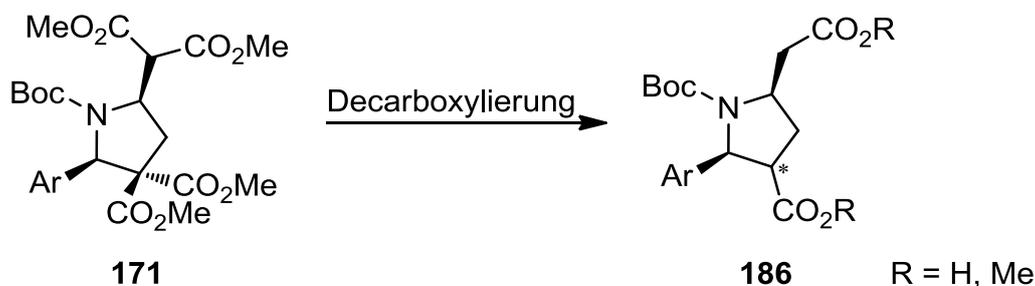
Durch Modifikation des Tetraesters **167** wäre eine Vielzahl weiterer Produkte erhältlich. In diesem Sinne würde der Austausch der Estergruppen durch andere elektronenziehende Gruppen (z.B.  $-\text{NO}_2$  oder  $-\text{CN}$ ) oder die Funktionalisierung der  $\text{CH}_2$ -Einheit eine Erweiterung des Substratspektrums ermöglichen.

Die Verlängerung des Tetraesters um eine  $\text{CH}_2$ -Einheit und die damit verbundene Möglichkeit, in einer analogen Reaktion polysubstituierte Piperidine zu erhalten, führte in einem ersten Versuch zwar nicht zum gewünschten Produkt **185**, wäre bei weiterer Analyse und Veränderung der Reaktionsbedingungen aber durchaus vielversprechend (Abbildung 88).



**Abbildung 88:** Domino Mannich/aza-Michael-Reaktion zu Piperidinen.

Aufgrund der hohen biologischen Aktivität verschiedener Pyrrolidin-Derivate wäre eine weitergehende Derivatisierung der durch die Domino-Reaktion erhaltenen Pyrrolidine durchaus von Interesse. Eine mögliche Folgereaktion wäre die Decarboxylierung der geminalen Estergruppen (Abbildung 89). Hierdurch könnten  $\beta$ -Aminosäurederivate des Prolins hergestellt werden.

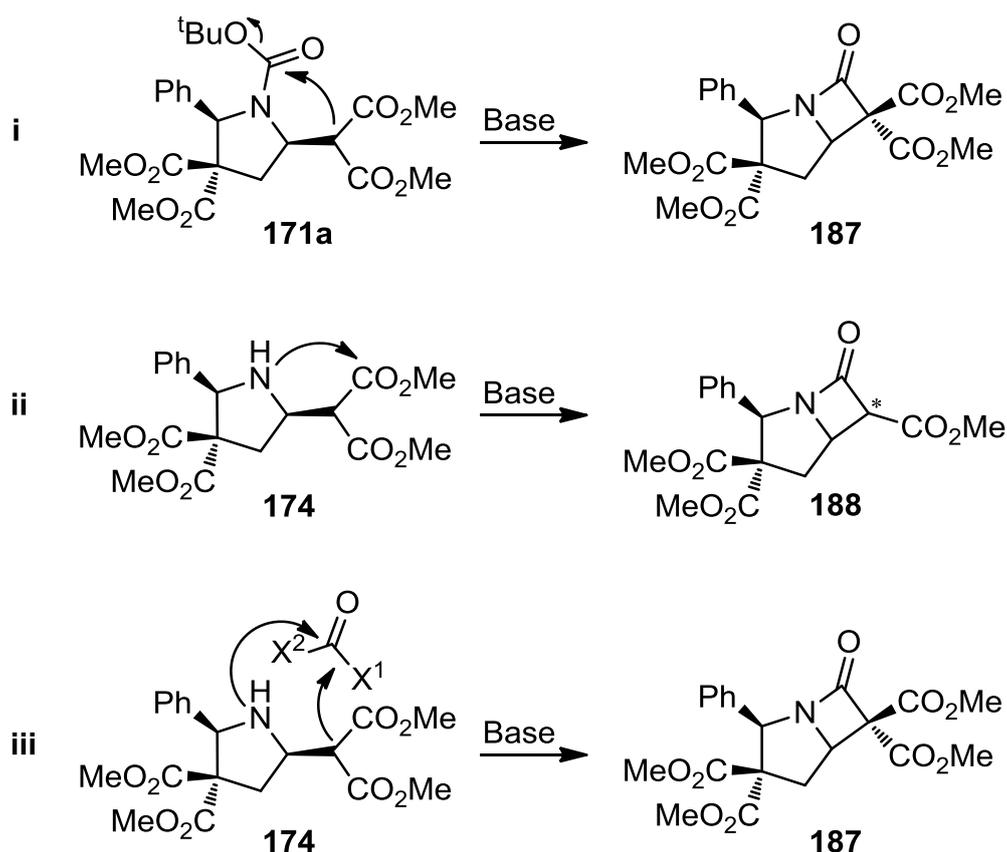


**Abbildung 89:** Mögliche Decarboxylierung.

Die Synthese von  $\beta$ -Lactamen, ausgehend von den Pyrrolidinen **171**, könnte über drei Wege verwirklicht werden. Nach Deprotonierung des  $\alpha$ -aciden Malonat-Protons könnte über einen anschließenden nucleophilen Angriff an die Boc-Schutzgruppe gefolgt durch die Eliminierung von *tert*-Butoxid der Ringschluss zum  $\beta$ -Lactam **187** erfolgen (Abbildung 90, i).

Ausgehend vom Boc-entschützten Pyrrolidin-Derivat **174** könnte die Zyklisierung zum  $\beta$ -Lactam **188** durch nucleophilen Angriff des sekundären Amins an eine der Estergruppen des in 5-Position befindlichen Dimethylmalonats stattfinden (Abbildung 90, ii).

Eine Kombination der ersten beiden Möglichkeiten ergäbe durch doppelten nucleophilen Angriff an eine zweifach-aktivierte Carbonylverbindung das  $\beta$ -Lactam **187** (Abbildung 90, iii).



**Abbildung 90:** Möglichkeiten zur Synthese von  $\beta$ -Lactamen.

## 4 Experimenteller Teil

### 4.1 Anmerkungen zur präparativen Arbeit

#### Allgemeines zur Reaktionsdurchführung

Alle Reaktionen mit luft- und/oder feuchtigkeitsempfindlichen Substanzen wurden nach gängigen Schlenk-Techniken unter Argonatmosphäre durchgeführt. Bei Reaktionen, die unter Schutzgas durchgeführt wurden, ist dies explizit angegeben. Bei allen Experimenten wurde, sofern nicht anders angegeben, ein PTFE-beschichteter Magnetührstab verwendet.

#### Reaktionskontrolle

Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch auf Glas-Kieselgel-Fertigplatten mit Fluoreszenzindikator der Firma *Merck* (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>, d = 0.25 mm) verfolgt. Die Detektion UV-aktiver Substanzen erfolgte unter einer UV-Lampe ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ). Aktive und nicht UV-aktive Substanzen ließen sich durch Eintauchen der DC-Platte in eine Kaliumpermanganat-Lösung (3 g KMnO<sub>4</sub>, 20 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 5 mL 5%ige wässrige NaOH-Lösung, 300 mL Wasser) und anschließendem Erhitzen im Heißluftstrom detektieren.

#### Aufarbeitung und Lagerung der Chemikalien

Die Abtrennung des Lösungsmittels erfolgte mit einem Wasserbad-Rotationsverdampfer und anschließender Trocknung am Hochvakuum. Alle Chemikalien wurden im Kühlschrank bei 2 °C oder im Eisschrank bei -23 °C gelagert.

#### Säulenchromatographie

Zur chromatographischen Reinigung kamen verschiedene Glassäulen zum Einsatz. Dabei richtete sich das Volumen nach der Menge des zu reinigenden Gemisches. Für eine bessere Trennung wurde ein Überdruck von etwa 0.4 bar angelegt. Als Säulenfüllmittel wurde Kieselgel 60 (Korngröße 0.040-0.063 mm) der Firma *Merck* verwendet. Das Verhältnis zwischen Produktgemisch und Kieselgel lag zwischen 1 g : 20 g und 1 g : 100 g je nach Trennbarkeit der Substanzen. Die Entfernung des

Laufmittels erfolgte durch einen Wasserbad-Rotationsverdampfer und anschließender Trocknung im Hochvakuum.

### Lösungsmittel

Die verwendeten Lösungsmittel wurden wie folgt gereinigt und getrocknet:

Tetrahydrofuran	Vierstündiges Refluxieren über Kaliumhydroxid und anschließende Destillation.
abs. Tetrahydrofuran	Zweistündiges Refluxieren des vorbehandelten THF über Solvona <sup>®</sup> unter Argon und anschließende Destillation.
Dichlormethan	Vierstündiges Refluxieren über Calciumhydrid und anschließende Destillation über eine Füllkörperkolonne.
abs. Dichlormethan	Wurde direkt von <i>Acros</i> bezogen.
<i>n</i> -Pentan	Zweistündiges Refluxieren über Calciumhydrid und anschließende Destillation über eine Füllkörperkolonne.
Diethylether	Zweistündiges Refluxieren über KOH und anschließende Destillation über eine Füllkörperkolonne.
abs. Diethylether	Zweistündiges Refluxieren über Solvona <sup>®</sup> unter Argon und anschließende Destillation.
Methanol	Zweistündiges Refluxieren über Magnesium und anschließende Destillation über eine Füllkörperkolonne.
Ethanol	Zweistündiges Refluxieren über Magnesium und anschließende Destillation über eine Füllkörperkolonne.

### Kommerziell erhältliche Reagenzien

Argon:	Argon wurde von der Firma <i>Linde</i> bezogen.
<i>n</i> -Butyllithium:	<i>n</i> -BuLi wurde als 1.6 molare Lösung in Hexan von der Firma <i>Acros</i> erworben.
Natriumhydrid:	60%ig in Paraffin.
Triethylamin:	Destillation über Calciumhydrid und Lagerung unter Argon.

Alle Chemikalien wurden bei den Firmen *Acros*, *Aldrich*, *Fluka*, *Merck* und *Sigma* bezogen. Die Lagerung der Chemikalien erfolgte, soweit erforderlich, im Kühlschrank bei 2 °C.

### 4.2 Anmerkungen zur Analytik

#### Ausbeuten

Die Ausbeuten beziehen sich auf die gereinigten und isolierten Produkte.

#### Gaschromatographie

Gerät: *Siemens* Sichromat 2 und 3, Detektor FID, Säule: CP-Sil-8 (fused Silica, 25 m x 0.25 mm, ID); Trägergas: Stickstoff,  $p = 1$  bar.

Es wird die Retentionszeit in Minuten der unzersetzten Verbindungen wiedergegeben. Danach werden die Angaben über die Messbedingungen aufgelistet: verwendete Säule, Starttemperatur-Temperaturgradient-Endtemperatur (in °C) und die Injektionstemperatur  $T_s$ , falls diese von der Standardtemperatur abweicht (Sil 8:  $T_s = 280$  °C).

#### Schmelzpunktanalyse

Gerät: Tottoli-Schmelzpunktapparatur *Büchi* 535

#### Elementaranalyse

Gerät: elementar vario EL

Die Angaben erfolgen in Massenprozenten [%] der angegebenen Elemente. Die Substanzprobe wurde für  $\Delta_{C,H,N} \leq 0.5\%$  als authentisch betrachtet.

### Analytische HPLC

Gerät: *Hewlett-Packard* 1050 und 1100 mit DAD  
Chirale Säule: *Daicel Chiralpak AD* (10  $\mu\text{m}$ ) (250 mm x 4.6 mm)  
*Daicel Chiralpak AS* (10  $\mu\text{m}$ ) (250 mm x 4.6 mm)  
*Daicel Chiralpak IA* (5  $\mu\text{m}$ ) (250 mm x 4.6 mm)  
*Daicel Chiralpak OD* (10  $\mu\text{m}$ ) (250 mm x 4.6 mm)  
*Whelk 01* (5  $\mu\text{m}$ ) (250 mm x 4 mm)

### IR-Spektroskopie

Gerät: *Perkin-Elmer* Spektrum 100

Die Messung erfolgte entweder als Film, in Form von KBr-Presslingen, als Differenzspektrum gegen  $\text{CHCl}_3$  oder kapillar. Die Angabe der Absorptionsbanden erfolgt in  $\text{cm}^{-1}$ . Die Bandenintensität wird durch die Abkürzungen vs = sehr stark (0-20%), s = stark (21-40%), m = mittel (41-60%), w = schwach (61-80%), vw = sehr schwach (81- 90%) charakterisiert.

### Massenspektrometrie

Gerät: *Finnigan* SSQ 7000 (EI/CI)  
*Finnigan* MAT 95 (EI/CI)  
*ThermoFinnigan* LCQ Deca XP plus  
*ThermoFisher Scientific* LTQ-Orbitrap XL

Die Angabe der Massen der Fragmente ( $m/z$ ) erfolgt als dimensionslose Zahl, deren Intensität prozentual zum Basispeak (100%) angegeben ist. Es werden nur charakteristische Signale angegeben.

### Drehwertmessung

Gerät: *Perkin-Elmer* Polarimeter P 241  
Lösungsmittel: *Merck*, Uvasol-Qualität.

Die angegebenen Drehwerte wurden, soweit nicht anders angegeben, bei Raumtemperatur und der D-Linie des Natriumspektrums in Küvetten der Länge  $l = 1$  dm gemessen.

## NMR-Spektroskopie

### $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie

Geräte:                *Varian Gemini 300 (300 MHz),*  
                          *Varian Mercury 300 (300 MHz),*  
                          *Varian Inova 400 (400 MHz)*

### $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie

Geräte:                *Varian Gemini 300 (75 MHz),*  
                          *Varian Mercury 300 (75 MHz),*  
                          *Varian Inova 400 (100 MHz)*

### $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektroskopie

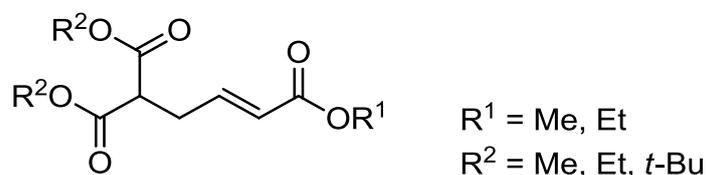
Geräte:                *Varian Inova 400 (376 MHz)*

Die Spektren wurden mit Tetramethylsilan als internen Standard aufgenommen. Die Kopplungskonstanten  $J$  sind in Hertz [Hz] aufgeführt. Die Signalmultiplizitäten wurden wie folgt abgekürzt:

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multipllett, br. = breite Signalform, k.b. = komplexer Bereich. Die zum entsprechenden Signal vorgeschlagenen H- bzw. C-Atome sind durch kursive Schreibweise kenntlich gemacht. Die Messungen erfolgten soweit nicht anders vermerkt bei Raumtemperatur.

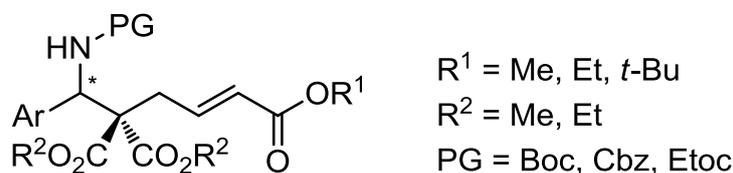


**AAV 3      Synthese von (*E*)-1,1,4-Trialkyl-but-3-en-1,1,4-tricarboxylaten.**



Natriumhydrid (60%ig, 1.0 Äq.) wurde in abs. Tetrahydrofuran (170 mL) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Das entsprechende Dialkylmalonat (1.0 Äq.) wurde langsam zugegeben, wobei eine klare Lösung entstand. Das Gemisch wurde 1 h bei 0 °C gerührt, bevor das Bromcrotonat (1.3 Äq.) zugetropft wurde. Es wurde erneut eine Stunde bei 0 °C gerührt. Der Verlauf der Reaktion wurde dabei mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt. Nachdem das Reaktionsgemisch mit Salzsäure (1N, 150 mL) versetzt und mit Dichlormethan (3 x 100 mL) extrahiert wurde, wurden die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wurden die Triester als farblose Flüssigkeiten erhalten.

**AAV 4      Synthese von (*E*)-Trialkyl-5-(alkoxycarbonylamino)-5-arylpent-1-en-1,4,4-tricarboxylaten.**

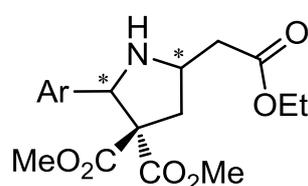


In einem Rundkolben wurde unter Argonatmosphäre *N*-Carbamat-geschütztes Arylaldimin **20** (1-2 Äq.) in abs. Dichlormethan gelöst. Anschließend wurden der entsprechende nach AAV 3 hergestellte Triester (1 Äq.) und der Katalysator (0.1 Äq.) zugegeben und mehrere Tage bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Nach

Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt.

Die Racemate wurden mit einer 1:1 Cinchonin:Cinchonidin-Mischung unter denselben Bedingungen hergestellt.

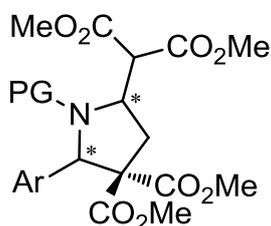
**AAV 5      Synthese von Dimethyl-2-arylpyrrolidin-3,3-dicarboxylat-5-ethylacetaten.**



In einem Rundkolben wurden unter Argonatmosphäre *N*-Carbamat-geschütztes Arylaldimin **20** (1.5 Äq.), (*E*)-1,1-Dimethyl-4-ethyl-but-3-en-1,1,4-tricarboxylat **148** (1.0 Äq.) und der Katalysator (0.1 Äq.) in abs. Dichlormethan (3 mL) gelöst und 5 d gerührt. Anschließend wurde der Reaktionsansatz mit abs. Dichlormethan (37 mL) verdünnt, wasserfreie *para*-Toluolsulfonsäure (10.0 Äq.) zugegeben und 4 d bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Diethylether (20 mL) aufgenommen und mit 1M HCl (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit festem Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und anschließend mit Dichlormethan (3 x 50 mL) extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt.

Die Racemate wurden mit einer 1:1 Cinchonin:Cinchonidin-Mischung unter denselben Bedingungen hergestellt.

**AAV 6      Synthese von Dimethyl-*N*-Alkylcarbammat-2-arylpyrrolidin-3,3-dicarboxylat-5-dimethyl-malonaten.**

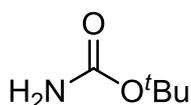


In einem Rundkolben wurden unter Argonatmosphäre *N*-Carbammat-geschütztes Arylaldimin **20** (1 Äq.) und Tetramethylbut-1-en-1,1,4,4-tetracarboxylat **167** (1 Äq.) in abs. Dichlormethan gelöst und 5 min gerührt. Anschließend wurde der Katalysator (0.1 Äq.) zugegeben und mehrere Tage bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt.

Die Racemate wurden durch eine 1M TBAF-Lösung in THF (0.1 Äq.) unter denselben Bedingungen hergestellt.

#### 4.4 Einzelbeschreibung der Versuche

##### Synthese von *tert*-Butylcarbammat (**107a**).



In einem Mörser wurde Trichloressigsäure (0.54 mol, 88.06 g) vorgelegt und in *tert*-Butanol (**110**) (0.27 mol, 20.18 g) gelöst. Nach Zugabe von Natriumisocyanat (**109**) (0.54 mol, 35.17 g) und 25-minütigem Rühren entstand ein farbloser Feststoff. Dieser wurde nach Stehen über Nacht in Wasser gelöst und der pH-Wert der Lösung mit Salzsäure auf pH = 3 eingestellt. Die Lösung wurde mit Dichlormethan (3 x 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **107a** wurde als farbloser Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 14.08 g (0.19 mol, 70%)

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

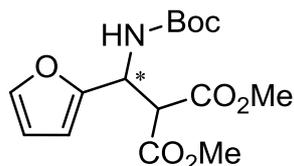
δ = 1.46 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 4.95 (br.s., 2H, NH<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 28.3 (CH<sub>3</sub>), 79.6 (C<sub>q</sub>), 156.9 (C<sub>q</sub>) ppm.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>68</sup>

**Synthese von Dimethyl-2-((*tert*-butoxycarbonylamino)(furan-2-yl)methyl)-malonat (**34**).**



In einem 10 mL-Rundkolben wurde unter Argonatmosphäre Furyl-*N-tert*-butyloxycarbonylaldimin (**Boc-20a**) (50 mg, 0.31 mmol) in abs. Dichlormethan (1.0 mL) gelöst. Anschließend wurden Dimethylmalonat (**23**) (46 mg, 0.35 mmol) und der Katalysator **18** (12 mg, 0.03 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung für 24 h gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand säulenchromatographisch (*n*-Pentan:Diethylether 2:1) aufgereinigt. Das Produkt **34** wurde als gelbliches Öl erhalten.

**Ausbeute:** 85 mg (0.26 mmol, 84%)

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.26 (*n*-Pentan:Diethylether 2:1)

**ee:** 90% (HPLC)

**HPLC:** R<sub>t</sub> = 10.01 min Hauptenantiomer

R<sub>t</sub> = 15.41 min Nebenenantiomer

(Daicel Chiralpak IA, *n*-Heptan:*iso*-PrOH = 9:1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 1.44 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.72 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.05 (br.d., *J* = 4.4 Hz, 1H, NHCHCH), 5.54 (br.s., 1H, NHCHCH), 5.92 (br.s., 1H, NHCHCH), 6.21-6.24 (m, 1H, CH<sub>Furyl</sub>), 6.29-6.32 (m, 1H, CH<sub>Furyl</sub>), 7.31-7.33 (m, 1H, CH<sub>Furyl</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 28.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 48.4 (NHCHCH), 52.6 (CH<sub>3</sub>), 52.9 (CH<sub>3</sub>), 54.1 (NHCHCH), 80.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 106.6 (CH<sub>Furyl</sub>), 110.4 (CH<sub>Furyl</sub>), 142.0 (CH<sub>Furyl</sub>), 152.0 (C<sub>q</sub>), 154.9 (C<sub>q</sub>), 167.1 (C<sub>q</sub>), 168.0 (C<sub>q</sub>) ppm.

**MS-Spektrum** (CI, Methan):

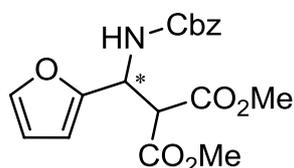
*m/z* (%) = 328 (21) [M<sup>+</sup>+H], 273 (11), 272 (100), 271 (12), 211 (12), 196 (8), 140 (6), 96 (18).

**MS-Spektrum** (EI, 70 eV):

*m/z* (%) = 327 (1) [M<sup>+</sup>], 271 (9), 227 (38), 226 (9), 211 (15), 168 (24), 167 (60), 162 (8), 140 (25), 136 (40), 135 (10), 122 (19), 121 (17), 111 (11), 109 (27), 96 (72), 95 (16), 94 (24), 80 (6), 69 (15), 65 (10), 59 (36), 57 (100), 53 (6).

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>26</sup>

**Synthese von Dimethyl-2-((benzyloxycarbonylamino)(furan-2-yl)methyl)-malonat (118).**



In einem 10 mL-Rundkolben wurde unter Argonatmosphäre Furyl-*N*-Benzyloxycarbonylaldimin (**Cbz-20a**) (100 mg, 0.44 mmol) in abs. Dichlormethan (2.0 mL) gelöst. Anschließend wurden Dimethylmalonat (**23**) (63 mg, 0.48 mmol) und der Katalysator **18** (18 mg, 0.04 mmol) zugegeben und 24 h gerührt. Nach Entfernen

des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand säulenchromatographisch (*n*-Pentan:Diethylether 2:1) aufgereinigt. Das Produkt **118** wurde als gelbliches Öl erhalten.

**Ausbeute:** 141 mg (0.39 mmol, 90%)  
**DC:**  $R_f = 0.42$  (*n*-Pentan:Diethylether 1:1)  
**ee:** 93% (HPLC)  
**HPLC:**  $R_t = 10.03$  min Hauptenantiomere  
 $R_t = 14.79$  min Nebenantiomere  
(Daicel Chiralpak AD, *n*-Heptan:*iso*-PrOH = 7:3)

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 3.65$  (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 4.05 (br.d.,  $J = 4.9$  Hz, 1H,  $\text{NHCHCH}$ ), 5.10 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.60 (dd,  $J = 4.9$  Hz,  $J = 9.6$  Hz, 1H,  $\text{NHCHCH}$ ), 6.18-6.22 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{Furyl}}$ ), 6.25-6.28 (m, 2H,  $\text{NHCHCH} + \text{CH}_{\text{Furyl}}$ ), 7.27-7.36 (m, 6H,  $\text{CH}_{\text{Ar}} + \text{CH}_{\text{Furyl}}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 48.7$  ( $\text{NHCHCH}$ ), 52.7 ( $\text{CH}_3$ ), 52.9 ( $\text{CH}_3$ ), 54.0 ( $\text{NHCHCH}$ ), 67.2 ( $\text{CH}_2$ ), 107.0 ( $\text{CH}_{\text{Furyl}}$ ), 110.7 ( $\text{CH}_{\text{Furyl}}$ ), 128.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 136.3 ( $\text{C}_q$ ), 142.2 ( $\text{CH}_{\text{Furyl}}$ ), 151.8 ( $\text{C}_q$ ), 155.7 ( $\text{C}_q$ ), 167.0 ( $\text{C}_q$ ), 168.1 ( $\text{C}_q$ ) ppm.

**MS-Spektrum** (CI, Methan):

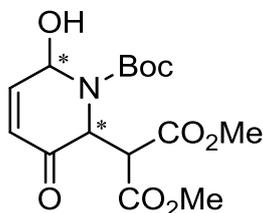
$m/z$  (%) = 362 (3) [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ], 318 (10), 301 (9), 231 (12), 230 (81), 226 (23), 212 (12), 211 (100), 186 (23), 179 (28), 153 (9), 133 (34), 119 (9), 107 (6), 101 (51), 96 (7), 92 (6), 91 (69), 85 (12), 83 (18), 79 (5).

**MS-Spektrum** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 361 (1) [ $\text{M}^+$ ], 270 (6) [ $\text{M}^+ - \text{PhMe}$ ], 227 (9), 226 (82) [ $\text{M}^+ - \text{Boc}$ ], 194 (8), 186 (5), 162 (6), 151 (5), 136 (8), 107 (5), 95 (6), 94 (11), 92 (8), 91 (100), 77 (5), 65 (13), 59 (5).

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>26</sup>

**Synthese von Dimethyl 2-(1-(*tert*-butoxycarbonyl)-6-hydroxy-3-oxo-1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl)-malonat (119).**



In einem 25 mL-Rundkolben wurde unter Argonatmosphäre Dimethyl-2-((*tert*-butoxycarbonylamino)(furan-2-yl)methyl)malonat (**34**) (200 mg, 0.61 mmol) in abs. Dichlormethan (8 mL) gelöst. Anschließend wurde *meta*-Chlorperbenzoesäure (316 mg, 1.83 mmol) gelöst in abs. Dichlormethan (6 mL) über einen Zeitraum von 4 h mittels Spritzenpumpe zugegeben und der Ansatz über Nacht gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand säulenchromatographisch (*n*-Pentan:Diethylether 2:1) aufgereinigt. Das Produkt **119** wurde als gelbliches Öl erhalten.

