

Stephan Hettstedt

---

**Studien zu enantioselektiven  
organokatalysierten Domino-Reaktionen**

---



Cuvillier Verlag Göttingen

**Studien zu enantioselektiven organokatalysierten  
Domino-Reaktionen**

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultäten  
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von  
**Stephan Hettstedt**  
aus Neustadt a. Rbge.

Göttingen 2007

## **Bibliografische Information Der Deutschen Bibliothek**

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

1. Aufl. - Göttingen : Cuvillier, 2007  
Zugl.: Göttingen, Univ., Diss., 2007  
978-3-86727-285-8

D 7

Referent: Prof. Dr. Dr. h.c. L. F. Tietze  
Korreferent: Prof. Dr. H. Laatsch  
Tag der mündlichen Prüfung: 02.05.2007

© CUVILLIER VERLAG, Göttingen 2007  
Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen  
Telefon: 0551-54724-0  
Telefax: 0551-54724-21  
[www.cuvillier.de](http://www.cuvillier.de)

Alle Rechte vorbehalten. Ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages ist es nicht gestattet, das Buch oder Teile daraus auf fotomechanischem Weg (Fotokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen.

1. Auflage, 2007  
Gedruckt auf säurefreiem Papier

978-3-86727-285-8

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Februar 2004 bis März 2007 unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. h.c. L. F. Tietze am Institut für Organische und Biomolekulare Chemie der Universität Göttingen angefertigt.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Dr. h. c. L. F. Tietze für die interessante Themenstellung, das Bereitstellen eines vorbildlich ausgestatteten Arbeitsplatzes sowie für die Unterstützung und Förderung während des Fortgangs dieser Arbeit.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>I. Allgemeiner Teil .....</b>	<b>8</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>8</b>
<b>2 Theoretische Grundlagen .....</b>	<b>11</b>
2.1 Domino-Reaktionen .....	11
2.2 Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktionen.....	13
2.2.1 Die Diels-Alder-Reaktion .....	13
2.2.1.1 Allgemeines .....	13
2.2.1.2 Mechanismus .....	15
2.2.2 Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktionen.....	21
2.3 Domino-Knoevenagel-Alder-En-Reaktionen .....	25
2.3.1 Theorie der Alder-En-Reaktion .....	25
2.3.2 Domino-Knoevenagel-Alder-En-Reaktionen nach <i>L. F. Tietze</i> .....	28
2.4 Domino-Knoevenagel-Sakurai-Reaktionen .....	29
2.4.1 Die Sakurai-Reaktion .....	29
2.4.2 Domino-Knoevenagel-Sakurai-Reaktionen nach <i>L. F. Tietze</i> .....	30
2.5 Domino-Amidierungs-Michael-Reaktion .....	31
2.5.1 Die <i>Cephalotaxus</i> -Alkaloide .....	31
2.5.2 Synthese des Cephalotaxins .....	33
2.5.3 Trimethylaluminium in der organischen Synthese.....	38
2.5.4 Carboaluminierung .....	39
2.5.5 Synthese $\alpha$ -alkylierter Amine .....	40
2.5.6 Amidsynthese mit Trimethylaluminium .....	40
2.5.7 Mechanismus der Domino-Amidierungs-Michael-Reaktion .....	42
2.6 Organokatalyse .....	43
2.6.1 Die asymmetrische Organokatalyse in der Synthese .....	43
2.6.2 Potential der Organokatalyse von Domino-Reaktionen nach <i>L. F. Tietze</i> .....	64
<b>3 Zielsetzung und Planung der Arbeit .....</b>	<b>69</b>
3.1 Einleitung .....	69
3.2 Die Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion.....	70
3.3 Die Domino-Knoevenagel-Sakurai-Reaktion .....	71
3.4 Die Domino-Knoevenagel-Alder-En-Reaktion .....	71
3.5 Die Domino-Amidierungs-Michael-Reaktion .....	72

<b>4</b>	<b>Durchführung der Arbeit</b> .....	<b>73</b>
4.1	Domino- <i>Knoevenagel</i> -hetero- <i>Diels-Alder</i> -Reaktion .....	73
4.1.1	3-Komponenten-Domino- <i>Knoevenagel</i> -hetero- <i>Diels-Alder</i> -Reaktionen ..	73
4.1.2	2-Komponenten-Domino- <i>Knoevenagel</i> -hetero- <i>Diels-Alder</i> -Reaktionen ..	78
4.1.3	Synthese des <i>Jørgensen</i> -Katalysators 170 .....	79
4.1.4	Intermolekulare Domino- <i>Knoevenagel</i> -hetero- <i>Diels-Alder</i> -Reaktionen unter Verwendung des <i>Jørgensen</i> -Katalysators 170 .....	81
4.1.5	<i>Cinchona</i> -Alkaloide als Organokatalysatoren für die Domino- <i>Knoevenagel</i> -hetero- <i>Diels-Alder</i> -Reaktionen .....	81
4.1.6	Schlussfolgerungen und Diskussion.....	83
4.2	Domino- <i>Knoevenagel-Sakurai</i> -Reaktionen.....	87
4.2.1	Synthese des Aldehyds 223 .....	87
4.2.2	Domino- <i>Knoevenagel-Sakurai</i> -Reaktionen mit L-Prolin .....	88
4.2.3	Domino- <i>Knoevenagel-Sakurai</i> -Reaktionen mit weiteren Organokataly- satoren.....	91
4.2.4	Schlussfolgerungen und Diskussion.....	94
4.3	Domino- <i>Knoevenagel-Alder-En</i> -Reaktionen .....	98
4.3.1	Synthese des Aldehyds 38 .....	98
4.3.2	Domino- <i>Knoevenagel-Alder-En</i> -Reaktionen mit L-Prolin.....	100
4.4	Domino-Amidierungs- <i>Michael</i> -Reaktion .....	102
4.4.1	Synthese des Cyclopentenonesters 79 .....	102
4.4.2	Synthese des <i>Ley</i> -Organokatalysators 202 .....	103
4.4.3	Untersuchungen zur Spirocyclisierung von Amiden über eine organokatalysierte <i>Michael</i> -Reaktion.....	104
4.4.4	Domino-Amidierungs- <i>Michael</i> -Reaktion unter Verwendung des <i>Ley</i> - Organokatalysators .....	106
4.4.5	Konzept für einen Promoter .....	111
4.4.6	Synthese des Promotors 269.....	116
4.4.7	Diskussion neuer Ergebnisse zur Domino-Amidierungs- <i>Michael</i> -Reaktion aus dem Arbeitskreis <i>Tietze</i> .....	118
4.4.8	Durchführung der Domino-Reaktion mit dem Promoter 269 .....	120
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>122</b>
<b>II. Experimenteller Teil</b> .....		<b>132</b>
<b>6</b>	<b>Allgemeine Methoden</b> .....	<b>132</b>
<b>7</b>	<b>Instrumentelle Analytik und verwendete Geräte</b> .....	<b>132</b>
<b>8</b>	<b>Chromatographische Methoden</b> .....	<b>134</b>

<b>9</b>	<b>Synthese von 170 (Jørgensen-Katalysator).....</b>	<b>135</b>
9.1	(2 <i>S</i> )-2-Amino-3-phenyl-propionsäuremethylester-hydrochlorid (217) .....	135
9.2	(2 <i>S</i> )-2-Amino-3-phenyl-propionsäuremethamid (218).....	136
9.3	(2 <i>S</i> )- <i>N</i> -Methyl-3-phenylpropan-1,2-diamin (219) .....	137
9.4	(4 <i>R</i> ,2 <i>R/S</i> )-4-Benzyl-1-methyl-imidazolidin-2-carbonsäure (170).....	138
<b>10</b>	<b>Synthese von 202 (Ley-Katalysator) .....</b>	<b>139</b>
10.1	(2 <i>S</i> )- <i>N</i> -(Benzyloxycarbonyl)-2-carbamoylpyrrolidin (255).....	139
10.2	(2 <i>S</i> )- <i>N</i> -(Benzyloxycarbonyl)-2-cyanopyrrolidin (256).....	140
10.3	(2 <i>S</i> )- <i>N</i> -(Benzyloxycarbonyl)-2-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-yl)-pyrrolidin (257) .....	141
10.4	(2 <i>S</i> )-2-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-yl)-pyrrolidin (202).....	142
<b>11</b>	<b>Synthese von 203 (Berkessel-Katalysator) .....</b>	<b>143</b>
11.1	<i>N</i> -( <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl)- <i>L</i> -prolin (215).....	143
11.2	<i>N</i> -( <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl)- <i>N</i> -4-nitrobenzolsulfonyl- <i>L</i> -prolinamid (266) ...	144
<b>12</b>	<b>Synthese des Promoters 269 .....</b>	<b>145</b>
12.1	( <i>E,E</i> )-1,6-Diphenylhexa-1,5-dien (275) .....	145
12.2	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> )-1,6-Diphenylhexan-1,2,5,6-tetraol (276).....	146
12.3	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> )-1,6-Diphenylhexan-(1,2)-(5,6)- <i>bis</i> -carbonat (277) .....	147
12.4	(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-1,6-Diphenylhexan-2,5-diol (278).....	148
12.5	(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-1,6-Diphenylhexan-2,5- <i>bis</i> -methansulfonat (279) .....	149
12.6	(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )- <i>N</i> -2,5-Tribenzylpyrrolidin (280) .....	151
12.7	(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-2,5-Dibenzylpyrrolidin (281) .....	152
12.8	(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-2,5-Dibenzylpyrrolidin Hydrochlorid (269).....	153
<b>13</b>	<b>Synthese der Ausgangsverbindungen.....</b>	<b>154</b>
13.1	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat (TBSOTf) .....	154
13.2	3-(3-Oxo-cyclopent-1-enyl)propionsäuremethylester (79).....	154
13.3	2-(3-methylbut-2-enyloxy)-benzaldehyd (212) .....	155
13.4	<i>N</i> -Cyclohexyliden-cyclohexylamin (226).....	156
13.5	2-((Trimethylsilyl)methyl)-cyclohexanon (227) .....	157
13.6	( <i>E/Z</i> )-7-(Trimethylsilyl)hept-5-enal (223) .....	158
13.7	5-( <i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy)-pentan-1-ol (252) .....	159
13.8	5-( <i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy)-pentanal (253) .....	159
13.9	7-( <i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy)-2-methyl-hept-2-en (254).....	160
13.10	6-Methyl-hept-5-en-1-ol (255).....	161
13.11	6-Methyl-hept-5-enal (38).....	162
<b>14</b>	<b>Domino-Reaktionen .....</b>	<b>163</b>
14.1	<i>rac-anti</i> -7-Ethoxy-1,3-dimethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1 <i>H</i> -pyrano[2,3- d]pyrimidin-2,4(3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> )-dion (206a).....	164
14.2	<i>rac-cis</i> -6-Ethoxy-4-phenyl-tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-on (208).....	166

---

14.3	<i>rac-cis</i> -1,3,11,11-Tetramethyl-4b,10,10,10a-tetrahydro-6 <i>H</i> -9,12-dioxa-1,3-diaza-benzo[ <i>H</i> ]phenanthrene-2,4-dion (214) .....	167
14.4	( <i>E/Z</i> )-Dimethyl-2-(7-(trimethylsilyl)hept-5-enyliden)-malonat (231).....	168
14.5	<i>rac</i> -1-Benzyl-1-aza-spiro[4.4]nonan-2,7-dion (95) .....	171
14.6	<i>rac</i> -1-(2-Phenylethyl)-1-aza-spiro[4.4]nonan-2,7-dion (262) .....	172
<b>III.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>173</b>
<b>IV.</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>177</b>
<b>V.</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>190</b>
<b>VI.</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>192</b>



# I. Allgemeiner Teil

## 1 Einleitung

*„Die Zeit des unbedenklichen Wirtschaftens mit den Energiequellen und Stofflagern, die uns die Natur zur Verfügung gestellt hat, wird wahrscheinlich schon für unsere Kinder nur noch die Bedeutung einer vergangenen Wirtschaftsepoche haben.“*

Walter Schottky, *Thermodynamik*, 1929.

Was *W. Schottky* vor fast 80 Jahren erkannt hat und zu seiner Zeit wie ein Blick in eine sehr ferne Zukunft gewirkt haben mag, stellt in der heutigen Zeit die Realität dar. Dieses drückt sich nicht nur alleine durch steigende Kosten für Rohstoffe und Energieträger aus, sondern auch im erhöhten Bewusstsein, dass dazu ebenso die Vermeidung von toxischen Abfällen und Emissionen gehören muss. Insbesondere der unbedenkliche Umgang mit den Energiequellen wird in einer aktuell stattfindenden Diskussion in Bezug auf die Energiegewinnung durch fossile Energieträger nicht mehr nur als das Schwinden einer endlichen Ressource wahrgenommen, sondern es gilt inzwischen als gesichert, dass diese Art der Energieerzeugung unter Emission von CO<sub>2</sub> einen direkten negativen Einfluss auf das Klima mit zum Teil gravierenden und langfristigen Folgen für den Menschen mit sich bringt.<sup>1</sup> Für den Organischen Chemiker bedeutet das Schwinden der fossilen Energieträger gleichzeitig das Schwinden der für seine Synthesen essentiell notwendigen Ressourcen. So hat sich die Organische Chemie seit den Tagen *W. Schottkys* grundlegend verändert. Stellte vor 80 Jahren die Charakterisierung eines Naturstoffes und seine eventuelle Synthese die größte Herausforderung dar, kann sich heute ein noch so komplizierter Naturstoff kaum seiner vielstufigen Totalsynthese entziehen. Zur Verdeutlichung dieses Fortschritts in der Totalsynthese kann der Vergleich der Strychninsynthese nach *R. B. Woodward* mit neueren Methoden dienen.<sup>2</sup> Während *R. B. Woodward* im Jahr 1954 in seiner 28-stufigen Totalsynthese eine Gesamtausbeute von  $6 \cdot 10^{-5} \%$  erzielte, konnten in der Folge die Gruppen von *P. Magnus*, *E. Overman*, *M. E. Kühne* und *V. H. Rawahl* die Ausbeute um den Faktor  $10^3$ – $10^4$  steigern. Es wird in der heutigen Zeit zwar eine

erfolgreiche Totalsynthese eines komplizierten Naturstoffes um ihrer selbst hinreichend gewürdigt, hinsichtlich ihrer Bedeutung gelten allerdings andere Maßstäbe. Eine Synthese, ob industriell oder akademisch durchgeführt, wird an ihrer Effizienz, Ökonomie, Ökobilanz und Atomökonomie<sup>3</sup> gemessen. So stellt auch die Bildung von Abfall während eines Synthesevorganges einen erheblichen wirtschaftlichen Faktor dar. Eine ideale Synthese soll das gewünschte Produkt in möglichst wenigen Schritten, guter Gesamtausbeute und unter Verwendung umweltfreundlicher Reagenzien liefern.<sup>4</sup> Konsequenterweise stehen damit die Entwicklung von Ressourcen schonenden und Abfall vermeidenden Syntheseverfahren an erster Stelle der akademischen und industriellen Forschung. Eine derartige Steigerung der Effizienz korreliert direkt mit der Verringerung der benötigten Syntheseschritte. Darin sind innovative Verfahren wie Mehrkomponenten- und Domino-Reaktionen einer konvergenten Syntheseplanung überlegen.<sup>5</sup> Auch die Verwendung von katalytischen Prozessen ist den klassischen Methoden hinsichtlich Kriterien wie Atomökonomie, Toleranz funktioneller Gruppen und der Ökobilanz vorzuziehen. Eine Umstellung der Synthese des nichtsteroidalen Entzündungshemmers Ibuprofen auf katalytische Prozesse brachte einer Reduktion der Abfallmenge von 35 kg/kg Produkt auf unter 5 kg/kg Produkt. Die Steigerung der Effizienz – gleich, mit welcher Methode – bedeutet somit eine effektivere Nutzung vorhandener Rohstoff- und Energieressourcen und bringt mittels der Verringerung der Abfallmenge ohne Frage ökonomische und ökologische Vorteile mit sich.

Ein weiteres wichtiges Forschungsgebiet der Organischen Chemie entspringt ebenfalls direkt der Naturstoffsynthese. Der Bedarf an Methoden zur Synthese von Naturstoffen erklärt sich aus der biologischen Aktivität dieser Substanzen, die seit jeher vom Menschen nutzbringend in der Medizin angewendet werden. Auch heute noch sind ungefähr 40 % der zugelassenen Arzneistoffe unveränderte Naturstoffe bzw. direkt abgeleitete Analoga.<sup>6</sup> Naturstoffe enthalten meist mehrere stereogene Zentren und treten dennoch oft in nur einem Enantiomer auf. Dabei ist in vielen Fällen die biologische Wirkung direkt mit der absoluten Konfiguration an diesen stereogenen Zentren korreliert. Es besteht somit ein großes Forschungsinteresse an der Entwicklung enantioselektiver Synthesemethoden. Auf diesem Gebiet werden mit herausragendem Erfolg übergangsmetallhaltige, chirale Komplexe verwendet. Nachteilig sind dabei allerdings ihr Preis, teilweise ihre Toxizität und ihre Emp-

findlichkeit gegenüber Feuchtigkeit und Luft. Seit einiger Zeit sind auf dem Gebiet der asymmetrischen Synthese bahnbrechende Erfolge mit dem Einsatz metallfreier Verbindungen gelungen. In dieser sogenannten Organokatalyse werden kleine, chirale Moleküle als Katalysatoren eingesetzt, die sich zu einem guten Teil biomimetischer Mechanismen bedienen und darüber hinaus leicht zu manipulieren und wesentlich stabiler als metallorganische Komplexe sind. Dieses sind sowohl in ökologischer als auch in ökonomischer Hinsicht gravierende Vorteile. Eine ideale Synthese beinhaltet somit Domino- oder Mehrkomponentenprozesse, bedient sich zudem asymmetrischer, katalytischer Methoden und genügt dabei ökologischen und ökonomischen Kriterien wie Ressourcenschonung und Umweltverträglichkeit.

Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag auf dem Gebiet der effizienten asymmetrischen Katalyse von Domino-Reaktionen leisten. Es wurden verschiedene im Arbeitskreis *L. F. Tietze* entwickelte hocheffiziente Domino-Reaktionen auf ihre Kompatibilität mit modernen chiralen Organokatalysatoren untersucht, um so einen Zugang zu einer effizienten, Umwelt- und Ressourcen schonenden enantioselektiven Methode für die asymmetrische Organische Synthesechemie zu erhalten.

## 2 Theoretische Grundlagen

### 2.1 Domino-Reaktionen

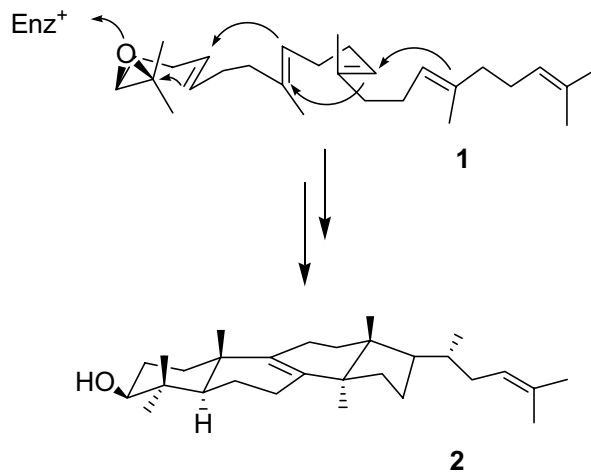
Domino-Reaktionen werden nach *L. F. Tietze* definiert als „Prozesse unter identischen Bedingungen von zwei oder mehr nacheinander ablaufenden Transformationen, in denen unter Bindungsknüpfung oder Fragmentierung die jeweils nachfolgende Reaktion an den im vorhergehenden Schritt gebildeten Funktionalitäten erfolgt“.<sup>7</sup> Die Qualität und Bedeutung einer Domino-Reaktion steht in direkter Korrelation mit der Anzahl der gebildeten Bindungen und dem Erhöhen der Komplexität der erhaltenen Verbindung im Vergleich zu den eingesetzten Substraten. Solche Domino-Prozesse können als Ein-, Zwei- und Mehrkomponenten-Reaktionen durchgeführt werden. Daher können die meisten der bekannten Multikomponenten-Prozesse,<sup>8</sup> jedoch nicht alle, als eine Untergruppe der Domino-Reaktionen definiert werden. Als weitere Beispiele von Multikomponenten-Reaktionen wären an dieser Stelle Tandem- (parallel ablaufende Reaktionen) und Eintopf-Reaktionen (sequentielle Zugabe von Reagentien) zu erwähnen. Domino-Reaktionen werden entsprechend der Mechanismen der Einzelschritte klassifiziert und können kationische, anionische, radikalische, pericyclische, photochemische, Übergangsmetallinduzierte, enzymatische und Redox-Transformationen umfassen. Die einzelnen Reaktionsschritte werden nach *L. F. Tietze* diesen Reaktionskategorien zugeordnet und die Dominoprozesse durch deren Reihenfolge beschrieben (Tab. 1).<sup>9</sup>

1. Transformation	2. Transformation
kationisch	kationisch, anionisch, radikalisch oder pericyclisch
anionisch	anionisch, kationisch, radikalisch oder pericyclisch
radikalisch	radikalisch, kationisch, anionisch oder pericyclisch
pericyclisch	pericyclisch, kationisch, anionisch oder radikalisch
photochemisch	anionisch oder radikalisch
carbenoid	
Übergangsmetallinduziert	
oxidiert/reduziert	
enzymatisch	

**Tabelle 1:** Klassifizierung von Domino-Prozessen nach *L. F. Tietze*.

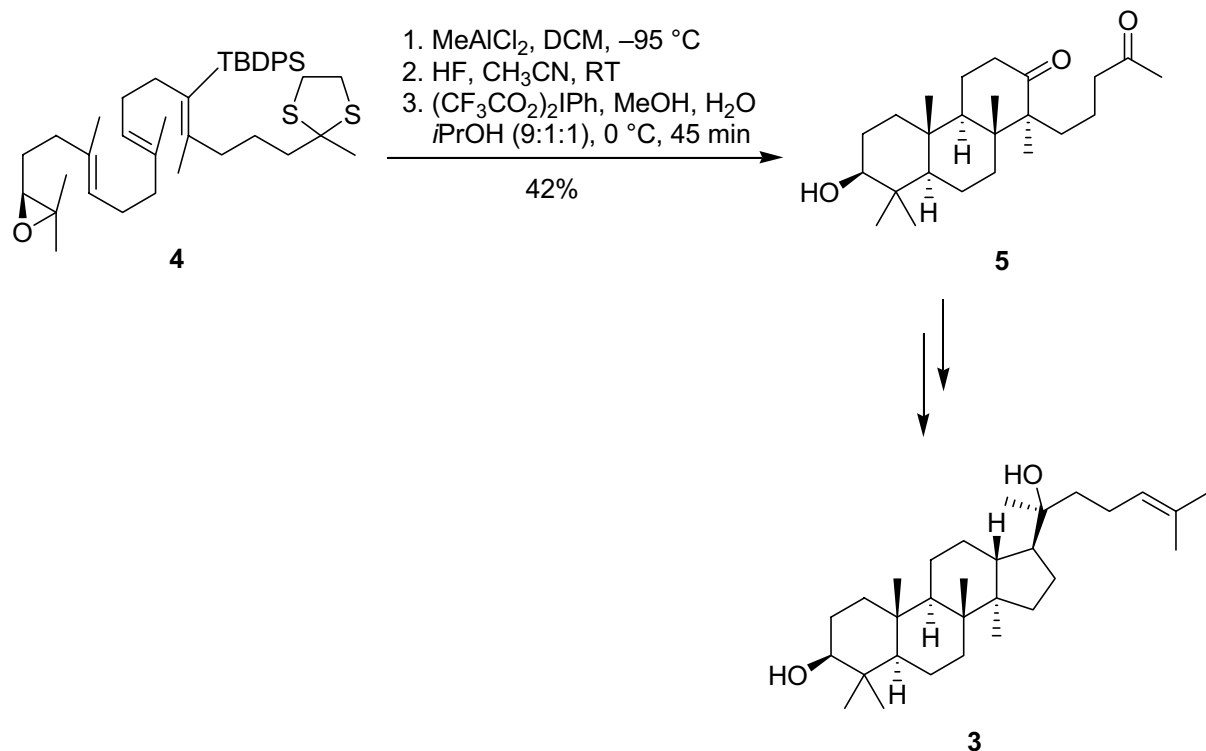
Bei der überwiegenden Zahl der Domino-Reaktionen sind die ersten beiden Transformationen vom gleichen Typ, darüber hinaus verlaufen ebenso bei der überwiegenden Zahl der Prozesse ab dem zweiten Schritt die Reaktionen intramolekular.

In der natürlichen Biosynthese spielen Domino-Reaktionen eine wichtige Rolle, wie z. B. bei der von Alkaloiden, Steroiden und Terpenen. Als Beispiel dafür soll die Cyclisierung des Squalenoxids **1** zum Lanosterin **2**, einem Steroidvorläufer, dienen (Abb. 1).<sup>10</sup>



**Abb. 1:** Biosynthese von Lanosterin **2**.

Elegante und hocheffiziente Synthesen dieser Art werden in der Natur durch Multienzymkomplexe in den Zellen katalysiert. Eine direkte Nachahmung durch den Chemiker ist also erschwert bzw. sogar unmöglich. Das grundlegende Prinzip der Domino-Reaktion erfährt allerdings in vielen biomimetischen Synthesen eine erfolgreiche Anwendung. So konnte von *E. J. Corey* in einer solchen Synthese das Steroid Dammarendiol II **3** dargestellt werden (Abb. 2).<sup>11</sup> In der Schlüsselreaktion wird das Epoxytrien **4** durch eine *Lewis*-Säure initiierte Domino-Cyclotrimerisierung aufgebaut. In der Folge dieser hochselektiven Reaktion wurde das Steroid **3** in nur sechs weiteren Schritten erhalten (Abb. 2).



**Abb. 2:** Biomimetische Synthese von Dammarendiol II **3**.

Im Folgenden sollen die für die vorliegende Arbeit relevanten Domino-Reaktionen vorgestellt werden. Dieses sind im Einzelnen die Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-, die Domino-Knoevenagel-Alder-En-, die Domino-Knoevenagel-Sakurai- sowie die Domino-Amidierungs-Michael-Reaktionen.

## 2.2 Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktionen

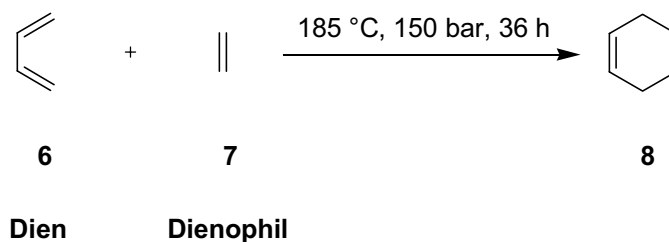
### 2.2.1 Die Diels-Alder-Reaktion

#### 2.2.1.1 Allgemeines

Die Entdeckung der *Diels-Alder*-Reaktion durch *O. Diels* und *K. Alder* im Jahre 1928 ist von herausragender Bedeutung für die Organische Synthesechemie.<sup>12</sup> In dieser Cycloaddition, in der meist konzertiert und in vielen Fällen regioselektiv zwei Bindungen geknüpft und bis zu vier stereogene Zentren aufgebaut werden, können effizient und zu 100 % atomökonomisch inter- und intramolekular sechsgliedrige Carbo- und Heterocyclen aufgebaut werden. Darüber hinaus zeichnet die *Diels-Alder*-Reaktion sich durch ein großes Variationspektrum an Substraten und der Reaktions-

führung aus. Dieses und eine stetige Weiterentwicklung führten dazu, dass die *Diels-Alder*-Reaktion auch heute noch zu den wichtigsten Werkzeugen der präparativen Organischen Chemie gehört und aus zahlreichen Synthesen von komplexen Naturstoffen nicht mehr wegzudenken ist.<sup>13</sup>

Das einfachste Beispiel für diese [4+2]-Cycloaddition stellt die allerdings nur bei erhöhtem Druck und Temperatur ablaufende Reaktion von 1,3-Butadien (**6**) (dem Dien) und Ethen (**7**) (dem Dienophil) zu Cyclohexen (**8**) dar (Abb. 3).



**Abb. 3:** Einfachstes Beispiel einer *Diels-Alder*-Reaktion.

Die Triebkraft der Reaktion liegt im Energiegewinn, der bei der Bildung von zwei  $\sigma$ -Bindungen und gleichzeitigem Brechen zweier  $\pi$ -Bindungen auftritt. Durch diesen beträchtlichen Energiegewinn ist mit der *Diels-Alder*-Reaktion auch ein synthetischer Zugang zu Cycloaddukten mit hoher Ringspannung und zu komplizierten Brückenkopf-Olefinen möglich.<sup>14</sup> Ablauf und Richtung der *Diels-Alder*-Reaktion lassen sich anhand einiger einfacher, schon kurz nach ihrer Entdeckung empirisch gefundener Gesetzmäßigkeiten vorhersagen.<sup>15</sup> Dieses sind im Einzelnen:

1. Das **cis-Prinzip**: Die relative Konfiguration von Dien und Dienophil bleibt während der Reaktion erhalten und ist somit im Cycloaddukt wiederzufinden.
2. Die **Alder-Regel**: Stark unterschiedliche elektronische Eigenschaften von Dien und Dienophil beschleunigen die Reaktion.
3. Die **endo-Regel**: Bei Additionen an cyclische Diene entsteht häufig bevorzugt das thermodynamisch instabilere *endo*-Produkt.
4. Die **ortho-Regel**: Unsymmetrisch substituierte Edukte bilden regioselektiv das *ortho*-Produkt.

5. **Lewis-Säure-Katalyse:** Eine Verwendung von *Lewis*-Säuren kann die Reaktionsgeschwindigkeit steigern und gleichzeitig eine höhere Regio- und Stereoselektivität bei der Bildung des Cycloadduktes bewirken.

### 2.2.1.2 Mechanismus

Während die im vorigen Abschnitt erwähnten Gesetzmäßigkeiten noch größtenteils rein empirischer Natur waren, konnte erst mit dem von *R. B. Woodward* und *R. Hoffmann* formulierten Prinzip der Erhaltung der Symmetrie der aus Linear-kombination der Atomorbitale eines Moleküls gebildeten Molekülorbitalen (MOs) viele wesentliche Aspekte der *Diels-Alder*-Reaktion theoretisch beschrieben werden.<sup>16</sup> Es handelt sich demnach bei der *Diels-Alder*-Reaktion um eine konzertierte, thermisch erlaubte, orbitalkontrollierte [4+2]-Cycloaddition mit einer all-suprafacialen Anordnung der reagierenden  $\pi$ -Systeme während des gesamten Reaktionsverlaufs. Dieses ist konform mit der rein empirisch gefundenen *cis*-Regel. Nach dem Grenzorbitalmodell, das auf den von *K. Fukui*<sup>17</sup> und *K. N. Houk*<sup>18</sup> beschriebenen Begriffs des Orbitalkoeffizienten zurückgeht, ist die Reaktivität der beteiligten Systeme im wesentlichen von den Wechselwirkungen des höchsten besetzten Molekülorbitals (Highest Occupied Molecular Orbital, HOMO) und des niedrigsten unbesetzten Molekülorbitals (Lowest Unoccupied Molecular Orbital, LUMO) abhängig. Die bei Cycloadditionen auftretenden Übergangszustände werden überwiegend durch bindende HOMO-LUMO-Wechselwirkungen stabilisiert. Je geringer dabei die Energiedifferenz zwischen diesen Grenzorbitalen ist, desto größer ist der Energiegewinn  $\Delta E$  und somit die damit verbundene Stabilisierung des Übergangszustandes. Diese den Übergangszustand stabilisierende Energie  $\Delta E$  kann durch die von *K. Klopmann* und *L. Salem* aufgestellte Gleichung **1** berechnet werden:

$$\Delta E = \underbrace{-\sum_{ab} (q_a + q_b) \beta_{ab} S_{ab}}_{\text{1. Term}} + \underbrace{\sum_{k < l} \frac{Q_k Q_l}{\epsilon R_{kl}}}_{\text{2. Term}} + \underbrace{\left( \sum_r^{\text{bes. unbes.}} \sum_s^{\text{bes. unbes.}} - \sum_s \sum_r \right)^2 \frac{\left( \sum_{ab} c_{ra} c_{sb} \beta_{ab} \right)^2}{E_r - E_s}}_{\text{3. Term}}$$

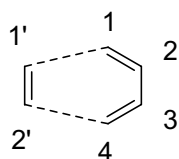
**Gleichung 1:** *Klopmann-Salem*-Gleichung.



- $q_a$  und  $q_b$  : die Elektronenpopulationen in den Atomorbitalen a und b.  
 $\beta_{ab}$  und  $S_{ab}$  : die Resonanz- bzw. Überlappungsintegrale der Atomorbitale a und b.  
 $Q_k$  und  $Q_l$  : die Gesamtladung an den Atomen a und b.  
 $\varepsilon$  : die lokale Dielektrizitätskonstante.  
 $R_{kl}$  : der Abstand zwischen den Atomen a und b.  
 $c_{ra}$  : der Koeffizienten des Atomorbitals a im Molekülorbital r.  
 $c_{sb}$  : der Koeffizienten des Atomorbitals b im Molekülorbital s.  
 $E_r, E_s$  : die Energien der Molekülorbitale r und s.

Die drei Terme der Gleichung repräsentieren dabei die unterschiedlichen Arten von Wechselwirkungen der sich annähernden Reaktanden. Im ersten Term, der *closed-shell*-Abstossung, werden die antibindenden Wechselwirkungen der besetzten Molekülorbitale berücksichtigt. Dieser Term beinhaltet auch den größten Anteil der Aktivierungsenergie, da es bei der Annäherung zweier sich durch ihre Elektronenhüllen gegenseitig abstossenden Reaktionspartnern zu einem Anstieg der Energie kommt. Der zweite Term beschreibt die *Coulomb*-Wechselwirkungen der Moleküle, die allerdings nur bei ionischen oder stark polaren Molekülen relevant sind. Mit dem dritten Term der Gleichung werden die Wechselwirkungen aller besetzten mit allen unbesetzten Molekülorbitalen gleicher Symmetrie beschrieben.

Die Gleichung kann aufgrund mehrerer Überlegungen noch vereinfacht werden. Zunächst kann davon ausgegangen werden, dass bei ähnlichen Reaktionspfaden die *closed-shell*-Abstossung gleich ist. Solange nicht zudem polare oder ionische Moleküle betrachtet werden, können der erste und der zweite Term der Gleichung vernachlässigt werden. Beschränkt man sich auf die Betrachtung der energetisch am dichtesten beieinander liegenden Molekülorbitale (HOMO und LUMO), erhält man die vereinfachte Gleichung **2** für die Wechselwirkungen der endständigen Atome des Diens mit denen des Dienophils (Abb. **4**).



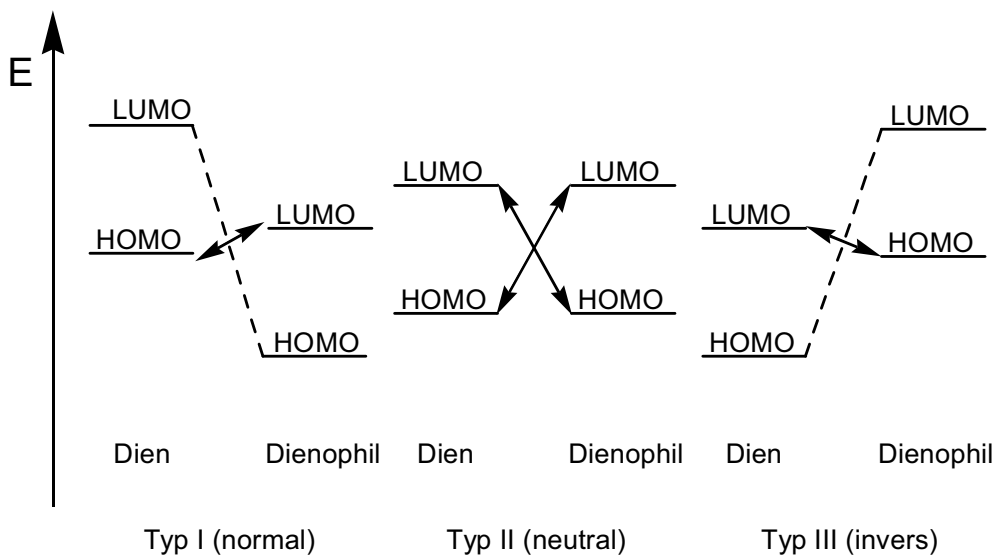
**Abbildung 4:** Wechselwirkende Atome in der *Diels-Alder*-Reaktion.

$$\Delta E = \frac{\left( c_{1\text{HOMO}} c_{1' \text{LUMO}} \beta_{11'} + c_{4\text{HOMO}} c_{2' \text{LUMO}} \beta_{42'} \right)^2}{E_{\text{HOMO(Dien)}} - E_{\text{LUMO(Dienophil)}}} + \frac{\left( c_{1\text{LUMO}} c_{1' \text{HOMO}} \beta_{11'} + c_{4\text{LUMO}} c_{2' \text{HOMO}} \beta_{42'} \right)^2}{E_{\text{HOMO(Dienophil)}} - E_{\text{LUMO(Dien)}}$$

**Gleichung 2:** Vereinfachte *Klopman-Salem*-Gleichung.

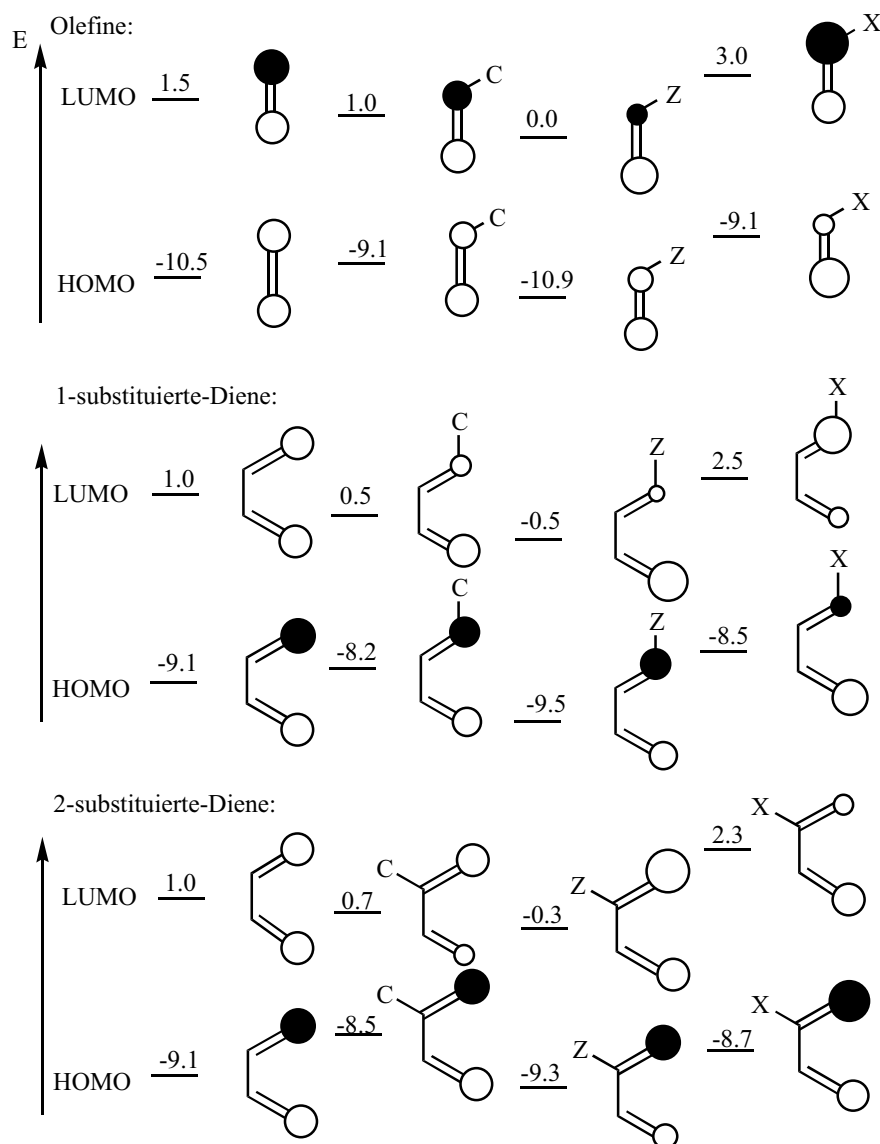
Die Orbitalenergien lassen sich experimentell bzw. quantenmechanisch bestimmen. Die HOMO-Energie entspricht dem negativen Wert des ersten Ionisierungspotentials und ist durch Photoelektronenspektroskopie zugänglich,<sup>19</sup> während die LUMO-Energie sich aus polarographisch bestimmbaren Redoxpotentialen ergibt.<sup>20</sup>

Zum Erreichen einer Reaktivitätssteigerung muss die HOMO-Energie durch elektronenliefernde Substituenten angehoben und die LUMO-Energie durch elektronenziehende Substituenten abgesenkt werden. Je nach energetischer Lage der HOMOs und LUMOs des Diens und des Dienophils kann man die *Diels-Alder*-Reaktion in drei verschiedene Klassen unterteilen (Abb. 5):<sup>21</sup> Typ I ist die *Diels-Alder*-Reaktion mit normalen Elektronenbedarf. Bei diesem Typ dominiert die Wechselwirkung zwischen dem HOMO des Diens und dem LUMO des Dienophils den energetischen Ablauf der Reaktion, wobei Elektronendonatoren im Dien und Elektronenakzeptoren im Dienophil die Reaktivität erhöhen. Die *Diels-Alder*-Reaktion mit neutralem Elektronenbedarf (Typ II) zeichnet sich durch ähnliche oder gleiche Orbitalenergien beider Reaktanden aus. Beide HOMO-LUMO-Wechselwirkungen müssen berücksichtigt werden, so dass sich die Einführung von Substituenten jeglicher Art reaktivitätssteigernd auswirkt. Bei der *Diels-Alder*-Reaktion mit inversen Elektronenbedarf (Typ III) dagegen dominiert die Wechselwirkung zwischen dem LUMO des Diens mit dem HOMO des Dienophils. Hier führen Elektronenakzeptoren im Dien und Elektronendonatoren im Dienophil zu einer Reaktionsbeschleunigung.



**Abb. 5:** Typisierung der *Diels-Alder*-Reaktion durch das FMO-Modell.

*K. N. Houk* bestimmte die Einflüsse der Substituenten auf die HOMO- und LUMO-Energien sowie auf die Größe der Orbitalkoeffizienten der reaktiven Zentren.<sup>22</sup> Die unterschiedliche Beeinflussung der HOMO/LUMO-Energien und der Orbitalkoeffizientengröße beim Dien und Dienophil in Abhängigkeit des Substituententyps ist in **Abb. 6** dargestellt.

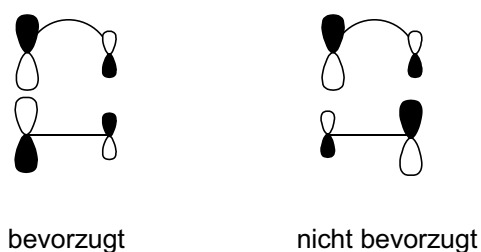


**Abb. 6:** Einfluss unterschiedlicher Substituenten auf die Orbitalkoeffizienten nach *K. N. Houk*.

Es wird dabei nach drei verschiedenen Typen von Substituenten unterschieden. Diese Substituenten und ihr Einfluß auf die HOMO- oder LUMO-Energie werden wie folgt charakterisiert:

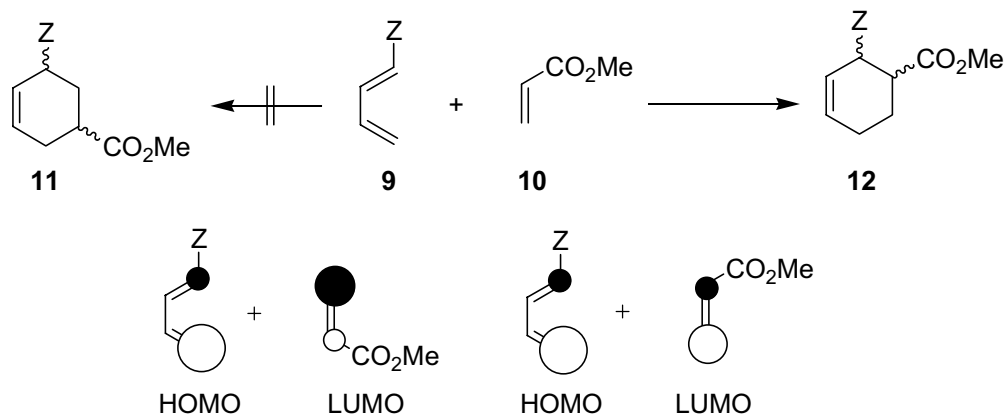
1. C-Substituenten: Zur Konjugation befähigte Systeme wie Phenyl- oder Vinylgruppen. Sie senken die LUMO- und heben die HOMO-Energie an.
2. Z-Substituenten: Elektronenakzeptoren, z.B. Carbonyl-, Nitro-, oder Cyanogruppen, senken sowohl die HOMO- als auch die LUMO-Energie.
3. X-Substituenten: Elektronendonatoren, wie Amino-, Alkyl- oder Alkoxygruppen, heben die HOMO- und LUMO-Energie an.

Die Orbitalkoeffizienten weisen dabei einen großen Anteil an der Regioselektivität und Reaktivität einer *Diels-Alder*-Reaktion auf. Besonders begünstigt sind Überlappungen von Atomorbitalen mit ähnlichen Orbitalkoeffizienten (Abb. 7).



**Abb. 7:** Mögliche Überlappungen von Grenzorbitalen.

Die daraus folgende Regioselektivität der *Diels-Alder*-Reaktion sei am Beispiel der Reaktion des einen *Z*-Substituenten tragenden Diens **9** mit Acrylsäuremethylester (**10**) verdeutlicht, in der nicht das *meta*-Produkt **11**, sondern das *ortho*-Produkt **12** erhalten wird (Abb. 8).<sup>23</sup>



**Abb. 8:** Steuerung der Regioselektivität.

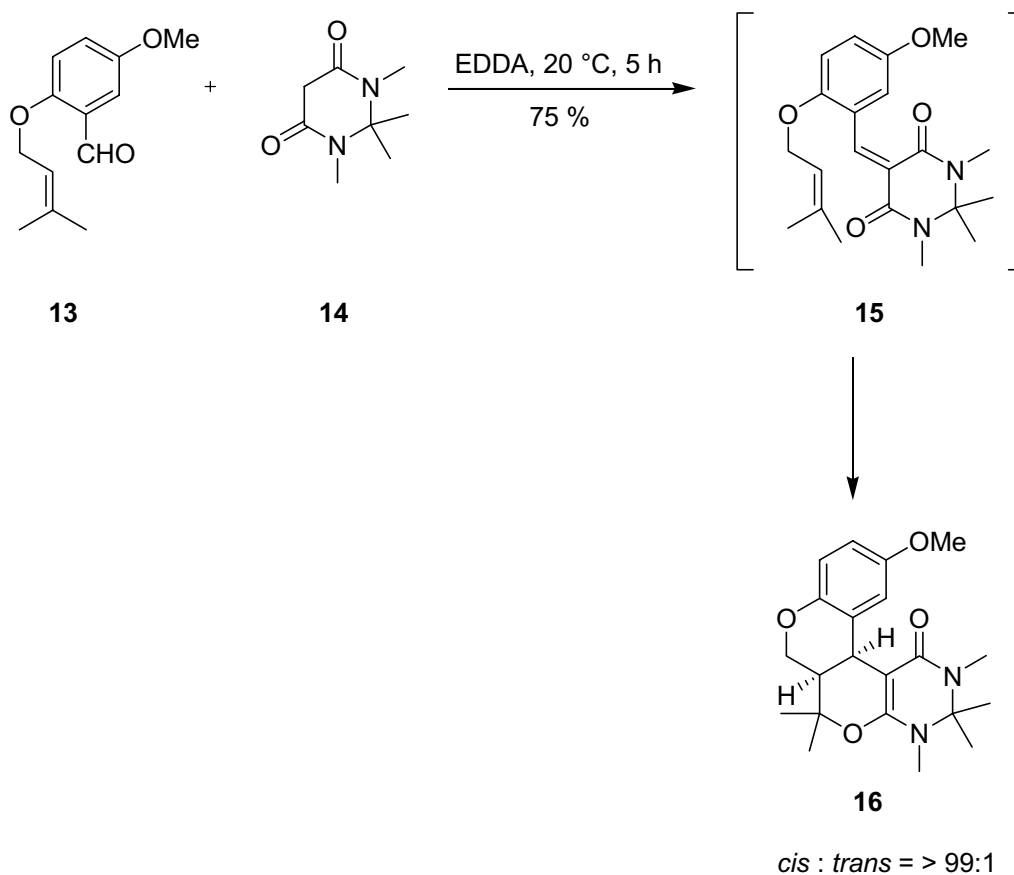
Im Gegensatz zu der von der durch die FMO-Theorie gut beschriebenen Regioselektivität werden plausible Erklärungen für die häufig gefundene *endo*-Selektivität immer noch zum Teil kontrovers diskutiert. So wurde lange Zeit der sogenannte „secondary overlap“-Effekt, d. h. stabilisierende nichtbindende Orbitalwechselwirkungen, für das Auftreten der *endo*-Selektivität verantwortlich gemacht. Neuere Berechnungen zeigen allerdings, dass die mögliche Stabilisierung durch eben diesen Effekt nur maximal 0.3 % der dafür nötigen Aktivierungsenergie beträgt und

daher die beobachtete *endo*-Selektivität nicht hervorzurufen vermag.<sup>24</sup> Die Gründe für die *endo*-Selektivität sind somit eher sterischer Natur bzw. auf Lösungsmittelleffekte oder auf eventuell auftretende Wasserstoffbrückenbindungen zurückzuführen.<sup>25</sup>

### 2.2.2 Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktionen

Die Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion ist eine Kombination aus mechanistisch verschiedenen Reaktionen und hat sich in den letzten Jahren zu einem vielseitigen und effizienten Werkzeug der Synthese komplexer Naturstoffe entwickelt.<sup>26</sup> Darüber hinaus gestattet sie die Darstellung von Molekülen hoher Diversität. Sie besteht aus einer Knoevenagel-Reaktion<sup>27</sup> eines Aldehydes mit einer 1,3-Dicarbonylkomponente in Gegenwart einer schwachen Base wie Ethylen-diammoniumdiacetat (EDDA) oder Piperidiniumacetat und einer sich anschließenden hetero-Diels-Alder-Reaktion mit einem Enoether, einem Enamin oder einem alkyl-substituierten Alken. Dabei stellt diese hetero-Diels-Alder-Reaktion des bei der Knoevenagel-Reaktion gebildeten 1-Oxa-1,3-butadiens nach der oben beschriebenen Klassifizierung eine hetero-Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf dar, in der die Überlappung des LUMO des Diens mit dem HOMO des Dienophils ausschlaggebend ist.<sup>28</sup> Die Vielfältigkeit der herstellbaren Verbindungen resultiert in erster Linie aus der großen Bandbreite an einsetzbaren Substraten. So gibt es praktisch keine Beschränkungen für die Verwendung von Aldehyden; aromatische, heteroaromatische, gesättigte und ungesättigte Aldehyde können Anwendung in der Domino-Reaktion finden. Auch in Bezug auf die 1,3-Dicarbonylverbindung gibt es kaum Einschränkungen, es können cyclische Substrate wie Barbitursäure-Derivate, Meldrumsäure und Dimedon, Coumarine genau wie alle möglichen Cycloalkan-1,3-dione und  $\beta$ -Ketoester mit ihren Phosphor-, Schwefel- oder Stickstoffanaloga eingesetzt werden. Ein anderer Faktor, der für die breite Anwendbarkeit der Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion verantwortlich ist, stellt die Durchführbarkeit der Domino-Reaktion als Zwei-, Drei-, oder sogar Vier-Komponenten-Reaktion dar.<sup>29</sup> Gute Stereoselektivitäten sind immer dann zu erwarten, wenn eine intramolekulare hetero-Diels-Alder-Reaktion abläuft. So wird z. B. bei der Reaktion des aromatischen Aldehydes **13** mit der 1,3-Dicarbonylkomponente **14** unter Verwendung katalytischer

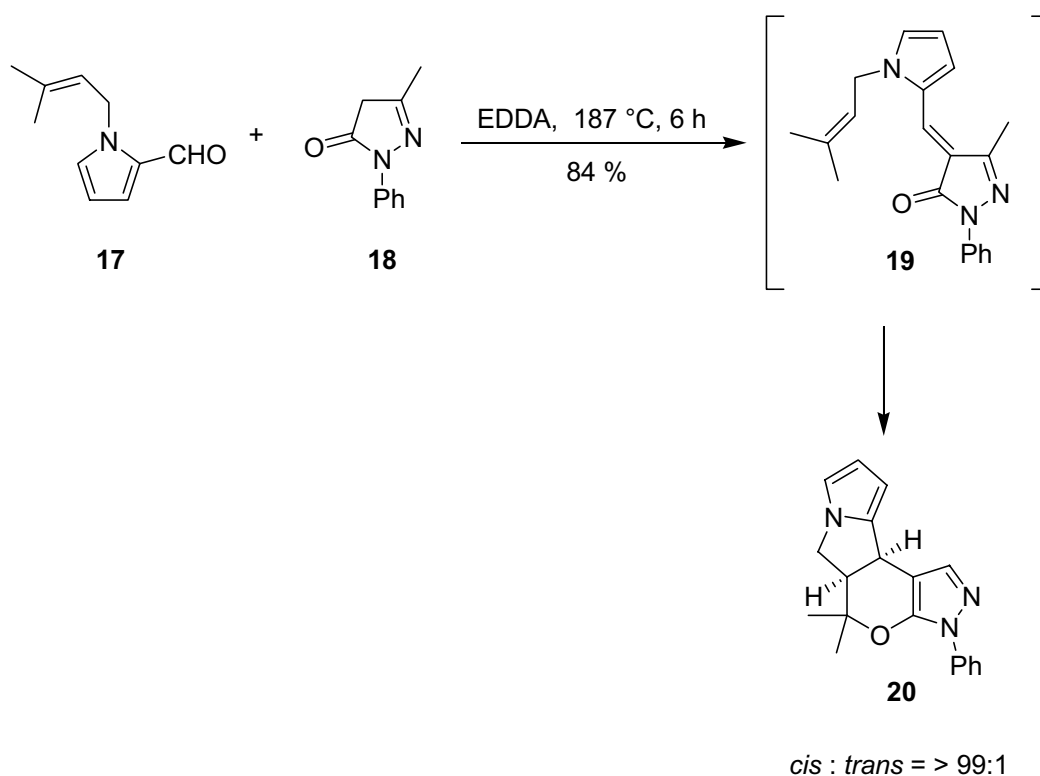
Mengen EDDA das *Knoevenagel*-Produkt **15** gebildet, das dann in einer intramolekularen hetero-*Diels-Alder*-Reaktion zum Tetracyclus **16** in ausgezeichneter Diastereoselektivität cyclisiert (Abb. 9).<sup>30</sup>



**Abb. 9:** Intramolekulare Domino-*Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder*-Reaktion.

Die gefundene hervorragende Selektivität wird dabei auf die trisubstituierte Doppelbindung der Oxabutadien-Funktion in **15** zurückgeführt, die durch einen 1,3-Allylstrain ( $sp^2$ -geminaler Effekt) die konformative Flexibilität des Moleküls behindert und so für einen stabilisierten Übergangszustand sorgt.<sup>31</sup>

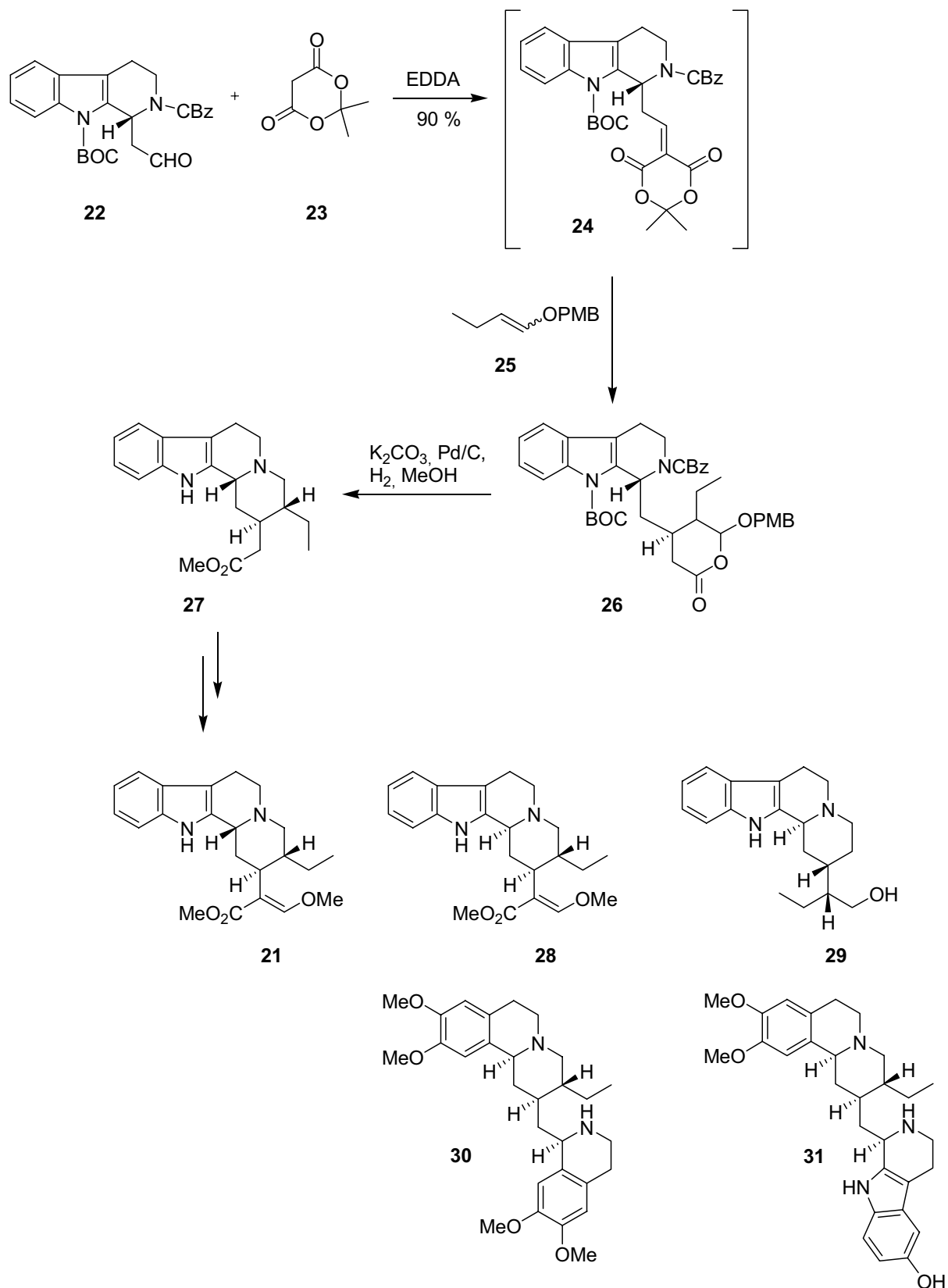
Ein weiteres Beispiel für die intramolekulare Domino-*Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder*-Reaktion ist die Umsetzung des Pyrrols **17** mit dem Diazol **18**. Über das *Knoevenagel*-Produkt **19** können Heterocyclen wie das Pyran **20** in ebenfalls ausgezeichneter Diastereoselektivität gewonnen werden (Abb. 10).<sup>32</sup>



**Abb. 10:** Intramolekulare Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion.

Eine neuere Anwendung der Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion ist die von *L. F. Tietze* veröffentlichte enantioselektive Totalsynthese des Anti-Influenza-A-aktiven<sup>33</sup> Indolalkaloids Hirsutin<sup>34</sup> **21**.<sup>35</sup> Wie in Abb. 11 dargestellt ist, wurde der enantiomerenreine Aldehyd **22** mit Meldrumssäure **23** zum Knoevenagel-Intermediat **24** umgesetzt, welches dann *in situ* mit dem Enolether **25** unter einer asymmetrischen Induktion von >25:1 zum Cycloaddukt **26** weiterreagierte. Dieses Cycloaddukt wurde in einer Eintopfreaktion mit Methanol und Kaliumcarbonat und anschließend mit katalytischen Mengen Palladium unter einer Wasserstoffatmosphäre zum Tetracyclus **27** umgesetzt, von dem aus in wenigen Syntheseschritten das Hirsutin **21** aufgebaut werden konnte. Mit dieser Methode konnten neben dem Hirsutin **21** auch noch weitere Alkaloide wie Dihydrocorynanthein **28**, Dihydroanthirin **29**, Emetin **30** und Tubulosin **31** synthetisiert werden (Abb. 11).<sup>36</sup> Darüber hinaus wurden auf Basis dieser Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion noch zwei neue Konzepte für die kombinatorische Chemie<sup>37</sup> entwickelt.<sup>38,39</sup>

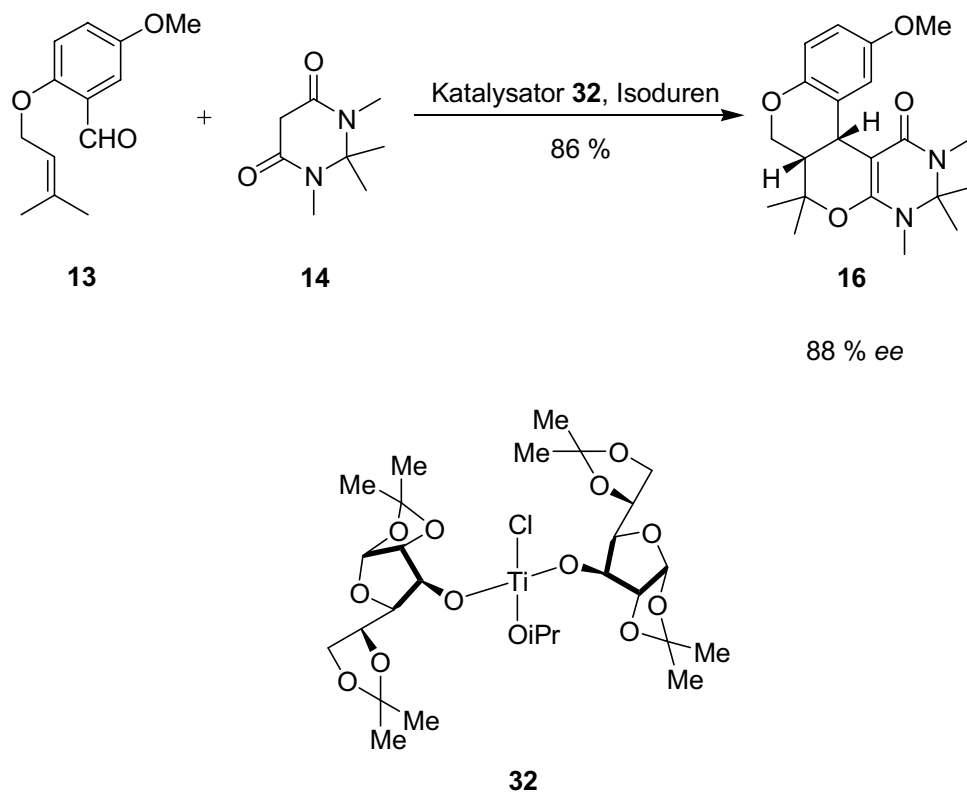




**Abb. 11:** Totalsynthese von Hirsutin und weiteren Alkaloiden nach *L. F. Tietze*.

Ausserdem konnte gezeigt werden, dass Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktionen von **13** und **14** durch die Verwendung des Titankomplexes **32** mit von

Glucose abgeleiteten Liganden enantioselektiv durchgeführt werden können (Abb. 12).<sup>40</sup>

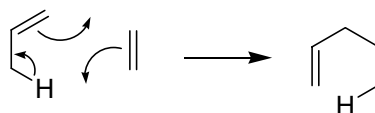


**Abb. 12:** Enantioselektive Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion.

## 2.3 Domino-Knoevenagel-Alder-En-Reaktionen

### 2.3.1 Theorie der Alder-En-Reaktion

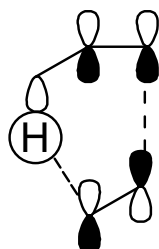
Die Alder-En-Reaktion wurde von *K. Alder* beschrieben und in den 60er Jahren des letzten Jahrhunderts auch erstmalig theoretisch untersucht.<sup>41</sup> Es handelt sich um eine thermisch erlaubte Cycloaddition eines Ens mit einem Enophil (Abb. 13).



**Abb. 13:** Formelles Reaktionsschema der Alder-En-Reaktion.

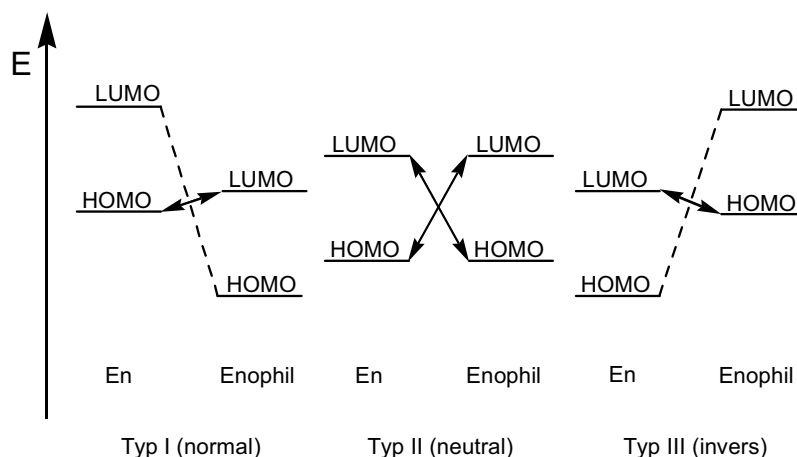
Die Alder-En-Reaktion wurde noch bis in die 60er Jahre in der Literatur als „no mechanism reaction“ geführt<sup>42</sup> und wurde erst durch die systematischen Untersuchungen zur verwandten Diels-Alder-Reaktion als ebenfalls pericyclische Reaktion

klassifiziert. Die FMO-Theorie lässt sich somit auch auf die *Alder-En-Reaktion* anwenden, welche durch die HOMO-LUMO-Wechselwirkungen und Überlappungen der Orbitale gleicher Symmetrie von En und Enophil zustande kommt (Abb. 14).



**Abb. 14:** Überlappung von Grenzorbitalen.

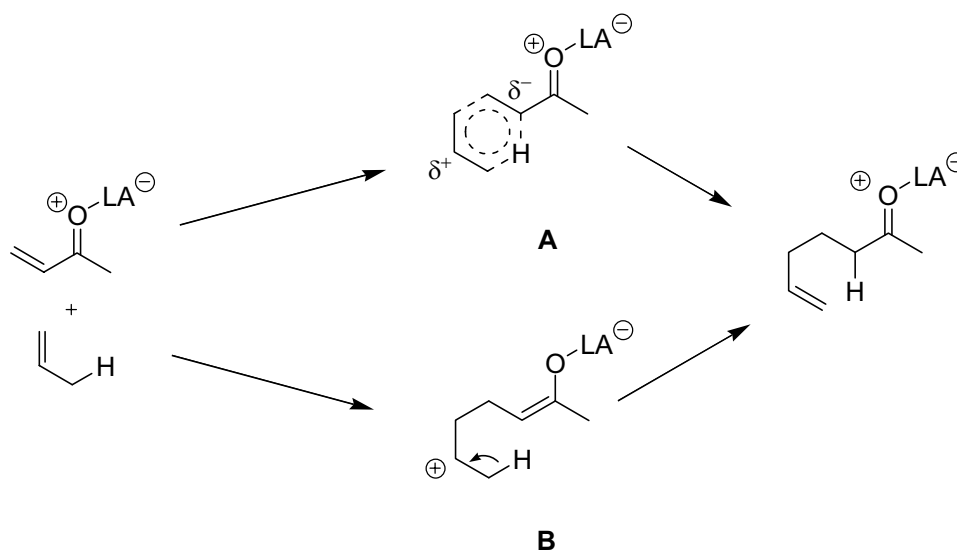
Eine Klassifizierung in normale (Typ I), neutrale (Typ II) und inverse *Alder-En-Reaktion* (Typ III) ergibt sich aus der jeweiligen HOMO-LUMO-Wechselwirkung in Analogie zur *Diels-Alder-Reaktion* (Abb. 15).



**Abb. 15:** Typisierung der *Alder-En-Reaktion* durch das FMO-Modell.

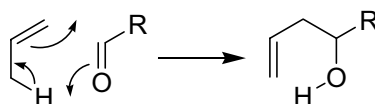
Experimentell wurde bislang nur die normale *Alder-En-Reaktion* gefunden, die sich durch geringe En-HOMO-Enophil-LUMO-Differenzen auszeichnet. Ihre Reaktionsgeschwindigkeit wird durch alle Substituenten beschleunigt (Typen C, Z und X), da stets die HOMO-LUMO-Energiedifferenz herabgesetzt wird. Da *Alder-En-Reaktionen* im allgemeinen energetisch anspruchsvoller als *Diels-Alder-Reaktionen* sind (Aktivierungsenergien im Bereich von 105–150 kJ/mol), laufen sie erst bei höheren Temperaturen ab. Der synthetische Nutzen ist somit auf besonders reaktive Systeme beschränkt. Eine Aktivierung des Systems kann über eine Komplexierung von *Lewis-*

Säuren mit *Lewis*-basischen Gruppierungen des Enophils (Absenkung des LUMO) erreicht werden. Die *Lewis*-Säure-Katalyse kann dabei nach zwei verschiedenen Mechanismen ablaufen. Der erste Mechanismus (**A** in Abb. 16) verläuft schrittweise über eine zwitterionische Zwischenstufe.<sup>43</sup> Der zweite Mechanismus dagegen ist konzertiert mit einem polaren Übergangszustand (**B** in Abb. 16).<sup>44</sup>



**Abb. 16:** Mögliche Mechanismen der *Lewis*-Säure-Katalyse.

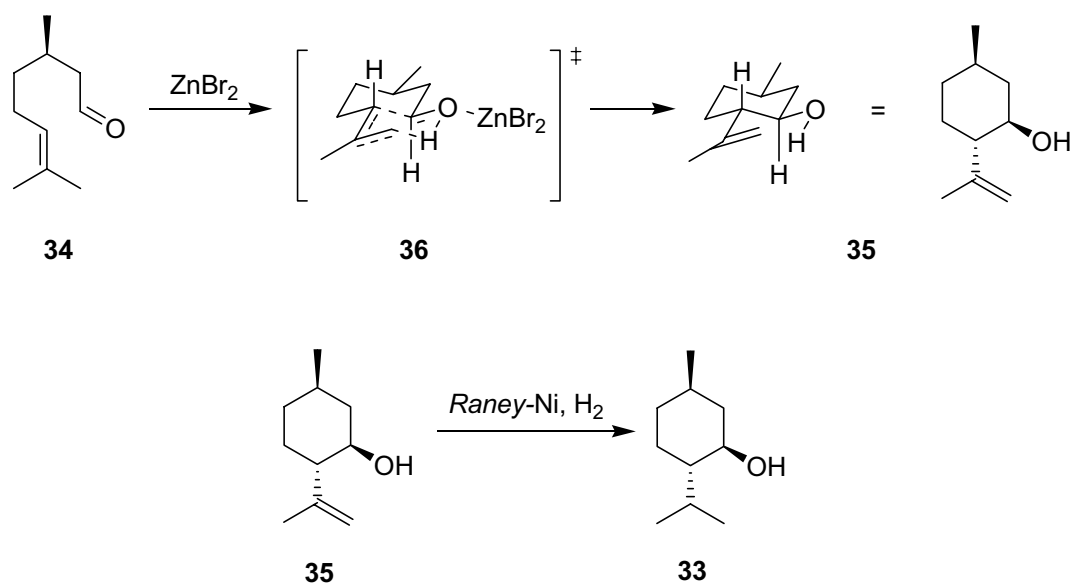
Während die *Alder*-En-Reaktionen üblicherweise einem konzertierten Mechanismus einer pericyclischen Reaktion folgen, verlaufen die Carbonyl-*Alder*-En-Reaktionen über ein Carbokation in einem zweistufigen Mechanismus.<sup>45</sup>



**Abb. 17:** Formeller Mechanismus der Carbonyl-*Alder*-En-Reaktion.

Eine Anwendung findet die Carbonyl-*Alder*-En-Reaktion in der industriellen Synthese von (-)-Menthol (**33**), das in Zigaretten, Kosmetika, Zahnpasta, Süßigkeiten und Medikamenten zu finden ist.<sup>46</sup> In Abb. 18 ist die Darstellung aus (*R*)-Citronellal (**34**) dargestellt.<sup>47</sup> Dieses wird in einer  $\text{ZnBr}_2$ -katalysierten Carbonyl-*Alder*-En-Reaktion zum (-)-Isopulegol (**35**) umgesetzt. Dabei wird davon ausgegangen, dass sich durch

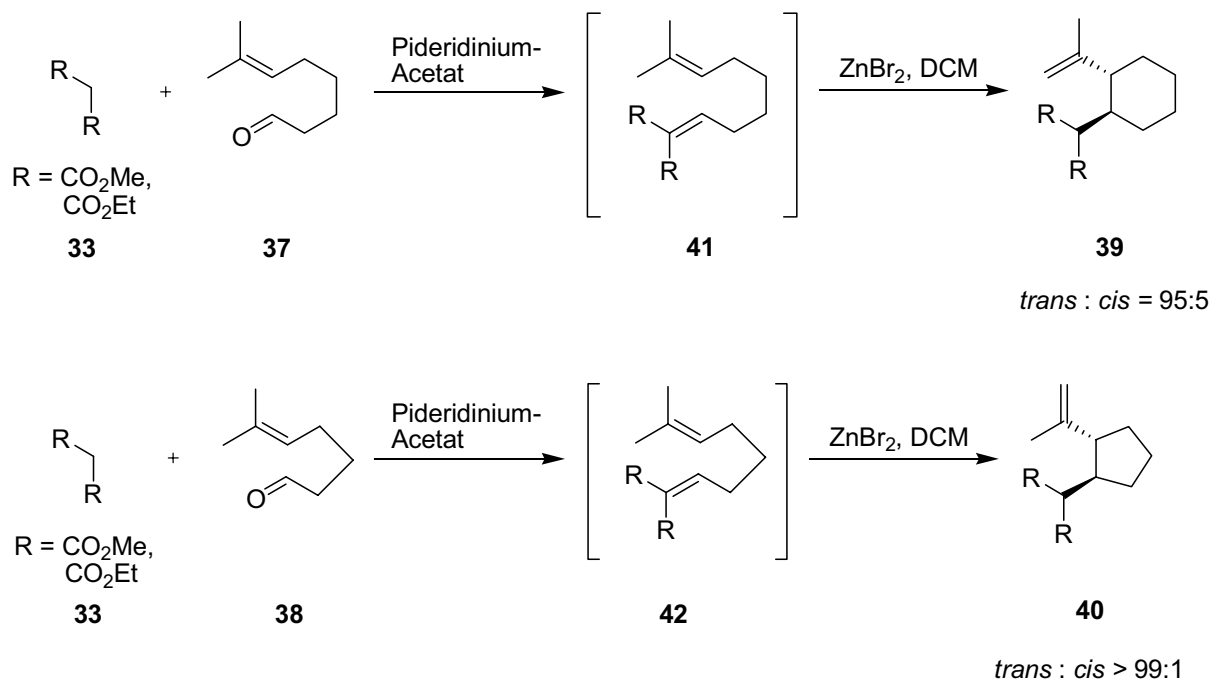
Koordination des  $\text{ZnBr}_2$  an die Carbonylfunktion ein Oxonium-Ion bildet, dass anschließend eine En-Reaktion eingeht. Hierbei wird ein sesselartiger Übergangszustand **36** angenommen, in dem die Methylgruppe durch die Ausrichtung in der äquatorialen Position die Stereochemie des dabei gebildeten stereogenen Zentrums kontrolliert. Abschließende Hydrierung mit *Raney*-Nickel liefert das (-)-Menthol (**33**).