**Ausbeute:** 100 mg (0.29 mmol, 47%)  
**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{27} = +43.4$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ )  
**DC:**  $R_f = 0.26$  (*n*-Pentan:Diethylether 1:2)  
**de:** >95% (nach Chromatographie, NMR)  
**ee:** 96% (HPLC)  
**HPLC:**  $R_t = 9.12$  min Nebenantiomere  
 $R_t = 10.17$  min Hauptenantiomere  
(Daicel Chiralpak AD, *n*-Heptan:*iso*-PrOH = 9:1)

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 1.49$  (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 3.71 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.76 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.02 (br.s., 1.5H,  $\text{NCHCH}+\text{OH}$ ), 4.25 (br.s., 0.5H,  $\text{NCHCH}$ ), 5.11 (br.s., 1H,  $\text{NCHCH}$ ), 5.97 (br.d., 1H,  $\text{CH}=\text{CHCH}$ ), 6.20 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHCH}$ ), 6.95 (dd,  $J = 4.0$  Hz,  $J = 10.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHCH}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  = 28.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 53.0 ( $\text{CH}_3$ ), 55.1 (NCHCH), 56.6 (NCHCH), 58.4 (NCHCH), 59.1 (NCHCH), 71.8 ( $\text{CH}=\text{CHCH}$ ), 82.7 ( $\text{C}_q$ ), 127.6 ( $\text{CH}=\text{CHCH}$ ), 145.0 ( $\text{CH}=\text{CHCH}$ ), 153.8 ( $\text{C}_q$ ), 192.4 ( $\text{C}_q$ ) ppm.

**MS-Spektrum** (CI, Methan):

$m/z$  (%) = 326 (8) [ $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ ], 254 (6), 244 (5), 227 (13), 226 (100), 133 (8), 101 (6).

**MS-Spektrum** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 226 (12), 204 (14), 172 (6), 161 (5), 160 (49), 128 (10), 112 (7), 96 (5), 84 (23), 70 (7), 60 (6), 59 (7), 58 (5), 57 (100), 56 (7), 55 (11).

**IR-Spektrum:**

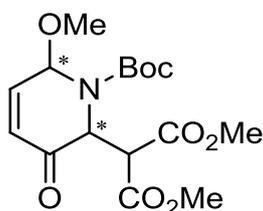
$\tilde{\nu}$  = 3466 (w), 3021 (w), 2920 (m), 2851 (w), 1737 (m), 1691 (m), 1577 (vw), 1541 (w), 1436 (w), 1369 (w), 1298 (vw), 1253 (vw), 1216 (m), 1162 (w), 1113 (vw), 1024 (w), 991 (w), 757 (vs), 668 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS:**  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_8\text{NNa}$  [ $\text{M}^+ + \text{Na}$ ]

berechnet: 366.11594

gefunden: 366.11588

**Synthese von Dimethyl-2-(1-(*tert*-butoxycarbonyl)-6-methoxy-3-oxo-1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl)-malonat (122).**



In einem 25 mL-Rundkolben wurde unter Argonatmosphäre Dimethyl-2-((*tert*-butoxycarbonylamino)(furan-2-yl)methyl)-malonat (**34**) (200 mg, 0.62 mmol), Orthoameisensäuretrimethylester (132 mg, 1.24 mmol) und Bortrifluorid-Etherat

(8 mg, 0.06 mmol) in abs. Dichlormethan (6 mL) gelöst. Anschließend wurde *meta*-Chlorperbenzoesäure (428 mg, 2.48 mmol) gelöst in abs. Dichlormethan (10 mL) über einen Zeitraum von 4 h mittels Spritzenpumpe zugegeben und der Ansatz über Nacht gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand säulenchromatographisch (*n*-Pentan:Diethylether 4:1 – 2:1) aufgereinigt. Das Produkt **122** wurde als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 160 mg (0.45 mmol, 72%)  
**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{27} = +24.8$  ( $c = 1.01$ ,  $\text{CHCl}_3$ )  
**DC:**  $R_f = 0.49$  (*n*-Pentan:Diethylether 1:2)  
**de:** >95% (nach Chromatographie, NMR)  
**ee:** 91% (HPLC)  
**HPLC:**  $R_t = 17.08$  min Hauptenantiomer  
 $R_t = 22.83$  min Nebenenantiomer  
(Daicel Chiralpak IA, *n*-Heptan:*iso*-PrOH = 9:1)

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 1.51$  (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 3.35 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.66 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.76 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.94-4.01 (m, 1H,  $\text{NCHCH}$ ), 5.29 (br.s., 1H,  $\text{NCHCH}$ ), 5.63-5.81 (br.m., 1H,  $\text{CH}=\text{CHCH}$ ), 6.15 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHCH}$ ), 6.88 (br.s., 1H,  $\text{CH}=\text{CHCH}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 28.1$  ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 52.4 ( $\text{CH}_3$ ), 52.8 ( $\text{CH}_3$ ), 56.4 ( $\text{NCHCH}$ ), 56.8 ( $\text{CH}_3$ ), 59.0 ( $\text{NCHCH}$ ), 77.5 ( $\text{CH}=\text{CHCH}$ ), 82.5 ( $\text{C}_q$ ), 127.8 ( $\text{CH}=\text{CHCH}$ ), 143.3 ( $\text{CH}=\text{CHCH}$ ), 166.8 ( $\text{C}_q$ ), 192.4 ( $\text{C}_q$ ) ppm.

**MS-Spektrum** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 358 (1) [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ], 326 (10), 284 (6), 257 (6), 227 (11), 226 (75), 225 (17), 194 (13), 193 (8), 166 (6), 138 (7), 129 (8), 126 (16), 99 (8), 98 (100), 59 (5), 57 (51).

**IR-Spektrum** (kapillar):

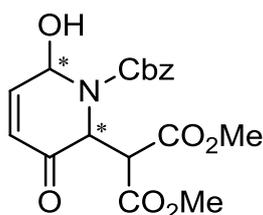
$\tilde{\nu}$  = 2955 (vs), 2849 (m), 1742 (vs), 1576 (w), 1542 (w), 1437 (s), 1412 (m), 1368 (s), 1345 (s), 1295 (s), 1254 (s), 1161 (vs), 1114 (m), 1073 (vs), 1025 (s), 948 (vs), 852 (m), 818 (vw), 765 (m), 702 (w), 671 (vw), 644 (vw), 587 (vw), 500 (vw), 460 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS:**  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_8\text{NNa}$  [ $\text{M}^+\text{Na}$ ]

berechnet: 380.13159

gefunden: 380.13165

**Synthese von Dimethyl-2-(1-((benzyloxy)carbonyl)-6-hydroxy-3-oxo-1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl)-malonat (123).**



In einem 25 mL-Rundkolben wurde unter Argonatmosphäre Dimethyl-2-((benzyloxycarbonylamino)(furan-2-yl)methyl)-malonat **118** (200 mg, 0.55 mmol) in abs. Dichlormethan (8 mL) gelöst. Anschließend wurde *meta*-Chlorperbenzoesäure (286 mg, 1.66 mmol) gelöst in abs. Dichlormethan (6 mL) über einen Zeitraum von 4 h mittels Spritzenpumpe zugegeben und der Ansatz über Nacht gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand säulenchromatographisch (*n*-Pentan:Diethylether 1:2 – 1:3) aufgereinigt. Das Produkt **123** wurde als gelbliches Öl erhalten.

**Ausbeute:** 136 mg (0.36 mmol, 66%)

**Drehwert:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = +52.0$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

**DC:**  $R_f = 0.19$  (*n*-Pentan:Diethylether 1:2)

**de:** >95% (nach Chromatographie, NMR)

**ee:** 93% (HPLC)

**HPLC:**  $R_t = 21.87$  min Hauptenantiomer  
 $R_t = 26.97$  min Nebenenantiomer  
(Daicel Chiralpak AS, *n*-Heptan:*iso*-PrOH = 9:1)

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 3.70$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.76 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.10 (br.s., 1.5H,  $\text{NCHCH+OH}$ ), 4.34 (br.s., 0.5H,  $\text{NCHCH}$ ), 5.16-5.30 (m, 3H,  $\text{CH}_2+\text{NCHCH}$ ), 6.06 (br.d., 1H,  $\text{CH=CHCH}$ ), 6.22 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H,  $\text{CH=CHCH}$ ), 6.95 (br.s., 1H,  $\text{CH=CHCH}$ ), 7.28-7.46 (m, 5H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 53.0$  ( $\text{CH}_3$ ), 55.1 ( $\text{NCHCH}$ ), 56.3 ( $\text{NCHCH}$ ), 58.8 ( $\text{NCHCH}$ ), 68.4 ( $\text{CH}_2$ ), 71.7 ( $\text{CH=CHCH}$ ), 127.4 ( $\text{CH=CHCH}$ ), 128.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.6 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 135.6 ( $\text{C}_q$ ), 144.6 ( $\text{CH=CHCH}$ ), 154.9 ( $\text{C}_q$ ), 191.8 ( $\text{C}_q$ ) ppm.

**MS-Spektrum** (CI, Methan):

$m/z$  (%) = 360 (8) [ $\text{M}^++\text{H}-\text{H}_2\text{O}$ ], 334 (13), 317 (12), 316 (70), 294 (6), 253 (11), 250 (7), 226 (6), 225 (6), 194 (6), 119 (6), 101 (6), 92 (9), 91 (100).

**MS-Spektrum** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 253 (14), 250 (10), 194 (5), 153 (7), 92 (7), 91 (100), 84 (5), 65 (5).

**IR-Spektrum:**

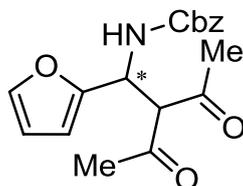
$\tilde{\nu} = 3490$  (m), 3029 (s), 2959 (w), 2891 (w), 2800 (vw), 1725 (vs), 1670 (vs), 1502 (vw), 1429 (s), 1389 (s), 1306 (vs), 1218 (vs), 1111 (vs), 990 (vs), 911 (s), 758 (vs), 697 (vs), 481 (vw)  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS:**  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_8\text{NNa}$  [ $\text{M}^++\text{Na}$ ]

berechnet: 400.10029

gefunden: 400.09940

**Synthese von Benzyl-(2-acetyl-1-(furan-2-yl)-3-oxobutyl)-carbammat (125).**



In einem 10 mL-Rundkolben wurde unter Argonatmosphäre Furyl-*N*-benzyloxycarbonylaldimin (**Cbz-20a**) (270 mg, 1.18 mmol) in abs. Dichlormethan (4.0 mL) gelöst. Anschließend wurden Acetylaceton (**124**) (141 mg, 1.41 mmol) und der Katalysator **18** (49 mg, 0.12 mmol) zugegeben und 2 d gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand säulenchromatographisch (*n*-Pentan:Diethylether 1:1) aufgereinigt. Das Produkt **125** wurde als gelbliches Öl erhalten.

**Ausbeute:** 120 mg (0.36 mmol, 31%)  
**DC:**  $R_f = 0.25$  (*n*-Pentan:Diethylether 1:1)  
**ee:** 41% (HPLC)  
**HPLC:**  $R_t = 7.81$  min Hauptenantiomer  
 $R_t = 9.33$  min Nebenenantiomer  
(Daicel Chiralpak IA, *n*-Heptan:*iso*-PrOH = 7:3)

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 2.16$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.21 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.36 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H,  $\text{NHCHCH}$ ), 5.08 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.69 (br.t., 1H,  $\text{NHCHCH}$ ), 6.01 (br.d., 1H,  $\text{NHCHCH}$ ), 6.18 (br.d.,  $J = 2.7$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{Furyl}}$ ), 6.26-6.30 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{Furyl}}$ ), 7.27-7.38 (m, 6H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 29.7$  ( $\text{CH}_3$ ), 30.1 ( $\text{CH}_3$ ), 48.6 ( $\text{NHCHCH}$ ), 67.2 ( $\text{CH}_2$ ), 68.5 ( $\text{NHCHCH}$ ), 107.2 ( $\text{CH}_{\text{Furyl}}$ ), 110.7 ( $\text{CH}_{\text{Furyl}}$ ), 128.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 136.1 ( $\text{C}_q$ ), 142.1 ( $\text{CH}_{\text{Furyl}}$ ), 151.9 ( $\text{C}_q$ ), 155.8 ( $\text{C}_q$ ), 202.0 ( $\text{C}_q$ ), 203.7 ( $\text{C}_q$ ) ppm.

**MS-Spektrum** (CI, Methan):

$m/z$  (%) = 330 (1) [ $M^+ + H$ ], 231 (11), 230 (79), 194 (7), 187 (7), 186 (51), 180 (5), 179 (43), 178 (6), 152 (6), 137 (20), 122 (11), 119 (10), 107 (8), 101 (64), 100 (5), 96 (6), 92 (9), 91 (100), 79 (5).

**MS-Spektrum** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 329 (1) [ $M^+$ ], 286 (13), 238 (22), 194 (36), 186 (6), 178 (26), 153 (6), 152 (57), 110 (7), 92 (9), 91 (100), 65 (12).

**IR-Spektrum** (ATR):

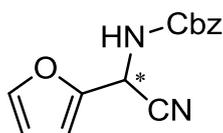
$\tilde{\nu}$  = 3323 (m), 1723 (vs), 1690 (vs), 1528 (vs), 1455 (vw), 1415 (w), 1362 (s), 1322 (m), 1265 (vs), 1242 (vs), 1193 (w), 1168 (m), 1142 (vs), 1091 (w), 1050 (s), 1028 (s), 1010 (vs), 956 (m), 936 (m), 912 (w), 860 (w), 822 (w), 777 (w), 747 (vs), 694 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS:**  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{NNa}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]

berechnet: 352.11554

gefunden: 352.11542

**Synthese von Benzyl-(cyano(furan-2-yl)methyl)-carbammat (127).**



In einem 10 mL-Rundkolben wurde unter Argonatmosphäre Furyl-*N*-benzyloxycarbonylaldimin (**Cbz-20a**) (405 mg, 1.77 mmol) in abs. Dichlormethan (6.0 mL) gelöst. Anschließend wurden Cyanotrimethylsilan (**126**) (210 mg, 2.12 mmol) und der Katalysator **18** (73 mg, 0.18 mmol) zugegeben und 3 d gerührt. Die Reaktion wurde durch Hinzufügen von Wasser (12 mL) abgebrochen und der Ansatz mit DCM (3 x 12 mL) extrahiert. Nach Waschen der gesammelten organischen Phasen mit Wasser und wässriger gesättigter NaCl-Lösung wurde über

Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand säulenchromatographisch (*n*-Pentan:Diethylether 3:1) aufgereinigt. Das Produkt **127** wurde als gelbliches Öl erhalten.

**Ausbeute:** 130 mg (0.51 mmol, 29%)  
**DC:**  $R_f = 0.63$  (*n*-Pentan:Diethylether 1:1)  
**ee:** 15% (HPLC)  
**HPLC:**  $R_t = 12.97$  min Hauptenantiomere  
 $R_t = 17.29$  min Nebenantiomere  
(Daicel Chiralpak OD, *n*-Heptan:*iso*-PrOH = 9:1)

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 5.16$  (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.69 (br.d., 1H,  $\text{NHCH}$ ), 5.89 (br.d.,  $J = 8.2$  Hz, 1H,  $\text{NHCH}$ ), 6.39 (dd,  $J = 2.0$  Hz,  $J = 3.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{Furyl}}$ ), 6.52 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{Furyl}}$ ), 7.35 (s, 5H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.44 (dd, 1H,  $\text{CH}_{\text{Furyl}}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 40.6$  ( $\text{CHNH}$ ), 68.1 ( $\text{CH}_2$ ), 109.9 ( $\text{CH}_{\text{Furyl}}$ ), 111.0 ( $\text{CH}_{\text{Furyl}}$ ), 115.7 ( $\text{C}_q$ ), 128.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.6 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 135.4 ( $\text{C}_q$ ), 144.2 ( $\text{CH}_{\text{Furyl}}$ ), 145.0 ( $\text{C}_q$ ), 154.9 ( $\text{C}_q$ ) ppm.

**MS-Spektrum** (CI, Methan):

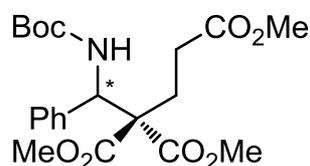
$m/z$  (%) = 257 (2) [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ], 230 (20), 214 (23), 186 (23), 165 (6), 157 (7), 140 (16), 122 (19), 119 (7), 108 (8), 107 (18), 106 (10), 97 (18), 96 (28), 95 (5), 94 (5), 93 (11), 92 (12), 91 (100), 87 (8), 81 (11), 79 (16), 69 (9), 61 (6).

**MS-Spektrum** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 256 (2) [ $\text{M}^+$ ], 165 (24), 121 (12), 106 (6), 92 (9), 91 (100), 77 (6), 65 (11), 51 (6).

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>92</sup>

**Synthese von Trimethyl-4-(*tert*-butoxycarbonylamino)-4-phenylbutan-1,3,3-tricarboxylat (144).**



In einem 10 mL-Rundkolben wurde unter Argonatmosphäre Phenyl-*N-tert*-butyloxycarbonylaldimin (**Boc-20b**) (84 mg, 0.41 mmol) in abs. Dichlormethan (1.5 mL) gelöst. Anschließend wurden Trimethyl-propan-1,1,3-tricarboxylat (**137**) (90 mg, 0.41 mmol) und der Katalysator **18** (17 mg, 0.04 mmol) zugegeben und 24 h gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand säulenchromatographisch (*n*-Pentan:Diethylether 2:1) aufgereinigt. Das Produkt **144** wurde als gelbliches Öl erhalten.

**Ausbeute:** 169 mg (0.40 mmol, 97%)  
**DC:**  $R_f = 0.16$  (*n*-Pentan:Diethylether 2:1)  
**ee:** 6% (HPLC)  
**HPLC:**  $R_t = 10.30$  min Nebenenantiomer  
 $R_t = 13.40$  min Hauptenantiomer  
(Daicel Chiralpak OJ, *n*-Heptan:EtOH = 97:3)

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 1.38$  (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.10 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.18-2.28 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.47-2.57 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.64 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.71 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.77 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.21 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H,  $\text{NHCH}$ ), 6.45 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H,  $\text{NHCH}$ ), 7.21-7.32 (m, 5H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 28.3$  ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 29.2 ( $\text{CH}_2$ ), 30.1 ( $\text{CH}_2$ ), 51.7 ( $\text{CH}_3$ ), 52.5 ( $\text{CH}_3$ ), 52.7 ( $\text{CH}_3$ ), 58.8 ( $\text{CHNH}$ ), 62.5 ( $\text{C}_q$ ), 79.5 ( $\text{C}_q$ ), 127.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 137.4 ( $\text{C}_q$ ), 154.4 ( $\text{C}_q$ ), 170.0 ( $\text{C}_q$ ), 172.6 ( $\text{C}_q$ ) ppm.

**MS-Spektrum** (CI, Methan):

$m/z$  (%) = 425 (15), 424 (68) [ $M^+ + H$ ], 423 (7), 369 (13), 368 (75), 367 (7), 362 (10), 324 (20), 219 (20), 207 (14), 206 (100), 187 (5), 150 (6), 106 (37).

**MS-Spektrum** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 423 (1) [ $M^+$ ], 367 (13), 322 (6), 292 (6), 206 (27), 190 (6), 158 (7), 151 (10), 150 (100), 132 (8), 121 (8), 107 (8), 106 (94), 57 (53).

**IR-Spektrum** ( $CHCl_3$ ):

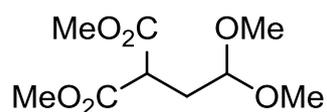
$\tilde{\nu}$  = 3436 (w), 3018 (m), 2978 (m), 2955 (m), 2849 (w), 1740 (vs), 1495 (vs), 1438 (s), 1367 (m), 1311 (m), 1244 (vs), 1171 (vs), 1093 (w), 1046 (w), 1025 (w), 875 (w), 756 (vs), 703 (m), 667 (w), 573 (vw)  $cm^{-1}$ .

**HRMS:**  $C_{21}H_{30}O_8N$  [ $M^+ + H$ ]

berechnet: 424.19659

gefunden: 424.19623

**Synthese von Dimethyl-2,2-dimethoxyethylmalonat (140).**



Gemäß AAV 1 wurde Dimethylallylmalonat (**145**) (30.0 g, 0.17 mol) in Methanol (400 mL) gelöst und auf  $-78$  °C gekühlt. Anschließend wurde Ozon bis zur Blaufärbung eingeleitet, mit Argon nachgespült und auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Zugabe von Dimethylsulfid (0.58 mol, 43 mL) und *para*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (3 mmol, 600 mg) wurde der Ansatz 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und anschließender säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Pentan:Diethylether = 2:1) konnte das Produkt **140** als farbloses Öl erhalten werden.

**Ausbeute:** 32.4 g (0.15 mol, 85%)

**DC:**  $R_f = 0.35$  (*n*-Pentan:Diethylether 1:1)

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 2.22$  (dd,  $J = 5.5$  Hz,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.32 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 3.53 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{OMe})_2$ ), 3.74 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 4.41 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})_2$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 31.8$  ( $\text{CH}_2$ ), 47.4 ( $\text{CH}(\text{OMe})_2$ ), 52.5 ( $\text{CH}_3$ ), 53.5 ( $\text{CH}_3$ ), 102.4 ( $\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})_2$ ), 169.4 ( $\text{C}_q$ ) ppm.

**MS-Spektrum** (CI, Methan):

$m/z$  (%) = 245 (11), 231 (11), 219 (6), 199 (19), 190 (9), 189 (100) [ $\text{M}^+ - \text{OMe}$ ], 187 (6), 129 (11), 75 (6).

**MS-Spektrum** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 189 (53) [ $\text{M}^+ - \text{OMe}$ ], 157 (6), 130 (5), 129 (81), 101 (29), 88 (13), 83 (5), 75 (100), 71 (8), 69 (8), 58 (19), 55 (18), 47 (19), 45 (13).

**IR-Spektrum** (kapillar):

$\tilde{\nu} = 3475$  (vw), 2955 (s), 2840 (m), 1740 (vs), 1577 (vw), 1540 (vw), 1438 (s), 1343 (m), 1279 (s), 1248 (s), 1199 (s), 1158 (vs), 1069 (vs), 960 (vw), 907 (w), 700 (vw), 556 (vw)  $\text{cm}^{-1}$ .

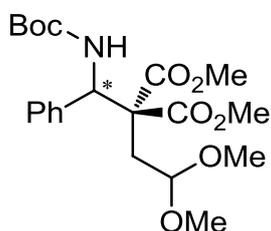
**CHN-Elementaranalyse** ( $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_6$ ,  $M = 220.22$  g/mol):

berechnet: C = 49.09%      H = 7.32%

gefunden: C = 48.91%      H = 7.35%

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>75</sup>

**Synthese von Dimethyl-2-((*tert*-butoxycarbonylamino)(phenyl)methyl)-2-(2,2-dimethoxyethyl)-malonat (**146**).**



In einem 10 mL-Rundkolben wurde unter Argonatmosphäre Phenyl-*N-tert*-butoxycarbonylaldimin (**Boc-20b**) (84 mg, 0.41 mmol) in abs. Dichlormethan (1.5 mL) gelöst. Anschließend wurden Dimethyl-2,2-dimethoxyethylmalonat (**140**) (90 mg, 0.41 mmol) und der Katalysator **18** (17 mg, 0.04 mmol) zugegeben und 5 d gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand säulenchromatographisch (*n*-Pentan:Diethylether 2:1) aufgereinigt. Das Produkt **146** wurde als gelbliches Öl erhalten.

**Ausbeute:** 105 mg (0.25 mmol, 61%)  
**DC:**  $R_f = 0.13$  (*n*-Pentan:Diethylether 1:1)  
**ee:** 4% (HPLC)  
**HPLC:**  $R_t = 15.75$  min Nebenantiomere  
 $R_t = 17.85$  min Hauptenantiomere  
(Daicel Chiralpak AD, *n*-Heptan:*iso*-PrOH = 9:1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta = 1.31$  (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.85-2.10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.19 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.20 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.67 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 4.49 (dd,  $J = 3.0$  Hz,  $J = 7.4$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CH), 5.14 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H, NHCH), 6.39 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H, NHCH), 6.60-6.77 (m, 1H, CH), 7.07-7.15 (m, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.18-7.26 (m, 3H, CH<sub>Ar</sub>) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 28.3$  ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),  $38.4$  ( $\text{CH}_2$ ),  $52.4$  ( $\text{CH}_3$ ),  $52.6$  ( $\text{CH}_3$ ),  $53.4$  ( $\text{CH}_3$ ),  $54.2$  ( $\text{CH}_3$ ),  $58.8$  ( $\text{CHNH}$ ),  $60.7$  ( $\text{C}_q$ ),  $79.6$  ( $\text{C}_q$ ),  $102.3$  ( $\text{CH}_2\text{CH}$ ),  $127.8$  ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $128.1$  ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $128.4$  ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $137.9$  ( $\text{C}_q$ ),  $154.6$  ( $\text{C}_q$ ),  $170.1$  ( $\text{C}_q$ ) ppm.

**MS-Spektrum** (CI, Methan):

$m/z$  (%) =  $426$  (2) [ $\text{M}^+\text{+H}$ ],  $395$  (7),  $394$  (33),  $363$  (23),  $362$  (100),  $306$  (17),  $294$  (7),  $262$  (15),  $206$  (6).

**MS-Spektrum** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) =  $394$  (14) [ $\text{M}^+\text{-OMe}$ ],  $363$  (6),  $362$  (26),  $361$  (11),  $336$  (5),  $335$  (26),  $320$  (8),  $306$  (11),  $293$  (6),  $292$  (35),  $288$  (5),  $279$  (10),  $263$  (5),  $262$  (34),  $261$  (5),  $236$  (5),  $235$  (33),  $220$  (6),  $206$  (26),  $204$  (11),  $157$  (7),  $156$  (17),  $151$  (8),  $150$  (78),  $132$  (5),  $121$  (12),  $107$  (7),  $106$  (81),  $89$  (11),  $87$  (11),  $86$  (12),  $85$  (61),  $84$  (20),  $83$  (88),  $75$  (38),  $59$  (14),  $58$  (6),  $57$  (100),  $49$  (13),  $48$  (13),  $47$  (45).

**IR-Spektrum** ( $\text{CHCl}_3$ ):

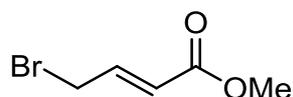
$\tilde{\nu} = 3443$  (w),  $3009$  (m),  $2977$  (s),  $2954$  (s),  $2839$  (w),  $1719$  (vs),  $1495$  (vs),  $1454$  (s),  $1437$  (s),  $1389$  (w),  $1367$  (s),  $1339$  (m),  $1315$  (w),  $1240$  (vs),  $1172$  (vs),  $1119$  (s),  $1073$  (s),  $1050$  (s),  $956$  (w),  $915$  (w),  $876$  (w),  $833$  (vw),  $756$  (vs),  $704$  (s),  $666$  (w),  $587$  (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS:**  $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_8\text{NNa}$  [ $\text{M}^+\text{+Na}$ ]

berechnet: 448.19419

gefunden: 448.19382

**Synthese von (*E*)-Methyl-4-bromcrotonat (154a).**



Gemäß AAV 2 wurden zu Chlorbenzol (100 mL) *N*-Bromsuccinimid (**153**) (19.6 g, 0.11 mol) und Methylcrotonat (**152a**) (10.0 g, 10.6 mL, 0.10 mol) gegeben und das Reaktionsgemisch auf 160 °C erhitzt. Im Abstand von 10 min wurden drei gleiche Portionen Benzoylperoxid (480 mg, 2 mmol) hinzugefügt. Nach 2 h Erhitzen unter Rückfluss wurde auf Raumtemperatur gekühlt und der Ansatz über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Der entstandene Feststoff wurde über Celite abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Pentan:Ethylacetat = 8:1) konnte das Produkt **154a** als farblose Flüssigkeit erhalten werden.