**Abb. 18:** Darstellung von (-)-Menthol.

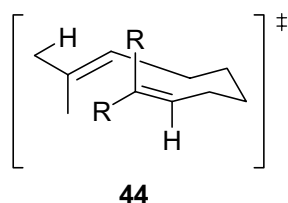
### 2.3.2 Domino-Knoevenagel-Alder-En-Reaktionen nach L. F. Tietze

In der von L. F. Tietze entwickelten Domino-Knoevenagel-Alder-En-Reaktion wurden die Aldehyde **37** und **38** mit 1,3-Dicarbonylverbindungen hoch diastereoselektiv zu *trans*-disubstituierten Cyclohexanen **39** bzw. Cyclopentanen **40** umgesetzt.<sup>48</sup> Dabei wurden die Knoevenagel-Produkte **41** und **42** unter milden Bedingungen mit Lewis-Säure-Katalysatoren wie  $\text{ZnBr}_2$  zu Alder-En-Reaktionen aktiviert (Abb. 19).



**Abb. 19:** Domino-Knoevenagel-Alder-En-Reaktionen nach L. F. Tietze.

Die hohe Diastereoselektivität ist in der sesselartigen Übergangsstruktur mit einer *exo-E*-anti-Anordnung begründet, die wiederum auf den durch die zwei Substituenten am Enophil-Terminus ( $\text{sp}^2$ -geminaler Effekt) zurückzuführen ist (Abb. 20)

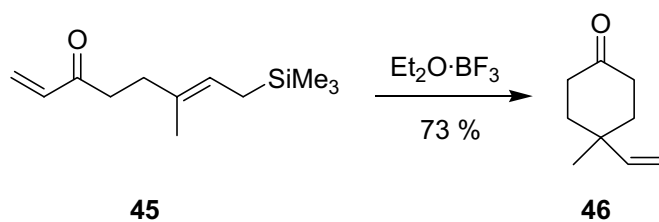


**Abb. 20:** Sesselartiger Übergangszustand der Alder-En-Reaktion.

## 2.4 Domino-Knoevenagel-Sakurai-Reaktionen

### 2.4.1 Die Sakurai-Reaktion

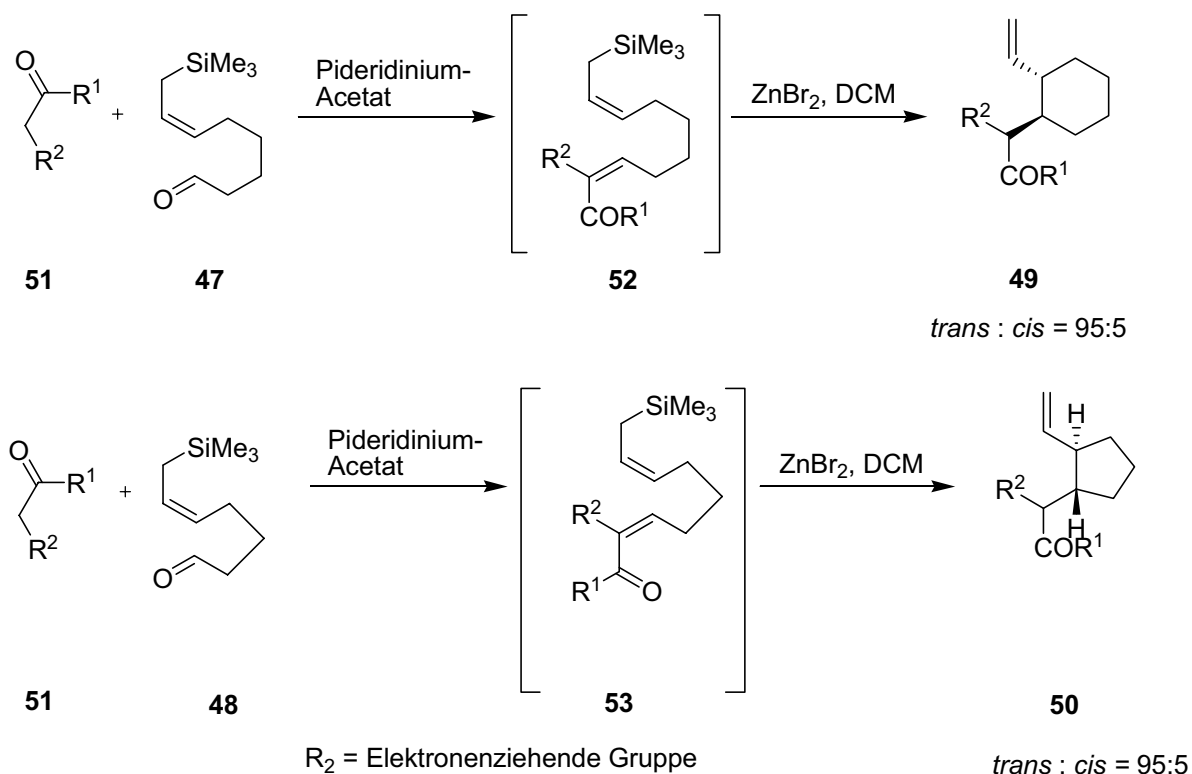
Der Begriff der *Sakurai*-Reaktion beschreibt die Addition von Allylsilanen an *Michael*-Systeme.<sup>49</sup> Die erste intramolekulare *Sakurai*-Reaktion wurde 1982 von S. R. Wilson und M. F. Pride publiziert (Abb. 21).<sup>50</sup>



**Abb. 21:** Intramolekulare *Sakurai*-Reaktion nach *Wilson* und *Pride*.

### 2.4.2 Domino-Knoevenagel-Sakurai-Reaktionen nach *L. F. Tietze*

Die Umsetzung der Aldehyde **47** und **48** lieferte unter den der Domino-Knoevenagel-Alder-En-Reaktionen identischen Bedingungen unter ähnlich guten Diastereoselektivitäten *trans*-disubstituierte Cyclohexane **49** bzw. Cyclopentane **50** (Abb. 22).<sup>51</sup>

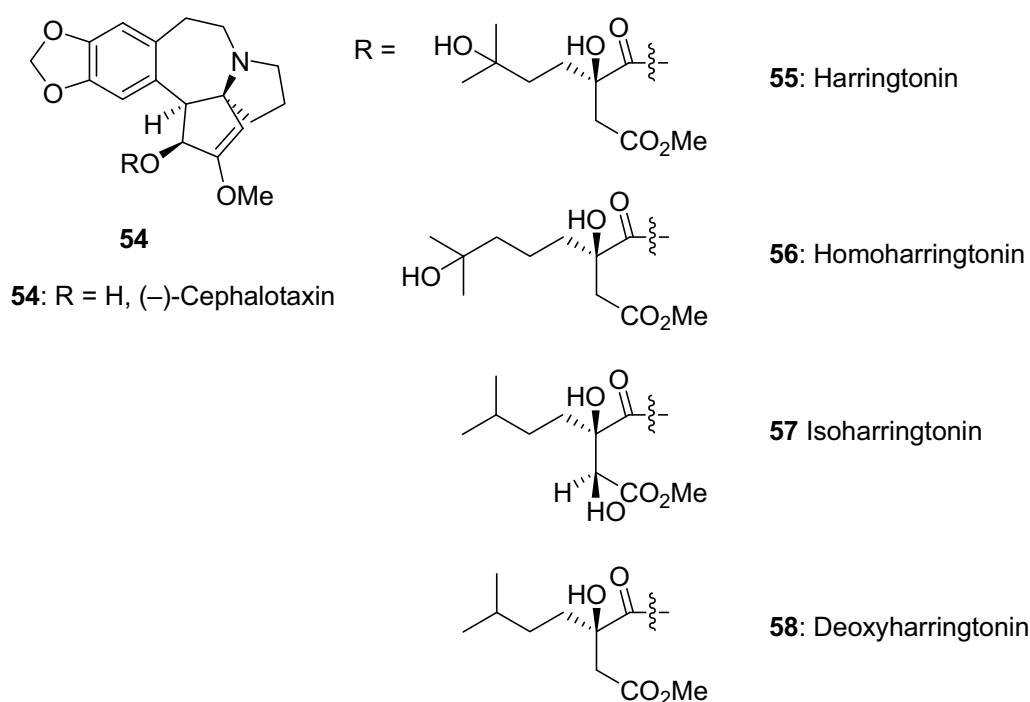


**Abb. 22:** Domino-Knoevenagel-Sakurai-Reaktionen nach *L. F. Tietze*.

## 2.5 Domino-Amidierungs-Michael-Reaktion

### 2.5.1 Die *Cephalotaxus*-Alkaloide

Cephalotaxin, die Stammverbindung der *Cephalotaxus*-Alkaloide, findet sich in den in Südostasien beheimateten immergrünen Eiben der Gattung *Cephalotaxus*. Diese Gattung besteht aus den acht Spezies der *C. harringtonia* (Forbes) Koch, *C. fortunei* Hook f., *C. hainanensis* Li, *C. wilsoniana* Hay., *C. mannii*, Hook. F., *C. oliveri* Mast. *C. lanceolata* K. M. Feng, *C. sinensi* Li.<sup>52</sup> 1963 wurde Cephalotaxin (**54**) als erstes von *W. W. Paudler* aus dem basischen Rohextrakt von *C. drupacea* und *C. fortunei* (heute: *C. harringtonia* var. *Drupacea*) isoliert und analysiert.<sup>53</sup> Durch Röntgenstrukturanalyse konnte 1969 die Struktur des Cephalotaxins (**54**) aufgeklärt werden, allerdings stellte sich das analysierte Methylammoniumsalz als racemisch heraus.<sup>54</sup> Erst 1974 konnte die absolute Konfiguration mit dem *para*-Bromo-Benzoat des Cephalotaxins vollständig geklärt werden.<sup>55</sup> Später wurden zudem auch Röntgenstrukturen der nicht derivatisierten Grundverbindung publiziert.<sup>56</sup> Zusätzlich wurden 1969 von *R. G. Powell* in Extrakten der Samen von *Cephalotaxus harringtonia* var. *Drupacea* neben dem schon bekannten Cephalotaxin (**54**) noch drei weitere Alkaloide (Abb. **23**) isoliert.<sup>57</sup>



**Abb. 23:** Cephalotaxin und seine Ester.



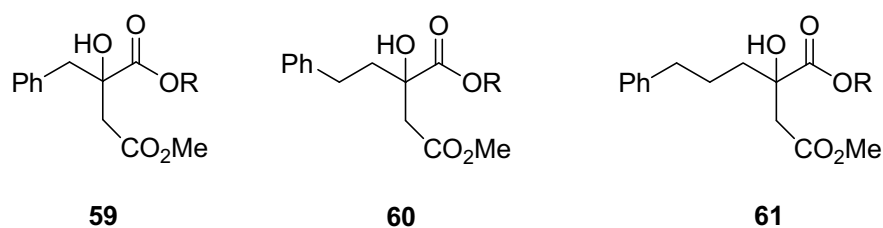
Harringtonin (**55**) zeigte in biologischen Untersuchungen eine ausgesprochen hohe antileukämische Aktivität. Im Verlauf weiterer Untersuchungen wurden weitere C-3-Ester, die 2-alkylierten Äpfel- und Weinsäurederivate Homoharringtonin **56**, Isoharringtonin **57** und Deoxyharringtonin **58** identifiziert, die eine ebenfalls starke Antitumoraktivität gegenüber P388-Leukämiezellen aufweisen (Tab. 2).<sup>58</sup>

Verbindung	IC <sub>50</sub> (µg/ml) P388
Harringtonin	0.032
Homoharringtonin	0.017
Isoharringtonin	0.018
Deoxyharringtonin	0.0075

**Tabelle 2:** Antileukämische Aktivität von Cephalotaxin-Estern.

In zur Zeit laufenden klinischen Testreihen der Cephalotaxin-Ester erzielte Homoharringtonin **56** die bisher besten Ergebnisse. Dieses befindet sich in klinischen Studien der Phasen II und III zur Therapie von chronischer und akuter myeloischer Leukämie.<sup>59</sup> Dabei wird als Wirkungsmechanismus eine Inhibierung der Kettenverlängerung bei der Proteinsynthese sowie eine Blockade der Aminoacyl-tRNA-Bindung vermutet.<sup>60</sup> Als unerwünschte und die Verwendung einschränkende Nebenwirkung wurde eine blutdrucksenkende Eigenschaft beobachtet, ferner traten Fieber, Mattigkeit, Myelosuppression und eine Beeinflussung des Gastrointestinaltraktes auf.

Die Erhöhung der Wirksamkeit durch Variation der Struktur war seit der Entdeckung der biologischen Aktivität der *Cephalotaxus*-Alkaloide Gegenstand zahlreicher Untersuchungen, die sich allerdings mit mäßigem Erfolg und geringer struktureller Diversität auf die Derivatisierung über die Äpfelsäure-Seitenkette beschränkten.<sup>61</sup> Mit den im Vergleich zu Homoharringtonin vergleichbare Aktivitäten aufweisende Äpfelsäureester wurden von *D. Z. Wang* publiziert (Abb. 24, Tab. 3).<sup>62</sup>



R = Cephalotaxin

**Abb. 24:** Aktive Äpfelsäureester nach *D. Z. Wang*.

Verbindung	Wachstumshemmung in %		
	100 µg/ml	10 µg/ml	1 µg/ml
<b>59</b>	98.6	100	100
<b>60</b>	99.3	100	95.1
<b>61</b>	98.7	99.7	90.5
<b>Homoharringtonin (56)</b>	100	99.3	99.3

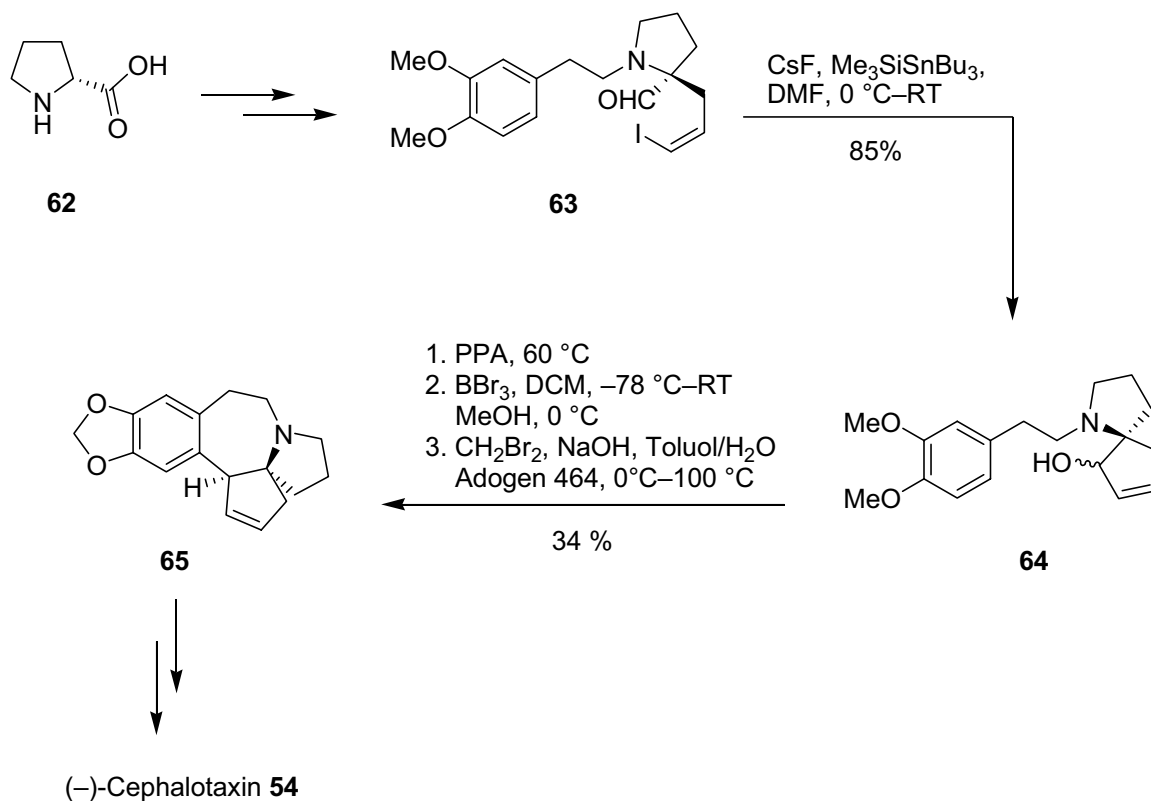
**Tab. 3:** Wachstumshemmung in % von P388-Leukämiezellen *in vitro*.

### 2.5.2 Synthese des Cephalotaxins

Aufgrund der hohen biologischen Aktivität besteht ein großer Bedarf an der Entwicklung von Methoden zur Synthese des Cephalotaxins, die den Grundsätzen von Effizienz und Selektivität genügen und darüber hinaus auch eine Darstellung von Analoga variabler Struktur zur Erhöhung der Wirksamkeit gestatten. Des Weiteren hat auch die ungewöhnliche pentacyclische Struktur mit dem spirocyclischen System das Interesse synthetisch arbeitender Chemiker geweckt.

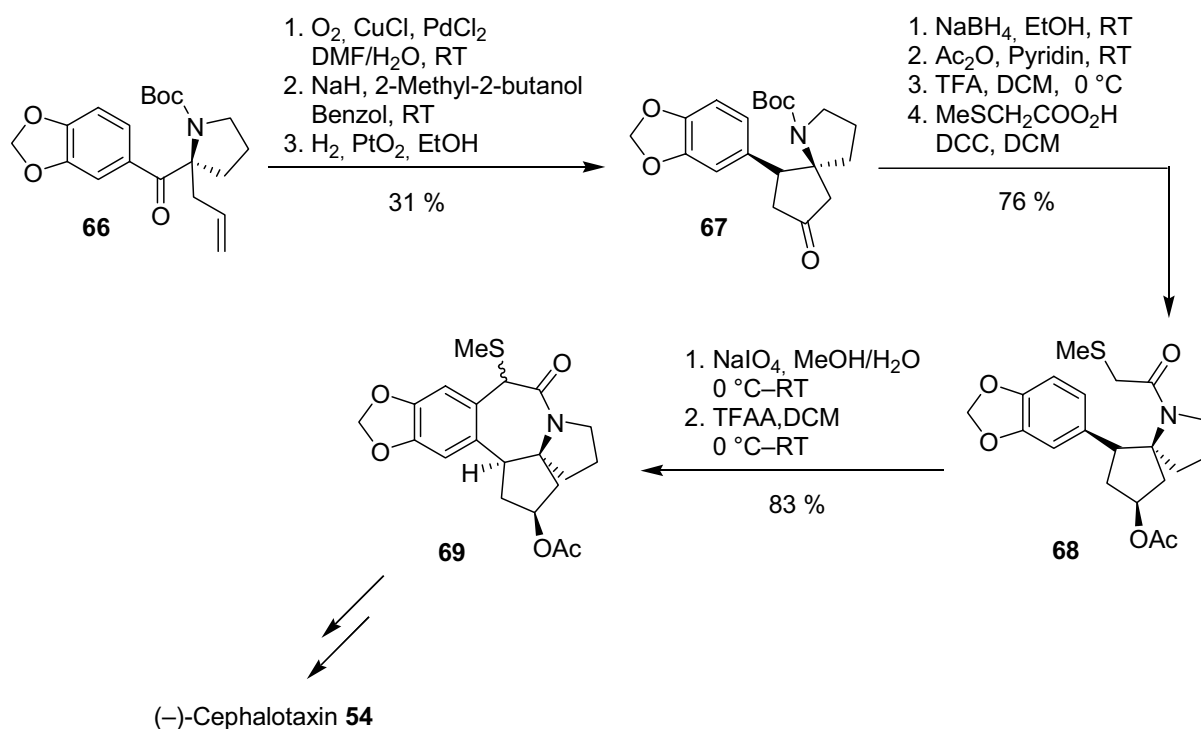
1972 publizierte *S. M. Weinreb* die erste Totalsynthese von racemischem Cephalotaxin.<sup>63</sup> Diese von Prolinol ausgehende Synthese wurde in der Folge in den *Merck Sharp & Dohme Laboratories* hinsichtlich der Ausbeute und Regioselektivität optimiert.<sup>64</sup> Nachdem *M. E. Kühne* 1988 eine Arbeit publizierte, die für enantio-selektive Arbeiten auf diesem Gebiet wichtige Zwischenstufen lieferte,<sup>65</sup> wurde die erste enantio-selektive Totalsynthese von Cephalotaxin (**54**) 1995 von *M. Mori* veröffentlicht.<sup>66</sup> Schlüsselsequenzen zum Aufbau des Grundgerüsts dieser von der

unnatürlichen Aminosäure (*R*)-Prolin (**62**) ausgehenden Synthese sind die über ein mit dem Zinnreagenz  $\text{Me}_3\text{SiSnBu}_3$  gebildetes Vinylanion verlaufende Spirocyclisierung von **63** zu **64** sowie der Ringschluß des siebengliedrigen B-Ringes über eine *Friedel-Crafts*-Alkylierung (Abb. 25).



**Abb. 25:** Schlüsselsequenzen der enantioselectiven Totalsynthese nach *M. Mori*.

1999 wurde eine weitere enantioselective Totalsynthese von *M. Ikeda* vorgestellt.<sup>67</sup> Hier wurde die Doppelbindung in **66** mittels einer *Wacker*-Oxidation zur Carbonylfunktion funktionalisiert und der Spirocyclus in einer Aldolkondensation geschlossen. Reduktion des Enonsystems gab das spirocyclische System **67** in 31 % Ausbeute. Nach dessen Umwandlung in den Thioether **68** wurde dieser zum Sulfoxid umgesetzt, das dann in einer *Pummerer*-Umlagerung zum Benzazepinon **69** den siebengliedrigen Ring lieferte (Abb. 26).

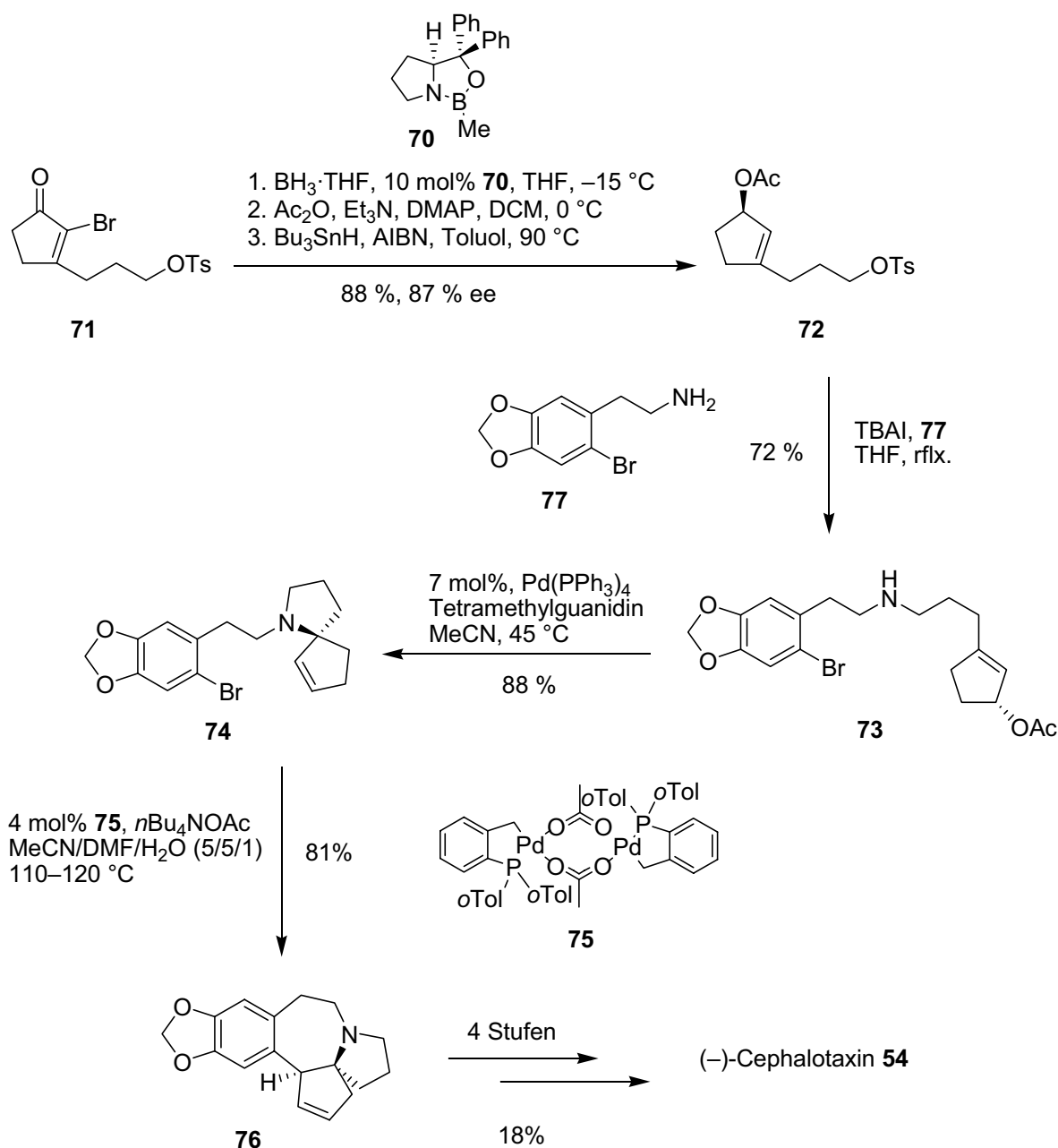


**Abb. 26:** Schlüsselsequenzen der enantioselectiven Totalsynthese nach *M. Ikeda*.

Die bislang effizienteste enantioselective Totalsynthese von Cephalotaxin wurde 1999 von *L. F. Tietze* publiziert.<sup>68</sup> Hervorzuheben ist hier der Aufbau des stereogenen Zentrums über eine enantioselective katalytische Transformation. Mittels einer *Cory-Bakshi-Shibata*-Reduktion konnte unter Verwendung des Oxazaborolidins **70** das Keton **71** in den entsprechenden Alkohol transformiert werden. Nach dessen Transformation in das Allylacetat **72** wurde dieses zum sekundären Amin **73** umgesetzt, das dann mittels einer *Tsuji-Trost*-Reaktion den Spirocyclus **74** lieferte. Der folgende Ringschluß durch eine *Heck*-Reaktion mit dem *Herrmann-Beller*-Katalysator **75**<sup>69</sup> zum Pentacyclus **76** ermöglichte den in vier weiteren Syntheseschritten Zugang zum (-)-Cephalotaxin **54** (Abb. 27).

Durch die hohe Konvergenz der Synthese sowie der leichten Zugänglichkeit der Substrate erlaubt der Syntheseansatz von *L. F. Tietze* erstmals die Darstellung unterschiedlicher Analoga mit variablen Ringgrößen. Dabei kann durch Einsatz von Cyclohexanon die Ringgröße des D-Rings und durch Variation der  $\omega$ -Chloralkohole die Größe des C-Rings variiert werden. Eine veränderte Ringgröße des B-Rings lässt sich des Weiteren durch Variation des Bromaromaten erreichen. Eine Variation der Synthese-

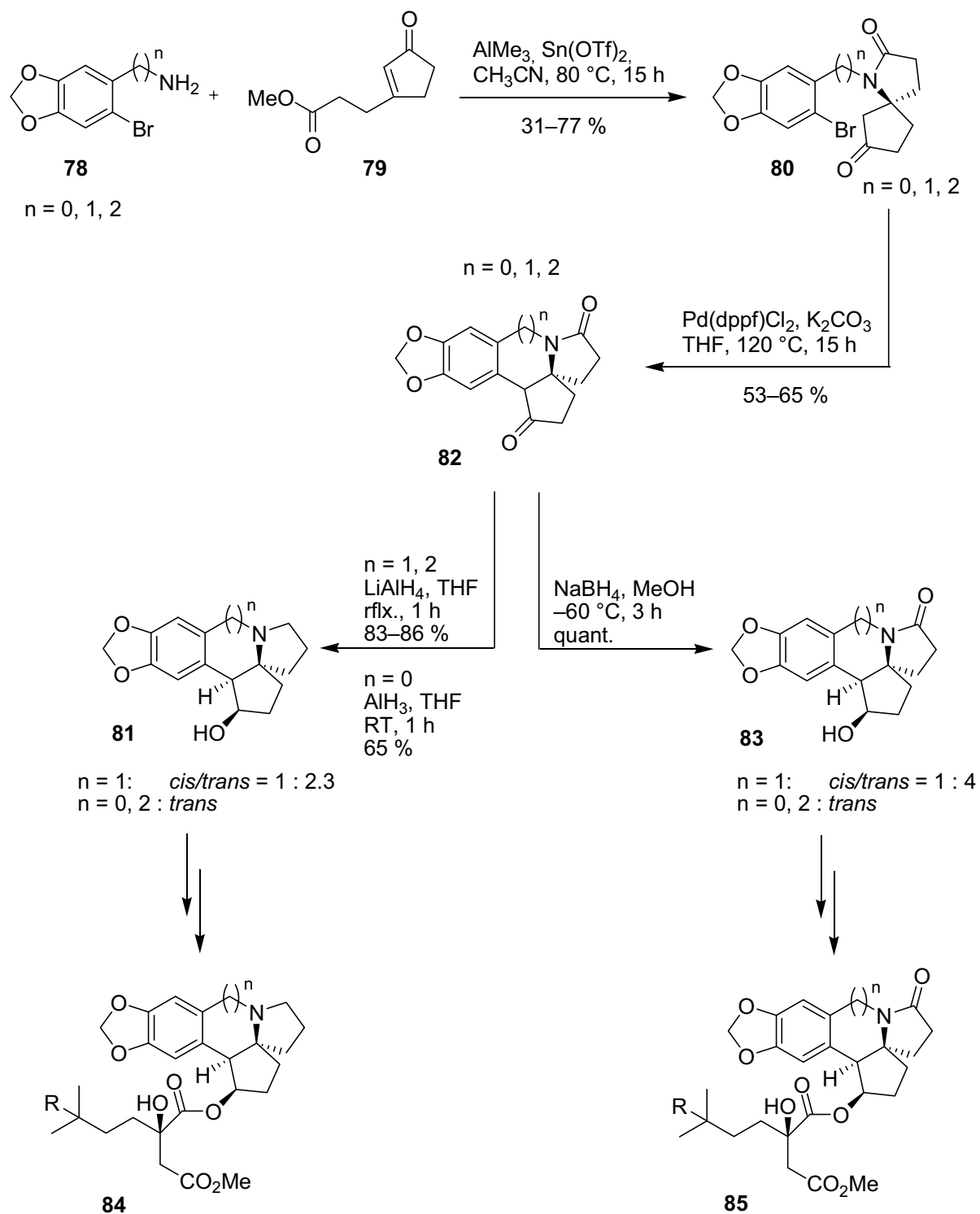
strategie ließ die Synthese von Oxo-Cephalotaxin-Analoga mit einer Amidfunktionalität im B-Ring zu.<sup>70</sup>



**Abb. 27:** Schlüsselsequenzen der enantioselectiven Synthese nach *L. F. Tietze*.

Ein weiterer hocheffizienter Zugang zu den Cephalotaxin- und Harringtonin-Analoga wurde 2006 durch den Einsatz einer im Arbeitskreis *Tietze* im Rahmen der Untersuchungen zu diesem Thema entwickelten Domino-Amidierungs-Michael-Reaktion zum Aufbau von Azaspiroonanen<sup>71</sup> gefunden.<sup>72</sup>

Die in 2–3 Stufen zugänglichen primären Amine **78** konnten mit dem Ester **79** über eine Domino-Amidierungs-*Michael*-Reaktion in mäßigen bis guten Ausbeuten in die Spirocyclen **80** überführt werden. In einer intramolekularen Palladium-katalysierten  $\alpha$ -Arylierung wurde anschließend der C-Ring geschlossen. Durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid bzw. Aluminiumhydrid konnten die Alkohole **81** erhalten werden. Analog konnte mit Natriumborhydrid selektiv die Ketofunktion von **82** unter Erhalt des Amids reduziert werden, um so die Alkohole **83** zu erhalten. Bei den Reduktionen wurden im Fall des fünf- und siebengliedrigen C-Ringes selektiv die *trans*-Produkte erhalten. Die Produkte **82** und **83** mit sechsgliedrigem C-Ring wurden bei Reduktion von **82** mit  $\text{LiAlH}_4$  bzw.  $\text{NaBH}_4$  als *cis-trans*-Gemische von 1:2.3 **81** bzw. 1:4 **83** gebildet. Im Folgenden wurden die Alkohole **81** und **83** zu den Estern **84** bzw. **85** umgesetzt (Abb. 28).



**Abb. 28:** Synthese von Harrington-Analoga nach *L. F. Tietze*.

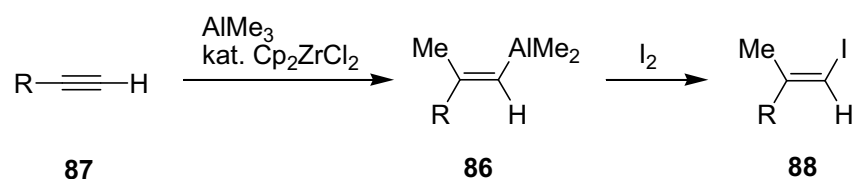
### 2.5.3 Trimethylaluminium in der organischen Synthese

Trimethylaluminium ist eine farblose Flüssigkeit, welche unter inerter Atmosphäre stabil, an Luft allerdings hoch pyrophor ist. Die Chemie des Trimethylaluminiums wird durch die ausgeprägte Tendenz des Aluminiums, ein Elektronenoktett zu

erreichen, bestimmt. Dieses steht in direktem Zusammenhang mit der starken *Lewis*-Acidität. Die Kohlenstoff-Aluminium-Bindung weist darüber hinaus noch weitere einzigartige Eigenschaften auf: 1. die Tendenz, mit anderen Metallen oder Organometallverbindungen überbrückte Komplexe auszubilden; 2. die Fähigkeit, andere Metalle zu alkylieren bzw. Übergangsmetallsalze zu reduzieren; 3. die Möglichkeit, mit ungesättigten Verbindungen unter Addition reagieren zu können. Organoaluminiumverbindungen weisen eine starke Affinität hinsichtlich Heteroatomen eines organischen Moleküls mit *Lewis*-basischem Charakter, insbesondere Sauerstoff, auf. Im Gegensatz zu anderen *Lewis*-Säuren zeigen Organoaluminiumverbindungen aber auch einen latenten nucleophilen Charakter, was vor allem nach Koordination an eine sauerstoffhaltige funktionelle Gruppe deutlich wird. Dabei dient das Aluminiumatom als Koordinationszentrum für das Substrat, während der an das Aluminium gebundene nucleophile Ligand durch die Bildung des Koordinationskomplexes aktiviert wird, was nun den nucleophilen Angriff an das Substrat erleichtert.<sup>73</sup>

#### 2.5.4 Carboaluminierung

Die mit Sicherheit wichtigste Anwendung von Trimethylaluminium ist die Carboaluminierung (Abb. 29). Dieser Reaktionstyp wurde bereits 1978 von *E. Negishi* entwickelt, aus dessen Arbeitsgruppe auch die maßgeblichen Arbeiten über den Mechanismus der Reaktion stammen.<sup>74</sup> Bei der Carboaluminierung addiert sich Trimethylaluminium mit Hilfe von Zirconocendichlorid als Katalysator in einer stereoselektiven *cis*-Addition an eine Doppel- oder auch Dreifachbindung. Das gebildete Metallorganyl **86** kann durch eine Vielzahl von Reagenzien derivatisiert werden. Daher stellt dieser Reaktionstyp ein wichtiges Werkzeug in der Naturstoffsynthese dar, da die durch die Carboaluminierung zugänglichen Produkte wichtige Substrate für weitere Kreuzkupplungsreaktionen darstellen.

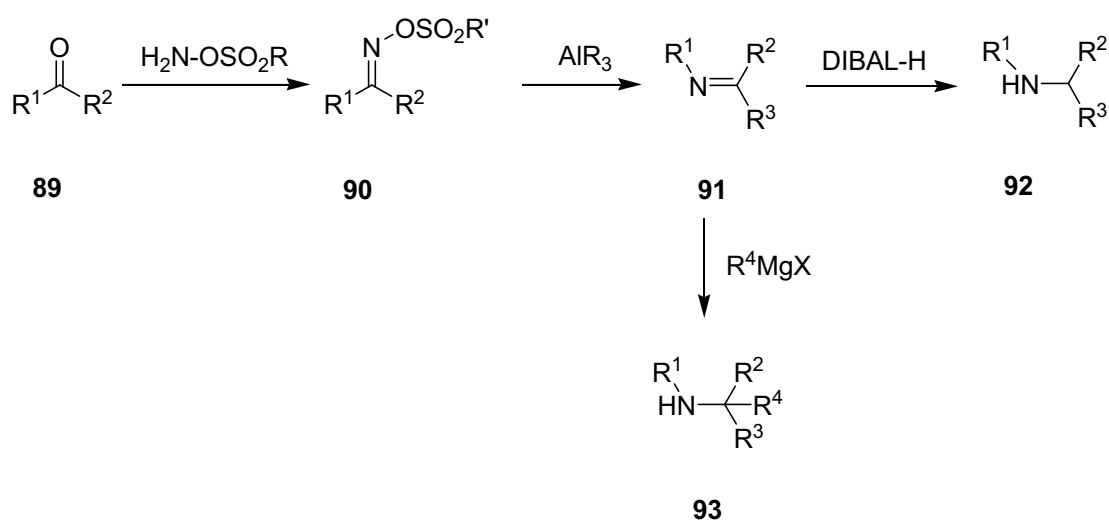


**Abb. 29:** Stereoselektive *cis*-Addition mit nachfolgender Umwandlung ins Iodid.



### 2.5.5 Synthese $\alpha$ -alkylierter Amine

Trialkylaluminiumverbindungen wurden darüber hinaus in Untersuchungen zu Auffindung einer optimale Methode zur regio- und stereoselektiven  $\alpha$ -Alkylierung von Aminen einbezogen. Es zeigte sich, dass Oximsulfonate, welche leicht aus den entsprechenden Ketonen zugänglich sind, mit Trialkylaluminiumverbindungen unter *Beckmann*-Umlagerung mit gleichzeitiger Alkylierung Imine ausbilden, die sich durch einen Überschuss Di-*iso*-butylaluminiumhydrid zu den entsprechenden  $\alpha$ -alkylierten Aminen umsetzen lassen. Des Weiteren lassen sich die intermediär gebildeten Imine mit *Grignard*-Verbindungen direkt zu  $\alpha,\alpha$ -dialkylierten Aminen umsetzen (Abb. 30).<sup>75</sup>

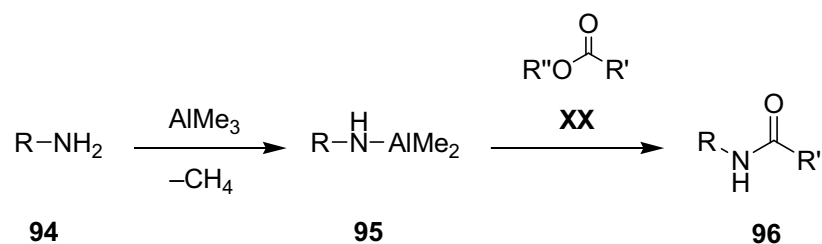


**Abb. 30:** Aufbau  $\alpha$ - und  $\alpha,\alpha$ -alkylierter Amine.

### 2.5.6 Amidsynthese mit Trimethylaluminium

Obwohl die direkte Umsetzung von Carbonsäureestern mit Aminen zu den korrespondierenden Amiden eine synthetisch sehr nützliche Reaktion ist, war der Einsatz der Reaktion lange Zeit nur begrenzt möglich. Eine direkte Aminolyse eines Esters benötigt hohe Temperaturen und/oder lange Reaktionszeiten, des Weiteren kommen starke Alkalimetall-Katalysatoren zum Einsatz, was das Substratspektrum eingrenzt. Mildere Katalysatoren wie 2-Pyridon und Bortribromid wurden beschrieben, jedoch mangelte es diesen an genereller Einsetzbarkeit.<sup>76</sup>

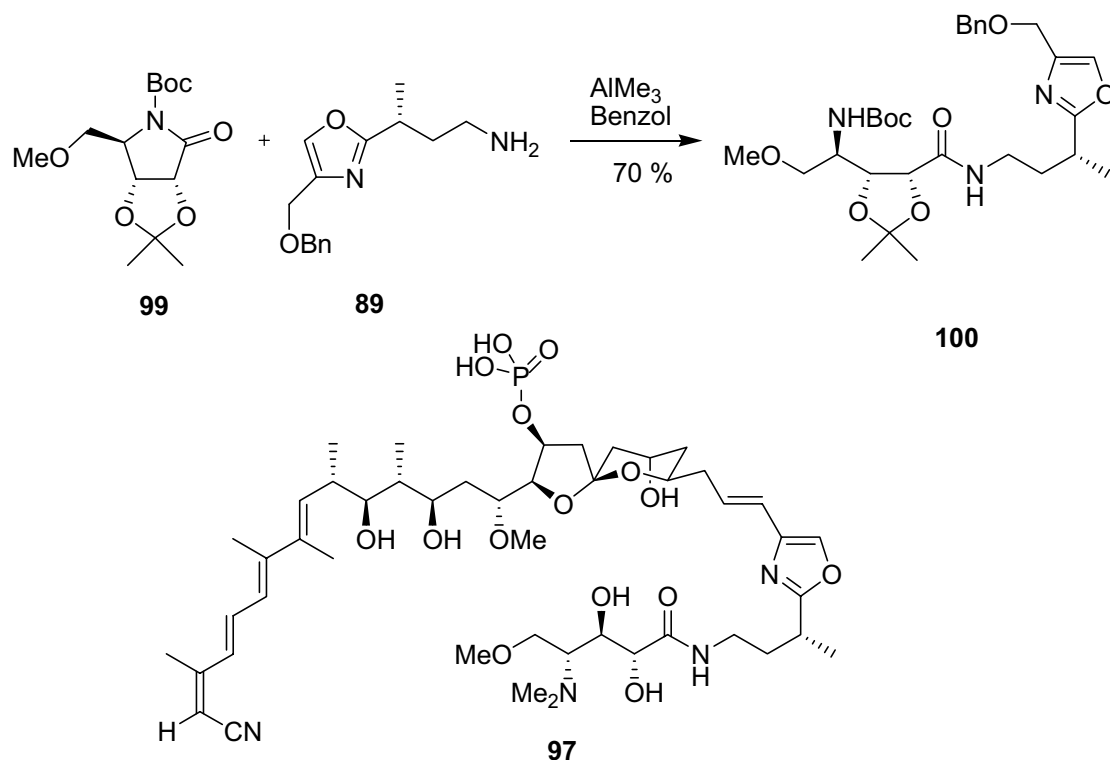
1977 wurde von *S. M. Weinreb* eine milde und generell einsetzbare Methode beschrieben, die diese Transformation ermöglicht. Hierbei wurden Ammoniak, primäre und sekundäre Amine mit Trimethylaluminium unter Methanentwicklung zu den entsprechenden Aluminium-Amiden umgesetzt. Diese Aluminium-Amide können *in situ* gebildet werden und sind bei tieferen Temperaturen längere Zeit lagerbar. Zugabe eines Esters und Erhöhung der Temperatur auf 25–40 °C liefert die Amide in hohen Ausbeuten (Abb. 31).<sup>77</sup>



**Abb. 31:** Amidsynthese nach *S. M. Weinreb*.

Diese Methode konnte noch erweitert werden, so dass auch leicht handhabbare Hydrochloride direkt mit Trimethylaluminium zu den entsprechenden Amiden umgesetzt werden konnten.<sup>78</sup> In Anlehnung daran fand *A. Benderly*, dass man Hydrazine mittels Trimethylaluminium in Carbonsäurehydrazide überführen kann.<sup>79</sup>

Die milden Reaktionsbedingungen, gekoppelt mit der generellen Anwendbarkeit haben diese Amidsynthese zu einem wichtigen Werkzeug gemacht, das in einer Vielzahl von Naturstoffsynthesen Anwendung gefunden hat. Wie *A. B. Smith III* eindrucksvoll mit der Totalsynthese von (+)-Calyculin A (**97**) und (-)-Calyculin B demonstrierte, ist auch ein Zugang zu komplexen Amiden möglich (Abb. 31). Das eingesetzte Amin **98** öffnet nach Überführung in das Dimethylaluminiumamid das Boc-geschützte Lactam **99** zu dem Amid **100**, welches ein wichtiges Intermediat auf dem Weg zum (+)-Calyculin A (**97**) und (-)-Calyculin B darstellt. Die Synthese zeigt zudem, dass mit dieser Methode nicht nur Ester zu Amiden umgewandelt werden können.<sup>80</sup>



**Abb. 32:** Trimethylaluminium vermittelte Amidsynthese in der Naturstoffsynthese.

### 2.5.7 Mechanismus der Domino-Amidierungs-Michael-Reaktion

Diese Reaktionssequenz besteht aus einer trialkylaluminium-vermittelten Bildung eines Amids aus einem primären Amin und einem Ester mit einer anschließenden Aza-Michael-Reaktion unter Ausbildung eines Azaspirocyclus.

Nach einem vorgeschlagenen Mechanismus bildet sich nach der Zugabe von Trimethylaluminium zu dem primären Amin **101** der Lewis-Säure/Lewis-Base-Komplex **102**, der  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch nachgewiesen werden konnte.<sup>81</sup> Dieser wandelt sich unter Verlust von Methan in das Aluminiumamid **103** um, das dann die Esterfunktionalität angreift. Zwar sollte die im Vergleich zum Ester höhere Elektrophilie der  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylfunktion einen primären Angriff des Nucleophils am Michael-System begünstigen, dieser findet jedoch nicht statt. Dieses könnte sowohl durch die geringere sterische Hinderung der Esterfunktion, möglicherweise aber auch durch eine aus der Oxophilie der Aluminiumspezies herrührende bevorzugte Koordination an der Esterfunktionalität begründet sein. Die so entstandene Imidat-Spezies greift anschließend die Enon-Gruppe in einer

intramolekularen *Michael*-Reaktion unter Ausbildung des Spirocyclus **104** an. In der abschließenden wässrigen Aufarbeitung wird die Aluminiumspezies abgetrennt und die Azaspiroverbindung **105** freigesetzt. (Abb. 33).

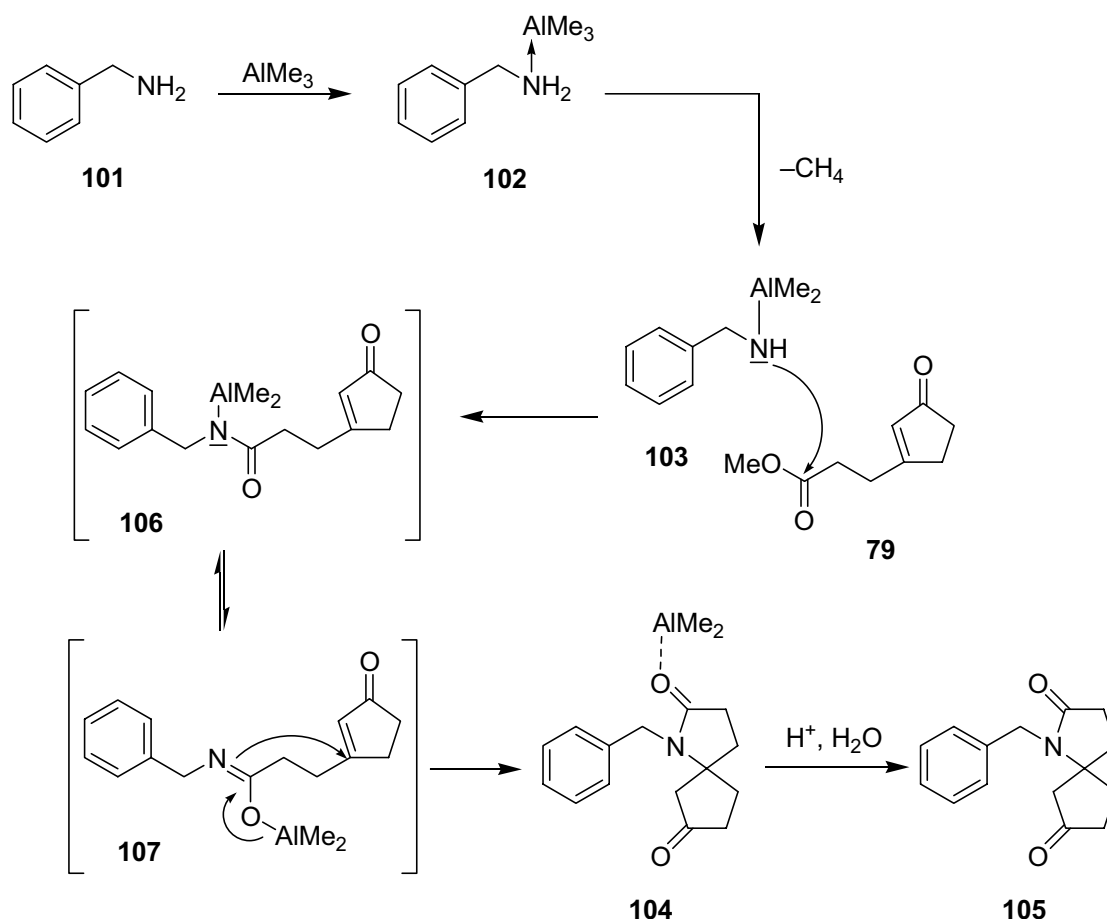


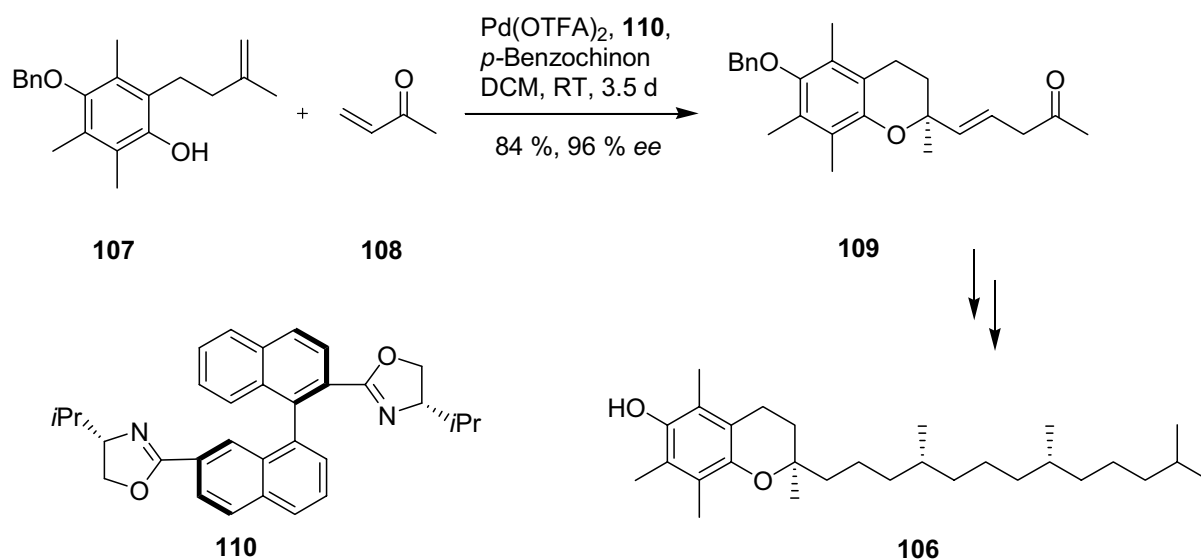
Abb. 33: Postulierter Mechanismus der Domino-Reaktion.

## 2.6 Organokatalyse

### 2.6.1 Die asymmetrische Organokatalyse in der Synthese

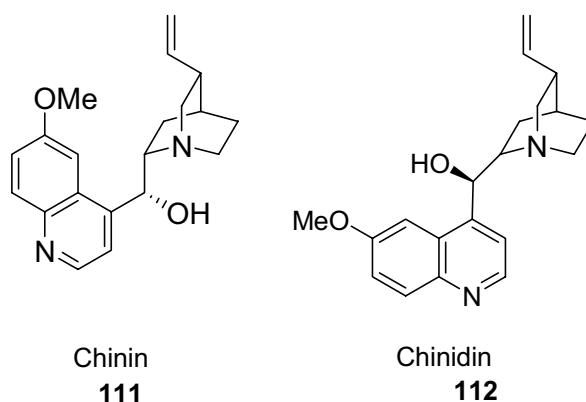
Die eleganteste Möglichkeit einer auf Effizienz ausgelegten Reaktionsführung stellt ohne Zweifel die Verwendung katalytischer Methoden dar. Besonders Übergangsmetall-katalysierte Reaktionen haben das Spektrum der Synthesemöglichkeiten innerhalb der letzten Dekaden erheblich erweitert. Besonders hervorzuheben sind dabei die Palladium-katalysierten Reaktionen. Sie zeichnen sich durch eine sehr große Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen sowie eine große Anwendungsbreite aus. So sind z. B. *Heck*-, *Tsuji-Trost*-, *Stille*- und *Suzuki*-Reaktionen zu einem aus der

organischen Synthese kaum mehr wegzudenkenden Werkzeug geworden.<sup>82</sup> Dabei zeichnet sich speziell die *Heck*-Reaktion durch ihr breites Anwendungsspektrum aus,<sup>83</sup> das auch ihren erfolgreichen Einsatz in Domino-Prozessen ermöglicht hat.<sup>84</sup> Auch im industriellen Einsatz haben sich Übergangsmetallkatalysatoren bewährt, so werden *Suzuki*-Reaktionen bereits im Multitonnenmaßstab durchgeführt.<sup>85</sup> Neben der Entwicklung von Methoden zur effizienten Darstellung jedweder Art von Zielmolekülen stellt die stetige Suche nach enantioselektiven Katalysatoren die zweite große Herausforderung der modernen Organischen Chemie dar. Dass auch hier Übergangsmetallkomplexe eine herausragende Rolle spielen, mag folgendes Zitat von *K. C. Nicolaou* und *E. J. Sorensen* illustrieren: „In einer asymmetrisch katalysierten Reaktion wird ein enantiomerenreiner Katalysator, entweder ein Enzym oder ein synthetischer, löslicher Übergangsmetallkomplex, zur Darstellung großer Mengen einer optisch aktiven Verbindung aus einem Substrat verwendet, das chiral oder achiral sein kann.“<sup>86</sup> Die asymmetrische Katalyse mit Komplexen aus Übergangsmetallatomen und chiralen, enantiomerenreinen Liganden stellt somit eines der wichtigsten Forschungsgebiete der Chemie dar.<sup>87</sup> Als Beispiel soll hier die enantioselektive Synthese von Vitamin E (**106**) von *L. F. Tietze* dienen.<sup>88</sup> Kernstück dieser Synthese ist eine enantioselektive Domino-*Wacker-Heck*-Reaktion des Phenols **107** mit Methylacrylat (**108**) zum chiralen Chroman **109**. Als Katalysator diente  $\text{Pd}(\text{OTFA})_2$  mit (*S,S*)-*i*Pr-BOXAX **110** als chiraalem Liganden (Abb. 34).



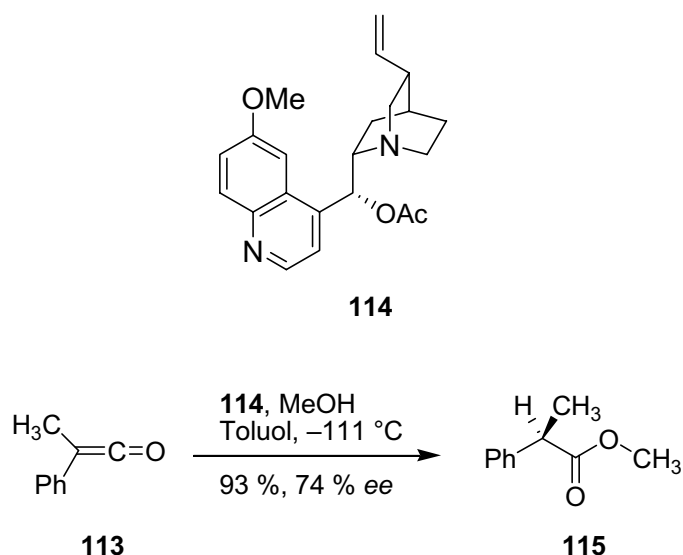
**Abb. 34:** Enantioselektive Vitamin E-Synthese nach *L. F. Tietze*.

Obwohl mit den Übergangsmetallbasierten Katalysatoren beeindruckende Erfolge erzielt wurden, haben seit einiger Zeit Prozesse, die durch metallfreie Spezies katalysiert werden, maßgeblich an Interesse gewonnen. Als Nachteile der Übergangsmetallkatalysatoren sind ihr hoher Preis, ihre Toxizität und ihre Wasser- und Luftempfindlichkeit zu nennen. Unter dem Oberbegriff „Organokatalyse“ hat sich der asymmetrischen Katalyse ein weiträumiges und ständig wachsendes Forschungsgebiet eröffnet.<sup>89,90</sup> Die erste asymmetrische organokatalysierte Reaktion wurde dabei allerdings schon im Jahre 1912 von *G. Bredig* und *W. S. Fiske* veröffentlicht.<sup>91</sup> Sie fanden, dass die Addition von HCN an Benzaldehyd durch die Alkaloide Chinin **111** und Chinidin **112** (Abb. 35) beschleunigt wird und die resultierenden Cyanohydrine optisch aktiv sowie von entgegengesetzter Chiralität waren.



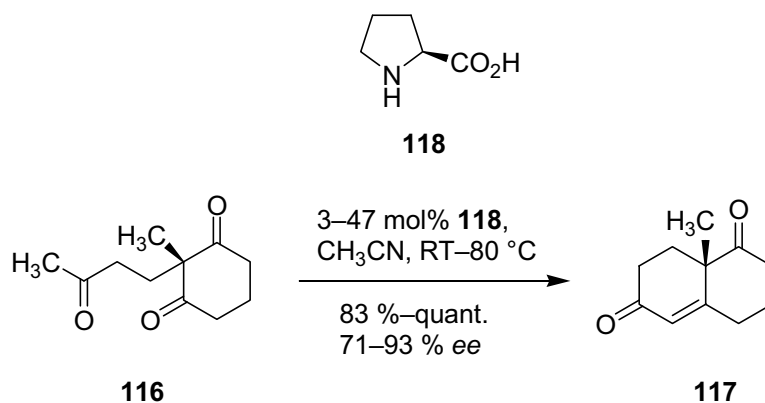
**Abb. 35:** Die *Cinchona*-Alkaloide Chinin und Chinidin.

Leider waren die optischen Ausbeuten in den meisten dieser frühen Beispiele unter 10 % und damit für den präparativen Gebrauch nicht ausreichend. Eine weitere Pionierarbeit auf diesem Gebiet war die von *Pracejus et al.* 1960 veröffentlichte Addition von Methanol an Phenylmethylketen (**113**), in der mit 1 mol% *O*-Acetylchinin **114** als Katalysator 73 % *ee* erzielt werden konnte (Abb. 36).<sup>92</sup>



**Abb. 36:** Addition von Methanol an Phenylmethylketen nach *Pracejus et al.*

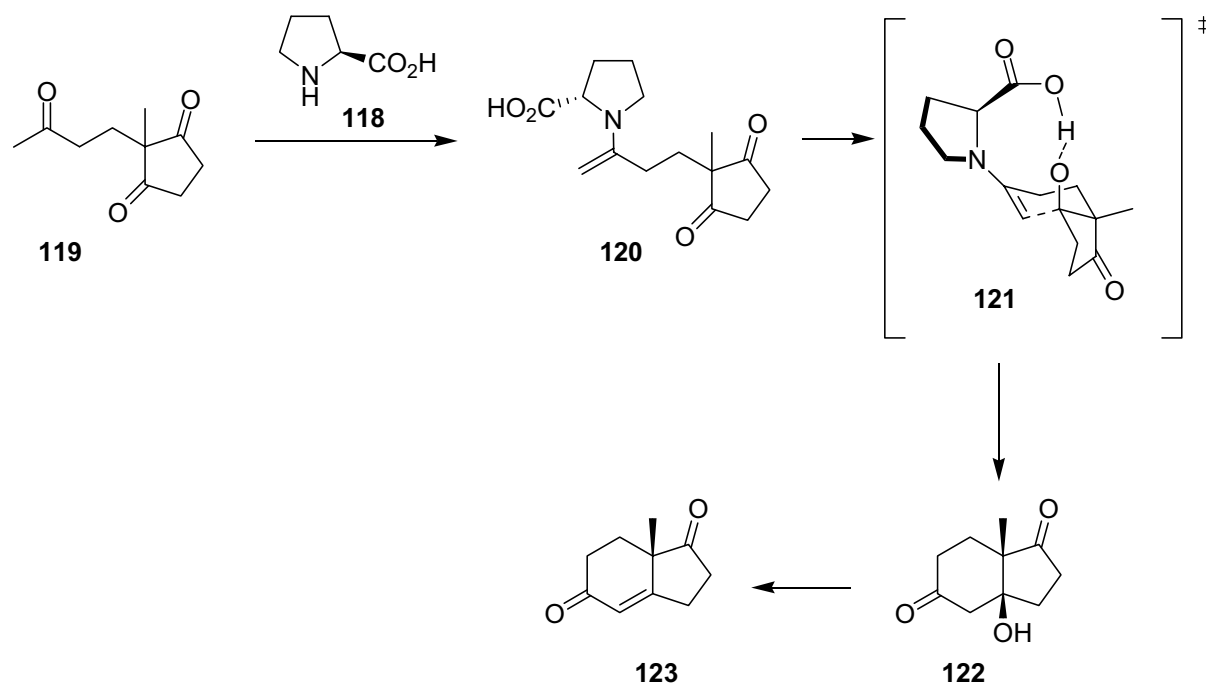
Die wohl immer noch bekannteste organokatalysierte Reaktion ist die L-Prolin-katalysierte asymmetrische *Robinson*-Annelierung des achiralen Trions **116** zum ungesättigten *Wieland-Miescher*-Keton **117**, die 1971 von *U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert* (Schering AG) sowie von *Z. G. Hajos* und *D. R. Parrish* (Hoffmann La Roche) vorgestellt wurde (Abb. 37).<sup>93</sup>



**Abb. 37:** Die *Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert*-Reaktion.

Das auf diese Weise generierte *Wieland-Miescher*-Keton **117** hat seit seiner ersten Darstellung vielfältige Anwendung als chiraler Baustein in Steroid- und Terpenoid-synthesen sowie in Taxol-Totalsynthesen gefunden.<sup>94</sup> Trotz des mittlerweile klassischen Status dieser Reaktion wurde der genaue Mechanismus lange Zeit kontrovers diskutiert. Obwohl es als gesichert galt, dass es sich um eine über ein aus dem offenkettigen Keton **119** und L-Prolin **118** gebildeten Enamin **120** verlaufende Aldol-Reaktion handelt, gaben erst neuere Berechnungen von *K. N. Houk* genauere Belege

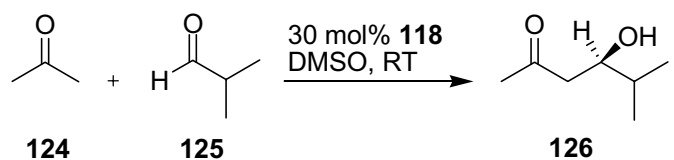
für den die Stereochemie festlegenden Übergangszustand.<sup>95</sup> So konnte gezeigt werden, dass Enaminium- oder Dual-Prolin-Enaminium-katalysierte Mechanismen ausgeschlossen werden können und der Aldolreaktion ein Carbonsäure-katalysierter Enamin-Mechanismus zugrunde liegt, der über den Übergangszustand **121** verläuft (Abb. 38).



**Abb. 38:** Mechanismus der intramolekularen Aldol-Reaktion nach *K. N. Houk*.

Überraschenderweise wurde das offensichtliche Potential von Prolin als Katalysator für asymmetrische Aldol-Reaktionen seit Entdeckung der *Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert*-Reaktion nicht weiter untersucht. Erst *List et al.* publizierten 2000 die überaus erfolgreiche Verwendung von L-Prolin **118** als Katalysator in enantio-selektiven intermolekularen Aldol-Reaktionen.<sup>96</sup> So konnte z. B. Aceton mit einer Vielzahl von Aldehyden zu den entsprechenden Aldol-Produkten in exzellenten Ausbeuten und Enantiomerenüberschüssen umgesetzt werden. In der Reaktion von Aceton **124** mit *iso*-Butyraldehyd (**125**) wurde das Aldol **126** in 97 % Ausbeute und 96 % *ee* erhalten (Abb. 39).

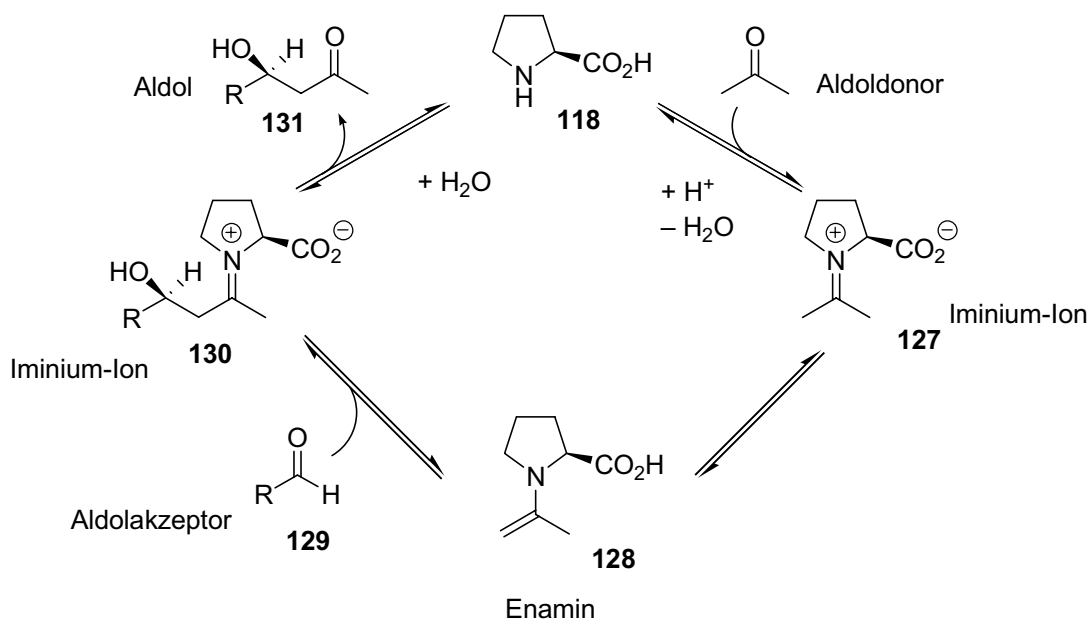




97 %, 96 % ee

**Abb. 39:** Intermolekulare Aldol-Reaktion nach *B. List*.

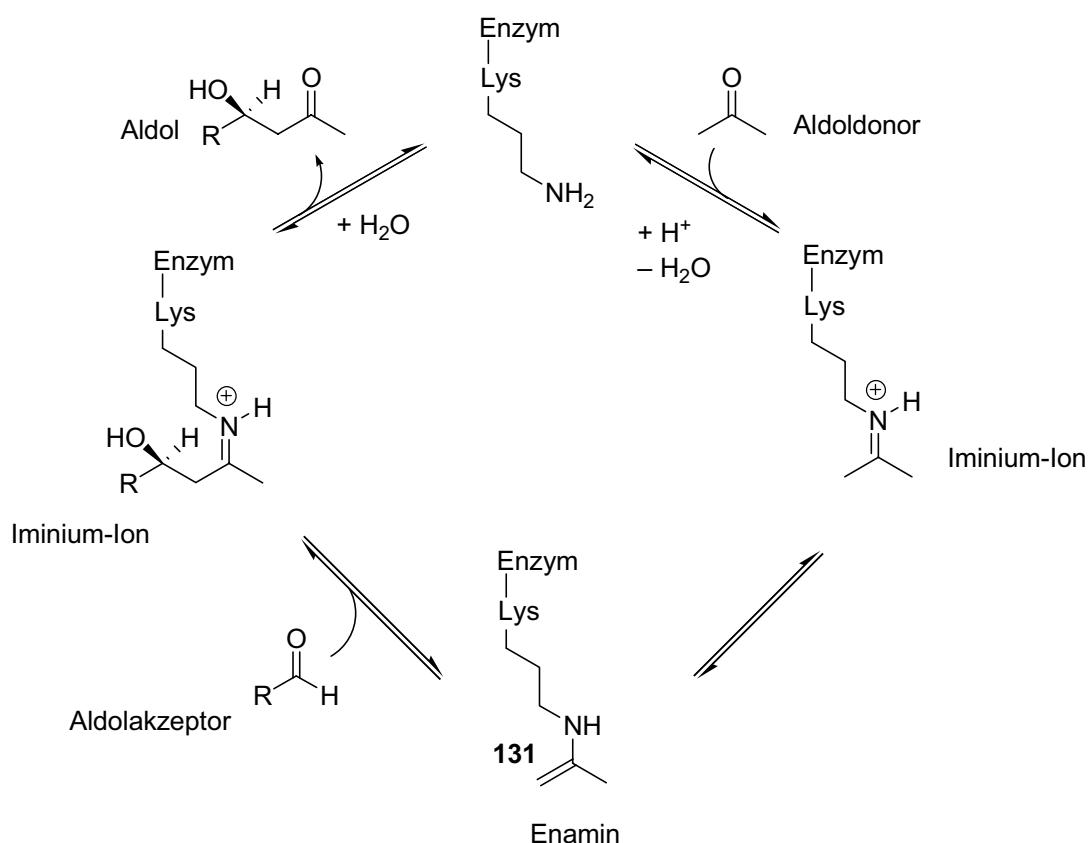
Am Beispiel der intermolekularen Aldol-Reaktion lässt sich der Katalysezyklus eines Aminokatalysators gut darstellen (Abb. 40). Prolin kondensiert mit dem Aldoldonor zum Iminium-Ion **127**, das zum Enamin **128** analog einer Keto-Enol-Tautomerie umgewandelt wird. Dieses reagiert gleich einem Enol mit dem Aldolakzeptor **129** zum Iminium-Ion **130**, das mit Wasser wieder den Organokatalysator und das Aldol **131** freisetzt.



**Abb. 40:** Prolin-Katalysezyklus von Aldol-Reaktionen.

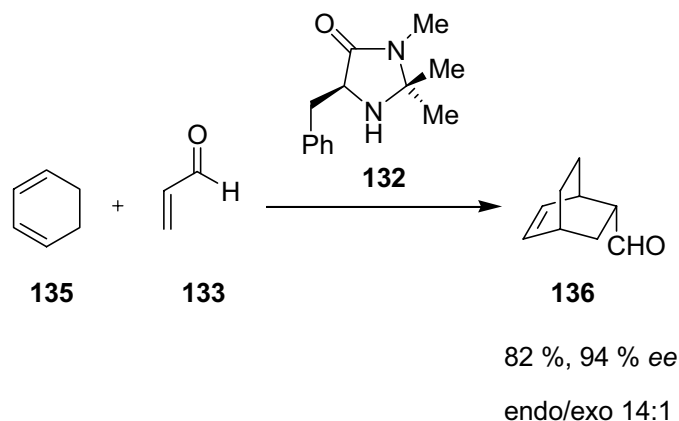
Diese Art der Aktivierung und Steuerung einer Reaktion mittels Ausbildung kovalenter Bindungen zwischen Katalysator und Substrat ist auch in Wirkungsmechanismen von metallfreien Enzymen zu finden. Diese Mechanismen, mit denen die Enzyme drastische Steigerungen von Reaktionsgeschwindigkeiten bewirken können, sind seit langem eine der Hauptinteressen der Forschung auf dem Gebiet der Bio-

organischen Chemie.<sup>97</sup> Die Katalyse der Aldol-Reaktion durch Ausbilden eines Enamins **131** mit dem Aldolakzeptor ist ein gutes Beispiel für gemeinsame Mechanismen der enzymatischen Katalyse und der Organokatalyse. In Klasse-I Aldolasen stellt Lysin die katalytisch aktive Aminfunktion, während typische Organokatalysatoren dafür eine sekundäre Aminfunktionalität enthalten (Abb. **41**).