**Ausbeute:** 6.8 g (0.04 mol, 40%)

**DC:**  $R_f = 0.56$  (*n*-Pentan:Diethylether 6:1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

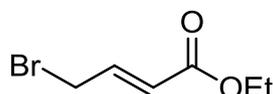
$\delta = 3.76$  (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.04 (d, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.02-6.08 (m, 1H, CH), 6.98-7.07 (m, 1H, CH) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta = 29.0$  (CH<sub>2</sub>), 51.7 (CH<sub>3</sub>), 124.0 (CH), 141.7 (CH), 165.6 (C<sub>q</sub>) ppm.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>93</sup>

### Synthese von (*E*)-Ethyl-4-bromcrotonat (**154b**).



Gemäß AAV 2 wurden zu Chlorbenzol (100 mL) *N*-Bromsuccinimid (**153**) (19.6 g, 0.11 mol) und Ethylcrotonat (**152b**) (11.4 g, 12.4 mL, 0.10 mol) gegeben. Im Abstand von 10 min wurden drei gleiche Portionen Benzoylperoxid (480 mg, 2 mmol) hinzugefügt. Nach 2 h Erhitzen unter Rückfluss wurde auf Raumtemperatur gekühlt und der Ansatz über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Der entstandene Feststoff

wurde über Celite abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Pentan:Diethylether = 12:1) konnte das Produkt **154b** als farblose Flüssigkeit erhalten werden.

**Ausbeute:** 9.7 g (0.05 mol, 48%)

**DC:**  $R_f = 0.56$  (6:1 *n*-Pentan:Diethylether)

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

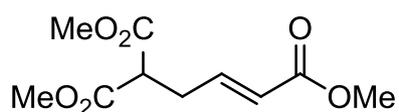
$\delta = 1.30$  (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.02 (dd,  $J = 1.1$  Hz,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.21 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 6.03 (dt,  $J = 1.4$  Hz,  $J = 15.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}$ ), 6.97-7.04 (m, 1H,  $\text{CH}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 14.1$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 29.1 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 60.6 ( $\text{CH}_2$ ), 124.4 ( $\text{CH}$ ), 141.4 ( $\text{CH}$ ), 165.2 ( $\text{C}_q$ ) ppm.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>94</sup>

### Synthese von (*E*)-Trimethyl-but-3-en-1,1,4-tricarboxylat (**148a**).



Gemäß AAV 3 wurde 60%iges Natriumhydrid (1.0 g, 25.8 mmol) in Tetrahydrofuran (170 mL) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde langsam Dimethylmalonat (**23**) (3.4 g, 2.9 mL, 25.8 mmol) zugegeben, wobei eine klare Lösung entstand. Das Gemisch wurde 1 h bei 0 °C gerührt, bevor das (*E*)-Methyl-4-bromcrotonat (**154a**) (6.0 g, 3.9 mL, 33.5 mmol) zugetropft wurde. Es wurde erneut 1 h bei 0 °C gerührt. Nachdem das Reaktionsgemisch mit Salzsäure (1N, 150 mL) versetzt und der Ansatz mit Dichlormethan (3 x 100 mL) extrahiert wurde, wurden die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer

Aufreinigung (*n*-Pentan:Diethylether 3:1) wurde das Produkt **148a** als farblose Flüssigkeit erhalten.

**Ausbeute:** 2.53 g (11.0 mmol, 43%)

**DC:**  $R_f = 0.33$  (*n*-Pentan:Diethylether 1:1)

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

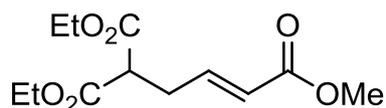
$\delta = 2.81$  (td,  $J = 1.7$  Hz,  $J = 7.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ),  $3.54$  (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, CH),  $3.73$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ),  $3.76$  (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ),  $5.91$  (dt,  $J = 1.7$  Hz,  $J = 15.7$  Hz, 1H, CH),  $6.88$  (dt,  $J = 6.9$  Hz,  $J = 15.7$  Hz, 1H, CH) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 31.0$  ( $\text{CH}_2$ ),  $50.2$  (CH),  $51.5$  ( $\text{CH}_3$ ),  $52.7$  ( $\text{CH}_3$ ),  $123.3$  (CH),  $143.6$  (CH),  $166.1$  ( $\text{C}_q$ ),  $168.4$  ( $\text{C}_q$ ) ppm.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>80</sup>

### Synthese von (*E*)-1,1-Diethyl-4-methyl-but-3-en-1,1,4-tricarboxylat (**148b**).



Gemäß AAV 3 wurde 60%iges Natriumhydrid (360 mg, 9 mmol) in Tetrahydrofuran (60 mL) suspendiert und auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt. Anschließend wurde langsam Diethylmalonat (**17**) (1.4 g, 1.4 mL, 9 mmol) zugegeben, wobei eine klare Lösung entstand. Das Gemisch wurde 1 h bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt, bevor (*E*)-Methyl-4-bromcrotonat (**154a**) (2.0 g, 1.3 mL, 11 mmol) zugetropft wurde. Es wurde erneut 1 h bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Nachdem das Reaktionsgemisch mit Salzsäure (1N, 150 mL) versetzt und der Ansatz mit Dichlormethan (3 x 60 mL) extrahiert wurde, wurden die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer

Aufreinigung (*n*-Pentan:Diethylether 2:1) wurde das Produkt **148b** als farblose Flüssigkeit erhalten.

**Ausbeute:** 1.23 g (4.8 mmol, 53%)

**DC:**  $R_f = 0.66$  (*n*-Pentan:Diethylether 1:1)

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

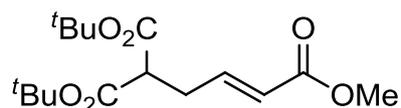
$\delta = 1.27$  (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.79 (td,  $J = 1.4$  Hz,  $J = 7.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.49 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, CH), 3.72 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.17-4.25 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 5.91 (dt,  $J = 1.7$  Hz,  $J = 15.7$  Hz, 1H, CH), 6.90 (dt,  $J = 7.2$  Hz,  $J = 15.7$  Hz, 1H, CH) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 14.0$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 31.0 ( $\text{CH}_2$ ), 50.6 (CH), 51.8 ( $\text{CH}_3$ ), 61.6 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 123.2 (CH), 143.9 (CH), 166.1 ( $\text{C}_q$ ), 168.0 ( $\text{C}_q$ ) ppm.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>95</sup>

### Synthese von (*E*)-1,1-Di-*tert*-butyl-4-methyl-but-3-en-1,1,4-tricarboxylat (**148c**).



Gemäß AAV 3 wurde 60%iges Natriumhydrid (0.5 g, 12.9 mmol) in Tetrahydrofuran (90 mL) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde langsam Di-*tert*-butylmalonat (2.8 g, 2.9 mL, 12.9 mmol) zugegeben, wobei eine klare Lösung entstand. Das Gemisch wurde 1 h bei 0 °C gerührt, bevor das (*E*)-Methyl-4-bromcrotonat (**154a**) (3.0 g, 2.0 mL, 16.8 mmol) zugetropft wurde. Es wurde erneut 1 h bei 0 °C gerührt. Nachdem das Reaktionsgemisch mit Salzsäure (1N, 150 mL) versetzt und der Ansatz mit Dichlormethan (3 x 50 mL) extrahiert wurde, wurden die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer

Aufreinigung (*n*-Pentan:Diethylether 9:1 – 7:1) wurde das Produkt **148c** als farblose Flüssigkeit erhalten.

**Ausbeute:** 1.67 g (5.3 mmol, 41%)

**DC:**  $R_f = 0.10$  (*n*-Pentan:Diethylether 9:1)

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 1.46$  (s, 18H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.70 (td,  $J = 1.6$  Hz,  $J = 7.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.29 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}$ ), 3.72 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.89 (dt,  $J = 1.4$  Hz,  $J = 15.7$  Hz, 1H,  $\text{CH}$ ), 6.91 (dt,  $J = 7.1$  Hz,  $J = 15.7$  Hz, 1H,  $\text{CH}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 27.8$  ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 31.1 ( $\text{CH}_2$ ), 51.4 ( $\text{CH}_3$ ), 52.4 ( $\text{CH}$ ), 81.8 ( $\text{C}_q$ ), 122.8 ( $\text{CH}$ ), 144.6 ( $\text{CH}$ ), 166.2 ( $\text{C}_q$ ), 167.4 ( $\text{C}_q$ ) ppm.

**MS-Spektrum** (CI, Methan):

$m/z$  (%) = 631 (9), 630 (43), 629 (100) [ $2\text{M}^+ + \text{H}$ ], 574 (19), 531 (8), 317 (4), 316 (20), 315 (94) [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ], 287 (6), 260 (4), 259 (30), 203 (14).

**MS-Spektrum** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 243 (40), 242 (100), 225 (10), 199 (39), 185 (31), 171 (19), 157 (17), 143 (31), 129 (58), 115 (17), 111 (11), 101 (11), 99 (10), 98 (13), 97 (22), 87 (23), 85 (23), 84 (11), 83 (25), 74 (14), 73 (79), 71 (36), 69 (30), 61 (20), 60 (80), 57 (71), 56 (16), 55 (69).

**IR-Spektrum** (kapillar):

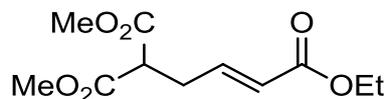
$\tilde{\nu} = 2979$  (m), 2850 (vw), 1728 (vs), 1660 (w), 1457 (w), 1437 (w), 1393 (w), 1368 (m), 1344 (m), 1272 (s), 1145 (vs), 1037 (vw), 977 (w), 846 (w), 744 (vw)  $\text{cm}^{-1}$ .

**CHN-Elementaranalyse** ( $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_6$ ,  $M = 314.37$  g/mol):

berechnet: C = 61.13%      H = 8.34%

gefunden: C = 61.00%      H = 8.37%

**Synthese von (*E*)-1,1-Dimethyl-4-ethyl-but-3-en-1,1,4-tricarboxylat (**148d**).**



Gemäß AAV 3 wurde 60%iges Natriumhydrid (1.0 g, 25.8 mmol) in Tetrahydrofuran (170 mL) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde langsam Dimethylmalonat (3.4 g, 2.9 mL, 25.8 mmol) zugegeben, wobei eine klare Lösung entstand. Das Gemisch wurde 1 h bei 0 °C gerührt, bevor (*E*)-Ethyl-4-bromcrotonat (**154b**) (6.5 g, 4.6 mL, 33.5 mmol) zugetropft wurde. Es wurde erneut 1 h bei 0 °C gerührt. Nachdem das Reaktionsgemisch mit Salzsäure (1N, 150 mL) versetzt und der Ansatz mit Dichlormethan (3 x 100 mL) extrahiert wurde, wurden die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Pentan:Diethylether 3:1) wurde das Produkt **148d** als farblose Flüssigkeit erhalten.

**Ausbeute:** 2.68 g (11.0 mmol, 43%)

**DC:**  $R_f = 0.51$  (*n*-Pentan:Diethylether 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

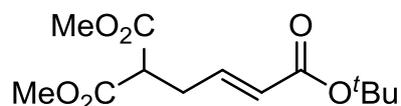
$\delta = 1.29$  (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.81 (td,  $J = 1.7$  Hz,  $J = 7.1$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.54 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, CH), 3.76 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 4.15-4.22 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.90 (dt,  $J = 1.4$  Hz,  $J = 15.7$  Hz, 1H, CH), 6.87 (dt,  $J = 7.1$  Hz,  $J = 15.7$  Hz, 1H, CH) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta = 14.2$  (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 31.0 (CH<sub>2</sub>), 50.3 (CH), 52.7 (CH<sub>3</sub>), 60.3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 123.8 (CH), 143.3 (CH), 165.7 (C<sub>q</sub>), 168.4 (C<sub>q</sub>) ppm.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>96</sup>

**Synthese von (*E*)-1,1-Dimethyl-4-*tert*-butyl-but-3-en-1,1,4-tricarboxylat (**148e**).**



Es wurden *tert*-Butylbutanoat (**156**) (3.40 g, 24.0 mmol), Triphenylphosphin (0.32 g, 1.2 mmol), Dimethylmalonat (**23**) (2.7 mL, 24 mmol), Natriumacetat (0.98 g, 12 mmol) und Essigsäure (0.7 mL, 12 mmol) in abs. Toluol (50.0 mL) gelöst und 20 h bei 80 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Hinzufügen von Pufferlösung (50 mL, pH = 10) abgebrochen und der Ansatz mit Diethylether (3 x 50 mL) extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt über Kieselgel säulenchromatographisch (*n*-Pentan:Diethylether 4:1) aufgereinigt. Nach abschließender Kugelrohrdestillation, zur Entfernung des überschüssigen Dimethylmalonates, wurde das Produkt **148e** als farblose Flüssigkeit erhalten.

**Ausbeute:** 840 mg (3.0 mmol, 13%)

**DC:**  $R_f = 0.30$  (*n*-Pentan:Diethylether 4:1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta = 1.47$  (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.77 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.52 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, CH), 3.76 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 5.81 (dq,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 15.6$  Hz, 1H, CH), 6.70-6.80 (m, 1H, CH) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta = 28.1$  (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 31.0 (CH<sub>2</sub>), 50.4 (CH), 52.7 (CH<sub>3</sub>), 80.4 (C<sub>q</sub>), 125.6 (CH), 142.2 (CH), 165.3 (C<sub>q</sub>), 168.7 (C<sub>q</sub>) ppm.

**MS-Spektrum** (CI, Methan):

$m/z$  (%) = 273 (3) [M<sup>+</sup>+H], 257 (4), 218 (12), 217 (77), 216 (8), 200 (19), 199 (100), 185 (6), 184 (6), 167 (9), 133 (9), 113 (4), 103 (5), 101 (16), 87 (7), 85 (35), 83 (47), 71 (4).

**MS-Spektrum** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 217 (7), 216 (29) [ $M^+ + H - C(CH_3)_2(CH_2)$ ], 200 (6), 199 (70), 185 (17), 184 (62), 168 (5), 167 (69), 166 (16), 152 (15), 140 (12), 139 (30), 112 (5), 111 (13), 109 (7), 108 (16), 81 (5), 59 (9), 57 (100), 56 (19), 53 (9).

**IR-Spektrum** ( $CHCl_3$ ):

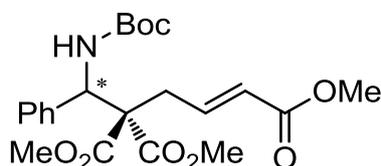
$\tilde{\nu}$  = 3471 (vw), 2978 (s), 2957 (s), 2919 (s), 2850 (w), 1739 (vs), 1714 (vs), 1656 (m), 1578 (vw), 154 (w), 1437 (s), 1391 (m), 1367 (s), 1239 (vs), 1202 (s), 1153 (vs), 1099 (w), 1029 (w), 985 (m), 850 (w), 758 (m), 709 (vw)  $cm^{-1}$ .

**HRMS:**  $C_9H_{12}O_6$  [ $M^+ + H - C(CH_3)_2(CH_2)$ ]

berechnet: 216.06284

gefunden: 216.06289

**Synthese von (*E*)-Trimethyl-5-(*tert*-butoxycarbonylamino)-5-phenylpent-1-en-1,4,4-tricarboxylat (**150a**).**



Gemäß AAV 4 wurde in einem 10 mL-Rundkolben unter Argonatmosphäre Phenyl-*N*-*tert*-butoxycarbonylaldimin (**Boc-20b**) (357 mg, 1.74 mmol) in abs. Dichlormethan (4 mL) gelöst. Anschließend wurden das (*E*)-Trimethylbut-3-en-1,1,4-tricarboxylat (**148a**) (200 mg, 0.87 mmol) und der Katalysator **18** (37 mg, 0.09 mmol) zugegeben und 5 d gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand säulenchromatographisch (*n*-Pentan:Diethylether 2:1) aufgereinigt. Das Produkt **150a** wurde als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 361 mg (0.83 mmol, 95%)

**DC:**  $R_f$  = 0.15 (*n*-Pentan:Diethylether 2:1)

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{28} = +31.6$  ( $c = 1.03$ ,  $\text{CHCl}_3$ )  
**ee:** 83% (HPLC)  
**HPLC:**  $R_t = 16.12$  min Hauptenantiomer  
 $R_t = 19.69$  min Nebenenantiomer  
(Daicel Chiralpak AS,  $n$ -Heptan:*iso*-PrOH = 97:3)

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 1.67$  (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.57-2.69 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.70 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.73 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.76 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.21 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H, CH), 5.81 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H, CH), 6.44 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H, NH), 6.81-6.88 (m, 1H, CH), 7.22-7.34 (m, 5H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 28.2$  ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 37.3 ( $\text{CH}_2$ ), 51.4 ( $\text{CH}_3$ ), 52.7 ( $\text{CH}_3$ ), 58.8 (CH), 63.0 ( $\text{C}_q$ ), 79.6 ( $\text{C}_q$ ), 124.2 (CH), 127.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 137.3 ( $\text{C}_q$ ), 142.7 (CH), 154.3 ( $\text{C}_q$ ), 165.9 ( $\text{C}_q$ ), 169.2 ( $\text{C}_q$ ), 169.5 ( $\text{C}_q$ ) ppm.

**MS-Spektrum** (CI, Methan):

$m/z$  (%) = 380 (5), 336 (15), 335 (4), 282 (7), 231 (8), 206 (14), 200 (4), 199 (39), 190 (5), 178 (15), 167 (5), 150 (35), 134 (6), 133 (7), 107 (8), 106 (100), 101 (9), 100 (4).

**MS-Spektrum** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 379 (8) [ $\text{M}^+ + \text{H} - \text{C}(\text{CH}_2)(\text{CH}_3)_3$ ], 335 (5), 334 (4), 276 (6), 206 (9), 204 (11), 198 (4), 191 (11), 190 (4), 186 (7), 166 (14), 151 (6), 150 (63), 134 (5), 132 (10), 121 (7), 111 (4), 107 (13), 106 (100), 105 (4), 104 (6), 98 (7), 84 (4), 79 (5), 77 (4), 74 (5), 71 (4), 59 (8), 58 (5), 57 (94), 56 (5), 55 (8).

**IR-Spektrum** (KBr):

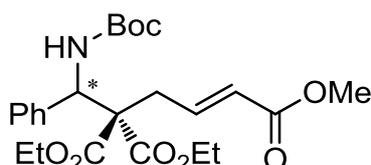
$\tilde{\nu} = 3455$  (w), 2980 (vw), 2953 (w), 1754 (s), 1714 (vs), 1648 (w), 1494 (vs), 1453 (m), 1433 (m), 1391 (vw), 1361 (m), 1338 (w), 1312 (vw), 1246 (vs), 1174 (vs), 1111 (m), 1083 (w), 1039 (m), 1002 (w), 976 (m), 959 (m), 894 (m), 867 (w), 829 (m), 760 (s), 706 (vs)  $\text{cm}^{-1}$ .

**CHN-Elementaranalyse** (C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>8</sub>, M = 435.19 g/mol):

berechnet: C = 60.68%      H = 6.71%      N = 3.22%

gefunden: C = 60.64%      H = 6.77%      N = 3.31%

**Synthese von (E)-4,4-Diethyl-1-methyl-5-(tert-butoxycarbonylamino)-5-phenylpent-1-en-1,4,4-tricarboxylat (150b).**



Gemäß AAV 4 wurde in einem 10 mL-Rundkolben unter Argonatmosphäre Phenyl-*N*-tert-butoxycarbonylaldimin (**Boc-20b**) (316 mg, 1.54 mmol) in abs. Dichlormethan (4 mL) gelöst. Anschließend wurden das (*E*)-4,4-Diethyl-1-methylbut-3-en-1,1,4-tricarboxylat (**148b**) (200 mg, 0.77 mmol) und der Katalysator **18** (33 mg, 0.08 mmol) zugegeben und 5 d gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand säulenchromatographisch (*n*-Pentan:Diethylether 3:1) aufgereinigt. Das Produkt **150b** wurde als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 199 mg (0.43 mmol, 56%)  
**DC:** R<sub>f</sub> = 0.27 (*n*-Pentan:Diethylether 2:1)  
**Drehwert:** [α]<sub>D</sub><sup>29</sup> = +29.7 (c = 1.01, CHCl<sub>3</sub>)  
**ee:** 85% (HPLC)  
**HPLC:** R<sub>t</sub> = 10.70 min Hauptenantiomer  
R<sub>t</sub> = 13.14 min Nebenenantiomer  
(Daicel Chiralpak AD, *n*-Heptan:*iso*-PrOH = 9:1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.59-2.62 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.70 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.16-4.27 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.19 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H,

CH), 5.81 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H, CH), 6.57 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H, NH), 6.84-6.92 (m, 1H, CH), 7.27-7.33 (m, 5H, CH<sub>Ar</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta = 13.7$  (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 28.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 37.3 (CH<sub>2</sub>), 51.4 (CH<sub>3</sub>), 58.8 (CH), 61.9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 62.6 (C<sub>q</sub>), 79.4 (C<sub>q</sub>), 124.1 (CH), 127.8 (CH<sub>Ar</sub>), 128.0 (CH<sub>Ar</sub>), 128.2 (CH<sub>Ar</sub>), 137.5 (C<sub>q</sub>), 143.0 (CH), 154.3 (C<sub>q</sub>), 165.9 (C<sub>q</sub>), 168.8 (C<sub>q</sub>), 169.2 (C<sub>q</sub>) ppm.

**MS-Spektrum** (CI, Methan):

$m/z$  (%) = 570 (17), 569 (45), 464 (17) [M<sup>+</sup>+H], 463 (1) [M<sup>+</sup>], 408 (18), 390 (13), 364 (38), 363 (16) [M<sup>+</sup>+H-CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 259 (23), 227 (36), 206 (45), 178 (20), 150 (31), 107 (11), 106 (100).

**MS-Spektrum** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 407 (17) [M+H<sup>+</sup>-C(CH<sub>2</sub>)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 363 (25), 362 (14) [M<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 290 (15), 218 (17), 214 (15), 206 (21), 191 (25), 166 (17), 150 (80), 132 (11), 107 (15), 106 (100), 57 (74).

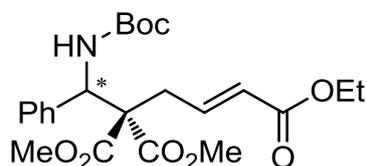
**IR-Spektrum** (kapillar):

$\tilde{\nu} = 3435$  (s), 3063 (w), 2980 (vs), 1726 (vs), 1658 (s), 1493 (vs), 1366 (vs), 1170 (vs), 1101 (vs), 1044 (vs), 923 (w), 879 (s), 757 (s), 704 (vs), 611 (m), 574 (m) cm<sup>-1</sup>.

**CHN-Elementaranalyse** (C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>8</sub>, M = 463.52 g/mol):

berechnet:	C = 62.19%	H = 7.18%	N = 3.02%
gefunden:	C = 62.07%	H = 7.44%	N = 3.41%

**Synthese von (E)-1-Ethyl-4,4-dimethyl-5-(tert-butoxycarbonylamino)-5-phenylpent-1-en-1,4,4-tricarboxylat (150d).**



Gemäß AAV 4 wurde in einem 10 mL-Rundkolben unter Argonatmosphäre Phenyl-*N*-tert-butoxycarbonylaldimin (**Boc-20b**) (337 mg, 1.64 mmol) in abs. Dichlormethan (4 mL) gelöst. Anschließend wurden das (*E*)-1-Ethyl-4,4-dimethylbut-3-en-1,1,4-tricarboxylat (**148d**) (200 mg, 0.82 mmol) und der Katalysator **18** (33 mg, 0.08 mmol) zugegeben und 5 d gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand säulenchromatographisch (*n*-Pentan:Diethylether 2:1) aufgereinigt. Das Produkt **150d** wurde als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 337 mg (0.75 mmol, 92%)  
**DC:**  $R_f = 0.32$  (*n*-Pentan:Diethylether 2:1)  
**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{29} = +29.6$  ( $c = 1.03$ ,  $\text{CHCl}_3$ )  
**ee:** 85% (HPLC)  
**HPLC:**  $R_t = 19.70$  min Nebenantiomere  
 $R_t = 21.72$  min Hauptenantiomere  
(Daicel Chiralpak AS, *n*-Heptan:*iso*-PrOH = 9:1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 1.27$  (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.38 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.58-2.68 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.73 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.76 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.16 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 5.20 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H, CH), 5.80 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H, CH), 6.46 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H, NH), 6.78-6.88 (m, 1H, CH), 7.22-7.34 (m, 5H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  = 14.1 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 28.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 37.3 ( $\text{CH}_2$ ), 52.6 ( $2\times\text{CH}_3$ ), 58.8 ( $\text{CH}$ ), 60.2 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 63.1 ( $\text{C}_q$ ), 79.6 ( $\text{C}_q$ ), 124.7 ( $\text{CH}$ ), 127.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 137.3 ( $\text{C}_q$ ), 142.3 ( $\text{CH}$ ), 154.3 ( $\text{C}_q$ ), 165.5 ( $\text{C}_q$ ), 169.2 ( $\text{C}_q$ ), 169.6 ( $\text{C}_q$ ) ppm.

**MS-Spektrum** (CI, Methan):

$m/z$  (%) = 555 (6), 394 (6), 376 (6), 351 (8), 350 (45), 349 (9) [ $\text{M}+\text{H}^+-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 282 (7), 245 (13), 206 (23), 199 (38), 190 (7), 178 (19), 150 (35), 134 (7), 133 (6), 107 (10), 106 (100).

**MS-Spektrum** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 450 (1) [ $\text{M}^++\text{H}$ ], 393 (17) [ $\text{M}^++\text{H}-\text{C}(\text{CH}_2)(\text{CH}_3)_3$ ], 350 (12), 349 (34) [ $\text{M}^++\text{H}-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 348 (21) [ $\text{M}^+-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 304 (22), 290 (20), 287 (12), 276 (11), 235 (13), 220 (10), 212 (14), 206 (54), 205 (58), 204 (54), 199 (11), 186 (41), 180 (27), 176 (11), 166 (16), 158 (10), 151 (31), 150 (89), 141 (14), 139 (21), 132 (50), 129 (13), 121 (34), 115 (10), 108 (25), 107 (60), 106 (100), 105 (12), 104 (28), 79 (24), 77 (17), 59 (20), 58 (15), 57 (96), 56 (16).