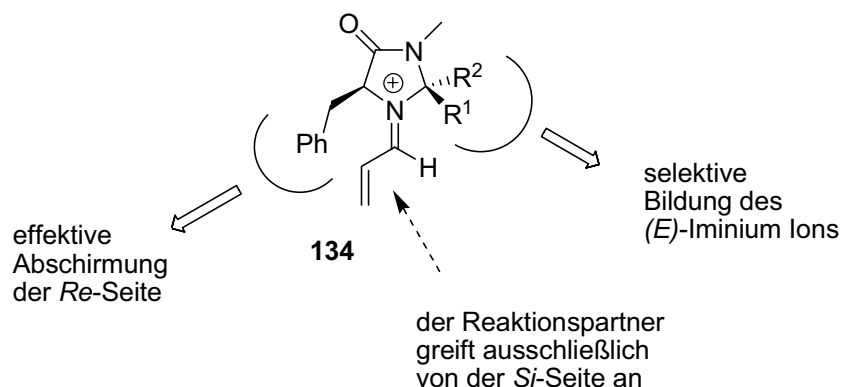
**Abb. 41:** Katalysezyklus von Klasse-I Aldolasen.

Eine Prolin-katalysierte Aldol-Reaktion ist daher rein prinzipiell ein biomimetischer Ansatz einer asymmetrisch katalysierten Reaktion. Weitere bahnbrechende Arbeiten wurden – ebenfalls im Jahr 2000 – von *D. W. C. MacMillan* veröffentlicht.<sup>98</sup> Unter Verwendung der Hydrochloride bzw. Hydroperchloraten des chiralen, aus L-Phenylalanin darstellbaren Imidazolidinons **132** als Organokatalysatoren wurden *Diels-Alder*-Reaktionen von α,β-ungesättigten Aldehyden in hohen Ausbeuten und exzellenten Enantioselektivitäten durchgeführt (Abb. **42**).



**Abb. 42:** Enantioselective *Diels-Alder*-Reaktion nach *D. W. C. MacMillan*.

Die Aktivierung des Substrates, des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyds **133**, erfolgt unter Ausbildung eines Iminium-Ions **134** mit der sekundären Aminofunktion des Organokatalysators. Die Bildung des Iminium-Ions **134** führt zu einer Absenkung des LUMO des Enophils, zum zweiten wird durch den Aufbau und die Stereochemie des Imidazolidinons **132** über das Iminium-Ion **134** eine faciale Induktion erreicht. Es bildet sich bevorzugt durch  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen der Phenylgruppe des Organokatalysators mit dem  $\alpha,\beta$ -ungesättigten System des Substrates das Iminium-Ion **134** mit der Phenylgruppe auf der Seite der Doppelbindung. Die Phenylgruppe kann somit die *Re*-Seite des Aldehydes **133** abschirmen, und der Angriff des Diens in der [4+2]-Cycloaddition kann daher nur von der *Si*-Seite stattfinden (Abb. 43).

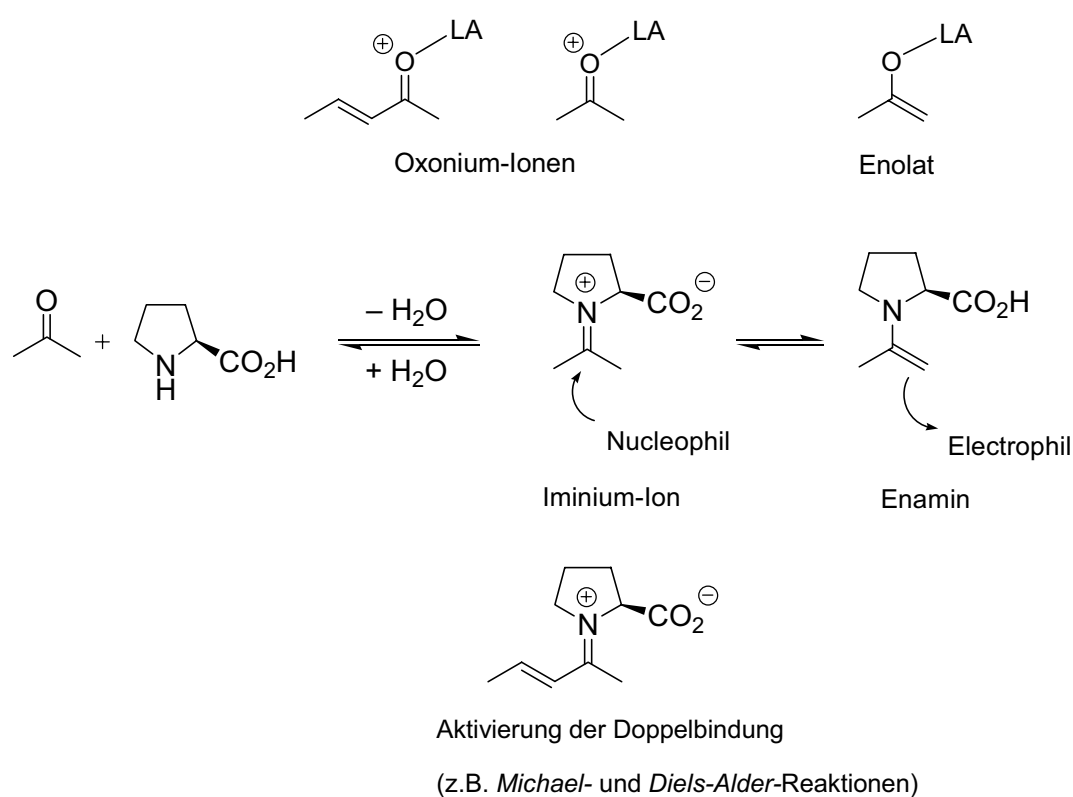


**Abb. 43:** Enantiofaciale Induktion nach *D. W. C. MacMillan*.

Dieses Prinzip wurde von *MacMillan et al.* dann auch folgerichtig in der Verwendung von chiralen Imidazolidinonen in Verbindung mit starken *Brønsted*-Säuren als

asymmetrische Organokatalysatoren in für die Organische Chemie wichtigen Reaktionen wie *Friedel-Crafts*-Alkylierungen,<sup>99</sup> *Mukaiyama-Michael*-Reaktionen,<sup>100</sup>  $\alpha$ -Chlorierungen von Aldehyden,<sup>101</sup> Aldehyd-Aldehyd-Kupplungen<sup>102</sup> und Hydridreduktionen<sup>103</sup> sehr erfolgreich eingesetzt.

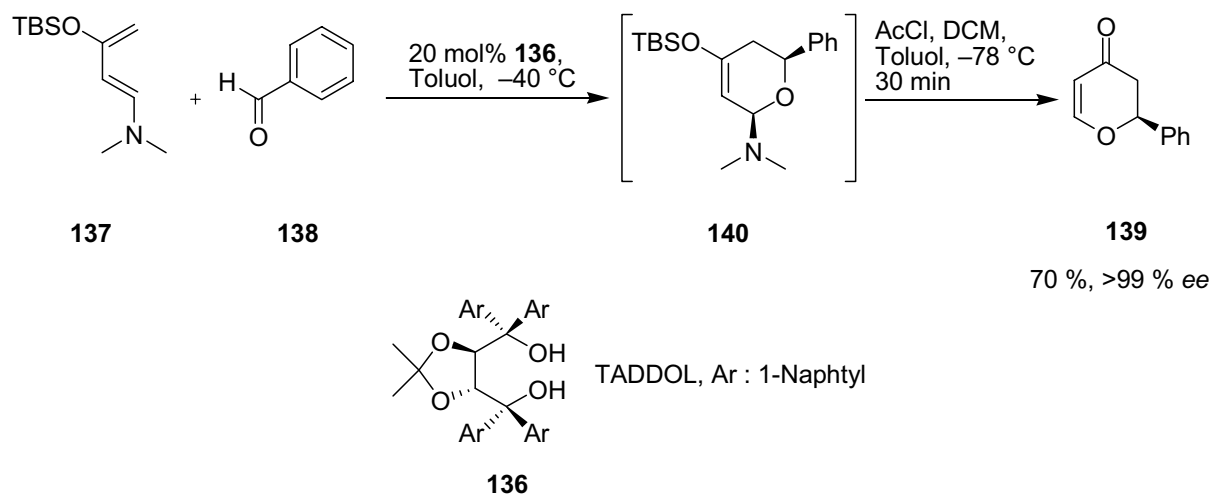
Das Konzept der Aminokatalyse lässt sich auch auf die elektronischen Ähnlichkeiten der reaktiven Spezies (Iminium-Ion und Enamin) mit den durch eine *Lewis*-Säure aktivierte Carbonyl-Gruppen in Oxoniumionen und Enolaten zurückführen (Abb. 44).



**Abb. 44:** Aktivierung einer Carbonylverbindung durch *Lewis*-Säuren und Organokatalysatoren.

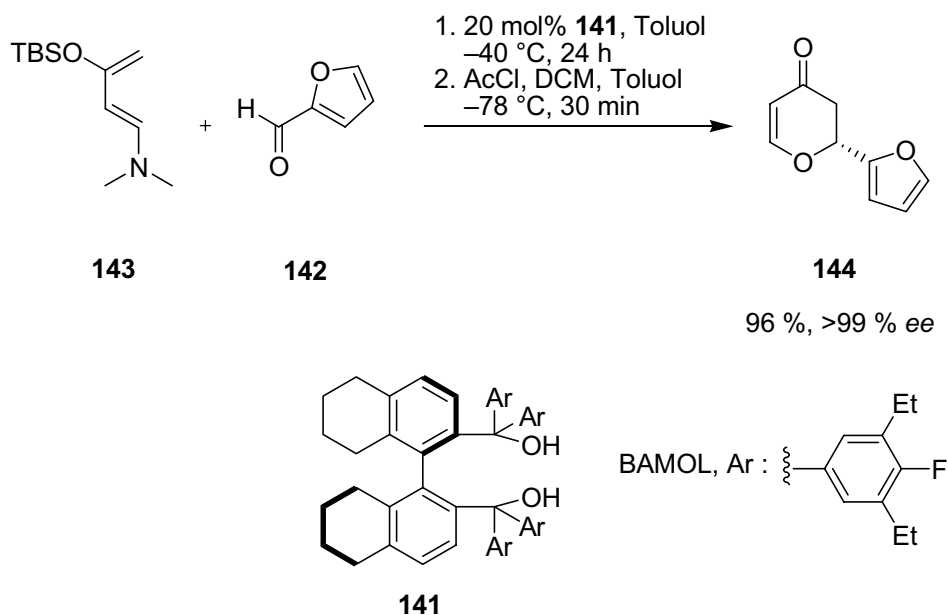
Während die Aktivierung über Enamine sich naturgemäß in der Anwendung z. B. in Aldol-Reaktionen bewährte,<sup>104</sup> konnte mit dem Einsatz von chiralen Organokatalysatoren in *Michael*-,<sup>105</sup> *Mannich*-<sup>106</sup> und weiteren Reaktionen hohe Diastereoselektivitäten und Enantioselektivitäten erzielt werden. Neben der Aktivierung über die asymmetrische Aminokatalyse umfasst die Organokatalyse auch weitere Arten der metallfreien Aktivierung und Steuerung von Reaktionen. So können auch über

Wasserstoffbrückenbindungen Transformationen unter Verwendung von chiralen Katalysatoren mit sehr hohen Ausbeuten und Enantioselektivitäten durchgeführt werden.<sup>107</sup> Obwohl ein „nacktes“ Proton im *Brønsted*-Sinn der meistverwendete Katalysator überhaupt ist, wird bei der Organokatalyse die *Lewis*-Säure Eigenschaft des Wasserstoff-Atoms, die sich am deutlichsten in Wasserstoffbrücken zeigt,<sup>108</sup> ausgenutzt. Ein Beispiel dafür ist die durch das chirale Diol TADDOL **136** katalysierte hetero-*Diels-Alder*-Reaktion von 1-Amino-3-siloxy-butadienen **137** mit z. B Benzaldehyd (**138**) von *V. H. Rawal* aus dem Jahr 2003, in der das Produkt **139** nach Umsetzung des hetero-*Diels-Alder*-Produktes **140** mit Acetylchlorid in über 70 % Ausbeute und exzellenter Enantioselektivität erhalten wurde (Abb. 45).<sup>109</sup>



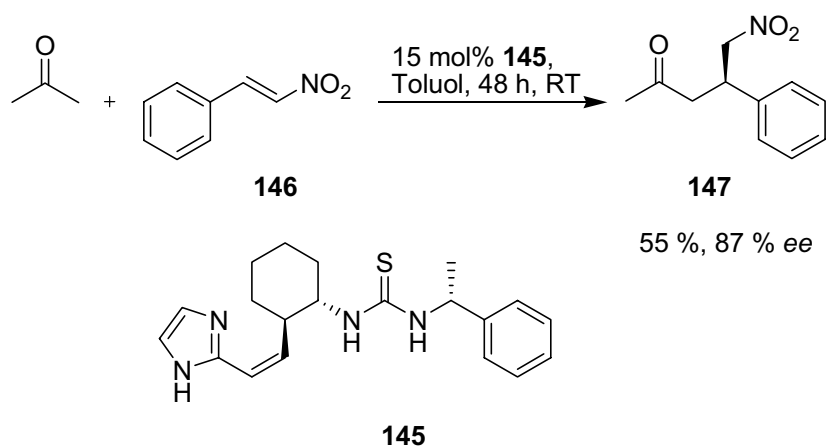
**Abb. 45:** TADDOL-katalysierte hetero-*Diels-Alder*-Reaktion nach *V. H. Rawal*.

Mit dem modifizierten BAMOL-Katalysator konnten nach dem gleichen Verfahren eine Vielzahl von Aldehyden in der hetero-*Diels-Alder*-Reaktion umgesetzt werden, wobei Aldehyd **142** die besten Ergebnisse lieferte (Abb. 46).<sup>110</sup>



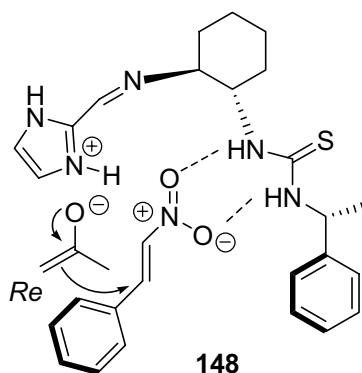
**Abb. 46:** BAMOL-katalysierte hetero-*Diels-Alder*-Reaktion.

Dabei besteht bei den Organokatalysatoren dieser Klasse eine überaus große Diversität an Strukturen und Funktionalitäten. Im Unterschied zur Diol-Funktion der BAMOL- und TADOL-Katalysatoren enthält der Katalysator **145** von *S. B. Tsogoeva* eine Thioharnstoff- sowie eine Imidazol-Funktionalität. Dieser bifunktionale Organokatalysator erzielte im Einsatz in der Nitro-*Michael*-Reaktion von Aceton und *trans*- $\beta$ -Nitrostyrol **146** in Toluol eine Ausbeute von 55 % und einen Enantiomerenüberschuß von 87 % (Abb. 47).<sup>111</sup>



**Abb. 47:** Nitro-*Michael*-Reaktion nach *S. B. Tsogoeva*.

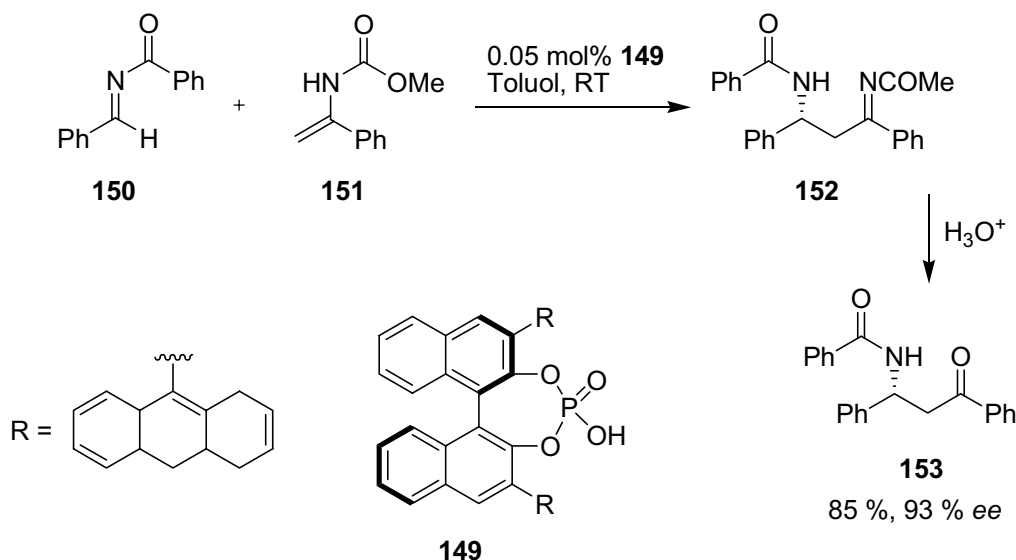
Der dazu postulierte Mechanismus sieht vor, dass Aceton in der von der Imidazol-Funktionalität stabilisierten Enolform das Nitrostyrol von der *Re*-Seite der Doppelbindung her angreift (Abb. 48).<sup>112</sup> Dabei wird der Organokatalysator **145** über Wasserstoffbrücken zwischen den NH-Gruppen des Thioharnstoffs und den Sauerstoffatomen der Nitrogruppe des Substrates an dieses gebunden.



**Abb. 48:** Postulierter Übergangszustand.

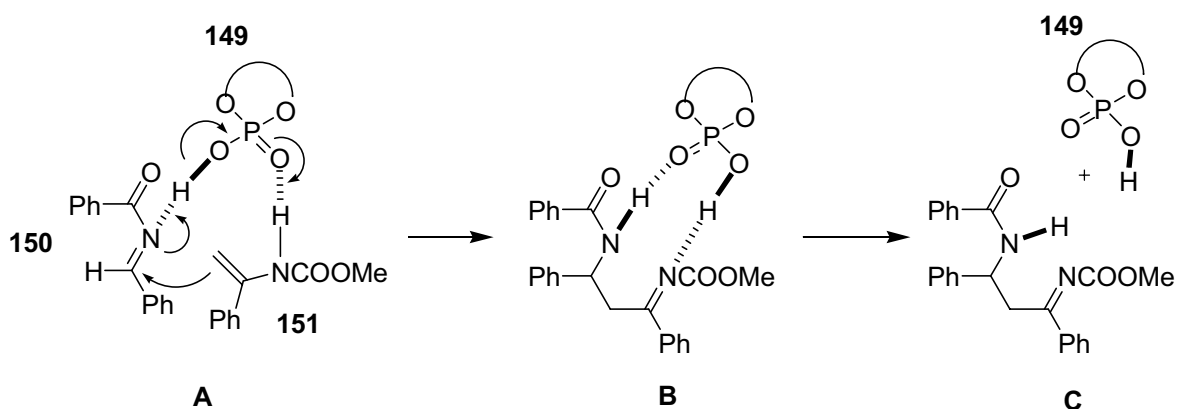
Peptidartige Thioharnstoffe haben sich zudem als ausgezeichnete chirale Organokatalysatoren für die asymmetrische *Strecker*-Synthese,<sup>113</sup> enantioselektive Hydrophosphonylierungen von Iminen,<sup>114</sup> *Acyl-Pictet-Spengler*-<sup>115</sup> sowie Nitro-*Mannich*-Reaktionen<sup>116</sup> erwiesen.

Obwohl die Organokatalyse im Vergleich zur Übergangsmetall-basierten Katalyse erfahrungsgemäß ein wesentlich höheres Katalysator-Substrat-Verhältnis erfordert (meistens >10 mol%), konnte 2006 *M. Terada* die Verwendung einer chiralen *Brønsted*-Säure als Organokatalysator in einer *Aza-Alder*-En-Reaktion publizieren, die auch bei einem Anteil von lediglich 0.05 mol% Katalysator noch hohe Ausbeuten und sehr gute Enantioselektivitäten zu erzielen in der Lage ist.<sup>117</sup> In der mit **149** katalysierten Reaktion des Imins **150** mit dem Encarbamat **151** in Toluol wurde nach Hydrolyse des *Aza-Alder*-En-Produktes **152** das Produkt **153** in 85 % Ausbeute und 93 % *ee* erhalten (Abb. 49).



**Abb. 49:** Aza-Alder-En-Reaktion nach *M. Terada*.

Der dafür von *Terada et al.* postulierte Mechanismus ist in Abb. 50 dargestellt. In Abschnitt **A** sind die Reaktanden mit dem Katalysator **149** in der Übergangsstruktur der Aza-Alder-En-Reaktion über ein Netzwerk aus Wasserstoffbrücken verbunden. Die Schlüsselfunktion der Katalyse nimmt dabei die duale Wirkungsweise der Phosphorsäure ein,<sup>118</sup> die elektrophil **150** durch das Säureproton aktiviert und gleichzeitig das NH-Proton von **151** durch das *Lewis*-basische Phosphoryl-Sauerstoff-Atom aufnimmt. Eine abschließende Bindungsrekombination würde dann zum Aza-Alder-En-Produkt und zur Regenerierung des Katalysator **149** führen (Abschnitte **B** + **C**).

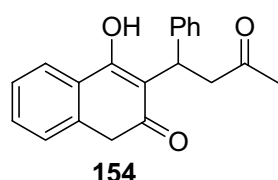
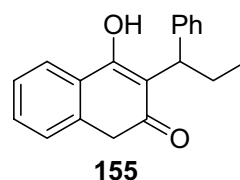


**Abb. 50:** Postulierter Mechanismus der Aza-Alder-En-Reaktion nach *M. Terada*.



Es bleibt an dieser Stelle festzuhalten, dass in der Organokatalyse eine Vielzahl von verschiedenen Verbindungsklassen chiraler, metallfreier Moleküle eine stetig wachsende Zahl von asymmetrischen Transformationen effizient und in hohen Enantioselektivitäten zu katalysieren vermag. Dabei können die Mechanismen der Aktivierung über kovalente Bindungen zwischen Organokatalysator und Substrat wie z. B. den Enaminen der Aminokatalyse und nicht kovalente Bindungen wie bei der Katalyse über Wasserstoffbrückenbindungen ablaufen. Darüber hinaus besteht noch die Möglichkeit der Katalyse über die Bildung von chiralen Ionenpaaren wie z. B. bei der Phasentransferkatalyse, auf die hier aber nicht näher eingegangen werden soll.

Eines der wichtigsten Ziele der Forschung auf dem Gebiet der asymmetrischen Katalyse stellt die Entwicklung neuer Reaktionen dar, die optisch aktive Verbindungen aus einfachen und leicht zugänglichen Substraten und Katalysatoren zu generieren vermögen. Dieser Vorgang gewinnt sogar noch erheblich an Bedeutung, wenn eine neu entwickelte Reaktion eine Synthese eines Stoffes mit wichtigen biologischen oder pharmazeutischen Eigenschaften stark vereinfacht oder sogar in einem Schritt durchführbar macht. 2003 veröffentlichte *K. A. Jørgensen* die enantioselektive Synthese von Warfarin in einem Schritt durch eine organokatalysierte asymmetrische *Michael*-Reaktion.<sup>119</sup> Warfarin (**154**) ist neben Phenprocoumon (**155**) eines der weltweit am meisten verbreiteten Antikoagulantien und wird seit mehr als 40 Jahren als Racemat eingesetzt. Diese Dicoumarol-Analoga hemmen als Vitamin-K-Antagonisten die Synthese von funktionstüchtigem Prothrombin sowie der Faktoren VII, IX und X in der Leber.

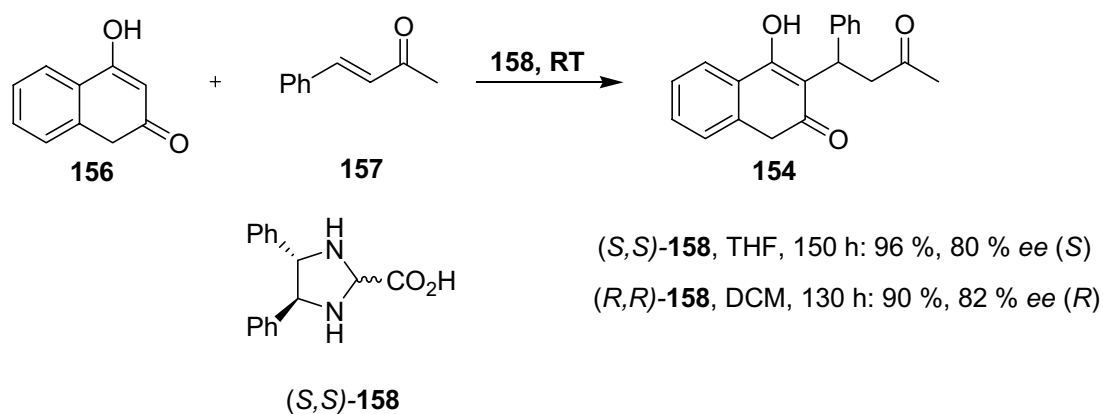
Warfarin ("Coumadin<sup>®</sup>")Phenprocoumon ("Marcumar<sup>®</sup>")

**Abb. 51:** Gebräuchliche Antikoagulantien.

Dabei ist bekannt, dass das (*S*)-Enantiomer ungefähr 5–8 mal aktiver als das (*R*)-Enantiomer ist.<sup>120</sup> Darüber hinaus werden die beiden Enantiomere über unter-

schiedliche Mechanismen von CYP2C9-Enzymen metabolisiert, die einem genetischen Polymorphismus unterliegen, und weisen unterschiedliche Halbwertszeiten im menschlichen Körper auf (21–43 h für (*S*)-, und 37–89 h für (*R*)-Warfarin). Aufgrund dessen ist eines der Hauptprobleme der Therapie mit racemischen Warfarin das Verabreichen und Einhalten stabiler Dosen. Patienten mit einer erblich bedingten geringeren CYP2C9-Aktivität benötigen deutlich niedrigere Dosen, da sie sonst einem höheren Blutungsrisiko ausgesetzt sind. Das Problem der richtigen Dosierung wird noch weiter dadurch erschwert, dass die Wirkung nach Gabe einer Dosis erst mit einer Latenz von 1–3 Tagen eintritt und der pharmakologische Effekt dann weitere 4–5 Tage anhält. Es wird erwartet, dass die Behandlung von Patienten mit enantiomerenreinem Warfarin das Dosierungsproblem reduzieren wird.

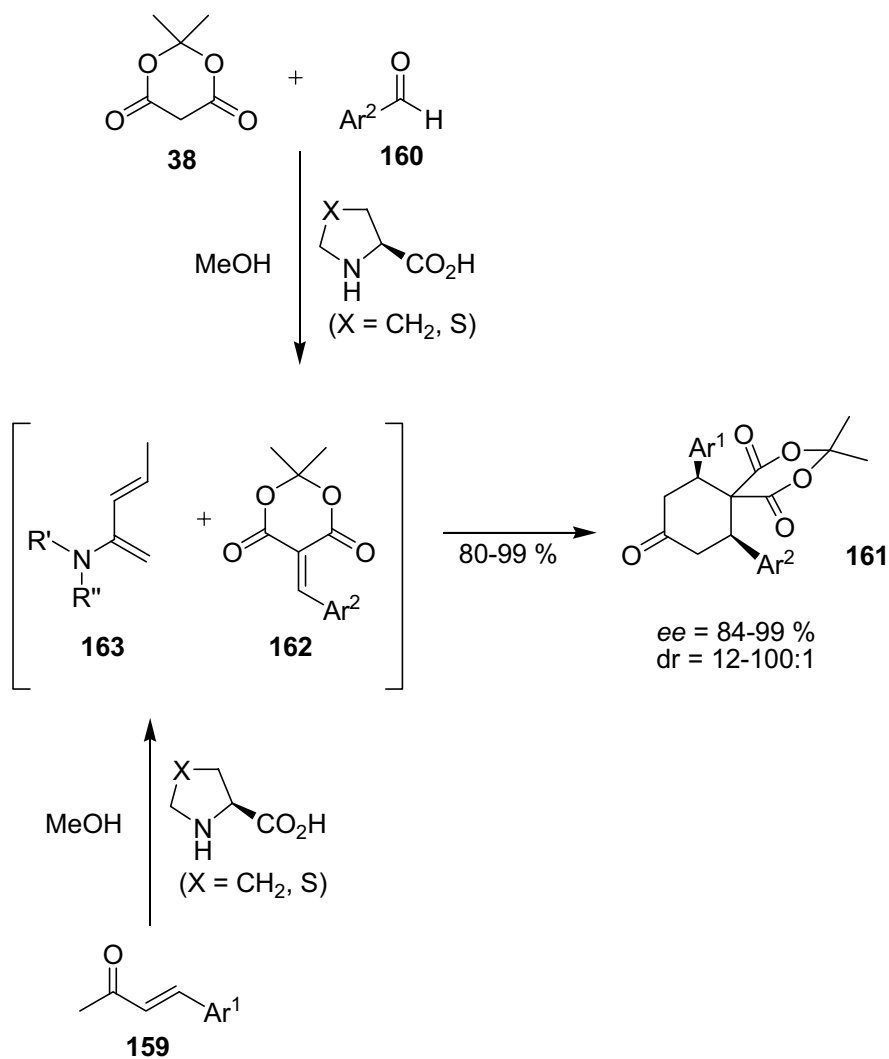
In der Synthese von *K. A. Jørgensen* wurden 4-Hydroxycoumarin **156** und Benzylidenaceton **157** mit in einer organokatalysierten *Michael*-Reaktion umgesetzt (Abb. **52**). Je nach Verwendung des (*R,R*)- oder (*S,S*)-Imidazolidins **158** konnten die beiden Enantiomere des Warfarins **154** in hohen Ausbeuten und 80–82 % *ee* erhalten werden. Dabei konnten die erzielten Enantiomerenreinheiten noch durch eine einfache Umkristallisation auf >99 % *ee* gesteigert werden.



**Abb. 52:** Enantioselektive organokatalysierte Warfarin-Synthese.

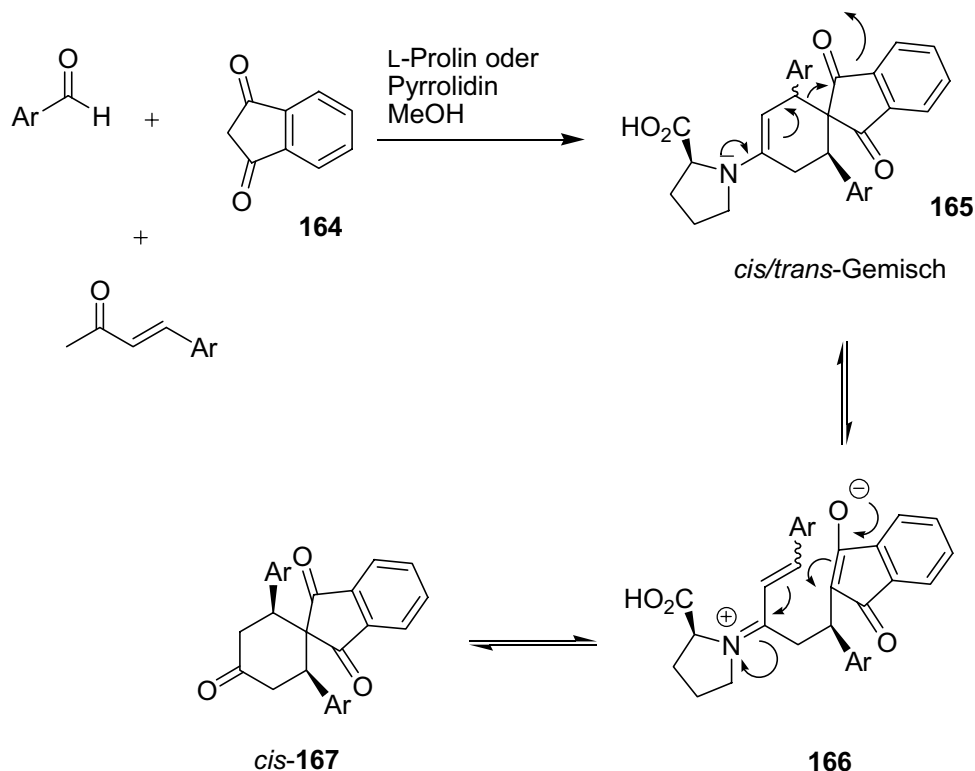
Die grundlegende Eigenschaft der Organokatalysatoren, mehrere Reaktionstypen über unterschiedliche Aktivierungswege zu steuern, macht den Einsatz in Domino-Prozessen denkbar, in denen verschiedene Reaktionen unter denselben Reaktionsbedingungen aufeinander folgen. Den wahrscheinlich gegenwärtig am häufigsten

verwendeten Organokatalysatoren, den chiralen sekundären Aminen, kommt dabei aufgrund ihrer Fähigkeit, gesättigte Carbonylverbindungen durch Bildung von Enaminen (HOMO-Anhebung) und ungesättigte Carbonylverbindungen durch Bildung von Iminium-Ionen (LUMO-Absenkung) zu aktivieren, eine Schlüsselposition zu. Des Weiteren stellt eine asymmetrische organokatalysierte Domino-Reaktion einen biomimetischen Ansatz dar, da genau dieses Prinzip von der Natur für den Aufbau komplexer Naturstoffe durch Enzyme, den Biokatalysatoren, verwendet wird. So haben in der Tat in der letzten Zeit verschiedene Organokatalysatoren eine erfolgreiche Anwendung in einigen asymmetrischen Domino-Reaktionen erfahren.<sup>121</sup> 2003 veröffentlichte *C. F. Barbas III* eine asymmetrische organokatalysierte Domino-*Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder*-Reaktion.<sup>122</sup> In diesem 3-Komponenten-Prozess lieferte die Umsetzung eines  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons **159** mit einem Aldehyd **160** und Meldrumssäure **38** Spiro[5.5]undecan-1,5,9-trione **161** in hohen Ausbeuten und exzellenten Diastereo- und Enantioselektivitäten (Abb. **53**). Hierbei wird die Bildung des *Knoevenagel*-Produktes **162** durch Aktivierung des aromatischen Aldehyds **160** über ein Iminium-Ion katalysiert. Das Dien **163** für die *Diels-Alder*-Reaktion ist ein aus dem Organokatalysator und dem  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Keton **159** gebildetes Enamin. Durch die Bildung dieses chiralen Diens **163** mit einem hohen HOMO gelang eine effiziente und enantioselektive Durchführung der *Diels-Alder*-Reaktion.