**IR-Spektrum** ( $\text{CHCl}_3$ ):

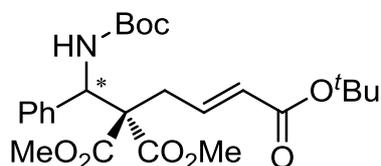
$\tilde{\nu}$  = 3437 (w), 3012 (m), 2980 (m), 2956 (m), 2919 (m), 2849 (w), 1720 (vs), 1656 (w), 1582 (vw), 1495 (vs), 1454 (m), 1437 (m), 1390 (w), 1367 (s), 1314 (m), 1247 (vs), 1170 (vs), 1101 (w), 1045 (m), 983 (w), 893 (w), 833 (vw), 756 (vs), 704 (m), 667 (w), 610 (vw), 573 (vw)  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS:**  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_8\text{N}$  [ $\text{M}^+-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2)$ ]

berechnet: 393.14182

gefunden: 393.14167

**Synthese von (*E*)-1-*tert*-Butyl-4,4-dimethyl-5-(*tert*-butoxycarbonylamino)-5-phenylpent-1-en-1,4,4-tricarboxylat (**150e**).**



Gemäß AAV 4 wurde in einem 10 mL-Rundkolben unter Argonatmosphäre Phenyl-*N*-*tert*-butyloxycarbonylaldimin (**Boc-20b**) (316 mg, 1.54 mmol) in abs. Dichlormethan (4 mL) gelöst. Anschließend wurden das (*E*)-4-*tert*-Butyl-1,1-dimethylbut-3-en-1,1,4-tricarboxylat (**148e**) (210 mg, 0.77 mmol) und der Katalysator **18** (33 mg, 0.08 mmol) zugegeben und 5 d gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand säulenchromatographisch (*n*-Pentan:Diethylether 3:1) aufgereinigt. Das Produkt **150e** wurde als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 224 mg (0.47 mmol, 61%)  
**DC:**  $R_f = 0.46$  (*n*-Pentan:Diethylether 2:1)  
**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{27} = +13.5$  ( $c = 1.02$ ,  $\text{CHCl}_3$ )  
**ee:** 84% (HPLC)  
**HPLC:**  $R_t = 9.91$  min Nebenenantiomer  
 $R_t = 10.94$  min Hauptenantiomer  
(Daicel Chiralpak AD, *n*-Heptan:*iso*-PrOH = 7:3)

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 1.38$  (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.46 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.54-2.68 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.72 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.75 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.20 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H, CH), 5.72 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H, CH), 6.45 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H, NH), 6.60-6.77 (m, 1H, CH), 7.20-7.32 (m, 5H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 28.0$  ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 37.1 ( $\text{CH}_2$ ), 52.6 ( $2 \times \text{CH}_3$ ), 58.8 (CH), 63.0 ( $\text{C}_q$ ), 79.5 ( $\text{C}_q$ ), 80.2 ( $\text{C}_q$ ), 126.3 (CH), 127.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 137.4 ( $\text{C}_q$ ), 141.0 (CH), 154.3 ( $\text{C}_q$ ), 164.9 ( $\text{C}_q$ ), 169.3 ( $\text{C}_q$ ), 169.6 ( $\text{C}_q$ ) ppm.

**MS-Spektrum** (CI, Methan):

$m/z$  (%) = 584 (5), 583 (16), 478 (5) [ $M^+ + H$ ], 477 (1) [ $M^+$ ], 378 (15), 367 (8), 366 (39), 365 (11), 348 (10), 322 (8), 304 (5), 282 (7), 217 (19), 206 (32), 199 (23), 178 (19), 150 (34), 134 (7), 133 (5), 107 (11), 106 (100).

**MS-Spektrum** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 477 (1) [ $M^+$ ], 421 (4) [ $M^+ + H - C(CH_2)(CH_3)_3$ ], 377 (6) [ $M^+ + H - CO_2C(CH_3)_3$ ], 366 (12), 365 (59), 348 (8), 334 (6), 321 (8), 320 (8), 304 (12), 262 (8), 206 (16), 204 (11), 186 (11), 184 (8), 177 (20), 151 (8), 150 (79), 132 (8), 121 (7), 107 (11), 106 (100), 104 (5), 57 (94), 56 (5).

**IR-Spektrum** ( $CHCl_3$ ):

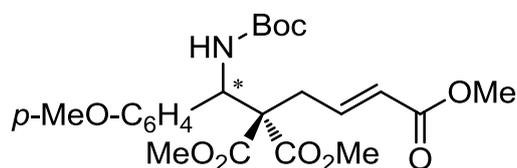
$\tilde{\nu}$  = 3440 (s), 2976 (vs), 2922 (vs), 2850 (m), 1714 (vs), 1654 (s), 1580 (w), 1495 (vs), 1455 (s), 1438 (s), 1367 (vs), 1315 (s), 1248 (vs), 1159 (vs), 1104 (m), 1047 (m), 983 (m), 952 (w), 893 (m), 850 (m), 756 (vs), 704 (s), 667 (w), 610 (m), 574 (w)  $cm^{-1}$ .

**HRMS:**  $C_{25}H_{35}O_8NNa$  [ $M^+ + Na$ ]

berechnet: 500.22604

gefunden: 500.22568

**Synthese von (*E*)-1-*tert*-Butyl-4,4-dimethyl-5-(*tert*-butoxycarbonylamino)-5-(4-methoxyphenyl)-pent-1-en-1,4,4-tricarboxylat (150f).**



Gemäß AAV 4 wurde in einem 10 mL-Rundkolben unter Argonatmosphäre 4-Methoxyphenyl-*N*-*tert*-butyloxycarbonylaldimin (**Boc-20c**) (122 mg, 0.52 mmol) in abs. Dichlormethan (1.5 mL) gelöst. Anschließend wurden das (*E*)-Trimethylbut-3-en-

1,1,4-tricarboxylat (**148a**) (100 mg, 0.43 mmol) und der Katalysator **18** (17 mg, 0.04 mmol) zugegeben und 5 d gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand säulenchromatographisch (*n*-Pentan:Diethylether 2:1) aufgereinigt. Das Produkt **150f** wurde als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 170 mg (0.37 mmol, 85%)  
**DC:**  $R_f = 0.11$  (*n*-Pentan:Diethylether 2:1)  
**ee:** 83% (HPLC)  
**HPLC:**  $R_t = 13.23$  min Nebenantimer  
 $R_t = 18.18$  min Hauptenantimer  
 (Whelko, *n*-Heptan:*iso*-PrOH = 8:2)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta = 1.38$  (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.54-2.68 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.70 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.15 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H, CH), 5.80 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H, CH), 6.41 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H, NH), 6.78-6.90 (m, 3H, CH + CH<sub>Ar</sub>), 7.14 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, CH<sub>Ar</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta = 28.2$  (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 37.3 (CH<sub>2</sub>), 51.4 (CH<sub>3</sub>), 52.7 (CH<sub>3</sub>), 55.1 (CH<sub>3</sub>), 58.3 (CH), 63.2 (C<sub>q</sub>), 79.5 (C<sub>q</sub>), 113.6 (CH), 124.2 (CH), 128.8 (CH<sub>Ar</sub>), 129.4 (C<sub>q</sub>), 142.8 (CH<sub>Ar</sub>), 154.3 (C<sub>q</sub>), 159.2 (C<sub>q</sub>), 165.9 (C<sub>q</sub>), 169.3 (C<sub>q</sub>), 169.6 (C<sub>q</sub>) ppm.

**MS-Spektrum** (CI, Methan):

$m/z$  (%) = 602 (8), 601 (20), 466 (3) [M<sup>+</sup>+H], 465 (2) [M<sup>+</sup>], 438 (7), 378 (5), 366 (9), 365 (12) [M<sup>+</sup>+H-CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 350 (12), 349 (64), 259 (5), 251 (16), 237 (11), 236 (76), 231 (9), 220 (8), 208 (22), 200 (5), 199 (51), 181 (14), 180 (100), 167 (8), 162 (7), 137 (7), 136 (72).

**MS-Spektrum** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 465 (1) [M<sup>+</sup>], 409 (2) [M<sup>+</sup>+H-C(CH<sub>2</sub>)(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 365 (14) [M<sup>+</sup>+H-CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 289 (4), 236 (11), 234 (8), 181 (11), 180 (100), 166 (8), 162 (11), 151 (4), 137 (4), 136 (41), 135 (10), 134 (13), 111 (6), 109 (4), 59 (7), 57 (63), 55 (4).

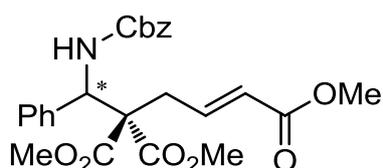
**IR-Spektrum** (CHCl<sub>3</sub>):

$\tilde{\nu}$  = 3437 (w), 3014 (m), 2918 (m), 2848 (w), 1723 (vs), 1658 (w), 1612 (m), 1512 (vs), 1495 (vs), 1437 (s), 1366 (m), 1250 (vs), 1169 (vs), 1112 (w), 1034 (m), 984 (w), 894 (vw), 841 (w), 757 (vs), 667 (w), 612 (w), 557 (w) cm<sup>-1</sup>.

**CHN-Elementaranalyse** (C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>9</sub>, M = 465.49 g/mol):

berechnet:	C = 59.34%	H = 6.71%	N = 3.01%
gefunden:	C = 59.14%	H = 6.79%	N = 2.97%

**Synthese von (*E*)-Trimethyl-5-(benzyloxycarbonylamino)-5-phenylpent-1-en-1,4,4-tricarboxylat (**150g**).**



Gemäß AAV 4 wurde in einem 10 mL-Rundkolben unter Argonatmosphäre Phenyl-*N*-benzyloxycarbonylaldimin (**Cbz-20b**) (416 mg, 1.74 mmol) in abs. Dichlormethan (4 mL) gelöst. Anschließend wurden das (*E*)-Trimethylbut-3-en-1,1,4-tricarboxylat (**148a**) (200 mg, 0.87 mmol) und der Katalysator **18** (37 mg, 0.09 mmol) zugegeben und 5 d gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand säulenchromatographisch (*n*-Pentan:Diethylether 1:1) aufgereinigt. Das Produkt **150g** wurde als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 390 mg (0.83 mmol, 95%)  
**DC:** R<sub>f</sub> = 0.06 (*n*-Pentan:Diethylether 2:1)  
**Drehwert:** [α]<sub>D</sub><sup>28</sup> = +24.3 (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>)  
**ee:** 15% (HPLC)  
**HPLC:** R<sub>t</sub> = 20.36 min Nebenantiomere  
R<sub>t</sub> = 26.34 min Hauptantiomere  
(Daicel Chiralpak IA, *n*-Heptan:*iso*-PrOH = 9:1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 2.54-2.66 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.68 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.70 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.73 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.98 (d,  $J$  = 12.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.10 (d,  $J$  = 12.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.28 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 1H, CH), 5.81 (d,  $J$  = 15.4 Hz, 1H, CH), 6.73 (d,  $J$  = 9.9 Hz, 1H, NH), 6.78-6.90 (m, 1H, CH), 7.23-7.37 (m, 5H, CH<sub>Ar</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 37.2 (CH<sub>2</sub>), 51.5 (CH<sub>3</sub>), 52.7 (CH<sub>3</sub>), 59.2 (CH), 62.7 (C<sub>q</sub>), 68.8 (CH<sub>2</sub>Ph), 124.3 (CH), 127.6 (CH<sub>Ar</sub>), 127.9 (CH<sub>Ar</sub>), 127.9 (CH<sub>Ar</sub>), 128.2 (CH<sub>Ar</sub>), 128.3 (CH<sub>Ar</sub>), 128.4 (CH<sub>Ar</sub>), 136.1 (C<sub>q</sub>), 136.9 (C<sub>q</sub>), 142.4 (CH), 155.0 (C<sub>q</sub>), 165.9 (C<sub>q</sub>), 169.1 (C<sub>q</sub>), 169.5 (C<sub>q</sub>) ppm.

**MS-Spektrum** (CI, Methan):

$m/z$  (%) = 470 (9) [M<sup>+</sup>+H], 362 (4), 334 (4), 268 (6), 259 (5), 241 (20), 240 (100), 239 (5), 231 (7), 224 (4), 200 (7), 199 (71), 198 (4), 197 (5), 196 (23), 167 (11), 133 (4), 132 (7), 121 (4), 119 (6), 107 (6), 106 (8), 101 (6), 100 (4), 92 (5), 91 (44).

**MS-Spektrum** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 470 (1) [M<sup>+</sup>+H], 469 (6) [M<sup>+</sup>], 334 (11), 240 (13), 197 (4), 196 (23), 107 (9), 92 (8), 91 (100), 65 (4), 59 (4).

**IR-Spektrum** (CHCl<sub>3</sub>):

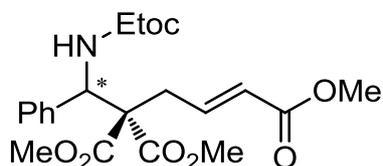
$\tilde{\nu}$  = 3422 (w), 3025 (m), 2954 (m), 2919 (w), 2849 (w), 1725 (vs), 1658 (w), 1583 (vw), 1501 (s), 1438 (m), 1322 (m), 1278 (s), 1221 (vs), 1172 (m), 1105 (w), 1044 (m), 982 (w), 756 (vs), 702 (s), 667 (vw), 596 (w) cm<sup>-1</sup>.

**HRMS:** C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>O<sub>8</sub>NNa [M<sup>+</sup>+Na]

berechnet: 492.16289

gefunden: 492.16225

**Synthese von (E)-Trimethyl-5-(ethyloxycarbonylamino)-5-phenylpent-1-en-1,4,4-tricarboxylat (150h).**



Gemäß AAV 4 wurde in einem 10 mL-Rundkolben unter Argonatmosphäre Phenyl-*N*-ethoxycarbonylaldimin (**Etoc-20b**) (230 mg, 1.30 mmol) in abs. Dichlormethan (3 mL) gelöst. Anschließend wurden das (*E*)-Trimethylbut-3-en-1,1,4-tricarboxylat (**148a**) (150 mg, 0.65 mmol) und der Katalysator **18** (26 mg, 0.06 mmol) zugegeben und 5 d gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand säulenchromatographisch (*n*-Pentan:Diethylether 1:1) aufgereinigt. Das Produkt **150h** wurde als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 250 mg (0.61 mmol, 94%)  
**DC:**  $R_f = 0.09$  (*n*-Pentan:Diethylether 2:1)  
**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{27} = +14.5$  ( $c = 1.03$ ,  $\text{CHCl}_3$ )  
**ee:** 58% (HPLC)  
**HPLC:**  $R_t = 11.95$  min Nebenenantiomer  
 $R_t = 13.34$  min Hauptenantiomer  
(Daicel Chiralpak IA, *n*-Heptan:*iso*-PrOH = 7:3)

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 1.19$  (t, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.54-2.68 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.71 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.74 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.75 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.00-4.13 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 5.23 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H, CH), 5.82 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H, CH), 6.60 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H, NH), 6.81-6.88 (m, 1H, CH), 7.23-7.34 (m, 5H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.4$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 37.3 ( $\text{CH}_2$ ), 51.4 ( $\text{CH}_3$ ), 52.7 ( $\text{CH}_3$ ), 52.7 ( $\text{CH}_3$ ), 59.1 (CH), 60.9 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 62.7 ( $\text{C}_q$ ), 124.3 (CH), 127.6 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.2

(CH<sub>Ar</sub>), 128.3 (CH<sub>Ar</sub>), 137.1 (C<sub>q</sub>), 142.5 (CH), 155.2 (C<sub>q</sub>), 165.9 (C<sub>q</sub>), 169.2 (C<sub>q</sub>), 169.5 (C<sub>q</sub>) ppm.

**MS-Spektrum** (CI, Methan):

$m/z$  (%) = 448 (6), 437 (5), 436 (20), 408 (14) [M<sup>+</sup>+H], 407 (7) [M<sup>+</sup>], 376 (8), 362 (5), 319 (4), 287 (4), 259 (4), 206 (9), 199 (28), 179 (25), 178 (100), 167 (5), 134 (5), 101 (4).

**MS-Spektrum** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 407 (11) [M<sup>+</sup>], 376 (4), 348 (5), 334 (13), 286 (4), 276 (11), 258 (8), 179 (15), 178 (100), 150 (4), 134 (11), 132 (4), 107 (5), 106 (26), 104 (6), 79 (11), 77 (4), 59 (4).

**IR-Spektrum** (KBr):

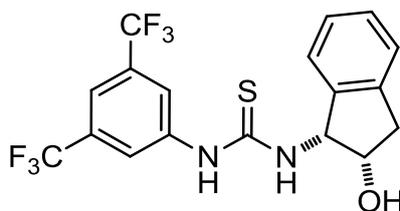
$\tilde{\nu}$  = 3418 (w), 2957 (w), 1717 (vs), 1663 (w), 1499 (vs), 1433 (s), 1370 (vw), 1322 (s), 1268 (vs), 1223 (vs), 1166 (vs), 1092 (s), 1036 (m), 981 (m), 946 (vw), 918 (m), 892 (m), 830 (w), 805 (vw), 762 (m), 702 (s) cm<sup>-1</sup>.

**CHN-Elementaranalyse** (C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>8</sub>, M = 407.16 g/mol):

berechnet: C = 58.96%      H = 6.18%      N = 3.44%

gefunden: C = 58.96%      H = 6.38%      N = 3.48%

**Synthese von 1-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-((1*R*,2*S*)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)thiourea (159).**



Es wurde 3,5-Bis(trifluormethyl)phenylisothiocyanat (**163**) (3.7 mmol, 1.00 g) im 25 mL-Rundkolben vorgelegt und in Dichlormethan (7.4 mL) gelöst. Anschließend

wurde das (1*R*,2*S*)-*cis*-1-Amino-2-indanol (**164**) (3.7 mmol, 0.55 g) zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der erhaltene Feststoff wurde durch Umkristallisation aus *n*-Hexan/Aceton gereinigt. Das Produkt **159** konnte als farbloser Feststoff isoliert werden.

**Ausbeute:** 0.92 g (2.2 mmol, 60%)

**Schmelzpunkt:** 83 °C

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{24} = +23.8$  (c = 0.54, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

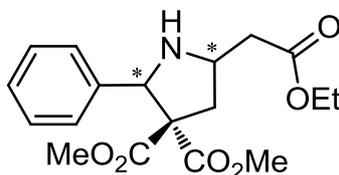
$\delta = 2.92$  (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>),  $3.20$  (dd,  $J = 5.2$  Hz,  $J = 16.8$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>),  $4.77$  (t,  $J = 5.0$  Hz, 1H, CH),  $5.94$  (br.s., 1H, NH),  $7.12$ - $7.22$  (m, 4H, CH<sub>Ar</sub>),  $7.26$  (s, 1H, CH),  $7.65$  (s, 1H, CH<sub>Ar</sub>),  $7.83$  (s, 2H, CH<sub>Ar</sub>),  $8.56$  (br.s., 1H, NH) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta = 39.8$  (CH<sub>2</sub>),  $62.8$  (CH),  $73.7$  (CH),  $119.0$  (CH<sub>Ar</sub>),  $123.3$  (CH<sub>Ar</sub>),  $124.4$  (CH<sub>Ar</sub>),  $125.2$  (CH<sub>Ar</sub>),  $127.2$  (CH<sub>Ar</sub>),  $128.5$  (CH<sub>Ar</sub>),  $139.3$  (C<sub>q</sub>),  $186.2$  (C<sub>q</sub>) ppm.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>83</sup>

### Synthese von Dimethyl-2-phenylpyrrolidin-3-3-dicarboxylat-5-ethylacetat (**166a**).



Gemäß AAV 5 wurden in einem Rundkolben unter Argonatmosphäre Phenyl-*N*-*tert*-butoxycarbonylaldimin (**Boc-20b**) (755 mg, 3.68 mmol), (*E*)-1,1-Dimethyl-4-ethyl-but-3-en-1,1,4-tricarboxylat (**148d**) (600 mg, 2.46 mmol) und Katalysator **18** (102 mg, 0.25 mmol) in abs. Dichlormethan (9 mL) gelöst und 5 d gerührt. Anschließend wurde

der Reaktionsansatz mit abs. Dichlormethan (110 mL) verdünnt, wasserfreie *para*-Toluolsulfonsäure (4.24 g, 24.6 mmol) zugegeben und 4 d bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Diethylether (60 mL) aufgenommen und mit 1M HCl (3 x 60 mL) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit festem Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und anschließend mit Dichlormethan (3 x 150 mL) extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand säulenchromatographisch (*n*-Pentan:Diethylether 2:1) aufgereinigt. Das Produkt **166a** wurde als gelbliches Öl erhalten.

**Ausbeute:** 468 mg (1.33 mmol, 55%)  
**DC:**  $R_f = 0.19$  (*n*-Pentan:Diethylether 2:1)  
**de:** 89% (nach Chromatographie, NMR)  
**ee:** 78% (HPLC) (Hauptdiastereomer)  
**HPLC:**  $R_t = 18.36$  min Hauptenantiomer  
 $R_t = 20.01$  min Nebenenantiomer  
(Daicel Chiralpak IA, *n*-Heptan:*iso*-PrOH = 97:3)

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) – Hauptdiastereomer:

$\delta = 1.27$  (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.36 (dd,  $J = 6.7$  Hz,  $J = 13.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ), 2.46-2.56 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ), 2.68 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ), 3.10 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.51-3.60 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ), 3.76 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.15 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 5.09 (s, 1H, Ar-CH), 7.18-7.31 (m, 3H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.39-7.44 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) – Hauptdiastereomer:

$\delta = 14.2$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 39.6 ( $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ), 40.0 ( $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ), 52.0 ( $\text{CH}_3$ ), 52.8 ( $\text{CH}_3$ ), 52.9 ( $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ), 60.5 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 65.3 ( $\text{C}_q$ ), 66.8 (Ar-CH), 127.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 139.7 ( $\text{C}_q$ ), 169.8 ( $\text{C}_q$ ), 171.9 ( $\text{C}_q$ ), 172.0 ( $\text{C}_q$ ) ppm.

**MS-Spektrum** (CI, Methan):  $m/z$  (%) = 378 (10), 352 (4), 351 (23), 350 (100) [ $\text{M}^+\text{+H}$ ], 349 (11) [ $\text{M}^+$ ], 348 (6), 346 (8), 319 (10), 318 (53), 262 (10), 205 (10), 117 (6).

**MS-Spektrum** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 350 (8) [ $M^+ + H$ ], 349 (24) [ $M^+$ ], 318 (13), 290 (10), 286 (5), 263 (5), 262 (32), 235 (9), 230 (6), 206 (14), 205 (100), 204 (9), 202 (12), 201 (5), 198 (5), 170 (12), 156 (5), 143 (6), 133 (8), 132 (69), 131 (4), 130 (7), 129 (9), 118 (5), 117 (24), 116 (4), 115 (7), 106 (4), 105 (10), 104 (6), 59 (5).

**IR-Spektrum** (ATR):

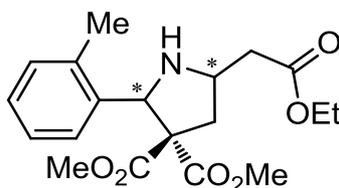
$\tilde{\nu}$  = 3223 (w), 2984 (vw), 2954 (w), 1719 (vs), 1439 (m), 1395 (vw), 1353 (w), 1269 (vs), 1236 (s), 1205 (vs), 1184 (vs), 1162 (s), 1120 (w), 1087 (s), 1029 (m), 985 (w), 952 (m), 924 (m), 898 (w), 853 (m), 799 (m), 749 (m), 702 (vs)  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS:**  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{N}$  [ $M^+ + H$ ]

berechnet: 350.15981

gefunden: 350.15854

**Synthese von Dimethyl-2-(2-methylphenyl)-pyrrolidin-3,3-dicarboxylat-5-ethylacetat (166b).**



Gemäß AAV 5 wurden in einem Rundkolben unter Argonatmosphäre *ortho*-Methylphenyl-*N-tert*-butoxycarbonylaldimin (270 mg, 1.23 mmol), (*E*)-1,1-Dimethyl-4-ethyl-but-3-en-1,1,4-tricarboxylat (**148d**) (200 mg, 0.82 mmol) und Katalysator **18** (33 mg, 0.08 mmol) in abs. Dichlormethan (3 mL) gelöst und 5 d gerührt. Anschließend wurde der Reaktionsansatz mit abs. Dichlormethan (37 mL) verdünnt, wasserfreie *para*-Toluolsulfonsäure (1.41 g, 8.18 mmol) zugegeben und 4 d bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Diethylether (20 mL) aufgenommen und mit 1M HCl (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit festem Natriumhydrogencarbonat

neutralisiert und anschließend mit Dichlormethan (3 x 50 mL) extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand säulenchromatographisch (*n*-Pentan:Diethylether 3:1) aufgereinigt. Das Produkt **166b** wurde als gelbliches Öl erhalten.

**Ausbeute:** 167 mg (0.46 mmol, 56%)  
**DC:**  $R_f = 0.37$  (*n*-Pentan:Diethylether 2:1)  
**de:** >90% (nach Chromatographie, NMR)  
**ee:** Das Produkt konnte auf der HPLC nicht getrennt werden.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) – Hauptdiastereomer:

$\delta = 1.26$  (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.29 (dd,  $J = 5.2$  Hz,  $J = 13.2$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et), 2.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.55-2.72 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et), 3.03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.50-3.58 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et), 3.77 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.14 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.53 (s, 1H, Ar-CH), 7.04-7.16 (m, 3H, CH<sub>Ar</sub>), 7.48 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) – Hauptdiastereomer:

$\delta = 14.2$  (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 19.8 (CH<sub>3</sub>), 39.8 (CH<sub>2</sub>), 40.0 (CH<sub>2</sub>), 51.8 (CH<sub>3</sub>), 52.7 (CH), 52.9 (CH<sub>3</sub>), 60.5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 61.3 (Ar-CH), 65.3 (C<sub>q</sub>), 125.3 (CH<sub>Ar</sub>), 127.0 (CH<sub>Ar</sub>), 127.7 (CH<sub>Ar</sub>), 129.5 (CH<sub>Ar</sub>), 136.5 (C<sub>q</sub>), 139.0 (C<sub>q</sub>), 169.2 (C<sub>q</sub>), 171.8 (C<sub>q</sub>), 171.9 (C<sub>q</sub>) ppm.

**MS-Spektrum** (CI, Methan):

$m/z$  (%) = 392 (12), 365 (19), 364 (100) [M<sup>+</sup>+H], 363 (12) [M<sup>+</sup>], 362 (9), 360 (7), 333 (10), 332 (52), 276 (11), 272 (6), 230 (6), 219 (14), 117 (5).

**MS-Spektrum** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 364 (8) [M<sup>+</sup>+H], 363 (23) [M<sup>+</sup>], 332 (13), 304 (7), 300 (4), 277 (4), 276 (31), 244 (5), 220 (15), 219 (100), 218 (7), 216 (5), 212 (5), 204 (5), 184 (7), 156 (4), 147 (8), 146 (62), 144 (7), 132 (10), 131 (31), 130 (9), 129 (9), 119 (7), 118 (8), 117 (4), 115 (4), 91 (4).