**Abb. 53:** Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion nach C. F. Barbas III.

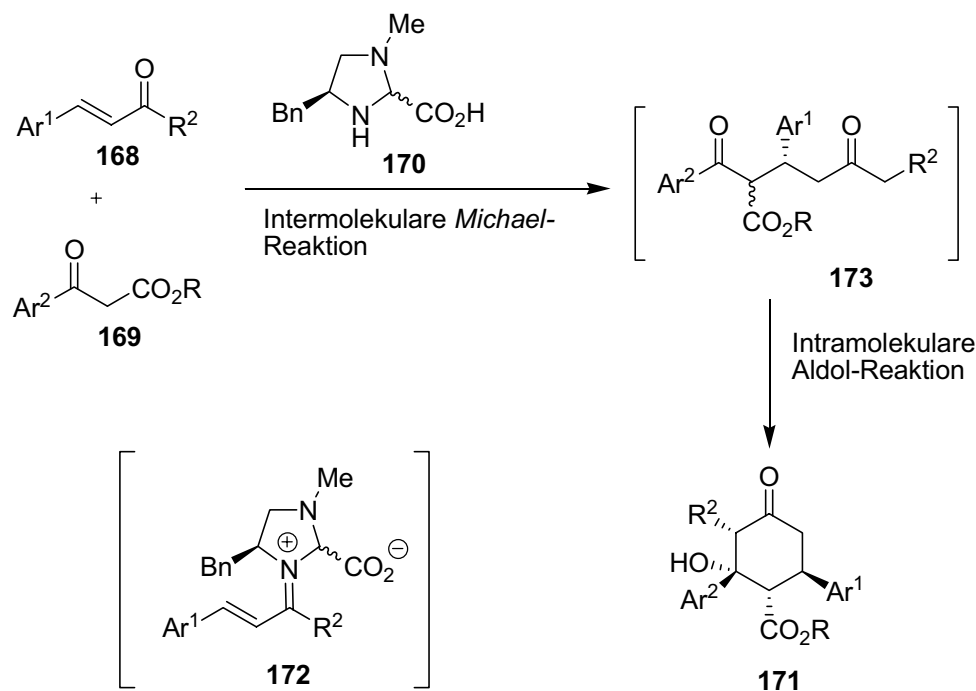
Es zeigte sich, dass L-Thioprolin, L-Dimethylthioprolin und *trans*-4-Hydroxyprolin höhere Selektivitäten lieferten als L-Prolin. Bei der Verwendung von 1,3-Indandion anstelle von Meldrumssäure fand eine hetero-Domino-Knoevenagel-Diels-Alder-Epimerisierungs-Reaktion statt (Abb. 54).<sup>123</sup>



**Abb. 54:** Domino-Knoevenagel-Diels-Alder-Epimerisierungs-Reaktion.

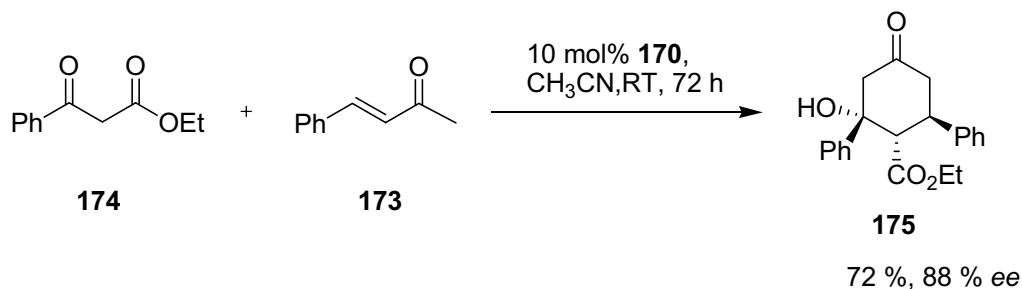
Auch hier verlief die Organokatalyse über den Enamin-Reaktionspfad.

Eine weitere hocheffiziente enantioselektive organokatalysierte Domino-Reaktion wurde 2004 von *K. A. Jørgensen* publiziert. In dieser Domino-Michael-Aldol-Reaktion wurden  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone **168** mit  $\beta$ -Ketoestern **169** unter Verwendung des chiralen, aus L-Phenylalanin erhaltenen Imidazolidins **170** in hohen Ausbeuten und Enantioselektivitäten zu optisch aktiven Cyclohexanonon **171** umgesetzt (Abb. 55). Der dabei verwendete Organokatalysator **170** hatte sein Potential schon in anderen *Michael*-Reaktionen nach *K. A. Jørgensen* gezeigt.<sup>124</sup> Der Reaktionspfad verläuft über ein mit dem Katalysator **170** und einem ungesättigten Keton **168** gebildeten Iminium-Ion **172**, das in einer intermolekularen *Michael*-Reaktion von dem  $\beta$ -Ketoester **169** angegriffen wird. Das Intermediat **173** reagiert dann als Enamin in einer intramolekularen Aldol-Reaktion zum Produkt **171**. Auf diese Weise konnten enantio- und diastereoselektiv bis zu vier stereogene Zentren aufgebaut werden.



**Abb. 55:** Verlauf der Domino-Michael-Aldol-Reaktion nach *K. A. Jørgensen*.

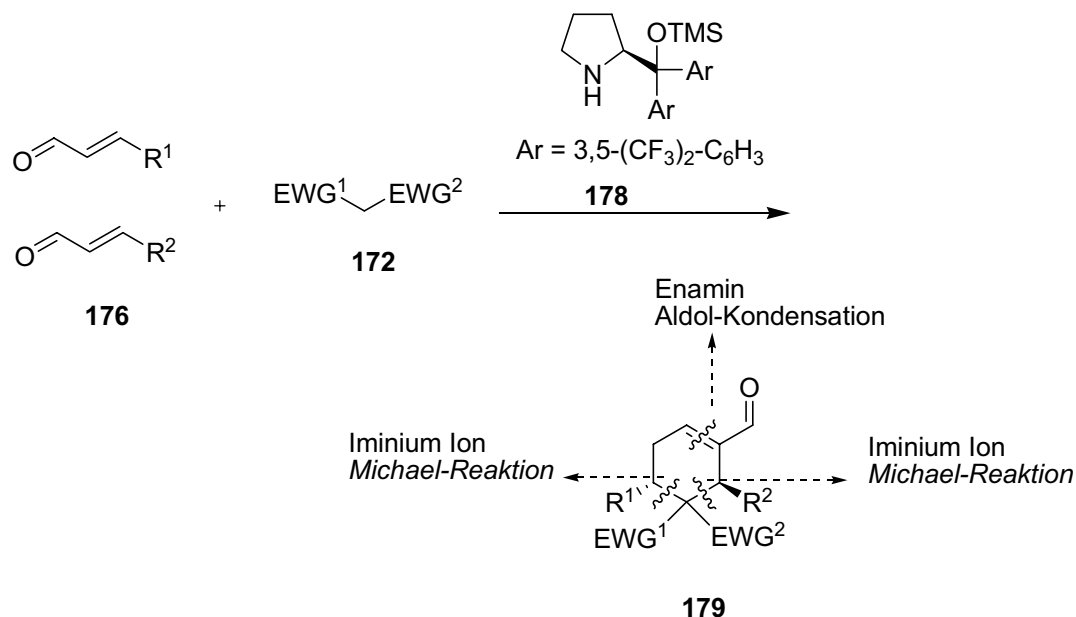
Bei der Umsetzung von Benzylidenacetone **173** mit Benzoylacetat **174** in Acetonitril mit dem Organokatalysator **170** bei RT zum Cyclohexanon **175** wurde eine Ausbeute von 72 % und ein Enantiomerenüberschuss von 88 % erzielt (Abb. 56).



**Abb. 56:** Domino-Michael-Aldol-Reaktion nach *K. A. Jørgensen*.

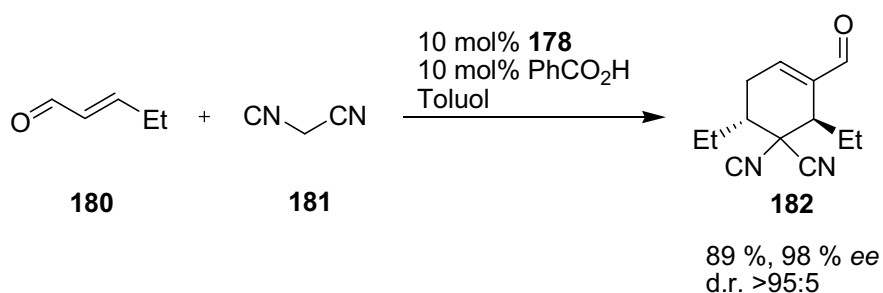
Einen neuen Ansatz für eine organokatalysierte Multikomponenten-Domino-Reaktion veröffentlichte *K. A. Jørgensen* im Jahr 2006. Eine sequentielle Iminium-Iminium-Enamin-Katalyse ermöglicht die Bildung von drei neuen C-C-Bindungen durch Umsatz von  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyden **176** mit aktivierten Methylen-Komponenten

**177** unter Verwendung des chiralen Pyrrolidins **178** als Organokatalysator (Abb. 57).<sup>125</sup>



**Abb. 57:** Asymmetrische Multikomponenten-Domino-Reaktion.

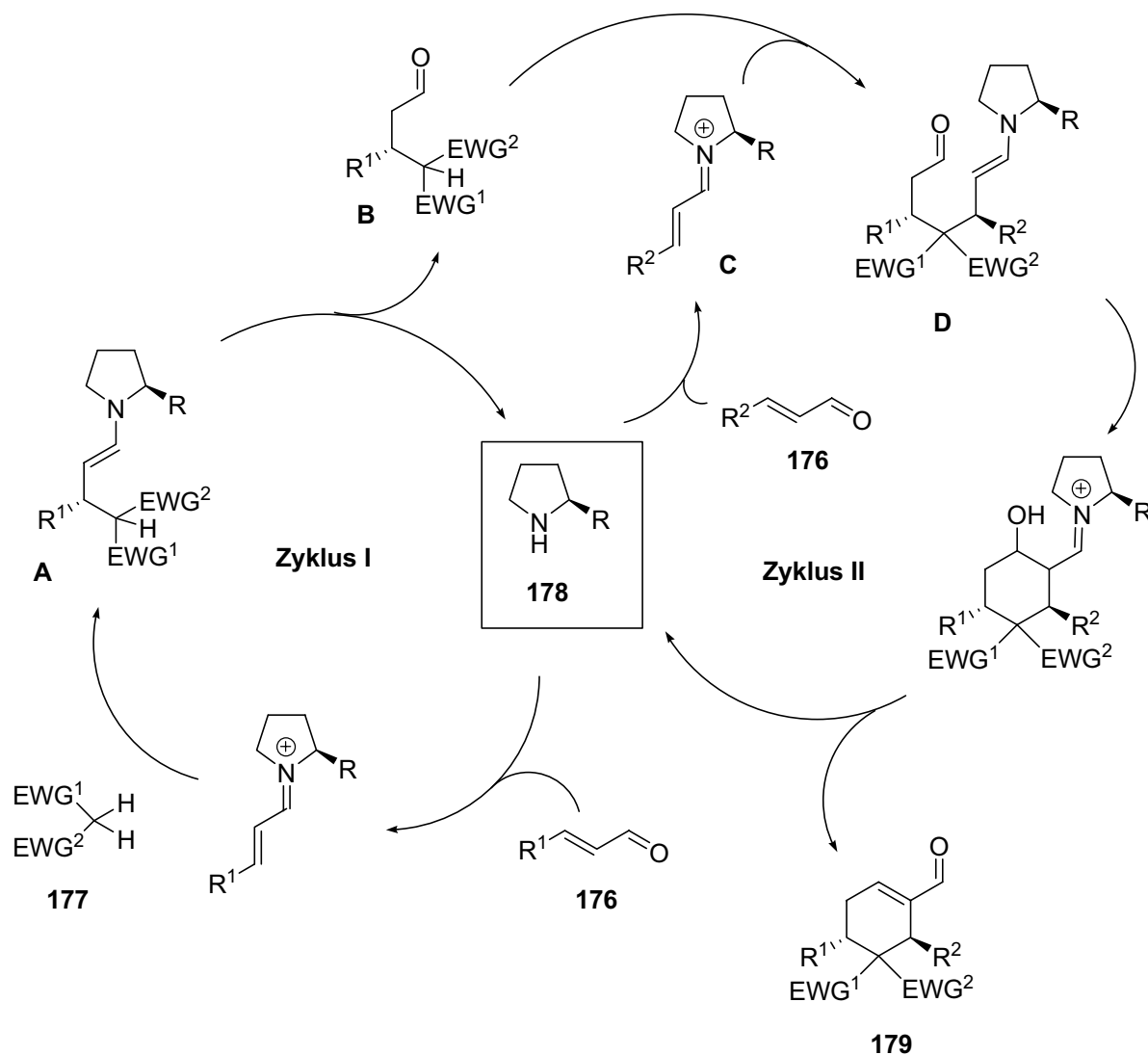
Die Reaktionen einer ganzen Reihe von Aldehyden und aktivierten Methylen-Komponenten verliefen durchweg in sehr guten Ausbeuten und Enantioselektivitäten. Als Beispiel ist in Abb. 58 die organokatalysierte Umsetzung von Aldehyd **180** mit Malononitril **181** aufgeführt.



**Abb. 58:** Beispiel einer Umsetzung nach *K. A. Jørgensen*.

Der für diese Domino-Reaktion vorgeschlagene Mechanismus zur Bildung der Cyclohex-1-en-carbaldehyde **179** sieht eine sequentielle Iminium-Iminium-Aktivierung der  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyde **176** durch Katalysator **178** wie in Abb. 59 vor. Im ersten Schritt (Zyklus I) bildet Aldehyd **176** mit dem Katalysator **178** das Iminium-Ion-Intermediat **183**, das dann von der aktivierten Methylenkomponente

**177** nucleophil angegriffen wird und zu Verbindung **A** reagiert. Diese ergibt nach Hydrolyse Verbindung **B** unter Regenerierung des Katalysators. Dieser beginnt dann einen zweiten Katalysezyklus (Zyklus II in Abb. **59**) mit der Formation des Iminium-Ions **C**, das in der Folge sich mit Verbindung **B** zur Komponente **D** unter Generierung eines stereogenen Zentrums verbindet. An dieser Stelle wird das Endprodukt **179** aus dem Enamin-Intermediat durch eine intramolekulare Aldol-Kondensation gebildet.



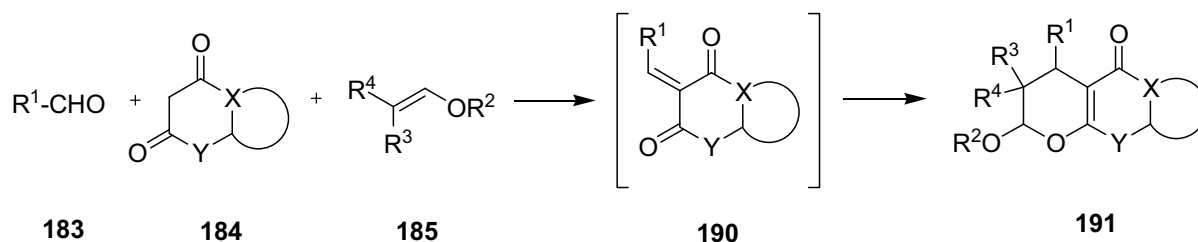
**Abb. 59:** Mechanismus der Domino-Reaktion nach K. A. Jørgensen.

Weitere kürzlich vorgestellte enantioselective organokatalysierte Domino-Reaktionen können Publikationen von MacMillan *et al.* und D. Enders *et al.* entnommen werden.<sup>126</sup>



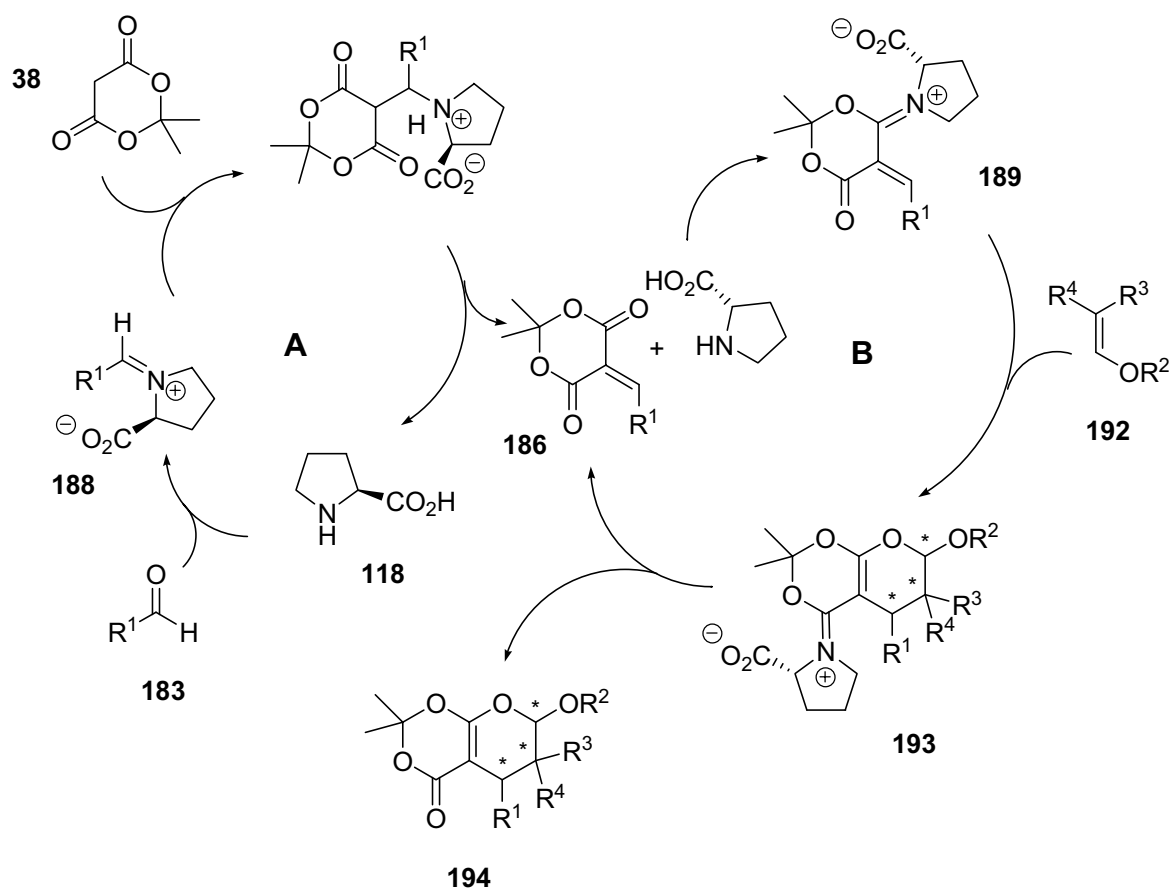
### 2.6.2 Potential der Organokatalyse von Domino-Reaktionen nach *L. F. Tietze*

Nachdem chirale Organokatalysatoren ihr Potential in der asymmetrischen Synthese eindrucksvoll unter Beweis stellen konnten, stellt sich die Frage, ob die Wirkungsmechanismen der Aktivierung durch Imidazolidine und Pyrrolidine unter Ausbildung von Iminium Ion- und Enamin-Intermediaten von Carbonyl-Funktionalitäten nicht auch auf einige im Arbeitskreis *Tietze* entwickelte Domino-Reaktionen übertragen werden können. Auf diese Weise würde eine effiziente und hochselektive Möglichkeit zur Darstellung chiraler Bausteine für die Organische Synthese entstehen. So stellt sich insbesondere die Frage, ob eine enantioselektive Durchführung der Domino-*Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder*-Reaktion unter Verwendung chiraler Organokatalysatoren möglich wäre. In Abb. 60 ist in allgemeiner Form eine 3-Komponenten-Domino-*Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder*-Reaktion eines Aldehydes **183** mit einer 1,3-Dicarbonylkomponente **184** und einem Enolether **185** dargestellt.



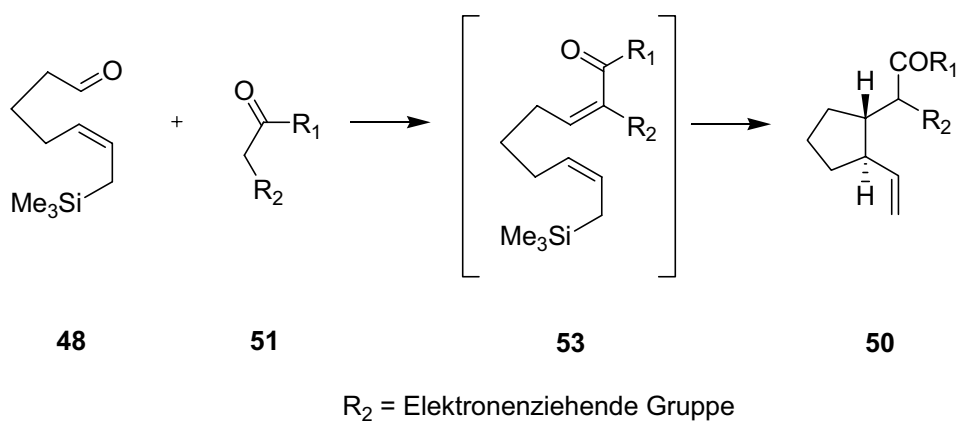
**Abb. 60:** Domino-*Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder*-Reaktion.

Dabei ist ein Katalyszyklus mit L-Prolin **118** wie in Abb. 61 denkbar. In Zyklus **A** ist eine Katalyse der *Knoevenagel*-Reaktion und in Zyklus **B** einer Katalyse der hetero-*Diels-Alder*-Reaktion dargestellt. Die Bildung des Alkylidens **190** durch die *Knoevenagel*-Reaktion könnte durch die Aktivierung des Aldehydes **183** durch Ausbildung eines Iminium-Ions **188** mit L-Prolin **118** beschleunigt werden. Mittels Bildung eines weiteren Iminium-Ions **189** aus dem Alkyliden und dem Organokatalysator ließe sich die hetero-*Diels-Alder*-Reaktion katalysieren. Die Bildung dieses Iminium-Ions **189** wäre dabei von entscheidender Bedeutung für das Gelingen der asymmetrischen Katalyse, da in dem Reaktionsschritt die stereogenen Zentren des Endproduktes der Domino-Reaktion gebildet werden.



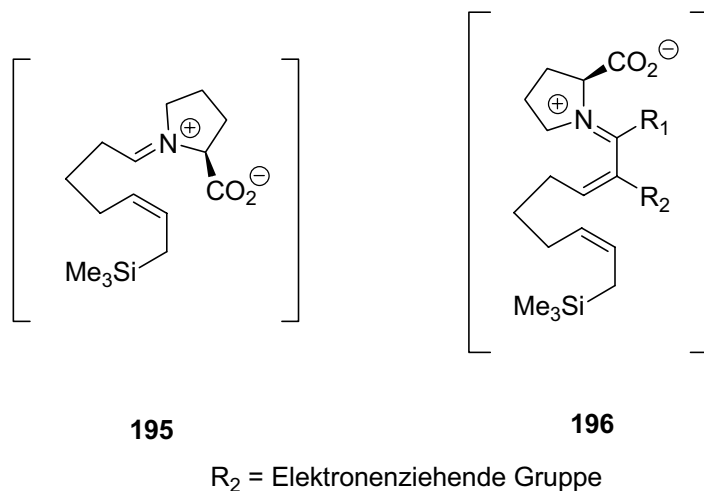
**Abb. 61:** Postulierter Katalysezyklus einer organokatalysierten Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion.

Des Weiteren wäre die Organokatalyse von Domino-Knoevenagel-Sakurai-Reaktionen denkbar.



**Abb. 62:** Domino-Knoevenagel-Sakurai-Reaktion.

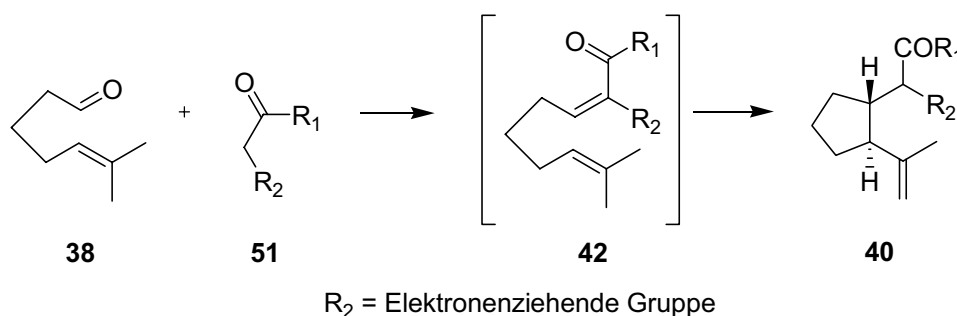
Idealerweise würde auch in diesem Fall die *Knoevenagel*-Reaktion über ein Iminium-Ion **195** und die *Sakurai*-Reaktion über ein Iminium-Ion **196** verlaufen (Abb. 63).



**Abb. 63:** Postulierte Iminium-Ionen.

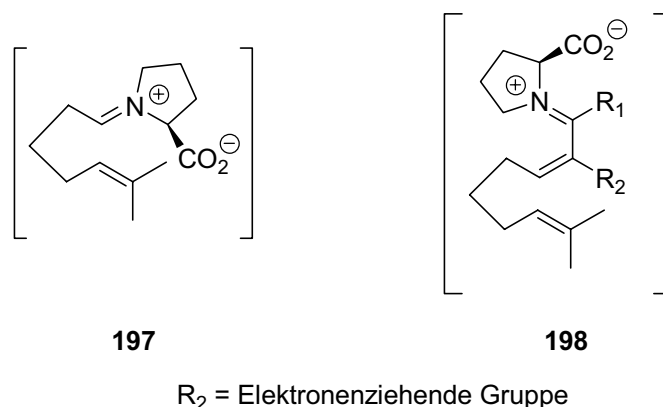
Beim Iminium-Ion **195** muß dabei allerdings die Frage gestellt werden, ob es nicht gleich weiter zum entsprechenden Enamin tautomerisiert und so den vorgegebenen Reaktionspfad verlässt. Da in der *Sakurai*-Reaktion die Konfiguration der stereogenen Zentren festgelegt wird, ist die Bildung des Iminium-Ions **196** entscheidend.

Das gleiche gilt ebenso für die rein formell verwandte *Domino-Knoevenagel-Alder-En*-Reaktion (Abb. 64).



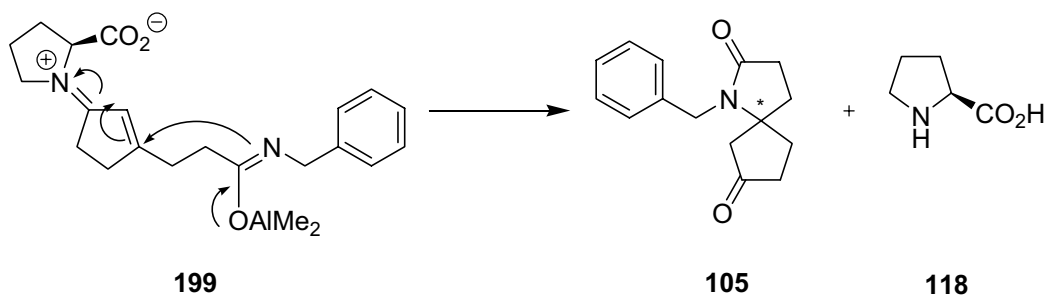
**Abb. 64:** Domino-Knoevenagel-Alder-En-Reaktion.

Analog der *Domino-Knoevenagel-Alder-En*-Reaktion würde die Katalyse über die in Abb. 65 dargestellten Iminium-Ionen verlaufen.



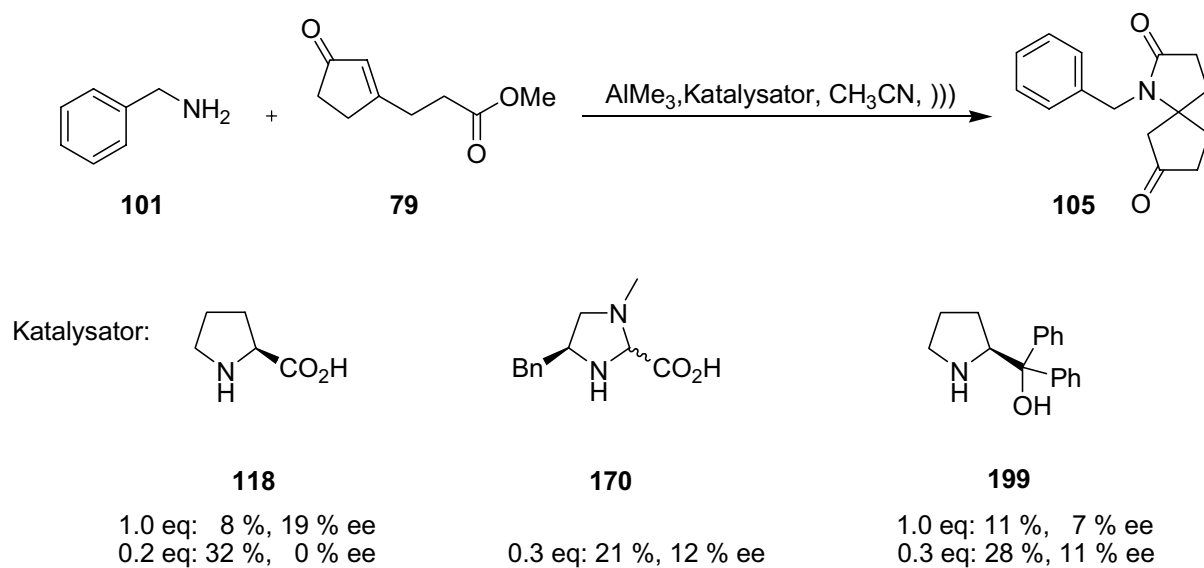
**Abb. 65:** Postulierte Iminium-Ionen.

Eine weitere höchst interessante Anwendungsmöglichkeit für chirale Organokatalysatoren, die eine Aktivierung von Carbonylverbindungen über die Bildung von Iminium Ionen bewirken, stellt die Domino-Amidierungs-*Michael*-Reaktion dar. Enantioselektive *Michael*-Reaktionen unter Verwendung von chiralen Organokatalysatoren sind inzwischen ein fast schon klassisches Verfahren auf dem Gebiet der Organokatalyse. Ein Iminium-Ion **199** könnte eine faciale Induktion bei der Spirocyclisierung in der *Michael*-Reaktion bewirken (Abb. **66**).



**Abb. 66:** Postuliertes Iminium Ion in der Domino-Amidierungs-*Michael*-Reaktion.

Die gleichzeitige Verwendung von oxophilen Aluminiumspezies wie in der Domino-Amidierungs-*Michael*-Reaktion und Carboxylgruppen-tragenden Organokatalysatoren wie z. B. L-Prolin könnte allerdings problematisch sein. Erste Untersuchungen dazu im Arbeitskreis *Tietze* brachten interessanterweise positive Ergebnisse (Abb. **67**).<sup>127</sup>



**Abb. 67:** Organokatalysierte Domino-Amidierungs-*Michael*-Reaktion.

Untersuchungen zur Anwendung von chiralen Organokatalysatoren in Domino-Reaktionen nach *L. F. Tietze* schienen daher recht viel versprechend zu sein.

### 3 Zielsetzung und Planung der Arbeit

#### 3.1 Einleitung

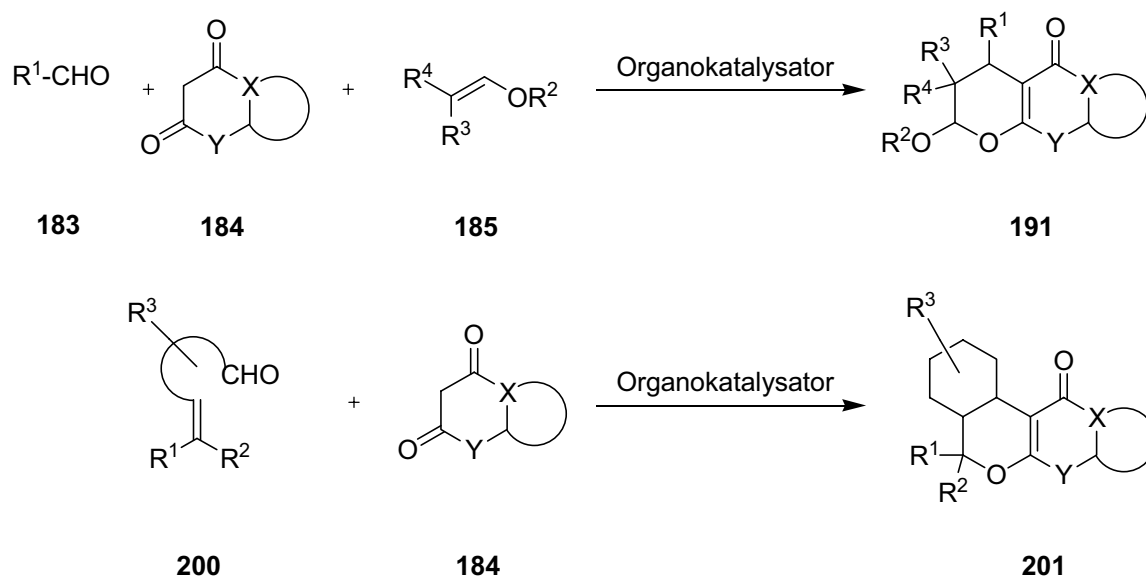
In der Syntheseplanung der Organischen Chemie gewinnen Atomökonomie und Ökobilanz zunehmend an Bedeutung. Diesen Anforderungen wurde durch die Entwicklung von Domino-Reaktionen als effiziente Methodik zum Aufbau komplexer Strukturen aus einfachen Substraten durch eine Folge von bindungsbildenden Transformationen Rechnung getragen. Den ohne Zweifel elegantesten Lösungsansatz für eine weitere großen Herausforderung in der Organischen Chemie, die Durchführung stereoselektiver Transformationen, stellt die Verwendung chiraler Katalysatoren dar. Da diese den Forderungen nach guter Umweltverträglichkeit, geringer Toxizität bei einfacher Handhabung sowie breiter Anwendbarkeit genügen müssen, ist eine neue Entwicklung auf diesem Gebiet, die Organokatalyse, Gegenstand aktueller Forschung. Auf diesem vergleichsweise neuem Feld der stereoselektiven Katalyse werden meist mit Derivaten chiraler Aminosäuren bei einer großen Zahl unterschiedlicher Reaktionstypen zum Teil exzellente Enantioselektivitäten erzielt. Hervorzuheben ist dabei auch die Möglichkeit, die Reaktionen in nicht getrockneten Lösungsmitteln in Abwesenheit von Schutzgas durchzuführen.

In der vorliegenden Arbeit sollte die Effizienz von Domino-Reaktionen mit der Selektivität moderner Organokatalysatoren kombiniert werden. Dazu sollten literaturbekannte Organokatalysatoren auf ihre Verwendbarkeit in im Arbeitskreis *Tietze* entwickelten Domino-Reaktionen untersucht werden. Dabei war geplant, sowohl kommerziell erhältliche als auch neuartige Organokatalysatoren zu verwenden, die noch synthetisiert werden mußten.

Im einzelnen sollten die folgenden Domino-Reaktionen untersucht werden:

### 3.2 Die Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion

Es werden Organokatalysatoren in der 3-Komponenten-Domino-Reaktion mit einer intermolekularen hetero-Diels-Alder-Reaktion als auch in der 2-Komponenten-Domino-Reaktion mit einer intramolekularen hetero-Diels-Alder-Reaktion eingesetzt.

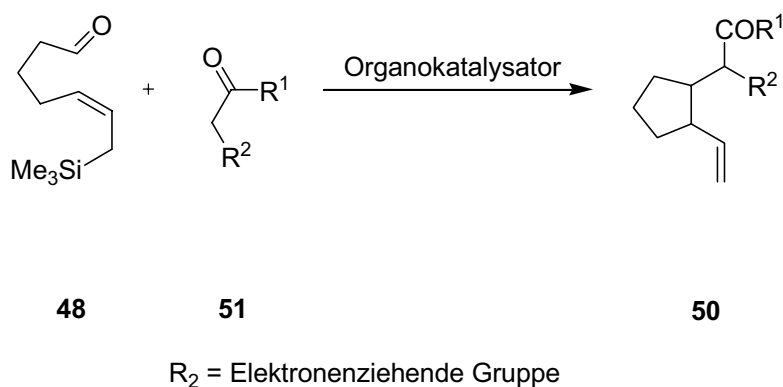


**Abb. 68:** Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktionen.

Als Organokatalysator sollte dabei zunächst L-Prolin **118** verwendet werden.

### 3.3 Die Domino-Knoevenagel-Sakurai-Reaktion

Es werden Organokatalysatoren in der Domino-Knoevenagel-Sakurai-Reaktion des Aldehydes **48** mit einer 1,3-Dicarbonylkomponente **51** zum Cyclopentan **50** eingesetzt (Abb. 69).

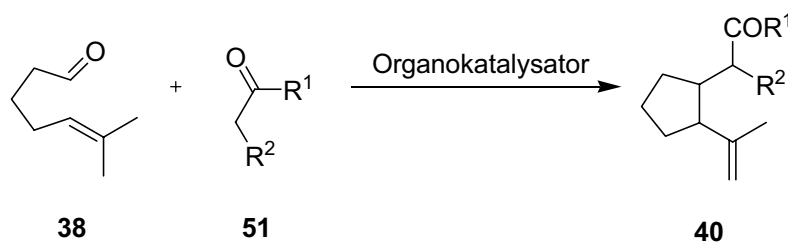


**Abb. 69:** Organokatalysierte Domino-Knoevenagel-Sakurai-Reaktion.

Dazu sollte zunächst Aldehyd **48** nach einer literaturbekannten Vorschrift dargestellt werden.

### 3.4 Die Domino-Knoevenagel-Alder-En-Reaktion

Diese rein formell mit der Domino-Knoevenagel-Sakurai-Reaktion verwandte Domino-Reaktion eines Aldehydes **38** mit einer 1,3-Dicarbonylkomponente **51** sollte ebenfalls auf ihre Kompatibilität mit der Organokatalyse untersucht werden.



**Abb. 70:** Organokatalysierte Domino-Knoevenagel-Alder-En-Reaktion.

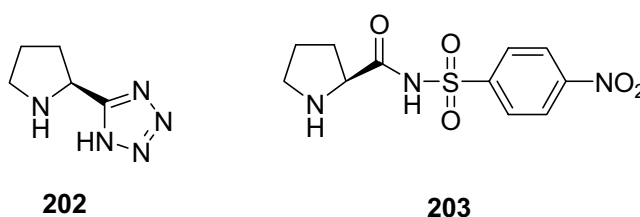
Aldehyd **38** sollte dazu in einer einfachen Synthese dargestellt werden.