**IR-Spektrum** (kapillar):

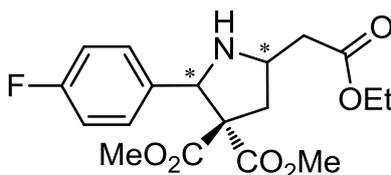
$\tilde{\nu}$  = 3350 (vw), 2982 (m), 2953 (m), 2918 (m), 2850 (w), 1732 (vs), 1541 (vw), 1435 (s), 1381 (w), 1267 (vs), 1228 (s), 1191 (s), 1162 (s), 1079 (w), 1030 (m), 938 (w), 787 (vw), 754 (m), 727 (w), 654 (vw), 472 (vw)  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS:**  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{N}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]

berechnet: 364.17546

gefunden: 364.17410

**Synthese von Dimethyl-2-(4-fluorphenyl)-pyrrolidin-3,3-dicarboxylat-5-ethylacetat (166c).**



Gemäß AAV 5 wurden in einem Rundkolben unter Argonatmosphäre *para*-Fluorphenyl-*N*-*tert*-butoxycarbonylaldimin (270 mg, 1.23 mmol), (*E*)-1,1-Dimethyl-4-ethyl-but-3-en-1,1,4-tricarboxylat (**148d**) (200 mg, 0.82 mmol) und Katalysator **18** (33 mg, 0.08 mmol) in abs. Dichlormethan (3 mL) gelöst und 5 d gerührt. Anschließend wurde der Reaktionsansatz mit abs. Dichlormethan (37 mL) verdünnt, wasserfreie *para*-Toluolsulfonsäure (1.41 g, 8.18 mmol) zugegeben und 4 d bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Diethylether (20 mL) aufgenommen und mit 1M HCl (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit festem Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und anschließend mit Dichlormethan (3 x 50 mL) extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand säulenchromatographisch (*n*-Pentan:Diethylether 3:1) aufgereinigt. Das Produkt **166c** wurde als gelbliches Öl erhalten.

**Ausbeute:** 160 mg (0.43 mmol, 53%)  
**DC:**  $R_f = 0.38$  (*n*-Pentan:Diethylether 2:1)  
**de:** >99% (nach Chromatographie, NMR)  
**ee:** 23% (HPLC) (Hauptdiastereomer)  
**HPLC:**  $R_t = 8.38$  min Hauptenantiomer  
 $R_t = 9.32$  min Nebenenantiomer  
(Daicel Chiralpak AS, *n*-Heptan:*iso*-PrOH = 9:1)

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 1.27$  (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.35 (dd,  $J = 6.6$  Hz,  $J = 13.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ), 2.46-2.54 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ), 2.67 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ), 3.16 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.50-3.60 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ), 3.76 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.15 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 5.07 (s, 1H, Ar-CH), 6.92-6.99 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.38-7.45 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 14.2$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 39.3 ( $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ), 40.0 ( $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ), 52.0 ( $\text{CH}_3$ ), 52.6 ( $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ), 52.8 ( $\text{CH}_3$ ), 60.5 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 64.9 ( $\text{C}_q$ ), 65.9 (Ar-CH), 114.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 114.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 135.3 ( $\text{C}_q$ ), 160.9 ( $\text{C}_q$ ), 163.3 ( $\text{C}_q$ ), 169.4 ( $\text{C}_q$ ), 171.6 ( $\text{C}_q$ ), 171.8 ( $\text{C}_q$ ) ppm.

**$^{19}\text{F-NMR}$**  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = -115.05$  (ArF) ppm.

**MS-Spektrum** (CI, Methan):

$m/z$  (%) = 396 (15), 369 (23), 368 (100) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ], 367 (11) [ $\text{M}^+$ ], 366 (10), 365 (4), 364 (18), 349 (6), 348 (36), 337 (14), 336 (79), 280 (13), 272 (8), 223 (23), 150 (6), 117 (6).

**MS-Spektrum** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 368 (7) [ $\text{M}^++\text{H}$ ], 367 (117) [ $\text{M}^+$ ], 336 (14), 308 (8), 304 (5), 281 (6), 280 (34), 253 (7), 248 (5), 224 (16), 223 (100), 222 (6), 220 (12), 219 (6), 216 (5), 188

(9), 174 (5), 161 (5), 151 (8), 150 (76), 149 (4), 148 (6), 139 (4), 135 (17), 133 (6), 129 (7), 124 (4), 123 (8), 122 (6), 109 (4), 59 (4).

**IR-Spektrum (ATR):**

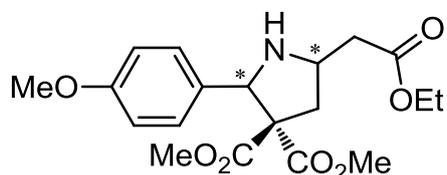
$\tilde{\nu}$  = 3230 (w), 2990 (vw), 2955 (w), 2848 (vw), 1720 (vs), 1603 (w), 1509 (m), 1438 (m), 1367 (vw), 1350 (w), 1316 (w), 1272 (s), 1211 (vs), 1185 (s), 1116 (w), 1094 (m), 1070 (m), 1033 (m), 986 (w), 932 (m), 899 (vw), 850 (vs), 797 (m), 768 (w), 712 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS:**  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_6\text{NF}$   $[\text{M}+\text{H}^+]$

berechnet: 368.15039

gefunden: 368.14926

**Synthese von Dimethyl-2-(4-methoxyphenyl)-pyrrolidin-3,3-dicarboxylat-5-ethylacetat (166d).**



Gemäß AAV 5 wurden in einem Rundkolben unter Argonatmosphäre *para*-Methoxyphenyl-*N*-*tert*-butoxycarbonylaldimin (**Boc-20c**) (289 mg, 1.23 mmol), (*E*)-1,1-Dimethyl-4-ethyl-but-3-en-1,1,4-tricarboxylat (**148d**) (200 mg, 0.82 mmol) und Katalysator **18** (33 mg, 0.08 mmol) in abs. Dichlormethan (3 mL) gelöst und 5 d gerührt. Anschließend wurde der Reaktionsansatz mit abs. Dichlormethan (37 mL) verdünnt, wasserfreie *para*-Toluolsulfonsäure (1.41 g, 8.18 mmol) zugegeben und 4 d bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Diethylether (20 mL) aufgenommen und mit 1M HCl (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit festem Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und anschließend mit Dichlormethan (3 x 50 mL) extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über

Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand säulenchromatographisch (*n*-Pentan:Diethylether 2:1) aufgereinigt. Das Produkt **166d** wurde als gelbliches Öl erhalten.

**Ausbeute:** 202 mg (0.53 mmol, 65%)  
**DC:**  $R_f = 0.18$  (*n*-Pentan:Diethylether 2:1)  
**de:** 69% (nach Chromatographie, NMR)  
**ee:** 70% (HPLC) (Hauptdiastereomer)  
**HPLC:**  $R_t = 13.80$  min Nebenantiomere  
 $R_t = 17.80$  min Hauptenantiomere  
(DaiceI Chiralpak IA, *n*-Heptan:*iso*-PrOH = 9:1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) – Hauptdiastereomer:

$\delta = 1.27$  (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.35 (dd,  $J = 6.6$  Hz,  $J = 13.2$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et), 2.46-2.53 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et), 2.67 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et), 3.17 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.51-3.60 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et), 3.75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.15 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.03 (s, 1H, Ar-CH), 6.79-6.83 (m, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.32-7.35 (m, 2H, CH<sub>Ar</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) – Hauptdiastereomer:

$\delta = 14.2$  (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 39.6 (CH<sub>2</sub>), 40.0 (CH<sub>2</sub>), 51.3 (CH<sub>3</sub>), 52.6 (CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et), 52.7 (CH<sub>3</sub>), 55.1 (CH<sub>3</sub>), 60.4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 65.0 (C<sub>q</sub>), 66.3 (Ar-CH), 113.0 (CH<sub>Ar</sub>), 113.2 (CH<sub>Ar</sub>), 128.2 (CH<sub>Ar</sub>), 128.7 (CH<sub>Ar</sub>), 131.5 (C<sub>q-Ar</sub>), 158.9 (C<sub>q-Ar</sub>), 169.7 (C<sub>q</sub>), 171.7 (C<sub>q</sub>), 171.8 (C<sub>q</sub>) ppm.

**MS-Spektrum** (CI, Methan):

$m/z$  (%) = 408 (15), 382 (4), 381 (18), 380 (100) [M<sup>+</sup>+H], 379 (15) [M<sup>+</sup>], 378 (14), 376 (6), 349 (12), 348 (73), 392 (12), 272 (8), 235 (20), 162 (5), 117 (4).

**MS-Spektrum** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 380 (8) [M<sup>+</sup>+H], 379 (24) [M<sup>+</sup>], 348 (12), 320 (5), 316 (4), 293 (4), 292 (23), 260 (4), 248 (10), 236 (17), 235 (100), 234 (8), 232 (5), 231 (4), 228 (5), 200 (6), 163 (10), 162 (76), 160 (5), 148 (6), 147 (20), 135 (10), 134 (7).

**IR-Spektrum (ATR):**

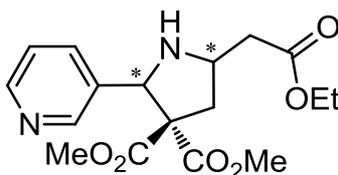
$\tilde{\nu}$  = 2990 (w), 2949 (w), 2919 (w), 2846 (vw), 1723 (vs), 1611 (w), 1511 (m), 1437 (m), 1367 (vw), 1351 (vw), 1310 (m), 1267 (s), 1242 (vs), 1208 (vs), 1180 (s), 1160 (s), 1095 (m), 1059 (m), 984 (vw), 942 (m), 899 (vw), 788 (w), 766 (w), 708 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS:**  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_7\text{N}$  [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

berechnet: 380.17038

gefunden: 380.16936

**Synthese von Dimethyl-2-(pyridin-3-yl)-pyrrolidin-3-3-dicarboxylat-5-ethylacetat (166e).**



Gemäß AAV 5 wurden in einem Rundkolben unter Argonatmosphäre 3-Pyridyl-*N*-*tert*-butoxycarbonylaldimin (254 mg, 1.23 mmol), (*E*)-1,1-Dimethyl-4-ethyl-but-3-en-1,1,4-tricarboxylat (**148d**) (200 mg, 0.82 mmol) und Katalysator **18** (33 mg, 0.08 mmol) in abs. Dichlormethan (3 mL) gelöst und 5 d gerührt. Anschließend wurde der Reaktionsansatz mit abs. Dichlormethan (37 mL) verdünnt, wasserfreie *para*-Toluolsulfonsäure (1.41 g, 8.18 mmol) zugegeben und 4 d bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Diethylether (20 mL) aufgenommen und mit 1M HCl (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit festem Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und anschließend mit Dichlormethan (3 x 50 mL) extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand säulenchromatographisch (Diethylether) aufgereinigt. Das Produkt **166e** wurde als gelbliches Öl erhalten.

**Ausbeute:** 72 mg (0.21 mmol, 25%)  
**DC:**  $R_f = 0.08$  (*n*-Pentan:Diethylether 1:5)  
**de:** >99% (nach Chromatographie, NMR)  
**ee:** 41% (HPLC) (Hauptdiastereomer)  
**HPLC:**  $R_t = 6.35$  min Nebenantiomere  
 $R_t = 10.59$  min Hauptantiomere  
(Daicel Chiralpak AD, *n*-Heptan:*iso*-PrOH = 7:3)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta = 1.27$  (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.39 (dd,  $J = 6.6$  Hz,  $J = 13.5$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et), 2.46-2.54 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et), 2.65-2.72 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et), 3.17 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.55-3.65 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et), 3.78 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.16 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.12 (s, 1H, Ar-CH), 7.21 (dd,  $J = 4.8$  Hz,  $J = 7.8$  Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.78 (dt,  $J = 1.7$  Hz,  $J = 8.0$  Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 8.47 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 8.65 (s, 1H, CH<sub>Ar</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta = 14.2$  (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 39.1 (CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et), 40.0 (CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et), 52.1 (CH<sub>3</sub>), 52.7 (CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et), 52.9 (CH<sub>3</sub>), 60.5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 64.2 (Ar-CH), 64.9 (C<sub>q</sub>), 122.6 (CH<sub>Ar</sub>), 135.2 (CH<sub>Ar</sub>), 135.4 (C<sub>q</sub>), 148.8 (CH<sub>Ar</sub>), 149.4 (CH<sub>Ar</sub>), 169.1 (C<sub>q</sub>), 171.2 (C<sub>q</sub>), 171.8 (C<sub>q</sub>) ppm.

**MS-Spektrum** (CI, Methan):

$m/z$  (%) = 379 (17), 352 (20), 351 (100) [M<sup>+</sup>+H], 350 (11) [M<sup>+</sup>], 349 (16), 319 (17), 263 (7), 206 (9).

**MS-Spektrum** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 351 (4) [M<sup>+</sup>+H], 350 (14) [M<sup>+</sup>], 321 (6), 319 (15), 291 (15), 290 (4), 289 (7), 287 (8), 264 (7), 263 (50), 259 (5), 236 (11), 231 (6), 229 (4), 222 (17), 207 (13), 206 (100), 205 (8), 204 (5), 203 (31), 202 (6), 199 (9), 178 (5), 171 (10), 159 (4), 157 (8), 145 (85), 144 (6), 139 (4), 134 (8), 133 (59), 132 (9), 131 (8), 129 (6), 119 (22), 118 (9), 117 (5), 116 (4), 107 (6), 106 (12), 105 (7), 80 (4), 59 (8), 57 (4).

**IR-Spektrum (ATR):**

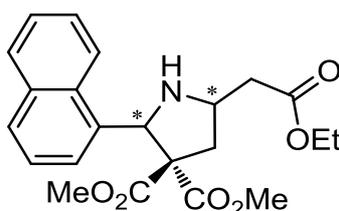
$\tilde{\nu}$  = 3294 (vw), 3222 (w), 2955 (w), 2916 (m), 2850 (w), 1719 (vs), 1572 (vw), 1442 (m), 1422 (m), 1395 (w), 1349 (w), 1322 (vw), 1267 (s), 1237 (s), 1180 (vs), 1120 (w), 1081 (s), 1029 (s), 987 (w), 943 (m), 942 (m), 852 (m), 824 (s), 784 (w), 716 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS:**  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_6\text{N}_2$   $[\text{M}+\text{H}^+]$

berechnet: 351.15506

gefunden: 351.15378

**Synthese von Dimethyl-2-(1-naphthyl)-pyrrolidin-3-3-dicarboxylat-5-ethylacetat (166f).**



Gemäß AAV 5 wurden in einem Rundkolben unter Argonatmosphäre 1-Naphthyl-*N*-*tert*-butoxycarbonylaldimin (314 mg, 1.23 mmol), (*E*)-1,1-Dimethyl-4-ethyl-but-3-en-1,1,4-tricarboxylat (**148d**) (200 mg, 0.82 mmol) und Katalysator **18** (33 mg, 0.08 mmol) in abs. Dichlormethan (3 mL) gelöst und 5 d gerührt. Anschließend wurde der Reaktionsansatz mit abs. Dichlormethan (37 mL) verdünnt, wasserfreie *para*-Toluolsulfonsäure (1.41 g, 8.18 mmol) zugegeben und 4 d bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Diethylether (20 mL) aufgenommen und mit 1M HCl (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit festem Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und anschließend mit Dichlormethan (3 x 50 mL) extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand säulenchromatographisch (*n*-Pentan:Diethylether 2:1) aufgereinigt. Das Produkt **166f** wurde als gelbliches Öl erhalten.

**Ausbeute:** 196 mg (0.49 mmol, 60%)  
**DC:**  $R_f = 0.36$  (*n*-Pentan:Diethylether 2:1)  
**de:** 83% (nach Chromatographie, NMR)  
**ee:** 75% (HPLC) (Hauptdiastereomer)  
**HPLC:**  $R_t = 9.82$  min Hauptenantiomer  
 $R_t = 13.51$  min Nebenenantiomer  
(Daicel Chiralpak IA, *n*-Heptan:*iso*-PrOH = 9:1)

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) – Hauptdiastereomer:

$\delta = 1.27$  (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.36 (dd,  $J = 5.2$  Hz,  $J = 13.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ), 2.59 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.63-2.77 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ), 3.59-3.70 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ), 3.79 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.16 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 6.18 (s, 1H, Ar-CH), 7.40-7.45 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.46-7.52 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.72 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.78-7.81 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.37 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) – Hauptdiastereomer:

$\delta = 14.2$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 39.7 ( $\text{CH}_2$ ), 40.0 ( $\text{CH}_2$ ), 51.3 ( $\text{CH}_3$ ), 52.6 ( $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ), 53.0 ( $\text{CH}_3$ ), 60.5 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 60.6 (Ar-CH), 65.4 ( $\text{C}_q$ ), 123.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 124.9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 125.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 125.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 125.9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131.6 ( $\text{C}_{q-\text{Ar}}$ ), 133.2 ( $\text{C}_{q-\text{Ar}}$ ), 137.0 ( $\text{C}_{q-\text{Ar}}$ ), 169.0 ( $\text{C}_q$ ), 171.8 ( $\text{C}_q$ ), 171.9 ( $\text{C}_q$ ) ppm.

**MS-Spektrum** (CI, Methan):

$m/z$  (%) = 429 (4), 428 (15), 402 (4), 401 (21), 400 (100) [ $\text{M}^+\text{+H}$ ], 399 (16) [ $\text{M}^+$ ], 398 (9), 396 (6), 369 (10), 368 (46), 312 (10), 272 (5), 255 (11), 168 (5), 167 (10), 117 (4).

**MS-Spektrum** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 400 (9) [ $\text{M}^+\text{+H}$ ], 399 (34) [ $\text{M}^+$ ], 368 (8), 312 (20), 255 (21), 254 (8), 220 (8), 182 (20), 181 (4), 180 (10), 169 (6), 168 (54), 167 (100), 166 (7), 165 (8), 155 (10), 154 (21), 153 (6), 139 (5), 127 (5).

**IR-Spektrum** (kapillar):

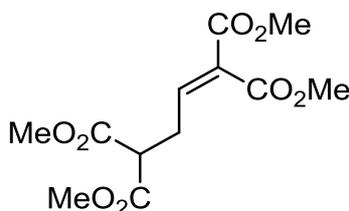
$\tilde{\nu}$  = 3347 (vw), 3052 (w), 2984 (w), 2952 (m), 2918 (w), 2850 (w), 1731 (vs), 1512 (vw), 1435 (m), 1322 (w), 1269 (vs), 1193 (s), 1083 (w), 1027 (w), 941 (w), 788 (m), 736 (s), 703 (w), 566 (vw)  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS:**  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{N}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]

berechnet: 400.17546

gefunden: 400.17419

**Synthese von Tetramethylbut-1-en-1,1,4,4-tetracarboxylat (167).**



In einem Rundkolben wurde Dimethyl-2,2-dimethoxyethylmalonat (**140**) (2.9 g, 13.2 mmol) in 30 mL Dichlormethan gelöst und anschließend Wasser (15 mL) hinzugefügt. Nach Abkühlen auf 0 °C wurden 15 mL Trifluoressigsäure zugegeben und der Ansatz 7 h bei 0 °C gerührt. Nach Abbruch der Reaktion durch Zusatz von festem Natriumhydrogencarbonat wurde mit Dichlormethan extrahiert (3 x 30 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Das Produkt 3,3-Bis(methoxycarbonyl)propanal (**168**) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten und direkt in die nächste Stufe eingesetzt.

In einem 25 mL-Rundkolben wurden 3,3-Bis(methoxycarbonyl)propanal (**168**) (1.8 g, 10 mmol), Dimethylmalonat (**23**) (2.6 g, 20 mmol) und (*S*)-**7** (115 mg, 1 mmol) in Dimethylsulfoxid (5 mL) gelöst und über Nacht gerührt. Nach Zugabe von Wasser (10 mL) wurde mit Diethylether (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum

entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Pentan:Diethylether = 3:1 – 2:1) konnte das Produkt **167** als farbloses Öl erhalten werden.

**Ausbeute:** 1.19 g (4.13 mmol, 31%)  
**GC:** 12.34 min (CP-SIL-8, 80-10-300)  
**DC:**  $R_f = 0.33$  (*n*-Pentan:Diethylether 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta = 2.91$  (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.56 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, CH), 3.76 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.99 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H, CH) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta = 28.6$  (CH<sub>2</sub>), 50.3 (CH), 52.4 (CH<sub>3</sub>), 52.5 (CH<sub>3</sub>), 52.8 (CH<sub>3</sub>), 130.0 (C<sub>q</sub>), 145.0 (CH), 163.9 (C<sub>q</sub>), 168.5 (C<sub>q</sub>) ppm.

**MS-Spektrum** (CI, Methan):

$m/z$  (%) = 289 (17) [M<sup>+</sup>+H], 288 (1) [M<sup>+</sup>], 258 (13), 257 (100), 256 (7), 226 (4), 225 (34), 224 (10), 101 (5).

**MS-Spektrum** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 289 (2) [M<sup>+</sup>+H], 288 (3) [M<sup>+</sup>], 257 (15), 256 (22), 225 (39), 224 (100), 197 (26), 193 (7), 170 (7), 169 (78), 166 (6), 165 (27), 137 (28), 125 (5), 111 (9), 107 (11), 96 (6), 79 (7), 69 (7), 68 (5), 59 (41), 55 (10), 53 (9), 52 (5).

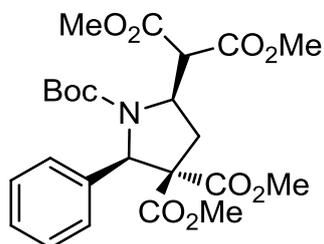
**IR-Spektrum** (CHCl<sub>3</sub>):

$\tilde{\nu} = 3555$  (w), 3458 (vw), 3007 (w), 2958 (s), 2919 (m), 2850 (w), 1736 (vs), 1649 (vw), 1578 (vw), 1541 (vw), 1438 (vs), 1375 (m), 1346 (m), 1233 (vs), 1163 (s), 1104 (w), 1054 (m), 1030 (w), 954 (vw), 930 (vw), 928 (vw), 801 (vw), 757 (s), 667 (vw) cm<sup>-1</sup>.

**CHN-Elementaranalyse** (C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>8</sub>, M = 288.25 g/mol):

berechnet:	C = 50.00%	H = 5.59%
gefunden:	C = 49.87%	H = 5.65%

**Synthese von (2*R*,5*R*)-Dimethyl-*N*-Boc-2-phenylpyrrolidin-3,3-dicarboxylat-5-dimethylmalonat (171a).**



Gemäß AAV 6 wurden in einem 10 mL-Rundkolben unter Argonatmosphäre Phenyl-*N*-*tert*-butoxycarbonylaldimin (**Boc-20b**) (142 mg, 0.69 mmol) und Tetramethylbut-1-en-1,1,4,4-tetracarboxylat (**167**) (200 mg, 0.69 mmol) in abs. Dichlormethan (3 mL) gelöst und 5 min gerührt. Anschließend wurde der Katalysator **18** (29 mg, 0.07 mmol) zugegeben und 5 d bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels und anschließender säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Pentan:Diethylether = 3:1) konnte das Produkt **171a** als farbloses Öl erhalten werden. Zur Erhöhung des Enantiomerenüberschusses wurde ein Racemat aus einer *n*-Heptan/Dichlormethan-Lösung auskristallisiert.

<b>Ausbeute:</b>	323 mg (0.65 mmol, 95%) [76% nach Umkristallisation]
<b>Schmelzpunkt:</b>	156 °C [racemische Kristalle]
<b>DC:</b>	$R_f = 0.46$ ( <i>n</i> -Pentan:Diethylether 1:1)
<b>Drehwert:</b>	$[\alpha]_D^{24} = +87.4$ ( $c = 1.01$ , $\text{CHCl}_3$ )
<b>de:</b>	>95% (nach Chromatographie, NMR)
<b>ee:</b>	84% [99% nach Umkristallisation] (HPLC)
<b>HPLC:</b>	$R_t = 8.82$ min Hauptenantiomer $R_t = 14.18$ min Nebenenantiomer (Daicel Chiralpak IA, <i>n</i> -Heptan: <i>iso</i> -PrOH = 7:3)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 1.27$  (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.72 (dd,  $J = 6.9$  Hz,  $J = 14.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.86-2.99 (k.b., 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.20 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.74 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.75 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.80 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ),

4.40-4.48 (k.b., 1H, CH<sub>2</sub>CHCH), 4.51 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CHCH), 5.63 (s, 1H, Ar-CH), 7.20-7.32 (m, 5H, CH<sub>Ar</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta = 27.9$  (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 34.9 (CH<sub>2</sub>), 52.2 (CH<sub>3</sub>), 52.4 (CH<sub>3</sub>), 52.6 (CH<sub>3</sub>), 53.3 (CH<sub>3</sub>), 54.4 (CH<sub>2</sub>CHCH), 56.3 (CH<sub>2</sub>CHCH), 63.6 (C<sub>q</sub>), 66.9 (Ar-CH), 80.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 127.3 (CH<sub>Ar</sub>), 127.4 (CH<sub>Ar</sub>), 127.7 (CH<sub>Ar</sub>), 138.9 (C<sub>q</sub>), 154.9 (C<sub>q</sub>), 167.8 (C<sub>q</sub>), 167.9 (C<sub>q</sub>), 168.2 (C<sub>q</sub>), 170.3 (C<sub>q</sub>) ppm.

**MS-Spektrum** (CI, Methan):

$m/z$  (%) = 495 (13), 494 (44) [M<sup>+</sup>+H], 440 (5), 439 (24), 438 (100), 432 (8), 395 (9), 394 (40), 393 (5), 392 (6), 262 (12), 133 (8), 71 (5), 69 (5).

**MS-Spektrum** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 392 (14), 261 (12), 249 (7), 202 (7), 190 (8), 173 (5), 170 (7), 158 (5), 143 (5), 134 (9), 121 (5), 115 (7), 112 (6), 98 (15), 97 (6), 85 (8), 84 (8), 83 (7), 74 (9), 71 (11), 69 (13), 61 (6), 59 (10), 58 (6), 57 (100), 56 (11), 55 (24), 45 (5).

**IR-Spektrum** (CHCl<sub>3</sub>):

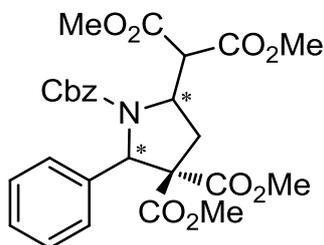
$\tilde{\nu} = 3387$  (m), 2970 (s), 2921 (s), 2851 (m), 1738 (vs), 1703 (vs), 1578 (vw), 1541 (vw), 1457 (s), 1437 (s), 1370 (s), 1271 (s), 1232 (m), 1200 (m), 1162 (vs), 1109 (m), 1025 (w), 951 (s), 858 (vw), 816 (vw), 756 (vs), 701 (m), 666 (vw), 605 (w) cm<sup>-1</sup>.

**HRMS:** C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>O<sub>10</sub>NNa [M<sup>+</sup>+Na]

berechnet: 516.18402

gefunden: 516.18420

**Synthese von Dimethyl-*N*-Cbz-2-phenylpyrrolidin-3,3-dicarboxylat-5-dimethylmalonat (171b).**



Gemäß AAV 6 wurden in einem 10 mL-Rundkolben unter Argonatmosphäre Phenyl-*N*-benzyloxycarbonylaldimin (**Cbz-20b**) (165 mg, 0.69 mmol) und Tetramethylbut-1-en-1,1,4,4-tetracarboxylat (**167**) (200 mg, 0.69 mmol) in abs. Dichlormethan (3 mL) gelöst und 5 min gerührt. Anschließend wurde der Katalysator **18** (29 mg, 0.07 mmol) zugegeben und 7 d bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels und anschließender säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Pentan:Diethylether = 2:1) konnte das Produkt **171b** als farbloses Öl erhalten werden.