### 3.5 Die Domino-Amidierungs-Michael-Reaktion

Im Arbeitskreis *Tietze* wurde kürzlich die Domino-Amidierungs-Michael-Reaktion entwickelt. Auch hier sollten chirale Organokatalysatoren eingesetzt werden. So war geplant, die Umsetzung des Cyclopentenonesters **79** mit aromatischen Aminen **101** zu untersuchen (Abb. **67**). Hierzu war der Ester **79** nach einer literaturbekannten Synthese herzustellen.

Als Organokatalysatoren sollten die Verbindungen **202** und **203** eingesetzt werden (Abb. **71**).<sup>128</sup>



**Abb. 71:** Organokatalysatoren nach *S. V. Ley* und *A. Berkessel*.

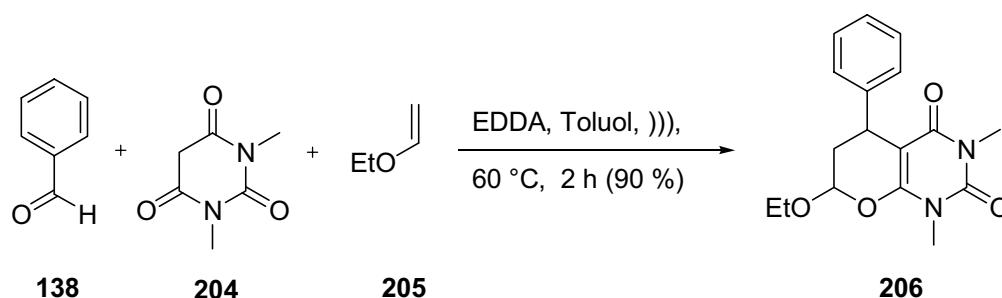
Die beiden Verbindungen sollten nach den entsprechenden Literaturvorschriften dargestellt werden.

## 4 Durchführung der Arbeit

### 4.1 Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion

#### 4.1.1 3-Komponenten-Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktionen

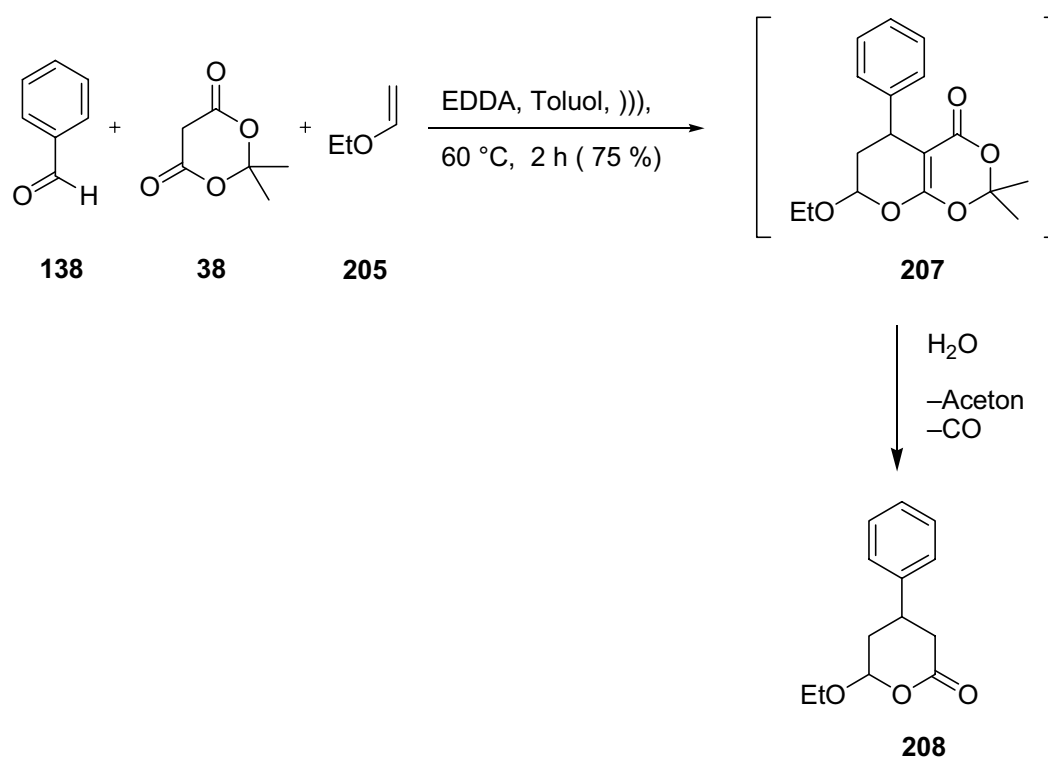
Die erste Domino-Reaktion, die auf ihre Verwendbarkeit für die enantioselektive Organokatalyse überprüft werden sollte, war die Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion in der 3-Komponenten-Variante. Als Modellsystem diente dabei eine aus dem Arbeitskreis *Tietze* gut bekannte Domino-Sequenz mit kommerziell erhältlichen Substraten, nämlich die Reaktion von Benzaldehyd (**138**) mit Meldrumssäure bzw. 1,3-*N,N*-Dimethylbarbitursäure (**204**) als 1,3-Dicarbonyl-komponenten im *Knoevenagel*-Reaktionsschritt und Ethylvinylether (**205**) als Dienophil in der Hetero-*Diels-Alder*-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf. Dieses System wurde zunächst nach literaturbekannten Vorschriften mit EDDA als Katalysator in Toluol im Ultraschallbad umgesetzt (Abb. 72).<sup>129</sup>



**Abb. 72:** Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion.

Dabei wurden sowohl mit Barbitursäure als auch mit Meldrumssäure die Literaturergebnisse reproduziert. Die Produkte ließen sich nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie in guten Ausbeuten als Diastereomergemische (1.7-2:1) erhalten.

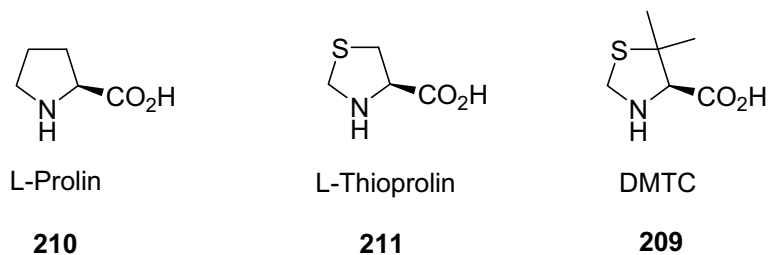
Die Domino-Reaktion mit Meldrumssäure blieb nicht auf dem hetero-*Diels-Alder*-Produkt **207** stehen, sondern lieferte bei Kontakt mit Wasser (z.B. aus der *Knoevenagel*-Reaktion oder bei der wässrigen Aufarbeitung) unter Abspaltung von Aceton und CO das Produkt **208** (Abb. 73).



**Abb. 73:** Domino-Reaktion mit Meldrumssäure.

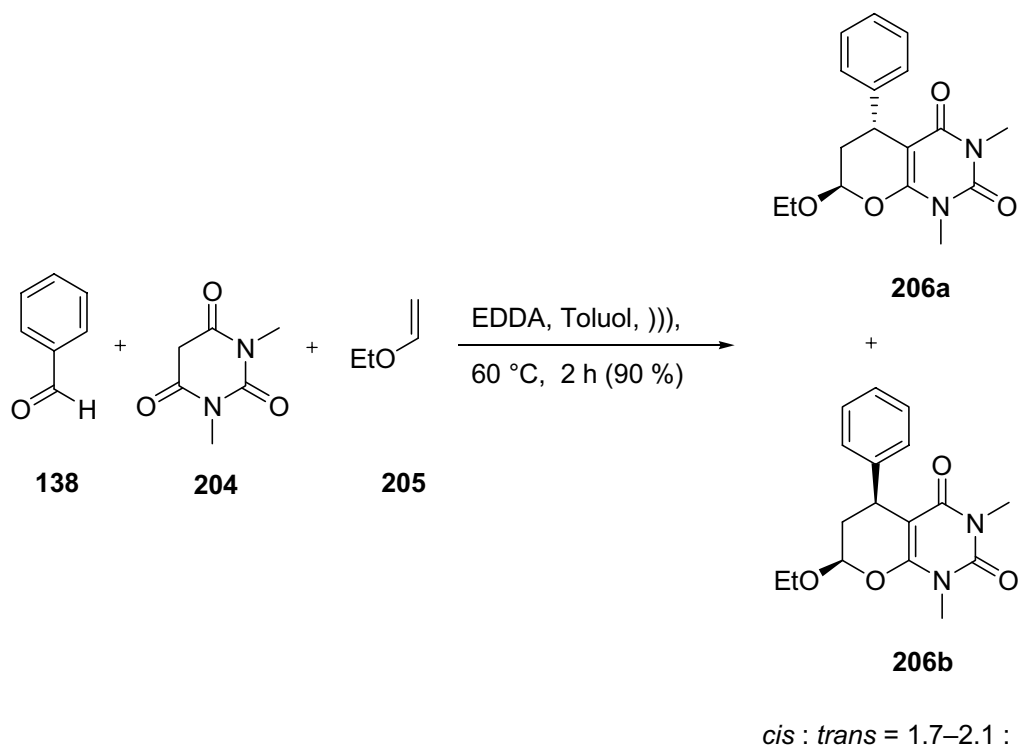
Wie erwartet, wurden bei dieser achiralen Reaktionsführung die Produkte als racemische Mischungen erhalten.

Im Folgenden wurde dann eine Mischung aus EDDA und L-Prolin als Katalysator eingesetzt, wobei die sonstigen Reaktionsbedingungen wie das Solvens oder die Aktivierung im Ultraschallbad beibehalten wurden. Da hierbei keine Abweichungen von den bisherigen Ergebnissen erhalten wurden, wurden weitere kommerziell erhältliche bzw. im Arbeitskreis vorhandene Organokatalysatoren bzw. L-Prolin-Derivate (Abb. **74**), die wie DMTC **209** zu diesem Zeitpunkt als Organokatalysatoren publiziert worden waren, auf ihre Verwendbarkeit in der Domino-Reaktion getestet.<sup>130</sup>



**Abb. 74:** L-Prolin und Thioanaloga.

Aufgrund der schlechten Löslichkeit der Aminosäuren in Toluol wurden in der Folge Lösungsmittel wie Dichlormethan und bevorzugt Acetonitril eingesetzt. Während anfangs die Reaktionsführung in Druckkolben im Ultraschallbad beibehalten wurde, zeigte sich ziemlich schnell, dass die Reaktivität der Aminosäuren die Aktivierung im Ultraschallbad überflüssig machte und die Reaktionen bei Raumtemperatur unter Rühren durchgeführt werden konnten. Des Weiteren konnte eine Abstufung der Reaktivität sowohl bei den 1,3-Dicarbonylkomponenten als auch bei den eingesetzten Katalysatoren festgestellt werden. Generell ergab die Verwendung von Barbitursäure kürzere Reaktionszeiten und insgesamt höhere Ausbeuten als die der Reaktionen, in denen Meldrumssäure verwendet wurde. Von den Aminosäuren erwies sich L-Prolin als am reaktivsten mit Reaktionszeiten von ca. einer Stunde, während Reaktionen unter Verwendung von L-Thioprolin und DMTC mindestens zwei Stunden bis zum vollständigen Umsatz benötigten.

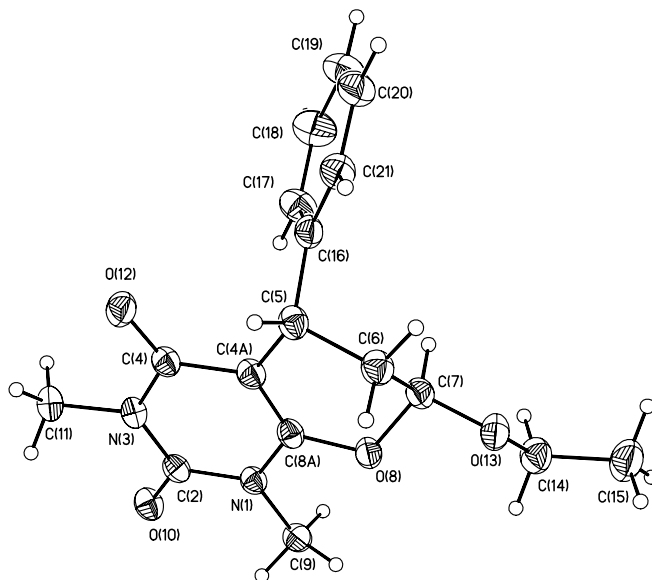


**Abb. 75:** 3-Komponenten-Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion.

Organokatalysator	eq	t [h]	Ausbeute [%]	ee [%]
L-Prolin	0.1	1-2	>95	0
L-Thioprolin	0.1	3-12	ca. 60	0
DMTC	0.1	3-12	ca.60	0

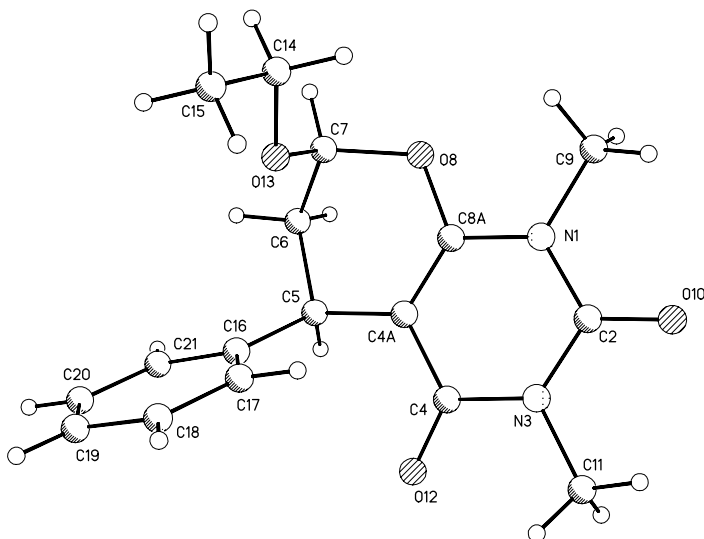
**Tabelle 4:** Testreihe zu Domino-Reaktionen aus Abb. 75.

Ferner konnte gezeigt werden, dass substöchiometrische bzw. katalytische Mengen Prolin ausreichen, um die Domino-Reaktion bei Raumtemperatur mit guten Ausbeuten durchführen zu können. Da speziell die Produkte der Domino-Reaktion mit Barbitursäure sehr gut kristallisierten, wurden von ihnen Röntgenstrukturaufnahmen angefertigt.



**Abb. 76:** Röntgenstruktur des *trans*-Diastereomer **206a**.

Diese zeigten zum einen, dass die unpolare Verbindung, d. h. das erste Diastereomerenpaar, das *anti*-Diastereomer (Abb. 76),



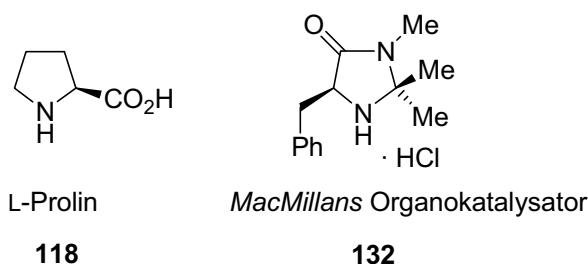
**Abb. 77:** Röntgenstruktur des *cis*-Diastereomer **206b**.

und die polarere Verbindung das *cis*-Diastereomer (Abb. 77) darstellten. Die Produkte wurden jeweils als racemische Gemische erhalten.

Als Erklärung für diesen Befund gibt es mehrere Möglichkeiten:

1. Die verwendeten Aminosäuren bilden zwar mit dem *Knoevenagel*-Produkt Iminium-Ionen (s. Kapitel 2.6.2) und katalysieren so die hetero-*Diels-Alder*-Reaktion, erzeugen allerdings mangels sterischer Abschirmung keine faciale Differenzierung.
2. Die Aminosäuren katalysieren beide Teilreaktionen der Domino-Sequenz nicht über Iminium-Ionen, sondern nur unspezifisch über Säure-Base-Katalyse.
3. Es wird nur die *Knoevenagel*-Reaktion über Iminium-Ionen katalysiert, nicht aber die hetero-*Diels-Alder*-Reaktion. Wenn diese Reaktion alleine, d. h. unkatalysiert abläuft, erfolgt keine enantiofaciale Differenzierung.

Vergleicht man z.B. Prolin mit *MacMillans* Organokatalysator **132** für eine *Diels-Alder*-Reaktion, dann fällt auf, dass letztgenannter eine Benzylgruppe an einem der sekundären Aminfunktion im Fünfring nächstgelegenen stereogenen Zentrum aufweist. Laut *MacMillan et al.* schirmt diese Benzylgruppe eine Seite des Dienophils sterisch ab und ist auf diese Weise essentiell verantwortlich für die faciale Differenzierung und somit für die exzellente Enantioselektivität in *Diels-Alder*-Reaktionen.

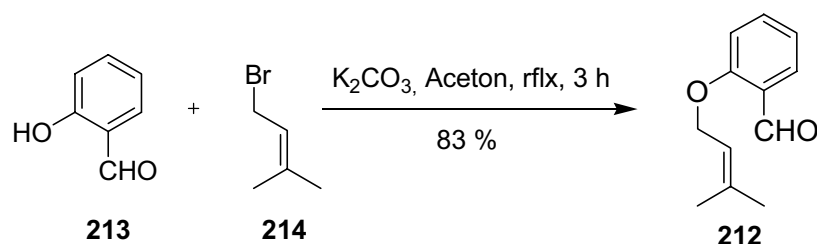


**Abb. 78:** L-Prolin und *MacMillans* Organokatalysator.

#### 4.1.2 2-Komponenten-Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktionen

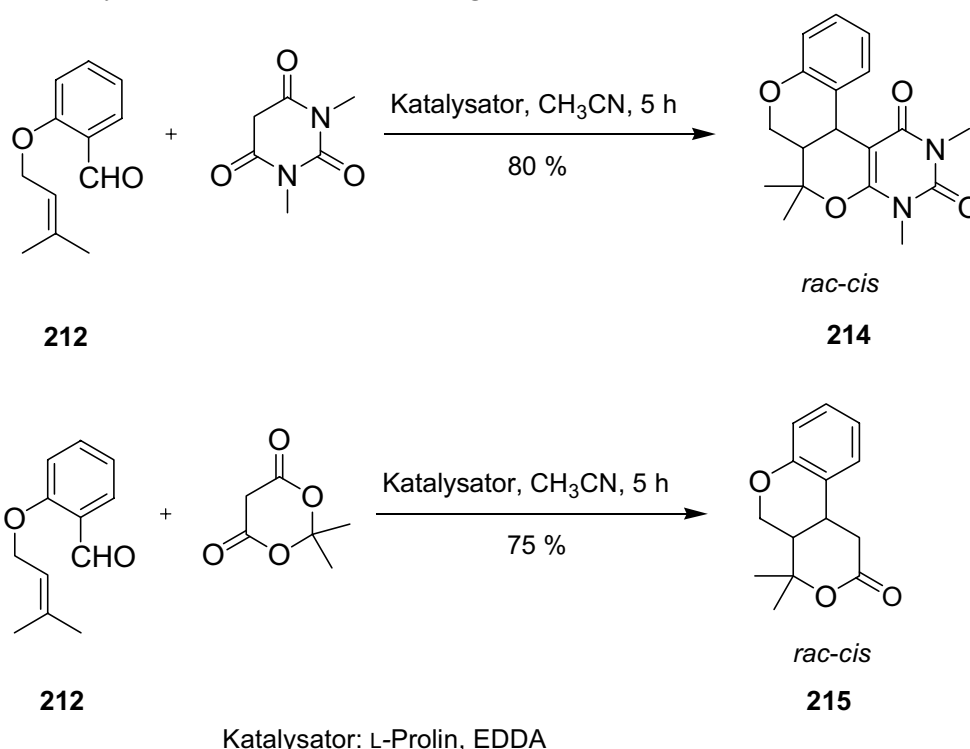
Zusätzlich zur 3-Komponenten-Domino-Reaktion, sollte auch eine 2-Komponenten-Variante mit einer intramolekularen hetero-Diels-Alder-Reaktion untersucht werden.

Dazu wurde Aldehyd **212** durch Umsetzung von Salicylaldehyd (**213**) mit 4-Brom-2-methyl-2-buten (**214**) und Kaliumcarbonat in Aceton unter Rückfluss in 83 % Ausbeute hergestellt.<sup>131</sup>



**Abb. 79:** Darstellung von Aldehyd **212**.

Aldehyd **212** wurde dann mit Barbitursäure bzw. Meldrumssäure und EDDA oder L-Prolin als Katalysatoren in Acetonitril umgesetzt.

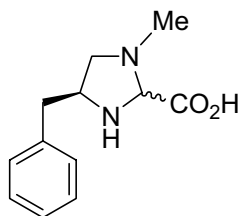


**Abb. 80:** 2-Komponenten-Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion.

Auch hier gaben EDDA und L-Prolin dieselben Ergebnisse. Die Reaktionen verliefen wie die intermolekularen Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktionen bei RT in zufriedenstellenden bis guten Ausbeuten, allerdings auch bei Verwendung der

chiralen Aminosäure als Katalysator unselektiv, d.h. es wurde keine Enantioselektivität beobachtet.

#### 4.1.3 Synthese des *Jørgensen*-Katalysators **170**

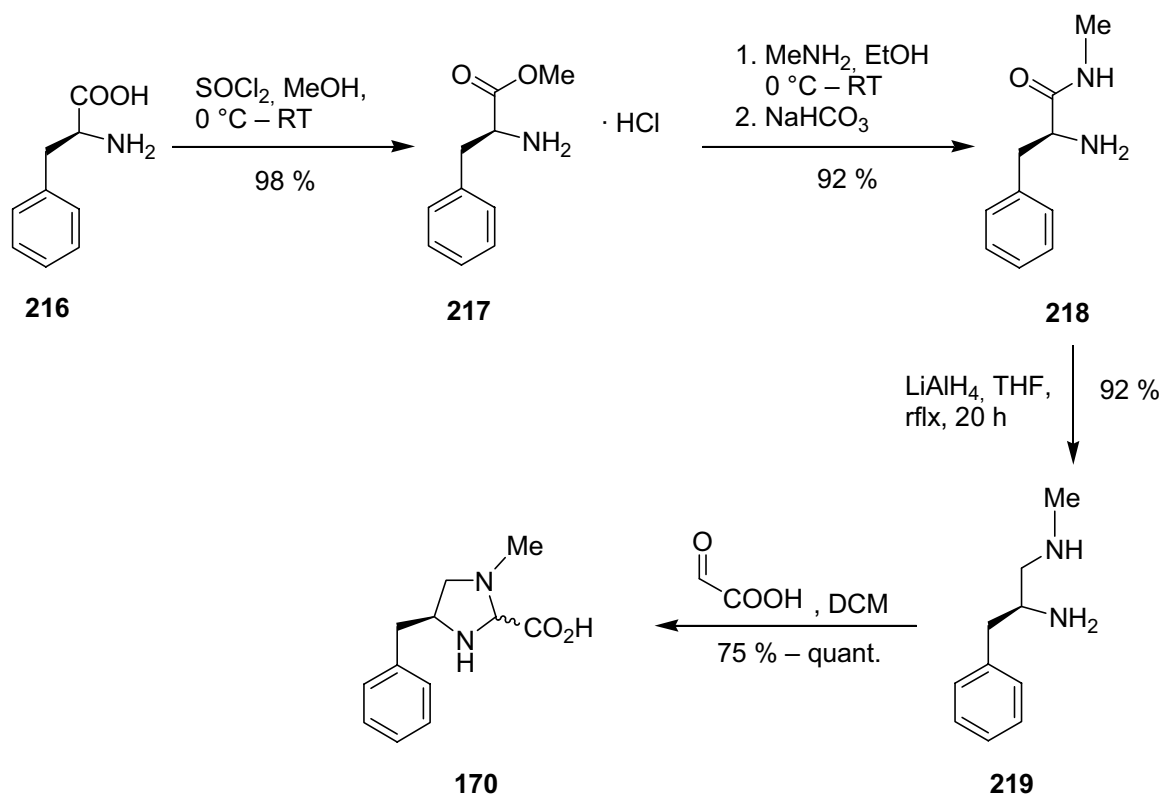


**170**

**Abb. 81:** Der *Jørgensen*-Katalysators **170**.

Für die Synthese dieses Organokatalysators gab es mehrere Gründe. Zum einen wurde ein Organokatalysator mit einer zusätzlichen, sterisch anspruchsvollen Funktionalität benötigt, die das Potential besaß, eine Seite eines Doppelbindungssystems abzuschirmen. Zu diesem Zeitpunkt waren zwei Organokatalysatoren dieser Art publiziert, nämlich die von *MacMillan* und *Jørgensen*. Ausschlaggebend für die Entscheidung, *Jørgensens* Organokatalysator zu synthetisieren und in den Domino-Reaktionen einzusetzen, war seine gute Zugänglichkeit aus L-Phenylalanin. Die hier durchgeführte Synthese wird daher auch in die dritte Auflage des Buches „Reaktionen und Synthese im organisch-chemischen Laboratorium“ Eingang finden.<sup>132</sup> Während die Anwendung des Organokatalysators und die Synthesevorschrift des letzten Syntheseschrittes der Publikation von *Jørgensen* über eine Domino-*Michael*-Aldol-Reaktion selbst entnommen werden konnte,<sup>133</sup> mussten die Synthesevorschriften für die restlichen Schritte anderen Publikationen entnommen bzw. selbst ermittelt werden. Die Synthese (Abb. **82**) ging von kommerziell erhältlichem L-Phenylalanin **216** aus.





**Abb. 82:** Synthese des Organokatalysators nach *K. A. Jørgensen*.

Dieses wurde in fast quantitativer Ausbeute mit Thionylchlorid in Methanol durch Zugabe bei 0 °C und anschließendem Rühren bei Raumtemperatur zum Methyl ester-Hydrochlorid **217** umgesetzt.<sup>134</sup> Im folgenden Schritt wurde daraus mit Methylamin in Ethanol das Methylamid-Hydrochlorid dargestellt, aus dem durch Behandeln mit wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung das Methylamid **218** in insgesamt 92 % Ausbeute hergestellt werden konnte.<sup>135</sup> Bei der Reduktion des Amids mit Lithiumaluminiumhydrid in refluxierendem THF zeigte es sich, dass statt der erwarteten Menge von maximal einem Äquivalent LiAlH<sub>4</sub> 3.7 Äquivalente benötigt wurden. Bei der Aufarbeitung der Reaktion war es für die Entfernung der Aluminiumsalze notwendig, gesättigte wässrige Natriumsulfatlösung einzusetzen.<sup>136</sup> Auf diese Weise konnte das Diamin **219** in 92 % Ausbeute isoliert werden. Abschließend wurde das Diamin **219** mit Glyoxal-säure-Monohydrat bei Raumtemperatur in Dichlormethan zum Imidazolidin **170** in quantitativer Ausbeute kondensiert.

#### 4.1.4 Intermolekulare Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktionen unter Verwendung des Jørgensen-Katalysators 170

Um die Frage zu klären, ob die bisher fehlende Selektivität bei durch L-Prolin und seinen Thioanaloga katalysierten Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktionen von der oben beschriebenen zu geringen facialen Differenzierung bei den Benzyliden-Organokatalysator-Iminiumionen in der hetero-Diels-Alder-Reaktion herrührt, wurden die 3-Komponenten Domino-Reaktionen mit dem Jørgensen-Katalysator unter den selben Konditionen wie mit L-Prolin durchgeführt (Abb. 83).

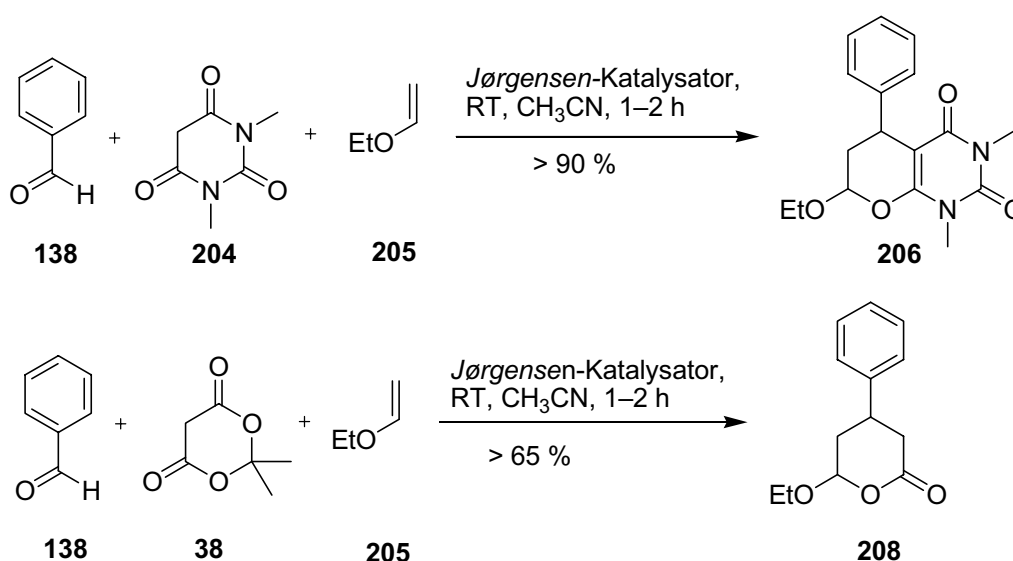


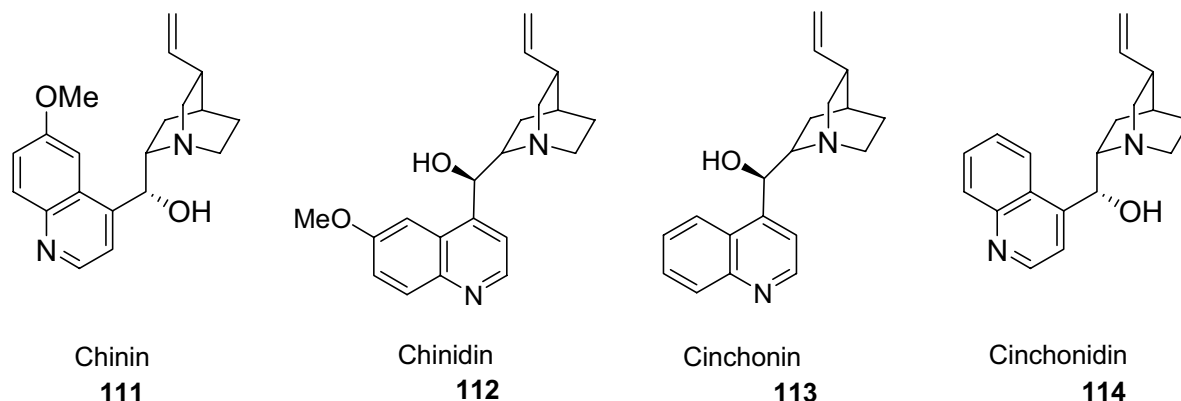
Abb. 83: Domino-Reaktionen mit dem Jørgensen-Katalysator.

Wie Drehwert- und HPLC-Messungen zeigten, waren auch die Produkte dieser Reaktionen racemische Mischungen und somit die Reaktionen als solche unselektiv.

#### 4.1.5 Cinchona-Alkaloide als Organokatalysatoren für die Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktionen

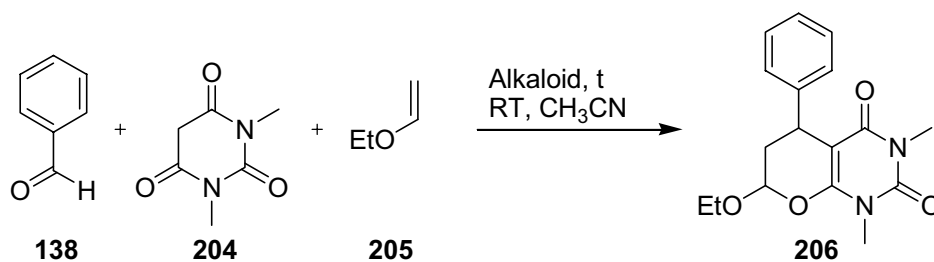
Um die Möglichkeit der Katalyse der Reaktion durch chirale Brønsted-Basen bzw. der stereochemischen Reaktionskontrolle über Wasserstoffbrückenbindungen zu untersuchen, wurden weitere Reaktionen mit Cinchona-Alkaloiden durchgeführt. Wie im Kapitel 2.6.1 beschrieben, finden diese als chirale Basen Anwendungen in der

enantioselektiven Organokatalyse. Verwendete *Cinchona*-Alkaloide sind in Abb. 84 aufgeführt:



**Abb. 84:** Einige *Cinchona*-Alkaloide.

Um einen direkten Vergleich zwischen den in Abb. 84 aufgeführten *Cinchona*-Alkaloiden und den bisher getesteten Imidazolidinen gewährleisten zu können, wurden die bei der Verwendung der chiralen Aminosäuren verwendeten Reaktionsbedingungen übernommen, also Rühren bei Raumtemperatur in Acetonitril unter Variation der eingesetzten Äquivalente an Alkaloid. Dabei konzentrierten sich die Versuche dieses Mal auf die intermolekulare *Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder*-Reaktion von Benzaldehyd, Barbitursäure und Ethylvinylether.



**Abb. 85:** *Cinchona*-Alkaloid katalysierte Domino-Reaktion.

Die Ergebnisse der Testreihe sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Alkaloid	eq	t [h]	Ausbeute [%]	ee [%]
Chinin	1.0	16	(33)	0
Cinchonin	0.5	16	40	0
Cinchonin	0.1	16	67	0
Cinchonidin	0.1	18	70	0
Chinidin	0.1	16	65	0

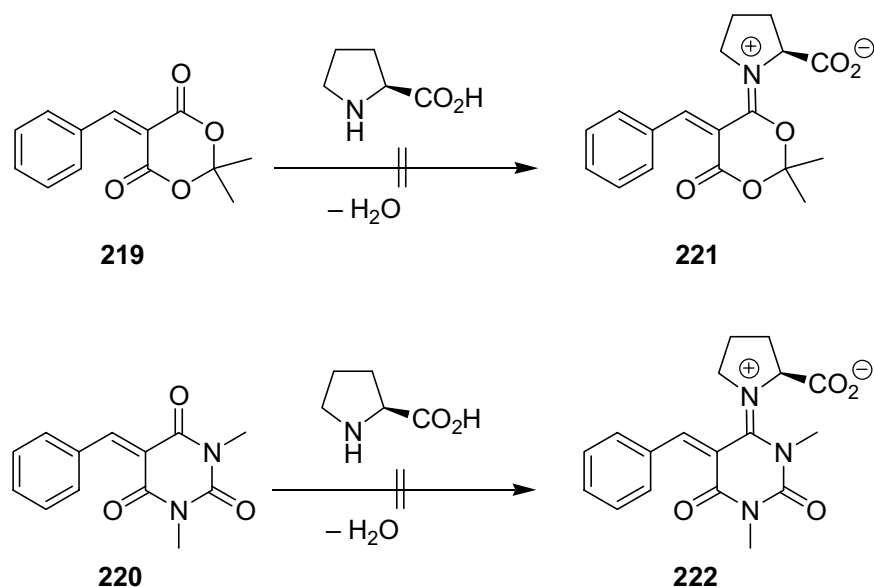
**Tabelle 5:** *Cinchona*-Alkaloid-Testreihe.

Wie sich zeigte, waren die Reaktionszeiten insgesamt länger und die Ausbeuten geringer als bei den Vergleichsreaktionen mit den chiralen Aminosäuren. Darüber hinaus erwiesen sich mehr als 0.5 Äquivalente als ungünstig, da die *Cinchona*-Alkaloide in dieser Menge Probleme bei der Aufarbeitung der Reaktion bereiteten. Die Ausbeuten der Versuche mit 1.0 eq Chinin und 0.5 eq Cinchonin sind daher in der Tabelle in Klammern gesetzt, da möglicherweise nicht alles Produkt von den bei der Aufarbeitung wieder ausgefallenen Alkaloiden abgetrennt werden konnte. Des Weiteren führte auch diese Testreihe zu keinem feststellbaren Enantiomerenüberschuß. Daraus und aus den Ergebnissen der vorherigen Testreihen mit chiralen Aminosäuren ergaben sich Schlussfolgerungen für den Mechanismus und die Durchführbarkeit der selektiven Reaktionsführung unter Verwendung von chiralen Organokatalysatoren, auf die im folgenden Abschnitt eingegangen werden soll.