**Ausbeute:** 191 mg (0.36 mmol, 52%)  
**DC:**  $R_f = 0.22$  (*n*-Pentan:Diethylether 1:1)  
**de:** >95% (nach Chromatographie, NMR)  
**ee:** 70% (HPLC)  
**HPLC:**  $R_t = 13.10$  min Nebenantiomere  
 $R_t = 22.97$  min Hauptenantiomere  
(Daicel Chiralpak IA, *n*-Heptan:*iso*-PrOH = 7:3)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 55 °C):

$\delta = 2.71$ - $2.76$  (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHCH),  $2.97$ - $3.03$  (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHCH),  $3.21$  (s, 3H, CH<sub>3</sub>),  $3.65$  (s, 3H, CH<sub>3</sub>),  $3.70$  (s, 3H, CH<sub>3</sub>),  $3.76$  (s, 3H, CH<sub>3</sub>),  $4.44$ - $4.51$  (m, 2H, CH<sub>2</sub>CHCH),  $4.98$ - $5.09$  (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ph),  $5.75$  (s, 1H, Ar-CH),  $6.99$ - $7.05$  (br, 2H, CH<sub>Ar</sub>),  $7.15$ - $7.35$  (m, 8H, CH<sub>Ar</sub>) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 55 °C):

$\delta = 34.8$  ( $\text{CH}_2\text{CHCH}$ ), 52.2 ( $\text{CH}_3$ ), 52.4 ( $\text{CH}_3$ ), 52.5 ( $\text{CH}_3$ ), 53.3 ( $\text{CH}_3$ ), 54.4 ( $\text{CH}$ ), 56.8 ( $\text{CH}$ ), 63.8 ( $\text{C}_q$ ), 67.0 ( $\text{Ar-CH}$ ), 67.2 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 127.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.6 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 136.2 ( $\text{C}_q$ ), 138.6 ( $\text{C}_q$ ), 155.6 ( $\text{C}_q$ ), 167.5 ( $\text{C}_q$ ), 167.8 ( $\text{C}_q$ ), 168.0 ( $\text{C}_q$ ), 170.3 ( $\text{C}_q$ ) ppm.

**MS-Spektrum** (CI, Methan):

$m/z$  (%) = 528 (9) [ $\text{M}^+\text{+H}$ ], 484 (6), 397 (5), 396 (21), 393 (4) [ $\text{M}^+\text{+H-CO}_2\text{Bn}$ ], 392 (22) [ $\text{M}^+\text{-CO}_2\text{Bn}$ ], 352 (16), 92 (7), 91 (100), 77 (5), 65 (10).

**MS-Spektrum** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 393 (6) [ $\text{M}^+\text{+H-CO}_2\text{Bn}$ ], 392 (31) [ $\text{M}^+\text{-CO}_2\text{Bn}$ ], 272 (4), 240 (3), 228 (6), 225 (4), 170 (3), 121 (4), 115 (3), 92 (7), 91 (100), 77 (3), 65 (8), 59 (6).

**IR-Spektrum** ( $\text{CHCl}_3$ ):

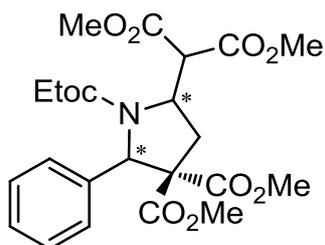
$\tilde{\nu} = 3440$  (w), 3019 (m), 2959 (m), 2920 (m), 2851 (w), 1737 (vs), 1589 (vw), 1541 (vw), 1497 (vw), 1438 (m), 1403 (m), 1344 (w), 1272 (s), 1217 (m), 1160 (w), 1078 (w), 1025 (vw), 949 (w), 814 (vw), 756 (vs), 700 (m), 667 (w), 610 (vw)  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS:**  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_{10}\text{N}$  [ $\text{M}^+\text{+H}$ ]

berechnet: 528.18642

gefunden: 528.18549

**Synthese von Dimethyl-*N*-Etoc-2-phenylpyrrolidin-3,3-dicarboxylat-5-dimethylmalonat (171c).**



Gemäß AAV 6 wurden in einem 10 mL-Rundkolben unter Argonatmosphäre Phenyl-*N*-ethoxycarbonylaldimin (**Etoc-20b**) (122 mg, 0.69 mmol) und Tetramethylbut-1-en-1,1,4,4-tetracarboxylat (**167**) (200 mg, 0.69 mmol) in abs. Dichlormethan (3 mL) gelöst und 5 min gerührt. Anschließend wurde der Katalysator **18** (29 mg, 0.07 mmol) zugegeben und 6 d bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels und anschließender säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Pentan:Diethylether = 2:1) konnte das Produkt **171c** als farbloses Öl erhalten werden.

**Ausbeute:** 285 mg (0.61 mmol, 89%)  
**DC:**  $R_f = 0.27$  (*n*-Pentan:Diethylether 1:1)  
**de:** >95% (nach Chromatographie, NMR)  
**ee:** 60% (HPLC)  
**HPLC:**  $R_t = 7.08$  min Hauptenantiomer  
 $R_t = 8.07$  min Nebenenantiomer  
(Daicel Chiralpak OD, *n*-Heptan:*iso*-PrOH = 7:3)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta = 1.12$  (br, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.67-2.78 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHCH), 2.90-3.00 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHCH), 3.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.74 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.95-4.18 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.40-4.50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CHCH), 5.70 (s, 1H, Ar-CH), 7.21-7.35 (m, 5H, CH<sub>Ar</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta = 14.3$  (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 34.6 (CH<sub>2</sub>CHCH), 52.3 (CH<sub>3</sub>), 52.5 (CH<sub>3</sub>), 52.7 (CH<sub>3</sub>), 53.4 (CH<sub>3</sub>), 54.5 (CH), 56.4 (CH), 61.7 (CH<sub>2</sub>), 63.5 (C<sub>q</sub>), 66.7 (Ar-CH), 127.3 (CH<sub>Ar</sub>), 127.7 (CH<sub>Ar</sub>), 127.9 (CH<sub>Ar</sub>), 138.4 (C<sub>q</sub>), 155.9 (C<sub>q</sub>), 167.5 (C<sub>q</sub>), 167.8 (C<sub>q</sub>), 168.0 (C<sub>q</sub>), 170.2 (C<sub>q</sub>) ppm.

**MS-Spektrum** (CI, Methan):

$m/z$  (%) = 466 (8) [M<sup>+</sup>+H], 393 (4) [M<sup>+</sup>+H-CO<sub>2</sub>Et], 392 (22) [M<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>Et], 362 (4), 336 (7), 335 (19), 334 (100), 320 (5), 170 (5), 116 (5), 115 (9), 91 (5), 77 (4), 69 (5).

**MS-Spektrum** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 465 (3) [ $M^+$ ], 393 (18) [ $M^+ + H - CO_2Et$ ], 392 (100) [ $M^+ - CO_2Et$ ], 334 (16), 274 (15), 253 (19), 242 (14), 239 (12), 198 (24), 170 (32), 143 (15), 134 (25), 129 (14), 125 (15), 121 (19), 116 (22), 115 (30), 112 (21), 105 (26), 98 (54), 97 (26), 92 (15), 91 (15), 84 (30), 77 (32), 74 (34), 71 (27), 70 (16), 69 (42), 59 (53), 57 (81), 56 (21), 55 (71), 51 (21), 45 (20).

**IR-Spektrum** ( $CHCl_3$ ):

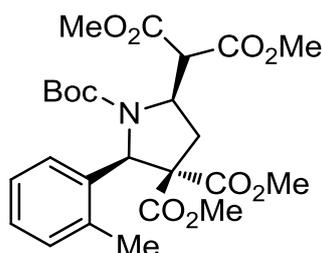
$\tilde{\nu}$  = 2956 (m), 2919 (m), 2852 (w), 1733 (vs), 1699 (vs), 1498 (vw), 1437 (m), 1404 (vw), 1377 (m), 1335 (s), 1272 (vs), 1228 (vs), 1201 (m), 1162 (s), 1146 (s), 1103 (s), 1070 (m), 1017 (s), 956 (s), 928 (m), 771 (s), 707 (vs)  $cm^{-1}$ .

**HRMS:**  $C_{22}H_{28}O_{10}N$  [ $M^+ + H$ ]

berechnet: 466.17077

gefunden: 466.16989

**Synthese von (2*R*,5*R*)-Dimethyl-*N*-Boc-2-(2-methylphenyl)-pyrrolidin-3,3-dicarboxylat-5-dimethylmalonat (**171d**).**



Gemäß AAV 6 wurden in einem 10 mL-Rundkolben unter Argonatmosphäre *ortho*-Methylphenyl-*N*-*tert*-butoxycarbonylaldimin (151 mg, 0.69 mmol) und Tetramethylbut-1-en-1,1,4,4-tetracarboxylat (**167**) (200 mg, 0.69 mmol) in abs. Dichlormethan (3 mL) gelöst und 5 min gerührt. Anschließend wurde der Katalysator **18** (29 mg, 0.07 mmol) zugegeben und 6 d bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels und anschließender säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Pentan:Diethylether = 3:1) konnte das Produkt **171d** als farbloses Öl erhalten werden. Zur Erhöhung des

Enantiomerenüberschusses wurde ein Racemat aus einer *n*-Heptan/Dichlormethan-Lösung auskristallisiert.

**Ausbeute:** 319 mg (0.63 mmol, 91%) [75% nach Umkristallisation]  
**Schmelzpunkt:** 119-120 °C  
**DC:**  $R_f = 0.55$  (*n*-Pentan:Diethylether 1:1)  
**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{24} = +134.3$  ( $c = 1.02$ ,  $\text{CHCl}_3$ )  
**de:** >95% (nach Chromatographie, NMR)  
**ee:** 75% [99% nach Umkristallisation] (HPLC)  
**HPLC:**  $R_t = 4.48$  min Hauptenantiomer  
 $R_t = 6.98$  min Nebenenantiomer  
(Daicel Chiralpak AD, *n*-Heptan:*iso*-PrOH = 7:3)

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 1.25$  (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.40 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.72 (dd,  $J = 6.4$  Hz,  $J = 14.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.03-3.12 (k.b., 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.14 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.74 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.81 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 4.30-4.42 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCH}$ ), 4.65 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCH}$ ), 5.96 (s, 1H, Ar-CH), 7.03-7.24 (m, 4H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 19.6$  ( $\text{CH}_3$ ), 28.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 34.7 ( $\text{CH}_2$ ), 52.1 ( $\text{CH}_3$ ), 52.5 ( $\text{CH}_3$ ), 52.6 ( $\text{CH}_3$ ), 53.4 ( $\text{CH}_3$ ), 53.9 ( $\text{CH}_2\text{CHCH}$ ), 56.2 ( $\text{CH}_2\text{CHCH}$ ), 62.4 (Ar-CH), 63.2 ( $\text{C}_q$ ), 80.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 125.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 136.3 ( $\text{C}_q$ ), 137.7 ( $\text{C}_q$ ), 155.2 ( $\text{C}_q$ ), 167.8 ( $\text{C}_q$ ), 168.2 ( $\text{C}_q$ ), 168.5 ( $\text{C}_q$ ), 170.8 ( $\text{C}_q$ ) ppm.

**MS-Spektrum** (CI, Methan):

$m/z$  (%) = 508 (7) [ $\text{M}^+\text{+H}$ ], 452 (7), 436 (6), 409 (22), 408 (100), 407 (7), 406 (17), 376 (12), 348 (5), 276 (13), 263 (9), 204 (7), 173 (5), 130 (4).

**MS-Spektrum** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 451 (1) [ $\text{M}^+\text{+H}-\text{C}(\text{CH}_2)(\text{CH}_3)_2$ ], 407 (5) [ $\text{M}^+\text{+H}-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 406 (21) [ $\text{M}^+-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 276 (5), 263 (20), 244 (4), 216 (7), 212 (4), 205 (4), 204 (30), 184

(6), 173 (13), 172 (7), 157 (4), 156 (5), 144 (5), 135 (5), 131 (10), 130 (12), 129 (7), 128 (4), 115 (4), 91 (4), 59 (19), 57 (100), 56 (5).

**IR-Spektrum (ATR):**

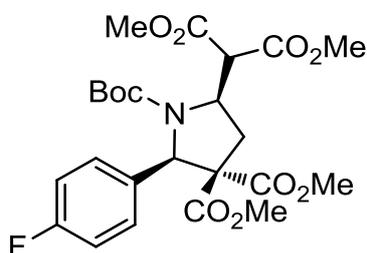
$\tilde{\nu}$  = 2956 (w), 1733 (vs), 1700 (vs), 1436 (s), 1353 (vs), 1310 (m), 1266 (vs), 1161 (vs), 1140 (vs), 1097 (w), 1067 (w), 1020 (m), 993 (w), 958 (s), 926 (s), 857 (w), 785 (m), 750 (s), 724 (vs)  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS:**  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_{10}\text{N}$  [ $\text{M}^+\text{+H}$ ]

berechnet: 508.21772

gefunden: 508.21571

**Synthese von (2*R*,5*R*)-Dimethyl-*N*-Boc-2-(4-fluorphenyl)-pyrrolidin-3,3-dicarboxylat-5-dimethylmalonat (**171e**).**



Gemäß AAV 6 wurden in einem 10 mL-Rundkolben unter Argonatmosphäre *para*-Fluorphenyl-*N*-*tert*-butoxycarbonylaldimin (154 mg, 0.69 mmol) und Tetramethylbut-1-en-1,1,4,4-tetracarboxylat (**167**) (200 mg, 0.69 mmol) in abs. Dichlormethan (3 mL) gelöst und 5 min gerührt. Anschließend wurde der Katalysator **18** (29 mg, 0.07 mmol) zugegeben und 5 d bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels und anschließender säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Pentan:Diethylether = 3:1) konnte das Produkt **171e** als farbloses Öl erhalten werden. Zur Erhöhung des Enantiomerenüberschusses wurde ein Racemat aus einer *n*-Heptan/Dichlormethan-Lösung auskristallisiert.

**Ausbeute:** 322 mg (0.63 mmol, 91%) [75% nach Umkristallisation]  
**Schmelzpunkt:** 137-138 °C [racemische Kristalle]  
**DC:**  $R_f = 0.46$  (*n*-Pentan:Diethylether 1:1)  
**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{24} = +81.0$  ( $c = 0.99$ ,  $\text{CHCl}_3$ )  
**de:** >95% (nach Chromatographie, NMR)  
**ee:** 83% [>99% nach Umkristallisation] (HPLC)  
**HPLC:**  $R_t = 7.11$  min Hauptenantiomere  
 $R_t = 12.29$  min Nebenantiomere  
(Daicel Chiralpak AD, *n*-Heptan:*iso*-PrOH = 8:2)

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 1.28$  (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.70 (dd,  $J = 6.9$  Hz,  $J = 14.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.87-2.97 (k.b., 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.23 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.74 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 3.80 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.38-4.47 (k.b., 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCH}$ ), 4.52 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCH}$ ), 5.62 (s, 1H, Ar-CH), 6.94-7.02 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.28-7.35 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 27.9$  ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 34.8 ( $\text{CH}_2$ ), 52.3 ( $\text{CH}_3$ ), 52.4 ( $\text{CH}_3$ ), 52.6 ( $\text{CH}_3$ ), 53.3 ( $\text{CH}_3$ ), 54.2 ( $\text{CH}_2\text{CHCH}$ ), 56.3 ( $\text{CH}_2\text{CHCH}$ ), 63.5 ( $\text{C}_q$ ), 66.3 (Ar-CH), 80.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 114.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 114.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 134.9 ( $\text{C}_q$ ), 154.8 ( $\text{C}_q$ ), 160.7 ( $\text{C}_q$ ), 163.2 ( $\text{C}_q$ ), 167.8 ( $\text{C}_q$ ), 168.2 ( $\text{C}_q$ ), 170.2 ( $\text{C}_q$ ) ppm.

**$^{19}\text{F-NMR}$**  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = -114.82$  (ArF) ppm.

**MS-Spektrum** (CI, Methan):

$m/z$  (%) = 540 (2) [ $\text{M}^+ + \text{K}$ ], 512 (3) [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ], 456 (15), 440 (7), 413 (20), 412 (100), 411 (8), 410 (12), 408 (12), 380 (7), 352 (4), 280 (16), 279 (7), 161 (4), 133 (6).

**MS-Spektrum** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 511 (1) [ $\text{M}^+$ ], 455 (2) [ $\text{M}^+ + \text{H} - \text{C}(\text{CH}_2)(\text{CH}_3)_2$ ], 411 (8), 410 (31) [ $\text{M}^+ + \text{H} - \text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 338 (5), 290 (7), 280 (12), 279 (32), 267 (19), 248 (5), 246 (5),

220 (21), 219 (8), 208 (28), 188 (11), 176 (9), 173 (13), 161 (5), 150 (7), 139 (11), 135 (6), 133 (11), 124 (5), 108 (5), 59 (16), 57 (100).

**IR-Spektrum** (CHCl<sub>3</sub>):

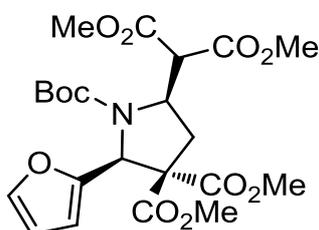
$\tilde{\nu}$  = 3395 (vw), 3019 (m), 2956 (m), 2920 (m), 2849 (w), 1738 (vs), 1702 (vs), 1605 (w), 1511 (m), 1437 (s), 1367 (vs), 1272 (vs), 1228 (vs), 1162 (vs), 1101 (w), 1070 (w), 951 (w), 852 (w), 758 (vs), 667 (vw), 602 (vw), 521 (vw) cm<sup>-1</sup>.

**HRMS:** C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>O<sub>10</sub>NF [M<sup>+</sup>+H]

berechnet: 512.19265

gefunden: 512.19208

**Synthese von (2S,5R)-Dimethyl-N-Boc-2-(2-furyl)-pyrrolidin-3,3-dicarboxylat-5-dimethylmalonat (171f).**



Gemäß AAV 6 wurden in einem 10 mL-Rundkolben unter Argonatmosphäre 2-Furyl-*N*-*tert*-butoxycarbonylaldimin (**Boc-20a**) (135 mg, 0.69 mmol) und Tetramethylbut-1-en-1,1,4,4-tetracarboxylat (**167**) (200 mg, 0.69 mmol) in abs. Dichlormethan (3 mL) gelöst und 5 min gerührt. Anschließend wurde der Katalysator **18** (29 mg, 0.07 mmol) zugegeben und 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels und anschließender säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Pentan:Diethylether = 3:1) konnte das Produkt **171f** als farbloses Öl erhalten werden.

**Ausbeute:** 316 mg (0.65 mmol, 95%)

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.33 (*n*-Pentan:Diethylether 1:1)

**Drehwert:** [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> = +47.8 (c = 1.05, CHCl<sub>3</sub>)

**de:** >95% (nach Chromatographie, NMR)  
**ee:** 94% (HPLC)  
**HPLC:**  $R_t = 7.48$  min Hauptenantiomer  
 $R_t = 19.54$  min Nebenenantiomer  
(Daicel Chiralpak IA, *n*-Heptan:*iso*-PrOH = 7:3)

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 1.44$  (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.84-3.00 (k.b., 2H,  $\text{CH}_2\text{CHCH}$ ), 3.51 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.67 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.70 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.78 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.17-4.25 (k.b., 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCH}$ ), 4.31-4.40 (k.b., 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCH}$ ), 5.66 (s, 1H, Ar-CH), 6.24-6.32 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.32 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 28.2$  ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 34.4 ( $\text{CH}_2\text{CHCH}$ ), 52.3 ( $\text{CH}_3$ ), 52.5 ( $\text{CH}_3$ ), 52.7 ( $\text{CH}_3$ ), 53.4 ( $\text{CH}_3$ ), 54.9 ( $\text{CH}_2\text{CHCH}$ ), 55.4 ( $\text{CH}_2\text{CHCH}$ ), 59.8 (Ar-CH), 62.2 ( $\text{C}_q$ ), 80.7 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 108.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 110.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 142.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 151.2 ( $\text{C}_q$ ), 154.5 ( $\text{C}_q$ ), 167.0 ( $\text{C}_q$ ), 167.6 ( $\text{C}_q$ ), 167.8 ( $\text{C}_q$ ), 169.7 ( $\text{C}_q$ ) ppm.

**MS-Spektrum** (CI, Methan):

$m/z$  (%) = 483 (4) [ $\text{M}^+\text{+H}$ ], 428 (12), 385 (17), 384 (100), 383 (26) [ $\text{M}^+\text{+H-CO}_2(\text{CH}_3)_3$ ], 382 (9) [ $\text{M}^-\text{CO}_2(\text{CH}_3)_3$ ], 352 (6), 324 (6), 323 (6), 316 (6), 254 (5), 252 (32), 251 (46), 250 (12), 220 (7), 192 (8), 191 (17), 186 (5), 178 (5), 160 (6), 159 (5), 138 (5), 133 (14), 125 (7), 102 (5), 101 (29), 96 (12), 94 (7), 81 (6), 73 (6), 61 (18).

**MS-Spektrum** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 383 (12) [ $\text{M}^+\text{+H-CO}_2(\text{CH}_3)_3$ ], 382 (16) [ $\text{M}^-\text{CO}_2(\text{CH}_3)_3$ ], 252 (10), 251 (47), 239 (9), 225 (10), 193 (6), 192 (33), 191 (13), 180 (19), 173 (7), 160 (12), 148 (8), 133 (6), 122 (7), 111 (7), 59 (18), 57 (100), 55 (6).

**IR-Spektrum** ( $\text{CHCl}_3$ ):

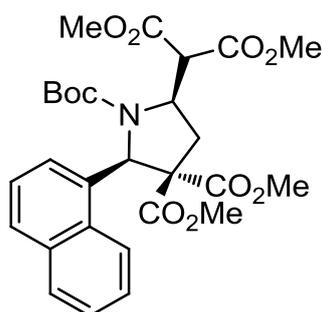
$\tilde{\nu} = 3476$  (vw), 3023 (m), 2956 (m), 2920 (m), 2850 (w), 1740 (vs), 1702 (vs), 1541 (vw), 1502 (vw), 1437 (m), 1370 (s), 1302 (m), 1271 (vs), 1216 (s), 1165 (s), 1112 (vw), 1071 (w), 1015 (w), 958 (w), 857 (vw), 757 (vs), 667 (w), 594 (vw)  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS:** C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>11</sub>N [M<sup>+</sup>+H]

berechnet: 484.18134

gefunden: 484.18124

**Synthese von (2*R*,5*R*)-Dimethyl-*N*-Boc-2-(1-naphthyl)-pyrrolidin-3,3-dicarboxylat-5-dimethylmalonat (171g).**



Gemäß AAV 6 wurden in einem 10 mL-Rundkolben unter Argonatmosphäre 1-Naphthyl-*N-tert*-butoxycarbonylaldimin (176 mg, 0.69 mmol) und Tetramethylbut-1-en-1,1,4,4-tetracarboxylat (**167**) (200 mg, 0.69 mmol) in abs. Dichlormethan (3 mL) gelöst und 5 min gerührt. Anschließend wurde der Katalysator **18** (29 mg, 0.07 mmol) zugegeben und 11 d bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels und anschließender säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Pentan:Diethylether = 3:1) konnte das Produkt **171g** als farbloses Öl erhalten werden. Zur Erhöhung des Enantiomerenüberschusses wurde ein Racemat aus einer *n*-Heptan/Dichlormethan-Lösung auskristallisiert.

**Ausbeute:** 319 mg (0.59 mmol, 85%) [77% nach Umkristallisation]

**Schmelzpunkt:** 123-124 °C [racemische Kristalle]

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.42 (*n*-Pentan:Diethylether 1:1)

**Drehwert:** [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> = +118.9 (c = 1.01, CHCl<sub>3</sub>)

**de:** >95% (nach Chromatographie, NMR)

**ee:** 83% [97% nach Umkristallisation] (HPLC)

**HPLC:**  $R_t = 9.68$  min Hauptenantiomer  
 $R_t = 16.34$  min Nebenenantiomer  
(Daicel Chiralpak AD, *n*-Heptan:*iso*-PrOH = 9:1)

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 1.05$  (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.66 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.81 (dd,  $J = 6.6$  Hz,  $J = 14.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.02-3.12 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.76 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.84 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 4.40-4.48 (k.b., 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCH}$ ), 4.63 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCH}$ ), 6.70 (s, 1H, Ar-CH), 7.38-7.54 (m, 4H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.75 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.80 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.26 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 27.8$  ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 35.3 ( $\text{CH}_2$ ), 51.7 ( $\text{CH}_3$ ), 52.5 ( $\text{CH}_3$ ), 52.7 ( $\text{CH}_3$ ), 53.5 ( $\text{CH}_3$ ), 54.5 ( $\text{CH}_2\text{CHCH}$ ), 56.1 ( $\text{CH}_2\text{CHCH}$ ), 62.1 (Ar-CH), 63.4 ( $\text{C}_q$ ), 80.6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 123.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 124.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 124.9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 125.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 125.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.9 ( $\text{C}_q$ ), 133.2 ( $\text{C}_q$ ), 135.5 ( $\text{C}_q$ ), 154.9 ( $\text{C}_q$ ), 167.4 ( $\text{C}_q$ ), 167.9 ( $\text{C}_q$ ), 168.2 ( $\text{C}_q$ ), 170.6 ( $\text{C}_q$ ) ppm.

**MS-Spektrum** (CI, Methan):

$m/z$  (%) = 543 (3) [ $\text{M}^+$ ], 516 (4), 489 (5), 488 (20), 487 (4), 472 (5), 446 (5), 445 (24), 444 (100), 443 (10), 442 (9), 412 (8), 384 (4), 313 (5), 312 (22), 280 (4), 169 (4), 167 (10), 166 (4), 165 (4), 156 (6), 155 (5), 153 (4), 141 (4), 139 (4), 133 (58), 129 (4), 127 (7), 125 (4), 113 (7), 111 (5), 102 (4), 101 (66), 99 (6), 97 (5), 85 (9), 83 (7), 75 (4), 73 (4), 71 (8), 70 (4), 69 (6), 62 (4), 61 (15).

**MS-Spektrum** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 544 (1) [ $\text{M}^+\text{+H}$ ], 543 (4) [ $\text{M}^+$ ], 443 (7) [ $\text{M}^+\text{+H-CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 442 (16) [ $\text{M}^+\text{-CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 299 (4), 252 (7), 240 (8), 225 (4), 220 (10), 208 (6), 192 (4), 182 (4), 180 (4), 173 (4), 168 (12), 167 (38), 166 (10), 165 (12), 154 (5), 153 (5), 127 (7), 59 (19), 57 (100).

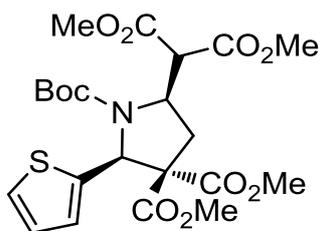
**IR-Spektrum (ATR):**

$\tilde{\nu}$  = 2956 (w), 1733 (vs), 1699 (vs), 1599 (vw), 1512 (vw), 1435 (s), 1362 (s), 1301 (w), 1261 (vs), 1142 (vs), 1016 (m), 946 (m), 858 (m), 776 (vs), 706 (vw), 662 (vw)  $\text{cm}^{-1}$ .

**CHN-Elementaranalyse** ( $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{NO}_{10}$ ,  $M = 543.56 \text{ g/mol}$ ):

berechnet:	C = 61.87%	H = 6.12%	N = 2.58%
gefunden:	C = 61.41%	H = 5.91%	N = 2.85%

**Synthese von (2*S*,5*R*)-Dimethyl-*N*-Boc-2-(thiophen-2-yl)-pyrrolidin-3,3-dicarboxylat-5-dimethylmalonat (**171h**).**



Gemäß AAV 6 wurden in einem 10 mL-Rundkolben unter Argonatmosphäre 2-Thiophen-*N*-*tert*-butoxycarbonylaldimin (146 mg, 0.69 mmol) und Tetramethylbut-1-en-1,1,4,4-tetracarboxylat (**167**) (200 mg, 0.69 mmol) in abs. Dichlormethan (3 mL) gelöst und 5 min gerührt. Anschließend wurde der Katalysator **18** (29 mg, 0.07 mmol) zugegeben und 4 d bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels und anschließender säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan:Ethylacetat = 4:1) konnte das Produkt **171h** als farbloses Öl erhalten werden.

<b>Ausbeute:</b>	261 mg (0.52 mmol, 76%)
<b>DC:</b>	$R_f = 0.37$ (Cyclohexan:Ethylacetat 1:1)
<b>Drehwert:</b>	$[\alpha]_D^{24} = +70.5$ ( $c = 1.01$ , $\text{CHCl}_3$ )
<b>de:</b>	>95% (nach Chromatographie, NMR)
<b>ee:</b>	83% (HPLC)

**HPLC:**  $R_t = 8.17$  min Hauptenantiomer  
 $R_t = 18.92$  min Nebenenantiomer  
(Daicel Chiralpak IA, *n*-Heptan:*iso*-PrOH = 7:3)

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 1.41$  (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.75-3.10 (k.b., 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.46 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.69 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.72 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.80 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.25-4.40 (k.b., 2H,  $\text{CH}_2\text{CHCH}$ ), 5.88 (s, 1H, Ar-CH), 6.90-6.98 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.18-7.23 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 28.1$  ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 34.4 ( $\text{CH}_2$ ), 52.4 ( $\text{CH}_3$ ), 52.5 ( $\text{CH}_3$ ), 52.5 ( $\text{CH}_3$ ), 53.4 ( $\text{CH}_3$ ), 54.7 ( $\text{CH}_2\text{CHCH}$ ), 55.6 ( $\text{CH}_2\text{CHCH}$ ), 61.9 (Ar-CH), 63.2 ( $\text{C}_q$ ), 80.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 124.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 125.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 141.7 ( $\text{C}_q$ ), 154.8 ( $\text{C}_q$ ), 167.0 ( $\text{C}_q$ ), 167.7 ( $\text{C}_q$ ), 169.8 ( $\text{C}_q$ ) ppm.

**MS-Spektrum** (CI, Methan):

$m/z$  (%) = 500 (2) [ $\text{M}^+\text{+H}$ ], 444 (9), 428 (5), 402 (7), 401 (17), 400 (100), 399 (15), 398 (7), 368 (11), 340 (4), 316 (5), 268 (15), 267 (7).

**MS-Spektrum** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 443 (3) [ $\text{M}^+\text{+H}-\text{C}(\text{CH}_2)(\text{CH}_3)_2$ ], 400 (6), 399 (24) [ $\text{M}^+\text{+H}-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 398 (25) [ $\text{M}^+-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 368 (4), 268 (8), 267 (34), 266 (5), 255 (8), 234 (4), 208 (18), 207 (9), 196 (14), 176 (8), 164 (5), 138 (4), 127 (4), 59 (17), 58 (4), 57 (100).

**IR-Spektrum** (kapillar):

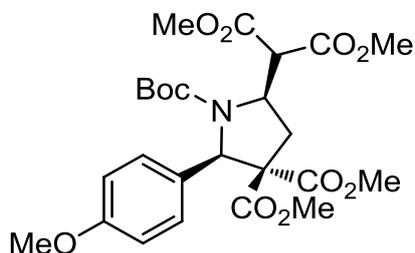
$\tilde{\nu} = 2955$  (m), 2919 (w), 2849 (w), 1739 (vs), 1704 (vs), 1540 (vw), 1436 (s), 1367 (vs), 1301 (s), 1270 (vs), 1164 (vs), 1076 (w), 1024 (vw), 956 (w), 855 (w), 736 (m), 706 (m), 622 (vw)  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS:**  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_{10}\text{NS}$  [ $\text{M}^+\text{+H}$ ]

berechnet: 500.15849

gefunden: 500.15894

**Synthese von (2*R*,5*R*)-Dimethyl-*N*-Boc-2-(4-methoxyphenyl)-pyrrolidin-3,3-dicarboxylat-5-dimethylmalonat (171i).**



Gemäß AAV 6 wurden in einem 10 mL-Rundkolben unter Argonatmosphäre *para*-Methoxyphenyl-*N*-*tert*-butoxycarbonylaldimin (**Boc-20c**) (163 mg, 0.69 mmol) und Tetramethyl-but-1-en-1,1,4,4-tetracarboxylat (**167**) (200 mg, 0.69 mmol) in abs. Dichlormethan (3 mL) gelöst und 5 min gerührt. Anschließend wurde der Katalysator **18** (29 mg, 0.07 mmol) zugegeben und 5 d bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels und anschließender säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Pentan:Diethylether = 3:1) konnte das Produkt **171i** als farbloses Öl erhalten werden. Zur Erhöhung des Enantiomerenüberschusses wurde ein Racemat aus einer *n*-Heptan/Dichlormethan-Lösung auskristallisiert.

**Ausbeute:** 360 mg (0.68 mmol, 99%) [75% nach Umkristallisation]

**Schmelzpunkt:** 134-135 °C [racemische Kristalle]

**DC:**  $R_f = 0.39$  (*n*-Pentan:Diethylether 1:1)

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{24} = +76.9$  ( $c = 1.01$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

**de:** >95% (nach Chromatographie, NMR)

**ee:** 78% [>99% nach Umkristallisation] (HPLC)

**HPLC:**  $R_t = 5.94$  min Hauptenantiomer

$R_t = 10.51$  min Nebenenantiomer

(Daicel Chiralpak AD, *n*-Heptan:*iso*-PrOH = 7:3)

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 1.30$  (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.71 (dd,  $J = 6.9$  Hz,  $J = 14.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.88-3.00 (k.b., 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.25 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.74 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 3.78 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.79 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ),

4.34-4.42 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHCH), 4.49 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CHCH), 5.57 (s, 1H, Ar-CH), 6.78-6.85 (m, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.16-7.26 (m, 2H, CH<sub>Ar</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta = 28.0$  (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 34.6 (CH<sub>2</sub>), 52.3 (CH<sub>3</sub>), 52.4 (CH<sub>3</sub>), 52.6 (CH<sub>3</sub>), 53.3 (CH<sub>3</sub>), 54.3 (CH<sub>2</sub>CHCH), 55.1 (CH<sub>3</sub>), 56.1 (CH<sub>2</sub>CHCH), 63.5 (C<sub>q</sub>), 66.4 (Ar-CH), 80.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 113.1 (CH<sub>Ar</sub>), 128.6 (CH<sub>Ar</sub>), 131.0 (C<sub>q</sub>), 155.0 (C<sub>q</sub>), 158.8 (C<sub>q</sub>), 167.8 (C<sub>q</sub>), 167.9 (C<sub>q</sub>), 168.2 (C<sub>q</sub>), 170.5 (C<sub>q</sub>) ppm.

**MS-Spektrum** (CI, Methan):

$m/z$  (%) = 524 (5) [M<sup>+</sup>+H], 468 (10), 452 (4), 450 (4), 426 (4), 425 (21), 424 (100), 423 (11), 422 (11), 392 (11), 364 (5), 316 (4), 292 (16), 291 (6), 279 (9), 220 (4).

**MS-Spektrum** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 524 (11) [M<sup>+</sup>+H], 424 (25), 423 (45) [M<sup>+</sup>+H-CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 422 (100) [M<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 392 (12), 292 (17), 291 (52), 280 (15), 279 (88), 265 (10), 258 (12), 232 (32), 231 (18), 225 (10), 221 (10), 220 (68), 200 (18), 188 (20), 173 (12), 151 (16), 145 (10), 136 (10), 135 (14), 59 (11), 57 (71).

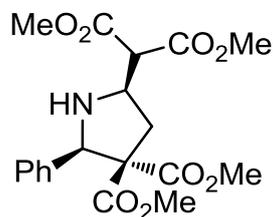
**IR-Spektrum** (kapillar):

$\tilde{\nu} = 2955$  (m), 2918 (m), 2848 (w), 2257 (vw), 1738 (vs), 1700 (vs), 1613 (w), 1583 (w), 1541 (vw), 1515 (s), 1436 (s), 1367 (s), 1252 (vs), 1199 (s), 1167 (vs), 1109 (w), 1081 (vw), 1032 (w), 961 (w), 914 (s), 852 (w), 827 (vw), 733 (vs), 648 (w), 600 (vw) cm<sup>-1</sup>.

**CHN-Elementaranalyse** (C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>11</sub>, M = 523.53 g/mol):

berechnet:	C = 57.35%	H = 6.35%	N = 2.68%
gefunden:	C = 57.15%	H = 6.56%	N = 2.66%

Synthese von (2*R*,5*R*)-Dimethyl-2-phenylpyrrolidin-3,3-dicarboxylat-5-dimethylmalonat (**174**).



In einem 25 mL-Rundkolben wurde Pyrrolidin **171a** (430 mg, 0.87 mmol) in Dichlormethan (12 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von TFA (2.4 mL) wurde für 2 h bei 0 °C gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Diethylether (10 mL) aufgenommen und mit 1M HCl (5 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit festem Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und mit Dichlormethan (5 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Das Produkt **174** wurde als farbloses Öl erhalten.

<b>Ausbeute:</b>	338 mg (0.86 mmol, 99%)
<b>Drehwert:</b>	$[\alpha]_D^{27} = +66.8$ ( $c = 1.00$ , $\text{CHCl}_3$ )
<b>DC:</b>	$R_f = 0.39$ ( <i>n</i> -Pentan:Diethylether 1:1)
<b>de:</b>	74% (HPLC)
<b>ee:</b>	> 99% (Hauptdiastereomer) > 99% (Nebendiastereomer)
<b>HPLC:</b>	<b>Hauptdiastereomer</b> $R_t = 14.54$ min Hauptenantiomer $R_t = 18.96$ min Nebenenantiomer <b>Nebendiastereomer</b> $R_t = 17.81$ min Hauptenantiomer $R_t = 21.37$ min Nebenenantiomer (Daicel Chiralpak OD, <i>n</i> -Heptan:EtOH = 97:3)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) – Hauptdiastereomer:

δ = 2.36 (dd, *J* = 6.9 Hz, *J* = 13.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CHCH), 2.61-2.72 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CHCH+NH), 3.12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.73-3.78 (m, 10H, 3xCH<sub>3</sub>+CH), 3.79-3.87 (m, 1H, CH), 5.10 (s, 1H, Ar-CH), 7.18-7.27 (m, 3H, CH<sub>Ar</sub>), 7.38-7.42 (m, 2H, CH<sub>Ar</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) – Hauptdiastereomer:

δ = 37.5 (CH<sub>2</sub>CHCH), 52.0 (CH<sub>3</sub>), 52.5 (CH<sub>3</sub>), 52.6 (CH<sub>3</sub>), 52.8 (CH<sub>3</sub>), 54.9 (CH), 57.5 (CH), 64.7 (C<sub>q</sub>), 66.0 (Ar-CH), 127.6 (CH<sub>Ar</sub>), 127.6 (CH<sub>Ar</sub>), 127.6 (CH<sub>Ar</sub>), 139.5 (C<sub>q</sub>), 168.1 (C<sub>q</sub>), 168.5 (C<sub>q</sub>), 169.1 (C<sub>q</sub>), 171.2 (C<sub>q</sub>) ppm.

**MS-Spektrum** (CI, Methan):

*m/z* (%) = 394 (13) [M<sup>+</sup>+H], 362 (19), 263 (8), 262 (51), 261 (17), 249 (13), 230 (18), 226 (4), 202 (10), 201 (18), 198 (22), 190 (13), 170 (9), 158 (6), 143 (5), 133 (50), 117 (13), 116 (5), 115 (17), 113 (6), 105 (12), 104 (8), 103 (5), 102 (4), 101 (100), 91 (4), 90 (6), 89 (8), 85 (18), 83 (27), 77 (5), 74 (7), 69 (9).

**MS-Spektrum** (EI, 70 eV):

*m/z* (%) = 395 (6), 394 (22) [M<sup>+</sup>+H], 393 (9) [M<sup>+</sup>], 362 (9), 263 (5), 262 (30), 261 (41), 250 (7), 249 (52), 235 (5), 230 (10), 203 (5), 202 (33), 201 (10), 198 (9), 191 (13), 190 (100), 173 (8), 170 (26), 159 (6), 158 (44), 144 (5), 143 (11), 131 (6), 130 (8), 121 (11), 117 (12), 116 (5), 115 (14), 104 (10), 101 (5), 91 (5), 77 (6), 69 (6), 59 (18).

**IR-Spektrum** (CHCl<sub>3</sub>):

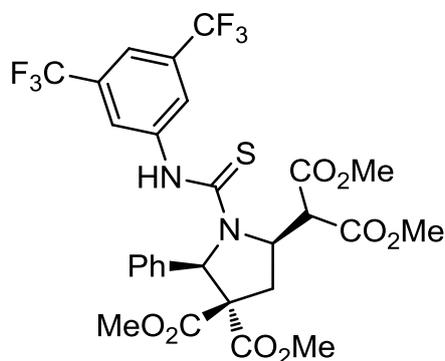
$\tilde{\nu}$  = 3464 (vw), 3364 (vw), 3028 (w), 2954 (m), 2918 (w), 2849 (w), 1734 (vs), 1578 (vw), 1541 (vw), 1492 (vw), 1437 (s), 1384 (vw), 1269 (vs), 1208 (s), 1167 (m), 1094 (vw), 1055 (vw), 1022 (vw), 937 (vw), 756 (vs), 702 (m), 666 (vw) cm<sup>-1</sup>.

**HRMS:** C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>8</sub>N [M<sup>+</sup>+H]

berechnet: 394.14964

gefunden: 394.15005

**Synthese von (2*R*,5*R*)-Dimethyl-1-((3,5-bis(trifluormethyl)phenyl)-carbamothioyl)-2-phenylpyrrolidin-3,3-dicarboxylat-5-dimethylmalonat (**175**).**



In einem 20 mL-Rundkolben wurde Dimethyl-2-phenylpyrrolidin-3,3-dicarboxylat-5-dimethylmalonat (**174**) (280 mg, 0.71 mmol) in Dichlormethan (9 mL) gelöst. Nach Zugabe von 3,5-Bis(trifluormethyl)phenylisothiocyanat (**163**) (0.25 mL, 1.42 mmol) wurde für 2 d bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels und anschließender säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Pentan:Diethylether = 3:1) konnte das **175** als gelbliches Öl erhalten werden.

<b>Ausbeute:</b>	130 mg (0.20 mmol, 28%)
<b>Drehwert:</b>	$[\alpha]_D^{28} = +64.2$ ( $c = 1.01$ , $\text{CHCl}_3$ )
<b>DC:</b>	$R_f = 0.39$ ( <i>n</i> -Pentan:Diethylether 1:1)
<b>de:</b>	>95% (HPLC)
<b>ee:</b>	98%
<b>HPLC:</b>	$R_t = 9.35$ min Hauptenantiomer $R_t = 14.96$ min Nebenenantiomer (Daicel Chiralpak IA, <i>n</i> -Heptan: <i>iso</i> -PrOH = 9:1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 2.84$  (dd,  $J = 7.4$  Hz,  $J = 14.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCH}$ ),  $3.05$  (dd,  $J = 7.9$  Hz,  $J = 14.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCH}$ ),  $3.24$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ),  $3.77$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ),  $3.84$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ),  $3.85$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ),  $5.05$  (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCH}$ ),  $5.27$  (q,  $J = 7.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCH}$ ),  $6.08$  (s, 1H, Ar-CH),  $7.42$ - $7.56$  (m, 5H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $7.60$  (br.s., 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $7.71$  (br.s., 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 34.7 (CH<sub>2</sub>CHCH), 52.7 (CH<sub>3</sub>), 52.9 (CH<sub>3</sub>), 53.2 (CH<sub>3</sub>), 53.5 (CH<sub>2</sub>CHCH), 53.9 (CH<sub>3</sub>), 59.9 (CH<sub>2</sub>CHCH), 64.5 (C<sub>q</sub>), 71.3 (Ar-CH), 118.8 (CH<sub>Ar</sub>), 123.0 (C<sub>q</sub>, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 272.9 Hz), 124.3 (CH<sub>Ar</sub>), 127.8 (CH<sub>Ar</sub>), 129.5 (CH<sub>Ar</sub>), 129.7 (CH<sub>Ar</sub>), 131.8 (C<sub>q</sub>, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 33.5 Hz), 136.4 (C<sub>q</sub>), 140.3 (C<sub>q</sub>), 167.8 (C<sub>q</sub>), 168.4 (C<sub>q</sub>), 168.5 (C<sub>q</sub>), 170.1 (C<sub>q</sub>), 183.7 (C<sub>q</sub>) ppm.

**<sup>19</sup>F-NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = -63.03 (CF<sub>3</sub>) ppm.

**MS-Spektrum** (CI, Methan):

*m/z* (%) = 666 (8), 665 (27) [M<sup>+</sup>+H], 664 (6) [M<sup>+</sup>], 663 (5), 645 (12), 633 (10), 394 (7), 392 (13), 387 (8), 360 (22), 359 (100), 358 (14), 357 (47), 347 (10), 343 (5), 342 (16), 341 (62), 339 (13), 332 (8), 331 (36), 330 (5), 329 (18), 327 (14), 314 (9), 313 (40), 311 (5), 299 (5), 285 (13), 268 (10), 267 (46), 266 (7), 265 (14), 262 (8), 257 (10), 240 (5), 239 (25), 237 (9), 134 (10), 103 (5), 98 (9), 85 (7), 83 (8), 75 (6), 74 (5), 61 (11).

**MS-Spektrum** (EI, 70 eV):

*m/z* (%) = 664 (6) [M<sup>+</sup>], 633 (5), 393 (20) [M<sup>+</sup>+H-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>PhNHCS], 392 (100) [M<sup>+</sup>-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>PhNHCS], 385 (15), 353 (14), 334 (6), 272 (10), 271 (7), 252 (7), 228 (6), 225 (6), 214 (5), 213 (7), 202 (17), 182 (5), 170 (19), 169 (6), 156 (5), 143 (10), 136 (5), 129 (5), 121 (16), 116 (5), 115 (12), 104 (5), 91 (7), 69 (6), 59 (39).

**IR-Spektrum** (CHCl<sub>3</sub>):

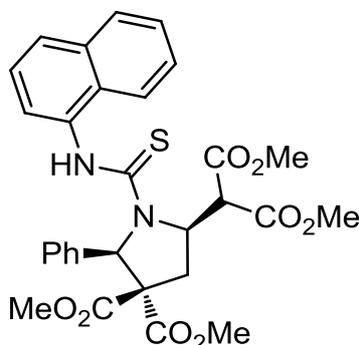
$\tilde{\nu}$  = 3469 (vw), 3356 (s), 3031 (m), 2956 (s), 2918 (s), 2849 (m), 1737 (vs), 1621 (w), 1575 (m), 1540 (s), 1498 (w), 1437 (vs), 1383 (vs), 1313 (vs), 1279 (vs), 1178 (vs), 1137 (vs), 1026 (w), 950 (m), 925 (w), 888 (m), 847 (w), 758 (vs), 701 (s), 682 (m), 667 (w), 642 (vw), 610 (vw), 488 (vw) cm<sup>-1</sup>.

**HRMS:** C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>O<sub>8</sub>N<sub>2</sub>F<sub>6</sub>S [M<sup>+</sup>+H]

berechnet: 665.13868

gefunden: 665.13751

**Synthese von (2*R*-5*R*)-Dimethyl-1-((1-naphthyl)carbamoithioyl)-2-phenylpyrrolidin-3,3-dicarboxylat-5-dimethylmalonat (177).**



In einem 25 mL-Rundkolben wurde Dimethyl-2-phenylpyrrolidin-3,3-dicarboxylat-5-dimethylmalonat (**174**) (500 mg, 1.27 mmol) in Dichlormethan (8 mL) gelöst. Nach Zugabe von 1-Naphthylisothiocyanat (**176**) (694 mg, 3.81 mmol) wurde für 6 d bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels und anschließender säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Pentan:Diethylether = 1:1) konnte das Produkt **177** als gelbliches Öl erhalten werden.

<b>Ausbeute:</b>	353 mg (0.61 mmol, 48%)
<b>Drehwert:</b>	$[\alpha]_D^{28} = +40.6$ ( $c = 1.00$ , $\text{CHCl}_3$ )
<b>DC:</b>	$R_f = 0.18$ ( <i>n</i> -Pentan:Diethylether 1:1)
<b>de:</b>	>95% (NMR)
<b>ee:</b>	93%
<b>HPLC:</b>	$R_t = 9.73$ min Nebenantiomere $R_t = 18.13$ min Hauptenantiomere (Daicel Chiralpak AD, <i>n</i> -Heptan: <i>iso</i> -PrOH = 8:2)

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta = 2.90$  (dd,  $J = 7.1$  Hz,  $J = 14.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCH}$ ),  $3.07$  (dd,  $J = 8.5$  Hz,  $J = 14.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCH}$ ),  $3.24$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ),  $3.71$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ),  $3.86$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ),  $3.88$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ),  $5.20$  (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCH}$ ),  $5.37$  (q,  $J = 7.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCH}$ ),  $6.13$  (s, 1H, Ar-CH),  $7.38$ - $7.46$  (m, 7H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $7.49$ - $7.52$  (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $7.61$ - $7.64$  (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $7.71$ - $7.74$  (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $7.78$ - $7.81$  (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 34.3$  ( $\text{CH}_2\text{CHCH}$ ),  $52.5$  ( $\text{CH}_3$ ),  $52.9$  ( $\text{CH}_3$ ),  $53.6$  ( $\text{CH}_2\text{CHCH}$ ),  $53.7$  ( $\text{CH}_3$ ),  $60.0$  ( $\text{CH}_2\text{CHCH}$ ),  $64.8$  ( $\text{C}_q$ ),  $70.9$  ( $\text{Ar-CH}$ ),  $121.8$  ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $125.1$  ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $125.4$  ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $125.8$  ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $126.3$  ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $126.9$  ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $127.4$  ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $127.6$  ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $127.9$  ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $128.2$  ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $128.7$  ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $129.3$  ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $129.5$  ( $\text{C}_q$ ),  $133.9$  ( $\text{C}_q$ ),  $134.5$  ( $\text{C}_q$ ),  $136.5$  ( $\text{C}_q$ ),  $167.5$  ( $\text{C}_q$ ),  $168.0$  ( $\text{C}_q$ ),  $168.6$  ( $\text{C}_q$ ),  $170.0$  ( $\text{C}_q$ ),  $185.0$  ( $\text{C}_q$ ) ppm.

**MS-Spektrum** (CI, Methan):

$m/z$  (%) = 579 (4) [ $\text{M}^+\text{+H}$ ], 262 (23), 247 (7), 230 (11), 226 (5), 214 (16), 202 (6), 201 (7), 200 (7), 198 (9), 188 (12), 187 (20), 186 (100), 185 (48), 170 (14), 169 (26), 168 (8), 160 (8), 155 (12), 148 (11), 144 (11), 143 (16), 142 (6), 134 (6), 133 (9), 132 (5), 129 (10), 128 (14), 127 (15), 126 (8), 121 (13), 115 (18), 112 (10), 106 (68), 105 (14), 104 (11), 100 (12), 91 (19), 90 (7), 85 (19), 79 (7), 74 (8), 72 (7), 69 (7), 65 (20), 61 (12).

**MS-Spektrum** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 578 (5) [ $\text{M}^+$ ], 392 (9), 262 (12), 261 (16), 249 (18), 224 (13), 202 (22), 201 (9), 198 (6), 197 (5), 191 (6), 190 (49), 186 (15), 185 (100), 170 (21), 169 (14), 165 (6), 160 (5), 159 (7), 158 (31), 156 (5), 154 (6), 153 (15), 148 (14), 143 (23), 141 (12), 140 (7), 137 (6), 129 (6), 128 (11), 127 (37), 126 (15), 121 (23), 117 (12), 115 (28), 113 (7), 105 (10), 104 (15), 101 (12), 92 (8), 91 (7), 90 (5), 89 (5), 79 (8), 77 (16), 75 (8), 74 (6), 69 (7), 63 (6), 59 (36), 51 (7), 50 (8).

**IR-Spektrum** (kapillar):

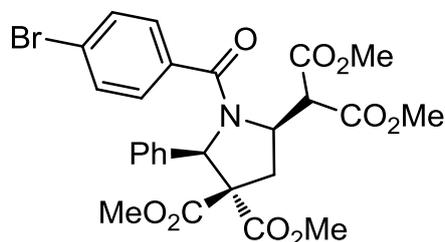
$\tilde{\nu} = 3359$  (m),  $2953$  (m),  $2918$  (w),  $2847$  (w),  $2258$  (vw),  $1738$  (vs),  $1643$  (w),  $1598$  (w),  $1495$  (s),  $1436$  (s),  $1338$  (vs),  $1264$  (vs),  $1172$  (s),  $1104$  (vw),  $1080$  (w),  $1021$  (w),  $972$  (w),  $912$  (vs),  $801$  (m),  $777$  (s),  $732$  (vs),  $705$  (s),  $646$  (m),  $610$  (vw)  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS:**  $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{O}_8\text{N}_2\text{NaS}$  [ $\text{M}^+\text{+Na}$ ]

berechnet: 601.16151

gefunden: 601.16162

**Synthese von (2*R*,5*R*)-Dimethyl-1-(4-brombenzoyl)-2-phenylpyrrolidin-3,3-dicarboxylat-5-dimethylmalonat (**180**).**



In einem 5 mL-Rundkolben wurde Dimethyl-2-phenylpyrrolidin-3,3-dicarboxylat-5-dimethylmalonat (**174**) (60 mg, 0.15 mmol) in abs. Tetrahydrofuran (0.7 mL) gelöst und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von 60%igem Natriumhydrid (6 mg, 0.15 mmol) wurde für 15 min gerührt. Anschließend wurde *p*-Brombenzoylchlorid (67 mg, 0.30 mmol) zugegeben und der Ansatz für 5 h bei 0 °C gerührt. Nach Abbruch der Reaktion durch Hinzufügen gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung wurde mit Diethylether (3 x 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Nach anschließender säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Pentan:Diethylether = 2:1) konnte das Produkt **180** als farbloser Schaum erhalten werden.

<b>Ausbeute:</b>	54 mg (0.09 mmol, 62%)
<b>DC:</b>	$R_f = 0.31$ ( <i>n</i> -Pentan:Diethylether 1:1)
<b>de:</b>	>95% (NMR)
<b>ee:</b>	99%
<b>HPLC:</b>	$R_t = 6.48$ min Nebenantiomere $R_t = 23.12$ min Hauptenantiomere (Daicel Chiralpak AD, <i>n</i> -Heptan:EtOH = 7:3)

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta = 2.71$  (dd,  $J = 11.4$  Hz,  $J = 13.9$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CHCH), 2.87 (dd,  $J = 6.7$  Hz,  $J = 13.9$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CHCH), 3.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.79 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.12 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CHCH), 4.73-4.83 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHCH),

5.35 (s, 1H, Ar-CH), 7.00-7.06 (m, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.09-7.15 (m, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.29-7.38 (m, 5H, CH<sub>Ar</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 34.5 (CH<sub>2</sub>CHCH), 52.5 (CH<sub>3</sub>), 52.7 (CH<sub>3</sub>), 53.0 (CH<sub>3</sub>), 53.6 (CH<sub>3</sub>), 55.5 (CH<sub>2</sub>CHCH), 55.8 (CH<sub>2</sub>CHCH), 63.9 (C<sub>q</sub>), 68.9 (Ar-CH), 124.8 (C<sub>q</sub>), 127.3 (CH<sub>Ar</sub>), 128.6 (CH<sub>Ar</sub>), 128.7 (CH<sub>Ar</sub>), 131.2 (CH<sub>Ar</sub>), 134.9 (C<sub>q</sub>), 137.7 (C<sub>q</sub>), 166.5 (C<sub>q</sub>), 167.7 (C<sub>q</sub>), 167.8 (C<sub>q</sub>), 169.9 (C<sub>q</sub>), 173.7 (C<sub>q</sub>) ppm.

**MS-Spektrum** (CI, Methan):

*m/z* (%) = 578 (2) [M<sup>+</sup>+H], 578 (2) [M<sup>+</sup>+H], 498 (11), 366 (8), 320 (22), 262 (6), 257 (8), 226 (18), 212 (6), 133 (45), 127 (7), 122 (10), 109 (6), 107 (8), 105 (14), 101 (44), 91 (12), 79 (6), 75 (10), 73 (5), 61 (100).

**MS-Spektrum** (EI, 70 eV):

*m/z* (%) = 577 (1) [M<sup>+</sup>], 575 (1) [M<sup>+</sup>], 393 (21), 392 (100), 297 (7), 296 (7), 228 (6), 225 (5), 186 (7), 185 (98), 184 (5), 183 (98), 170 (6), 157 (28), 155 (26), 121 (6), 115 (9), 104 (17), 98 (5), 76 (11), 75 (7), 59 (14).

**IR-Spektrum:**

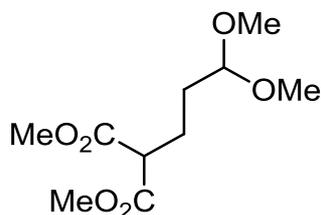
$\tilde{\nu}$  = 3061 (m), 2999 (w), 2931 (w), 1769 (s), 1725 (s), 1652 (vs), 1496 (vw), 1452 (w), 1400 (s), 1369 (m), 1262 (s), 1190 (m), 1151 (m), 1106 (m), 1073 (w), 788 (s), 729 (vs), 655 (w) cm<sup>-1</sup>.

**HRMS:** C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>O<sub>9</sub>NBrNa [M<sup>+</sup>+Na]

berechnet: 598.06832

gefunden: 598.06818

**Synthese von Dimethyl-3,3-dimethoxypropylmalonat (**182**).**



Gemäß AAV 1 wurde Dimethyl-(3-butenyl)malonat (**181**) (5.0 g, 26.9 mmol) in Methanol (100 mL) gelöst und auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Anschließend wurde Ozon bis zur Blaufärbung eingeleitet, mit Argon nachgespült und auf Raumtemperatur erwärmt lassen. Nach Zugabe von Dimethylsulfid (91.5 mmol, 6.8 mL) und *para*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (0.6 mmol, 110 mg) wurde der Ansatz 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und anschließender säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Pentan:Diethylether = 2:1) konnte das Produkt **182** als farbloses Öl erhalten werden.

**Ausbeute:** 3.2 g (13.5 mmol, 50%)

**DC:**  $R_f = 0.45$  (*n*-Pentan:Diethylether 1:1)

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 1.59\text{-}1.67$  (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ),  $1.91\text{-}2.01$  (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ),  $3.30$  (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ),  $3.40$  (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{OMe})_2$ ),  $3.73$  (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ),  $4.36$  (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})_2$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 24.0$  ( $\text{CH}_2$ ),  $30.1$  ( $\text{CH}_2$ ),  $51.2$  ( $\text{CH}(\text{OMe})_2$ ),  $52.5$  ( $\text{CH}_3$ ),  $52.8$  ( $\text{CH}_3$ ),  $103.9$  ( $\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})_2$ ),  $169.7$  ( $\text{C}_q$ ) ppm.

**MS-Spektrum** (CI, Methan):

$m/z$  (%) =  $204$  (11) [ $\text{M}^+ + \text{H} - \text{OMe}$ ],  $203$  (100) [ $\text{M}^+ - \text{OMe}$ ],  $187$  (15),  $173$  (7),  $171$  (1),  $75$  (13),  $71$  (17).

**MS-Spektrum** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 204 (8) [ $M^+ + H - OMe$ ], 203 (72) [ $M^+ - OMe$ ], 171 (13), 155 (8), 113 (8), 101 (5), 75 (100), 71 (74), 59 (10), 58 (18), 55 (12), 47 (11).

**IR-Spektrum:**

$\tilde{\nu}$  = 3053 (w), 2953 (m), 2834 (w), 1737 (vs), 1659 (m), 1442 (m), 1394 (w), 1362 (m), 1261 (s), 1199 (m), 1156 (m), 1129 (w), 1068 (w), 1010 (vw), 791 (s), 713 (vs)  $cm^{-1}$ .

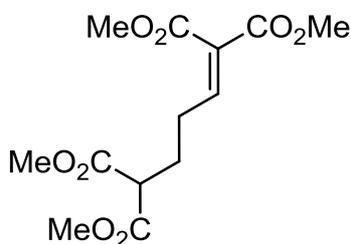
**CHN-Elementaranalyse** ( $C_{10}H_{18}O_6$ ,  $M = 234.25$  g/mol):

berechnet: C = 51.27%      H = 7.75%

gefunden: C = 51.56%      H = 7.56%

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>97</sup>

**Synthese von Tetramethyl-pent-1-en-1,1,5,5-tetracarboxylat (184).**



In einem Rundkolben wurde Dimethyl-3,3-dimethoxypropylmalonat (**182**) (1.5 g, 6.4 mmol) in DCM (20 mL) gelöst und anschließend Wasser (10 mL) hinzugefügt. Nach Abkühlen auf 0 °C wurde Trifluoressigsäure (10 mL) zugegeben und der Ansatz 7 h bei 0 °C gerührt. Nach Abbruch der Reaktion durch Hinzufügen von festem Natriumhydrogencarbonat wurde mit Dichlormethan extrahiert (3 x 20 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Das Produkt 4,4-Bis(methoxycarbonyl)butanal (**183**) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten und direkt in die nächste Stufe eingesetzt.

In einem 10 mL-Rundkolben wurden 4,4-Bis(methoxycarbonyl)butanal (**183**) (1.26 g, 6.7 mmol), Dimethylmalonat (**23**) (1.5 mL, 13.4 mmol) und (*S*)-**7** (77 mg, 0.7 mmol) in Dimethylsulfoxid (3.5 mL) gelöst und über Nacht gerührt. Nach Zugabe von Wasser (10 mL) wurde mit Diethylether (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Pentan:Diethylether = 2:1 – 1:1) konnte das Produkt **184** als farbloses Öl erhalten werden.

**Ausbeute:** 860 mg (2.85 mmol, 44%)

**DC:**  $R_f = 0.29$  (*n*-Pentan:Diethylether 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta = 2.03$  (q,  $J = 7.7$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.32 (q,  $J = 7.7$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.33 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, CH), 3.68 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 3.72 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.91 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H, CH) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta = 27.2$  (CH<sub>2</sub>), 27.3 (CH<sub>2</sub>), 50.6 (CH), 52.2 (CH<sub>3</sub>), 52.3 (CH<sub>3</sub>), 52.5 (CH<sub>3</sub>), 52.6 (CH<sub>3</sub>), 129.1 (C<sub>q</sub>), 147.8 (CH), 164.0 (C<sub>q</sub>), 165.3 (C<sub>q</sub>), 168.9 (C<sub>q</sub>), 169.1 (C<sub>q</sub>) ppm.

**MS-Spektrum** (CI, Methan):

$m/z$  (%) = 303 (17) [M<sup>+</sup>+H], 272 (13), 271 (100), 239 (20), 85 (11), 83 (17).

**MS-Spektrum** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 303 (2) [M<sup>+</sup>+H], 271 (11), 239 (20), 238 (47), 210 (8), 207 (6), 206 (30), 179 (23), 178 (31), 174 (14), 151 (8), 139 (36), 135 (17), 133 (8), 123 (5), 121 (11), 120 (7), 113 (10), 111 (19), 107 (5), 98 (13), 95 (12), 93 (6), 92 (5), 83 (6), 81 (6), 79 (9), 77 (6), 71 (9), 69 (11), 98 (18), 67 (5), 66 (7), 65 (10), 59 (100), 55 (41), 53 (17), 45 (7).

**IR-Spektrum:**

$\tilde{\nu} = 3098$  (w), 3000 (vw), 2957(w), 1733 (vs), 1648 (m), 1440 (s), 1396 (w), 1364 (m), 1261 (vs), 1195 (m), 1156 (m), 1106 (w), 1061 (m), 981 (vw), 933 (vw), 794 (vs), 731 (w), 681 (w), 650 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**CHN-Elementaranalyse** ( $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_8$ ,  $M = 302.28$  g/mol):

berechnet: C = 51.65%            H = 6.00%

gefunden: C = 51.85%            H = 5.91%

## 5 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen haben.

An erster Stelle möchte ich Herrn *Prof. Dr. D. Enders* für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, für die interessante Themenstellung, die tolle Förderung und die vielen anregenden Diskussionen ganz herzlich danken.

Frau *Karin Risse* und Herrn *Dr. Wolfgang Bettray* danke ich für die Bewältigung der bürokratischen Hürden an der Hochschule, die tolle Organisation und die fortwährende Hilfe.

Frau *Desirée Gilliam* und Frau *Sabine Drehsen* danke ich für die Durchführung der zahlreichen HPLC- und GC-Messungen.

Frau *Anette Müller* und Herrn *Dr. Jan Runsink* danke ich für die Aufnahme der NMR-Spektren. Frau *Gertrud Schellenberg*, Frau *Angelika Melswich* und Frau *Christel Dittmer* sei für die Aufnahme der IR- und MS-Spektren und Frau *Claudia Schleep* für die Erstellung der Elementaranalysen gedankt. Bei Herrn *Prof. Dr. Gerhard Raabe* möchte ich mich für die Röntgen-Strukturanalysen bedanken. Herrn *Hasso Jussen* und Herrn *Christian Muschiol* danke ich für die prompte Reparatur von Glasgeräten.

Insbesondere möchte ich mich bei Herrn *Tobias Storp* und Herrn *Pascal Groß* bedanken, die ich in ihrem dritten bzw. zweiten Lehrjahr zum Chemielaboranten betreut habe.

Mein Dank gilt auch meinen engagierten Forschern Herrn *Gregor Urbanietz*, Herrn *Richard Meurer* und Herrn *Christian Beceño* für ihren Beitrag zu dieser Arbeit.

## Danksagung

---

Außerdem möchte ich mich bei allen Arbeitskreismitgliedern für die freundliche Aufnahme in den Arbeitskreis und die gute Zusammenarbeit bedanken.

Weiterhin möchte ich einen besonderen Dank an die Arbeitskreis-Mitglieder Frau *Sarah David*, Frau *Elisa-Tabea Cassens-Sasse*, Frau *Kristina Deckers* (Danke für die Ozonolysen), Herrn *Florian Boeck* und Herrn *Matthias Seppelt* für die vielen hilfreichen und anregenden Gespräche sowie die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre richten. Zusätzlicher Dank gilt Frau *Elisa-Tabea Cassens-Sasse* und Frau *Sarah David* für die kritische Korrektur dieses Manuskripts.

Mein Dank gilt nicht zuletzt meinen Eltern, die mich während meiner gesamten Ausbildung unterstützten und mir zu jeder Zeit mit Rat und Tat zur Seite standen und mir somit die notwendige Ruhe und Sicherheit für die Erstellung dieser Arbeit gaben.

Mein herzlichster Dank richtet sich an meine Freundin *Elisabeth*. Sie hat mich stets verständnisvoll begleitet, motiviert und unterstützt.

## 6 Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
abs.	absolut
Ac	Acetyl
Äq.	Äquivalente
Ar	Aryl
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
br.	breites Signal
BuLi	Butyllithium
Cbz	Benzyloxycarbonyl
CI	Chemical Ionization
d	Tag(e)
$\delta$	chemische Verschiebung in ppm
DAD	Diodenarraydetektor
DBN	1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCE	Dichlorethan
DCM	Dichlormethan
<i>de</i>	Diastereomerenüberschuss
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss
EI	Electronic Ionization
Et	Ethyl
Etoc	Ethyloxycarbonyl
eV	Elektronenvolt
<i>e.r.</i>	Enantiomeren Verhältnis

## Abkürzungsverzeichnis

---

g	Gramm
GC	Gaschromatographie
h	Stunde(n)
HMDS	Hexamethyldisilazan
HV	Hochvakuum
HPLC	High Performance (Pressure) Liquid Chromatography
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
Hz	Hertz
IR	Infrarotspektroskopie
<i>J</i>	Kopplungskonstante
Kat	Katalysator
L	Liter
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
<i>m</i>	<i>meta</i>
M	Molar
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
mL	Milliliter
mmol	Millimol
min	Minute(n)
MS	Massenspektroskopie
MTBE	<i>tert</i> -Butylmethylether
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl in $\text{cm}^{-1}$
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
<i>o</i>	<i>ortho</i>
<i>p</i>	<i>para</i>
Ph	Phenyl
ppm	parts per million ( $10^{-6}$ )
Pr	Propyl
<i>p</i> -TSA	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
R	Rest

## Abkürzungsverzeichnis

---

R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
R <sub>t</sub>	Retentionszeit
RT	Raumtemperatur
Smp.	Schmelzpunkt
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TFA	Trifluoressigsäure
Tf	Trifluoromethansulfonyl (-SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> )
THF	Tetrahydrofuran
X	funktionelle Gruppe
Y	Yield (engl.) Ausbeute

## 7 Literaturverzeichnis

- <sup>1</sup> W. S. Knowles, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *16*, 106.
- <sup>2</sup> T. Ohta, H. Takaya, R. Noyori, *Inorg. Chem.* **2002**, *27*, 566.
- <sup>3</sup> T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *102*, 5974.
- <sup>4</sup> Y. Chauvin, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3824; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3741.
- <sup>5</sup> R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3845; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3760.
- <sup>6</sup> R. R. Schrock, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3832; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3748.
- <sup>7</sup> A. Dondoni, A. Massi, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4716; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638.
- <sup>8</sup> F. Wöhler, J. v. Liebig, *Ann. Pharm.* **1832**, *3*, 249.
- <sup>9</sup> G. Bredig, P. S. Fiske, *Biochem. Z.* **1912**, *46*, 7.
- <sup>10</sup> Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615.
- <sup>11</sup> U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **1971**, *13*, 492; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496.
- <sup>12</sup> a) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3840; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726; b) B. List, *Synlett* **2001**, 1675; c) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5248; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138; d) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; e) J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719; f) G. Lelais, D. W. C. MacMillan, *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 79; g) B. List, *Chem. Commun.* **2006**, 819; h) M. Marigo, K. A. Jorgensen, *Chem. Commun.* **2006**, 2001.
- <sup>13</sup> M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1550; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520.
- <sup>14</sup> P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 867.

- <sup>15</sup> E. J. Corey, M. J. Grogan, *Org. Lett.* **1999**, 1, 157.
- <sup>16</sup> B. List, J. Seayad, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 719.
- <sup>17</sup> T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12672.
- <sup>18</sup> T. Okino, Y. Hoashi, T. Furukawa, X. Xu, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 119.
- <sup>19</sup> X. Xu, T. Furukawa, T. Okino, H. Miyabe, Y. Takemoto, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 466.
- <sup>20</sup> J. Ye, D. J. Dixon, P. S. Hynes, *Chem. Commun.* **2005**, 4481.
- <sup>21</sup> C. Mannich, W. Krosche, *Arch. Pharm.* **1912**, 250, 647.
- <sup>22</sup> A. Ting, S. E. Schaus, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5797.
- <sup>23</sup> J. M. M. Verkade, L. J. C. van Hermert, P. J. L. M. Quaedflieg, F. P. J. T. Rutjes, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 29.
- <sup>24</sup> B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9336.
- <sup>25</sup> Y. Yamaoka, H. Miyabe, Y. Yasui, Y. Takemoto, *Synthesis* **2007**, 2571.
- <sup>26</sup> A. L. Tillmann, J. Ye, D. J. Dixon, *Chem. Commun.* **2006**, 1191.
- <sup>27</sup> T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 1592;  
*Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1566.
- <sup>28</sup> O. Achmatowicz Jr., P. Bukowski, B. Szechner, Z. Zwierzchowska, A. Zomojski, *Tetrahedron* **1971**, 27, 1973.
- <sup>29</sup> N. Elming, *Adv. Org. Chem.* **1960**, 2, 67.
- <sup>30</sup> L. Zhu, A. Talukdar, G. Zhang, J. P. Kedenburg, P. G. Wang, *Synlett* **2005**, 1547.
- <sup>31</sup> Y. Lefebvre, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 133.
- <sup>32</sup> H. Guo, G. A. O'Doherty, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1609.
- <sup>33</sup> N. Clauson-Kaas, F. Limborg, *Acta. Chem. Scand.* **1947**, 1, 619.
- <sup>34</sup> M. A. Ciufolini, C. Y. W. Hermann, Q. Dong, T. Shimizu, S. Swaminathan, N. Xi, *Synlett* **1998**, 105.
- <sup>35</sup> M. A. Ciufolini, C. Y Wood, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 26, 5085.

- <sup>36</sup> M. H. Haukaas, G. A. O'Doherty, *Org. Lett.* **2001**, 3, 401.
- <sup>37</sup> H.-K. Yim, H. N. C. Wong, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2892.
- <sup>38</sup> Y. Koriyama, A. Nozawa, R. Hayakawa, M. Shimizu, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 9621.
- <sup>39</sup> D. Voet, J. G. Voet, C. W. Pratt, *Lehrbuch der Biochemie*, Wiley-VCH: Weinheim, **2002**.
- <sup>40</sup> B. List, *Tetrahedron* **2002**, 58, 5573.
- <sup>41</sup> E. J. Corey, S. Shibata, R. K. Bakshi, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2861.
- <sup>42</sup> a) D. Enders, H. Eichenauer, *Chem. Ber.* **1979**, 112, 2933; b) D. Enders, H. Eichenauer, *Angew. Chem.* **1979**, 91, 425; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, 18, 397.
- <sup>43</sup> C. Liebermann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1889**, 22, 675.
- <sup>44</sup> Melsens, *Journal für Praktische Chemie*, **1844**, 32, 372.
- <sup>45</sup> R. Willstätter, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, 31, 1534.
- <sup>46</sup> D. O'Hagan, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, 17, 435.
- <sup>47</sup> P. L. Feldman, M. F. Brackeen, D. J. Cowan, B. E. Marron, F. J. Schoenen, J. A. Stafford, E. M. Suh, P. L. Domanico, D. Rose, M. A. Leesnitzer, E. S. Brawley, A. B. Strickland, M. W. Verghese, K. M. Connolly, R. Batemanfite, L. S. Noel, L. Sekut, S. A. Stimpson, *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 1505.
- <sup>48</sup> E. A. A. Wallen, J. A. M. Christiaans, S. M. Saario, M. M. Forsberg, J. I. Venalainen, H. M. Paso, P. T. Mannisto, J. Gynther, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 2199.
- <sup>49</sup> R. L. Elliott, K. B. Ryther, D. J. Anderson, M. Piattoni-Kaplan, T. A. Kuntzweiler, D. Donnelly-Roberts, S. P. Arneric, M. W. Holladay, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 2703.
- <sup>50</sup> A. P. Guzikowski, A. P. Tamiz, M. Acosta-Burrueal, S. Hong-Bae, S. X. Cai, J. E. Hawkinson, J. F. W. Keana, S. R. Kesten, C. T. Shipp, M. Tran, E. R. Whittemore, R. M. Woodward, J. L. Wright, Z. L. Zhou, *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 984.
- <sup>51</sup> K. H. Ahn, S. J. Lee, C. H. Lee, C. Y. Hong, T. K. Park, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 1379.

- <sup>52</sup> N. Kolocouris, A. Kolocouris, G. B. Foscolos, G. Fytas, J. Neyts, E. Padalko, J. Balzarini, R. Snoeck, G. Andrei, E. De Clercq, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3307.
- <sup>53</sup> C. L. Lynch, J. J. Hale, R. J. Budhu, A. L. Gentry, S. G. Mills, K. T. Chapman, M. MacCoss, L. Malkowitz, M. S. Springer, S. L. Gould, J. A. DeMartino, S. J. Siciliano, M. A. Cascieri, A. Carella, G. Carver, K. Holmes, W. A. Schleif, R. Danzeisen, D. Hazuda, J. Kessler, J. Lineberger, M. Miller, E. A. Emini, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 3001.
- <sup>54</sup> R. E. Bowman, H. O. J. Collier, P. J. Hattersley, I. M. Lockhart, D. J. Peters, C. Schneider, N. E. Webb, M. Wright, *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 1177.
- <sup>55</sup> M. Padoa, *Gazz. Chim. Italiana* **1906**, *36*, 317.
- <sup>56</sup> R. Kuwano, M. Kashiwabara, M. Oshumi, H. Kusano, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 808.
- <sup>57</sup> a) A. W. Hofmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 558; b) K. Löffler, C. Freytag, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, *42*, 3427.
- <sup>58</sup> Y.-K. Liu, H. Liu, W. Du, L. Yue, Y.-C. Chen, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9873.
- <sup>59</sup> a) C. Nájera, J. M. Sansano, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6428; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6272; b) S. Husinec, V. Savic, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2047; c) G. Pandey, P. Banerjee, S. R. Gadre, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4484; d) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3235; e) X.-H. Chen, W.-Q. Zhang, L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5652; f) M.-X. Xue, X.-M. Zhang, L.-Z. Gong, *Synlett* **2008**, 691.
- <sup>60</sup> J. Xie, K. Yoshida, K. Takasu, Y. Takemoto, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6910.
- <sup>61</sup> a) M. M. Martínez, D. Hoppe, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1427; b) F. A. Davis, M. Song, A. Augustine, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2779; c) S. Saito, T. Tsubogo, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5364; d) C. Taillier, M. Lautens, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 591; e) S. Jackson, A. Karadeolian, A. Driega, M. Kerr, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4196; f) M. E. Scott, M. Lautens, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8154; g) S. G. Davies, R. L. Nicholson, P. D. Price, P. M. Roberts, A. J. Russell, E. D. Savory, A. D. Smith, J. E. Thomson, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 758.

- <sup>62</sup> C. Enkisch, C. Schneider, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5549.
- <sup>63</sup> D. Enders, A. A. Narine, F. Toulgoat, T. Bisschops, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5744; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5661.
- <sup>64</sup> K. Y. Lee, C. G. Lee, J. N. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1231.
- <sup>65</sup> A. M. Kanazawa, J.-N. Denis, A. E. Greene, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1238.
- <sup>66</sup> A. Wenzel, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964.
- <sup>67</sup> Z. Xu, X. Lu, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5031.
- <sup>68</sup> A. Modarresi-Alam, M. Rostamizahed, P. Najafi, *Turk. J. Chem.* **2006**, *30*, 269.
- <sup>69</sup> V. K. Aggarwal, Z. Gültekin, R. S. Grainger, H. Adams, P. L. Spargo, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2771.
- <sup>70</sup> R. W. Murray, M. Singh, *Org. Synth.* **1997**, *74*, 91.
- <sup>71</sup> S. Claessens, J. Jacobs, N. de Kimpe, *Synlett* **2007**, 741.
- <sup>72</sup> C. A. Leverett, M. P. Cassidy, A. Padwa, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8591.
- <sup>73</sup> Z. Chen, H. Morimoto, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2170.
- <sup>74</sup> T. Poisson, T. Tsubogo, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 963.
- <sup>75</sup> H. Schäfer, A. A. Azrak, *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 2398.
- <sup>76</sup> R. E. Claus, S. L. Schreiber, *Org. Synth.* **1986**, *64*, 150.
- <sup>77</sup> R. A. Bunce, E. J. Wamsley, J. D. Pierce, A. J. Shellhammer Jr., R. E. Drumright, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 464.
- <sup>78</sup> M. J. Mitton-Fry, A. J. Cullen, T. Sammakia, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1084; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1066.
- <sup>79</sup> A. Padwa, S. S. Murphree, Z. Ni, S. H. Watterson, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3829.
- <sup>80</sup> B. M. Trost, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3167.
- <sup>81</sup> T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 470; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 466.

- <sup>82</sup> X. Han, J. Kwiatkowski, F. Xue, K.-W. Huang, Y. Lu, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7740; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7604.
- <sup>83</sup> R. P. Herrera, V. Sgarzani, L. Bernardi, A. Ricci, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6734; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6576.
- <sup>84</sup> A. Berkessel, S. Mukherjee, T. N. Müller, F. Cleemann, K. Roland, M. Brandenburg, J.-M. Neudörfl, J. Lex, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4319.
- <sup>85</sup> T. Marcelli, R. N. S. van der Haas, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 943; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 929.
- <sup>86</sup> G. Cardillo, S. Fabbroni, L. Gentilucci, M. Gianotti, A. Tolomelli, *Synth. Comm.* **2003**, *33*, 1587.
- <sup>87</sup> L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115.
- <sup>88</sup> Die CCDC Nummer 789982 beinhaltet die kristallographischen Daten und kann vom Cambridge Crystallographic Data Centre via [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif) abgerufen werden.
- <sup>89</sup> Die CCDC Nummer 790099 beinhaltet die kristallographischen Daten und kann vom Cambridge Crystallographic Data Centre via [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif) abgerufen werden.
- <sup>90</sup> H. D. Flack, *Acta Cryst.* **1983**, *A39*, 876.
- <sup>91</sup> J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512.
- <sup>92</sup> B. Das, K. Damodar, B. Shashikanth, Y. Srinivas, I. Kalavathi, *Synlett* **2008**, 3133.
- <sup>93</sup> D. K. Bates, X. Li, P. V. Jog, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2750.
- <sup>94</sup> A. N. Abeywickrema, A. L. J. Beckwith, S. Gerba, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4072.
- <sup>95</sup> D. F. Taber, K. J. Frankowski, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6047.
- <sup>96</sup> L. Zu, H. Li, H. Xie, J. Wang, W. Jiang, Y. Tang, W. Wang, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3806; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3732.
- <sup>97</sup> R. Shintani, K. Okamoto, Y. Otomaru, K. Ueyama, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 54.

## 8 Curriculum Vitae

Name	Dominik P. Göddertz
Geburtsdatum	24. Oktober 1981
Geburtsort	Stuttgart Bad-Cannstatt
Nationalität	deutsch

### Schulbildung

Juni 2001	Zeugnis der allgemeinen Hochschulreife, Vinzenz-Pallotti-Kolleg in Rheinbach
-----------	--

### Akademische Ausbildung

Okt. 2002 – Okt. 2005	Grundstudium der Chemie (Diplom) an der Universität zu Köln
-----------------------	---

Okt. 2005 – Sep. 2007	Hauptstudium der Medizinischen Chemie (Diplom) an der Universität Regensburg
-----------------------	--

Jan. 2007 – Sep. 2007	Diplomarbeit unter Anleitung von Prof. Dr. B. König am Institut für Organische Chemie der Universität Regensburg sowie unter Anleitung von Prof. Dr. P. Hanson am Department of Organic Chemistry der University of Kansas; Titel: "Derivatization of Forskolin – New Adenylate Cyclase Modulators"
-----------------------	---

Dez. 2007 – Nov. 2010	Dissertation unter Anleitung von Prof. Dr. D. Enders am Institut für Organische Chemie der RWTH Aachen; Titel: "Asymmetrische Synthese von Dehydropiperidinonen und polysubstituierten Pyrrolidinen"
-----------------------	--