#### 4.1.6 Schlussfolgerungen und Diskussion

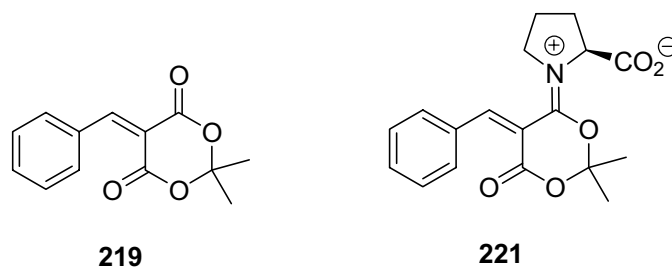
Zusammenfassend lässt sich zunächst folgendes feststellen: Sowohl die getesteten Aminosäuren als auch die *Cinchona*-Alkaloide katalysieren die Domino-*Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder*-Reaktion mit den oben angeführten Substraten. Dabei wurden bei den Aminosäuren höhere Ausbeuten bei kürzeren Reaktionszeiten beobachtet. Keine der eingesetzten Organokatalysatoren führte zu einer messbaren Enantioselektivität der Domino-Reaktion. Während z. B. L-Prolin mit Carbonylgruppen Iminium-Ionen zu bilden vermag, ist dieses mit einem *Cinchona*-Alkaloid wie Chinin nicht möglich. Folgende Schlüsse lassen sich daraus ziehen:

1. Die hetero-*Diels-Alder*-Reaktion wird in keiner Weise von den Katalysatoren beeinflusst. Bei einer Katalyse hätte sich dies zwangsläufig in einem messbaren Enantiomerenüberschuss widerspiegelt.
2. Die verwendeten chiralen L-Prolin-Derivate und andere chiralen Amine führen nicht zu einer Bildung von Iminium-Ionen im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt (Abb. 86). Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass die gebildeten Benzylidene **219** und **220** als cyclische Ester bzw. Amide im Vergleich zu Aldehyden und Ketonen wesentlich weniger aktive Carbonylgruppen aufweisen (Abb. 86).



**Abb. 86:** Benzylidene **219** und **220**.

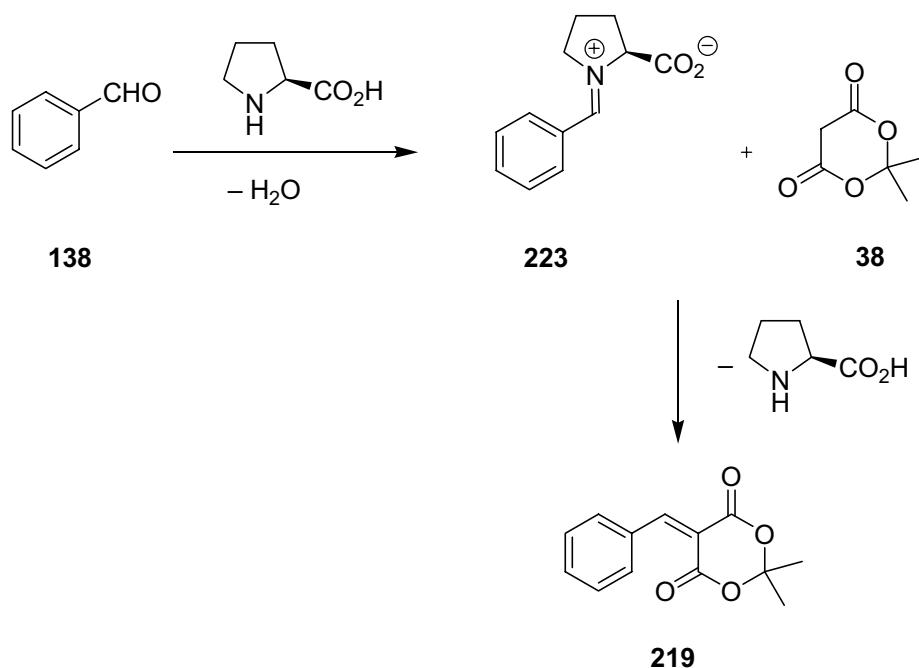
3. Daraus ergibt sich, dass die hetero-*Diels-Alder*-Reaktion der aus den verwendeten 1,3-Dicarbonylkomponenten Barbitur- und Meldrumssäure mit Benzaldehyd bzw. Aldehyd **172** gebildeten Benzylidenen mit den entsprechenden Dienophilen unkatalysiert stattfindet, d.h. die Benzylidene **219** weisen per se schon eine starke Reaktivität auf



**Abb. 87:** Vergleich zwischen Benzyliden und Iminium-Ion.

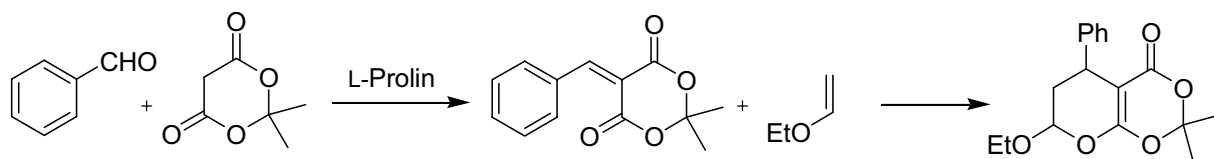
Vergleicht man nun in Abb. 87 das in der *Knoevenagel*-Reaktion aus Benzaldehyd und Meldrumssäure gebildete Benzyliden **219** mit seinem hypothetischen Iminium-Ion **221**, fällt auf, dass es sich bei dem Benzyliden **219** um ein (*Z*)-substituiertes Alken handelt, während das Iminium-Ion **221** ein (*E*)-substituiertes System darstellt. Das System ohne Katalysator **219** sollte somit reaktiver sein als das System mit Katalysator **221** und daher auch schneller mit einem Dienophil in der hetero-*Diels-Alder*-Reaktion zum Produkt der Domino-Reaktion abreagieren. Die Wahrscheinlichkeit, dass sich aus dem Benzyliden **219** ein Iminium-Ion **221** bildet und dann dessen Stereochemie die Selektivität der hetero-*Diels-Alder*-Reaktion entscheidend beeinflusst, ist somit verschwindend gering.

Die schnelleren Reaktionszeiten und höheren Ausbeuten der durch die chiralen Aminosäuren katalysierten Domino-*Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder*-Reaktionen sind somit auf die bessere Aktivierung der Substrate für die *Knoevenagel*-Reaktion zurückzuführen.



**Abb. 88:** Organokatalysierte *Knoevenagel*-Reaktion.

Wie in Abb. 88 am Beispiel von L-Prolin und Benzaldehyd dargestellt, kann sich ein Iminium-Ion **223** bilden und somit der Benzaldehyd für den Angriff der 1,3-Dicarbonylkomponente in der *Knoevenagel*-Reaktion aktiviert werden. Dieses kann durch die Verwendung von Iminium-Ionen bildenden Organokatalysatoren wie L-Prolin erfolgen. Nach Bildung des Benzylidens läuft die hetero-*Diels-Alder*-Reaktion auch unkatalysiert schnell und effizient ab. Die organokatalysierte Domino-Reaktionsfolge liesse sich somit wie in Abb. 89 darstellen:



**Abb. 89:** Organokatalysierte Domino-Reaktion.

Eine Organokatalyse im Sinne der Aminokatalyse der Domino-*Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder*-Reaktionen ist somit nur eingeschränkt möglich. Sie besitzt zwar die genannten Vorteile wie eine schnelle und saubere Reaktionsführung bei

Raumtemperatur mit hohen Ausbeuten, ist allerdings für eine enantioselektive Steuerung der Reaktion unbrauchbar.

## 4.2 Domino-Knoevenagel-Sakurai-Reaktionen

### 4.2.1 Synthese des Aldehyds 223

Bevor mit den Testreihen zur Domino-Knoevenagel-Sakurai-Reaktion begonnen werden konnte, musste zunächst einmal als Substrat ausgehend von Cyclohexanon der Aldehyd **223** dargestellt werden (Abb. 90).

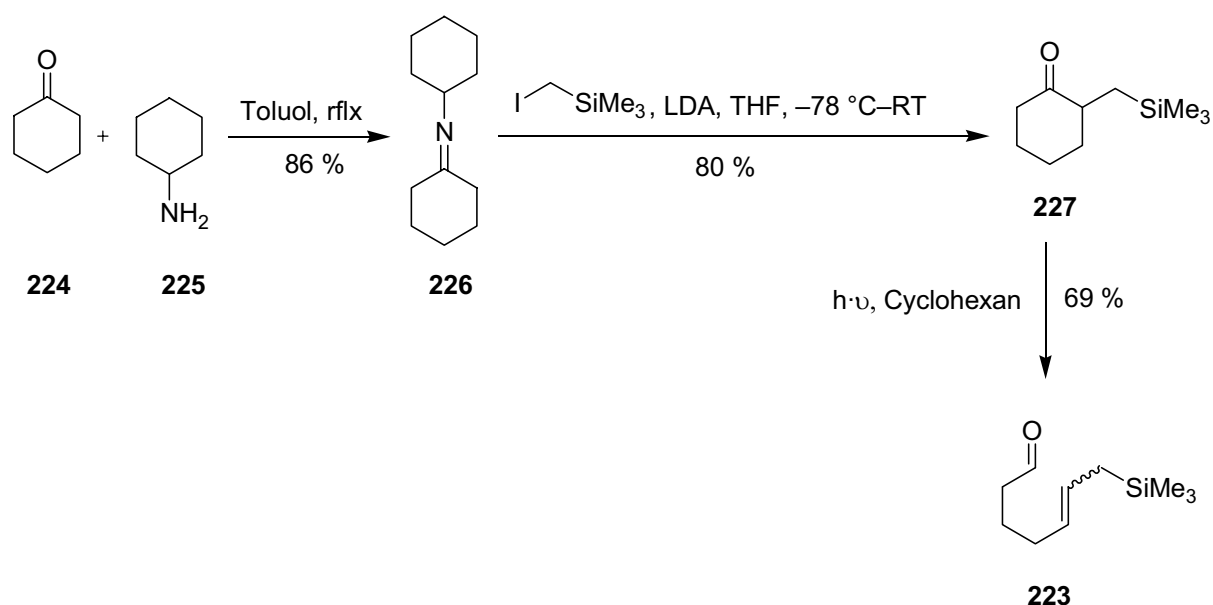


Abb. 90: Synthese des Aldehyds **223**.

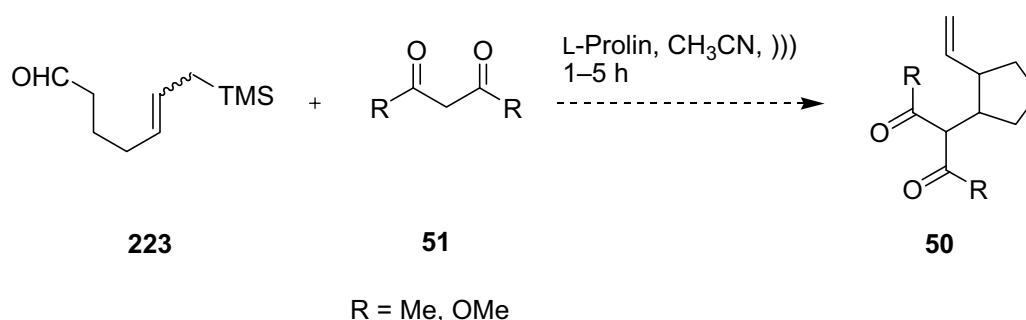
Die Synthese von Aldehyd **223** wurde anhand einer Literaturvorschrift in drei Schritten durchgeführt.<sup>137</sup> Zunächst wurden Cyclohexylamin und Cyclohexanon in refluxierendem Toluol in einer Apparatur mit Wasserabscheider innerhalb von 20 Stunden zum Imin **226** in 86 % Ausbeute kondensiert. Dieses wurde im nächsten Schritt mit LDA und Iodomethyl-trimethylsilan zum α-substituierten Cyclohexanon **227** in 80 % Ausbeute umgesetzt. Abschließend wurde durch Umsetzung von **227**, gelöst in Cyclohexan in einem Ringreaktor in einer Photoreaktionsapparatur mit einer 500 W-Quecksilberdampflampe, der Aldehyd **223** innerhalb von 2–3 Stunden als



intensiv und charakteristisch riechende, gelbe Flüssigkeit durch eine *Norrish* 1-Spaltung in 69 % Ausbeute erhalten. Bis zu einer gelungenen Photoreaktion mit reproduzierbaren Ausbeuten waren einige Testläufe notwendig. Begonnen wurde mit einer 300 W-Quecksilberdampfampe kleinerem Ringreaktor. Bei dieser Durchführung wurden Reaktionszeiten von 3–5 Stunden benötigt. Die Verwendung der 500 W-Lampe brachte zwar die Möglichkeit größerer Ansätze, führte aber auch zu Problemen, die hauptsächlich auf die hohe Wärmeentwicklung der Lampe zurückzuführen waren. So heizte sich das Ethanol-Kühlbad trotz angeschlossenem Kryostaten mangels ausreichender Durchmischung relativ schnell auf, so dass Pausen eingelegt werden mussten, um die 8 °C Reaktionstemperatur nicht zu stark zu überschreiten. Des Weiteren bewährte sich auch eine Schutzhülle aus Aluminiumfolie um den Argonballon, die ihn vor einer Zerstörung bewahrte. Nicht zuletzt war auch ein sorgfältiges Entgasen der Reaktionslösung notwendig, da O<sub>2</sub>-Spuren ungewollte Nebenreaktionen hervorriefen.

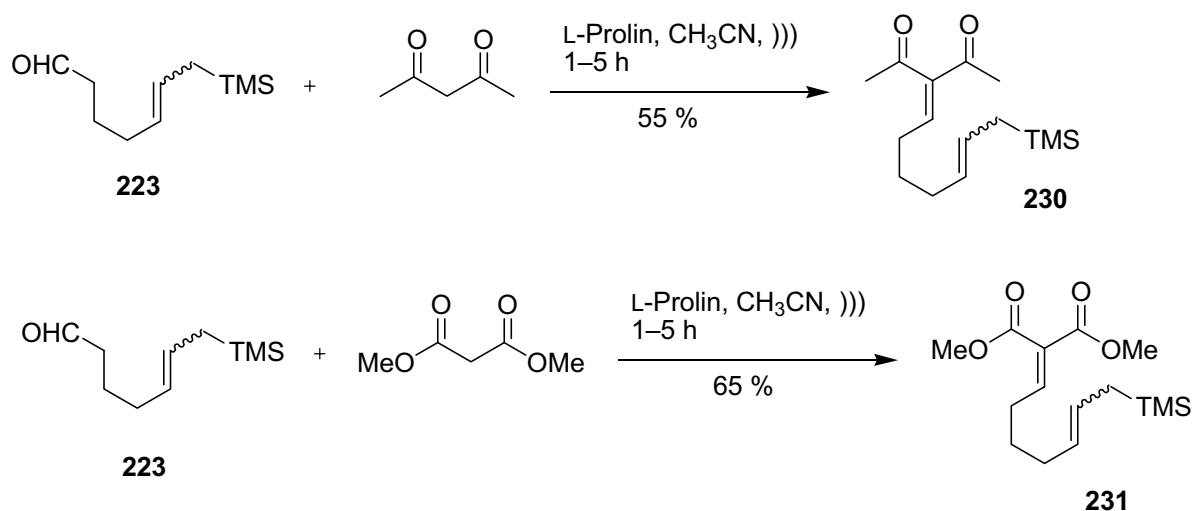
#### 4.2.2 Domino-Knoevenagel-Sakurai-Reaktionen mit L-Prolin

Für die ersten Testreihen wurde L-Prolin als Organokatalysator gewählt, da diese Substanz bereit stand und sich in den vorangehenden Experimenten zu Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktionen als reaktiv gezeigt hatte. Als 1,3-Dicarbonylkomponenten wurden 1.6 Äquivalente Malonsäuredimethylester **238** bzw. 2,4-Pentandion **237** verwendet (Abb. 91). Die Reaktionen wurden in Acetonitril im Druckkolben unter Durchmischung im Ultraschallbad durchgeführt. Die Aktivierung im Ultraschallbad wurde deswegen gewählt, weil die En- und *Sakurai*-Reaktionen per se eine höhere Aktivierungsenergie aufweisen, als die im vorherigen Kapitel diskutierten hetero-Diels-Alder-Reaktionen.



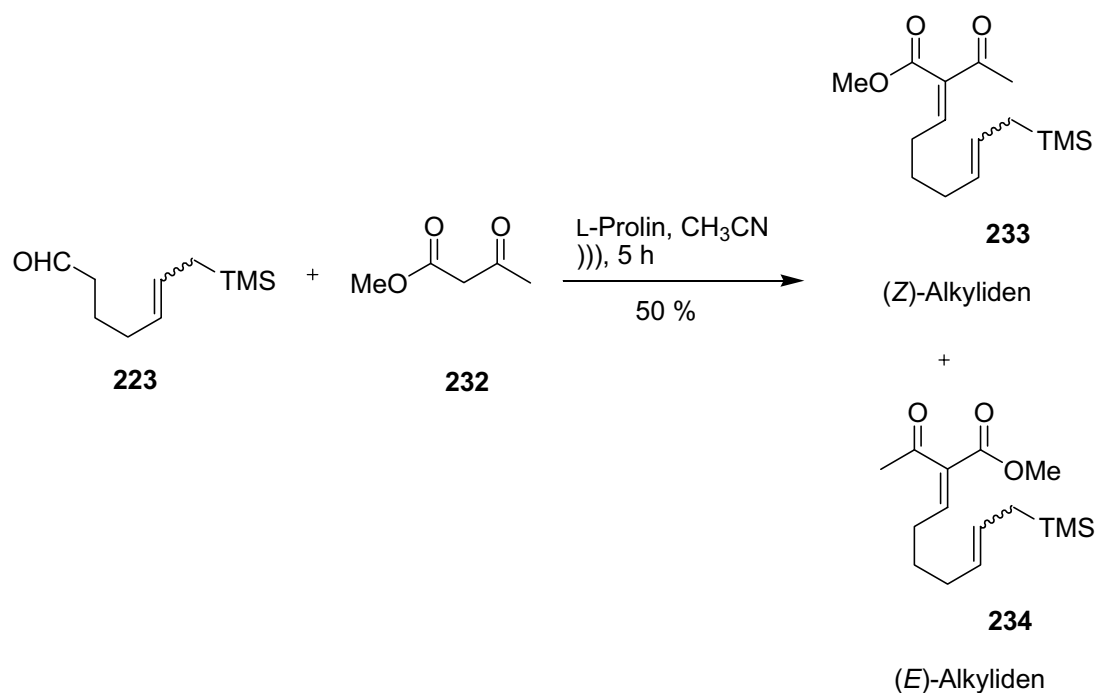
**Abb. 91:** Geplante Domino-Knoevenagel-Sakurai-Reaktion.

Die Reaktionen wurden wie üblich per Dünnschichtchromatographie verfolgt. Dabei zeigte sich auf halber Höhe zwischen den Spots des Aldehyds und der jeweiligen 1,3-Dicarbonylkomponente ein neuer Spot, der sich im Laufe der Reaktion weiter vergrößerte und nach einiger Zeit als Produktpot identifiziert wurde. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie konnten Ausbeuten im Bereich von 50-65 % erhalten werden. Erwartungen, die isolierten Produkte wären die anvisierten Produkte der Domino-*Knoevenagel-Sakurai*-Reaktionen **50**, wurden indes nicht bestätigt. Die erhaltenen NMR-Daten der Produkte belegten eindeutig die Entstehung der *Knoevenagel*-Produkte **230** und **231**, die dann nicht weiterreagierten (Abb. **92**).



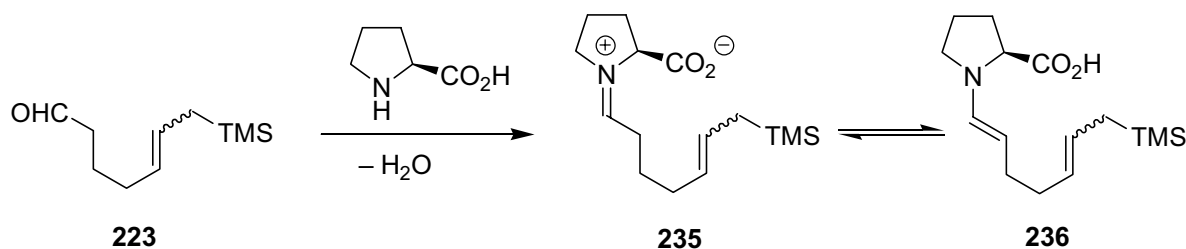
**Abb. 92:** Organokatalysierte *Knoevenagel*-Reaktionen.

Beim Einsatz der unsymmetrischen 1,3-Dicarbonylkomponente Methylacetoacetat **232** wurden unter den erwähnten Bedingungen zwei Spots bei der DC-Kontrolle der Reaktion beobachtet. Diese entsprachen den (*Z*)- bzw. (*E*)-Isomeren des *Knoevenagel*-Produktes, die insgesamt in 50 % Ausbeute im Verhältnis von ungefähr 1:1 erhalten wurden (s. Abb. **93**).



**Abb. 93:** Organokatalysierte *Knoevenagel*-Reaktion im Ultraschallbad.

Obwohl die Domino-Reaktion unter den beschriebenen Bedingungen auf der Stufe des *Knoevenagel*-Produktes stehen blieb, war dieser Umstand trotzdem ein ermutigendes Zeichen. Schließlich bedeutete das, dass die *Knoevenagel*-Reaktion auch mit aliphatischen, d. h. enolisierbaren Aldehyden abläuft. Als das *Knoevenagel*-Reaktion störende Gleichgewicht wäre nämlich auch die Weiterreaktion des Iminium-Ions **235** aus dem Organokatalysator und dem Aldehyd zum entsprechenden Enamin **236** zu erwarten gewesen (Abb. **94**).



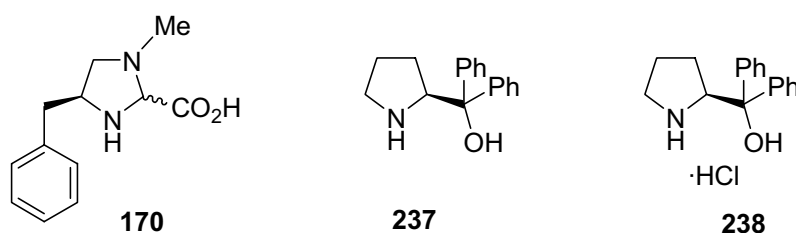
**Abb. 94:** Iminium-Ion-Enamin-Gleichgewicht.

Die besten Ausbeuten wurden bei einer Verwendung von 1.6 Äquivalenten 1,3-Dicarbonylkomponente erhalten.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass L-Prolin im Ultraschallbad die *Knoevenagel*-Reaktion des Aldehyds **223** mit den genannten 1,3-Dicarbonylkomponenten katalysiert. Die Aktivität des Organokatalysators ist jedoch für eine Katalyse der *Sakurai*-Reaktion nicht ausreichend.

#### 4.2.3 Domino-*Knoevenagel*-*Sakurai*-Reaktionen mit weiteren Organokatalysatoren

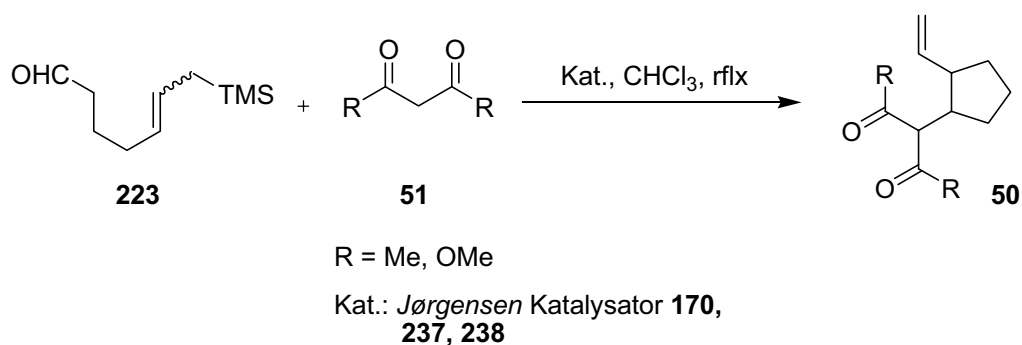
Aufgrund der Resultate der ersten Testreihe mit L-Prolin als Organokatalysator, wurden weitere Experimente mit einer Reihe von weiteren Organokatalysatoren durchgeführt. Diese waren im Einzelnen der *Jørgensen*-Katalysator **170** sowie die Verbindung **237** und dessen Hydrochlorid **238** (Abb. **95**).



**Abb. 95:** Weitere Organokatalysatoren.

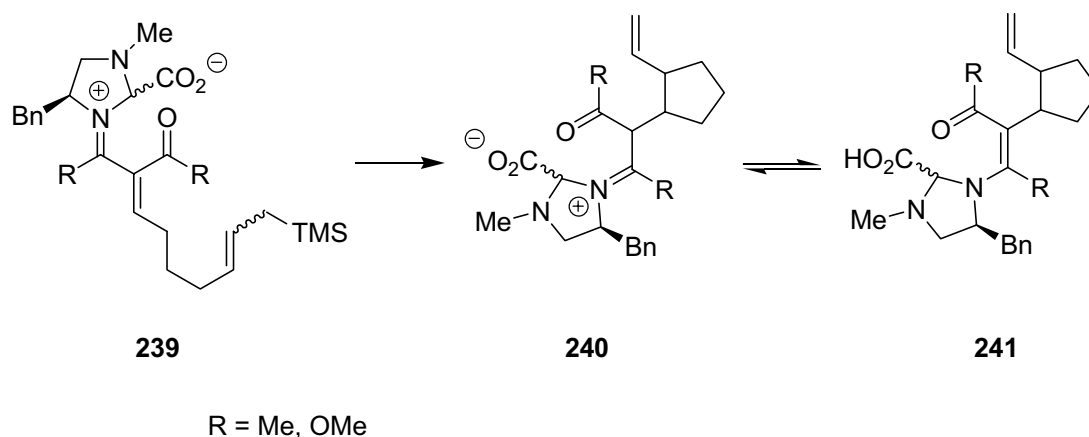
Ihnen gemein ist das Vorhandensein von mindestens einer Phenylgruppe, was ihre Löslichkeitseigenschaften im Vergleich zu L-Prolin erheblich verbessert und so die Bandbreite an den üblichen nutzbaren organischen Lösungsmitteln deutlich vergrößert. Auf den Einsatz von Thioanaloga von L-Prolin wurde auch aufgrund der Erfahrungen in den vorhergehenden Testreihen zu den Domino-*Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder*-Reaktionen von vornherein verzichtet, da diese nur maximal dieselbe Aktivität und Löslichkeit wie L-Prolin selber aufwiesen.

Es wurden somit die Bedingungen aus den vorherigen Testreihen dahingehend abgeändert, dass die Reaktionen in refluxierendem Chloroform anstelle in Acetonitril im Ultraschallbad durchgeführt wurden. Dabei wurden wie gehabt 1.5–1.6 Äquivalente an 1,3-Dicarbonylkomponente verwendet (Abb. **96**).



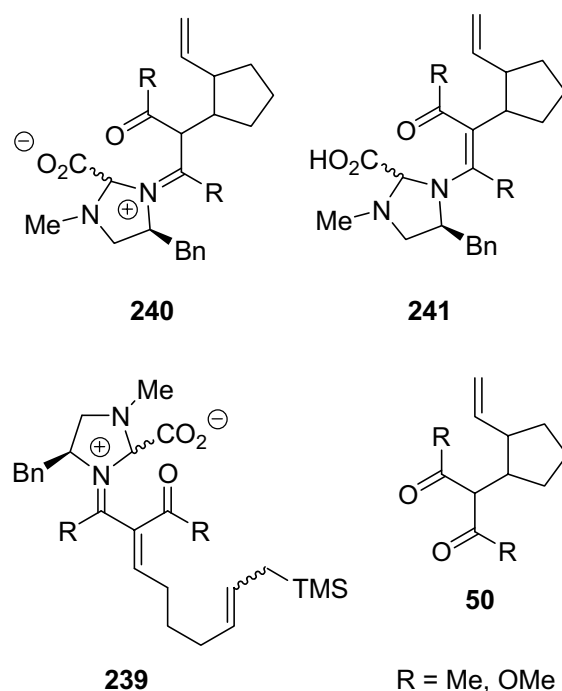
**Abb. 96:** Geplante organokatalysierte Domino-Knoevenagel-Sakurai-Reaktion.

Als erster Unterschied konnte festgestellt werden, dass sich im Gegensatz zu den L-Prolin-katalysierten Reaktionen, in denen der Organokatalysator trotz der Durchmischung im Ultraschallbad als Suspension vorlag, der zuerst getestete Jørgensen-Katalysator **170** beim Erhitzen des Chloroforms vollständig gelöst wurde. Die Reaktionen wurden fortlaufend per DC überwacht. Dabei konnten die in den vorherigen Testreihen charakteristischen Spots der Knoevenagel-Produkte gar nicht oder nur sehr schwach ausgeprägt beobachtet werden. Dafür zeigte sich ein Spot auf der Höhe der Baseline, der nicht nur UV-löschend war, sondern auch eine sehr auffällige Fluoreszenz zeigte. Da eine solche Fluoreszenz charakteristisch für größere bzw. verzweigte  $\pi$ -Systeme ist, konnte vermutet werden, dass es sich bei den die Spots verursachenden Substanzen entweder um das Iminium-Ion aus dem Knoevenagel-Produkt und dem Organokatalysator **239** oder das Iminium-Ion **240** bzw. das Enamin **241** aus dem Organokatalysator und gewünschten Produkt der Domino-Reaktion handeln müsste (Abb. 97).



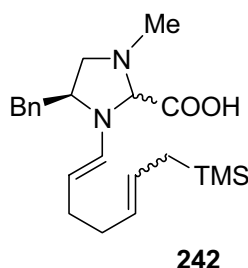
**Abb. 97:** Iminium-Ionen-Enamin-Gleichgewichte.

Ausgehend von dieser Hypothese wurde versucht, diese Iminium-Ionen **239** bzw. **240** durch eine wässrige Aufarbeitung der Reaktionen zu hydrolysieren. Alternativ dazu wurde eine Stunde mit 10 %iger Natriumhydroxid-Lösung gerührt und anschließend mit Dichlormethan extrahiert. Es konnte jedoch in allen Fällen kein Produkt isoliert werden. Nach Wiederholen der Reaktion und wässriger Aufarbeitung wurde dann von den Rohprodukten eine massenspektrometrische Untersuchung durchgeführt, um zu überprüfen, ob sich die theoretisch gebildeten Produkte in den Spektren wiederfinden ließen. In der Tat konnten in den Spektren Massen entsprechend des Iminium-Ions **239** aus dem *Knoevenagel*-Produkt und dem *Jørgensen*-Katalysator, des Iminium-Ions **240** bzw. Enamins **241** aus dem Produkt der Domino-Reaktion und dem *Jørgensen*-Katalysator sowie des freien Produktes **40** der Domino-Reaktion gefunden werden (Abb. **98**). Daraus konnte geschlossen werden, dass die Domino-Reaktion mit den verwendeten Organokatalysatoren bis zum Produkt **40** abläuft. Das Vorhandensein des Produkt-Katalysator-Enamins **241** bzw. -Iminium-Ions selbst nach längerer Behandlung mit Natronlauge oder wässriger Aufarbeitung weist jedoch auf eine hohe Stabilität jener Spezies hin, die zwei direkte Folgen auf den Ablauf der Reaktion hat: Zum einen erschwert sie die Isolierung der Produkte, zum anderen ist der Organokatalysator in **241** „gefangen“ und steht der Reaktion nicht mehr zur Verfügung, was ein ernstes Problem darstellen würde.



**Abb. 98:** Verbindungen aus massenspektrometrischen Untersuchungen.

Des Weiteren wurde auch mit dem *Jørgensen*-Katalysator eine Testreihe durchgeführt, in der weniger als 1.5 Äquivalente an 1,3-Dicarbonylverbindungen eingesetzt wurde, ansonsten wurden die anderen Bedingungen (in diesem Fall das Durchführen der Reaktion in refluxierendem Chloroform) konstant gelassen. Hier bildete sich ein bis dahin unbeobachteter Spot, der etwas tiefer als die 1,3-Dicarbonylverbindung, aber immer höher als der fluoreszierende Baseline-Spot auf dem DC lief. Da er sich nach einigen Stunden auf die erwartete Größe eines Produkt-Spots vergrößert hatte, wurden die Reaktionen wässrig aufgearbeitet und versucht, diesen Spot via Säulenchromatographie zu isolieren. Dieses erwies sich als schwierig, schließlich konnten jeweils einige Milligramm gewonnen werden. Das NMR-Spektrum des Produktes der Reaktion mit Dimethylmalonat war mit dem der Reaktion mit 2,4-Pentandion absolut identisch. Darüber hinaus zeigte sich nach der weiteren Auswertung, dass es anscheinend gelungen war, kleine Mengen eines Enamins **242** aus dem *Jørgensen*-Katalysator und dem Aldehyd **223** zu isolieren (Abb. 99).



**Abb. 99:** Gefundenes Enamin.

Insgesamt konnten jedoch in keinem Fall mit den eingesetzten Organokatalysatoren in nennenswerten Mengen Produkte der Domino-*Knoevenagel-Sakurai*-Reaktionen erhalten werden.

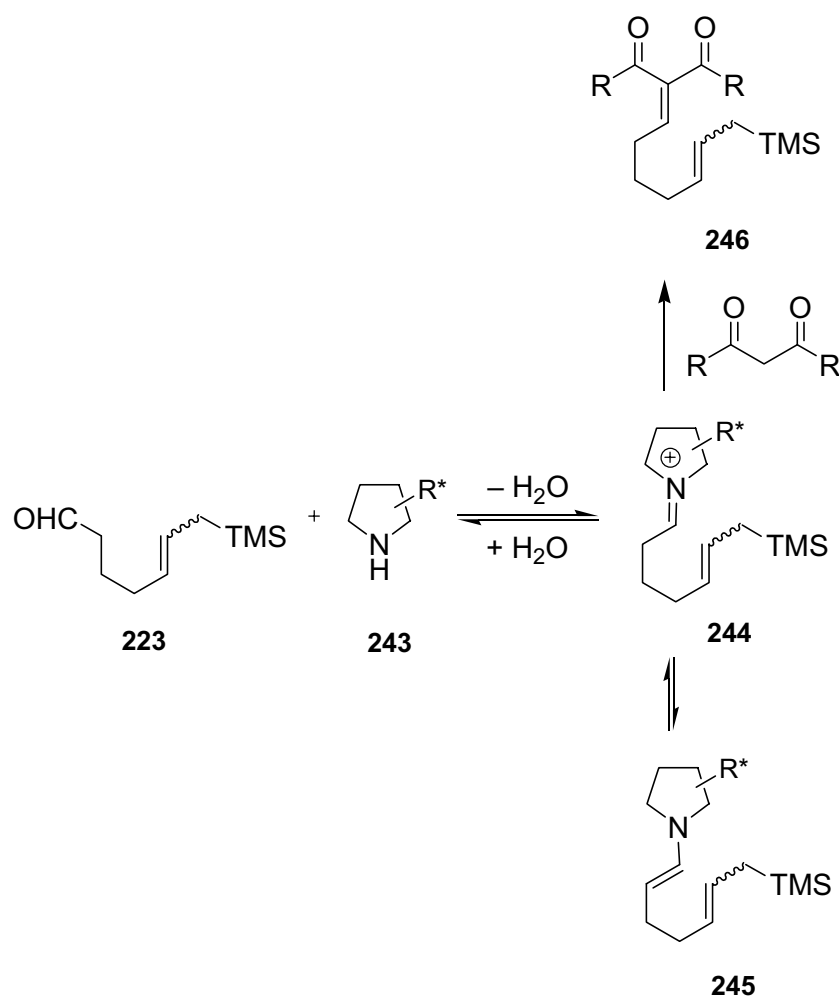
#### 4.2.4 Schlussfolgerungen und Diskussion

Die Ergebnisse der Testreihen zur Durchführbarkeit von organokatalysierten Domino-*Knoevenagel-Sakurai*-Reaktionen werfen einige Fragen auf, die an dieser Stelle diskutiert werden sollen.

Zunächst einmal bleibt festzuhalten, dass die *Knoevenagel*-Teilreaktion auch mit dem aliphatischen Aldehyd **223** unter den beschriebenen Bedingungen unter Verwendung

von Organokatalysatoren in akzeptablen Ausbeuten durchgeführt werden kann. Dass hierbei ein Überschuss von mehr als 1.5 Äquivalenten an 1,3-Dicarbonylkomponenten verwendet werden muss, lässt einige Rückschlüsse auf das Iminium-Ion-Enamin-Gleichgewicht aus Aldehyd und Organokatalysator zu.

Aus dem Aldehyd und dem Organokatalysator bildet sich unter Wasserabspaltung zunächst das Iminium-Ion **244**, das dann entweder zum Enamin **245** weiterreagiert oder aber von der 1,3-Dicarbonylkomponente im Sinne der *Knoevenagel*-Reaktion abgefangen werden kann (Abb. **100**). Dass beim Verwenden von weniger als 1.5 Äquivalenten 1,3-Dicarbonylkomponente die Ausbeuten an *Knoevenagel*-Produkt teilweise bis auf null sinken und stattdessen sogar das Enamin isoliert werden kann, zeigt eindeutig, dass das Iminium-Ion-Enamin-Gleichgewicht sehr weit auf der Seite des Enamins liegt. Ein Überschuss an 1,3-Dicarbonylkomponente bewirkt, dass das Iminium-Ion wie gewünscht zum *Knoevenagel*-Produkt reagieren kann, bevor es sich zum Enamin umwandelt.

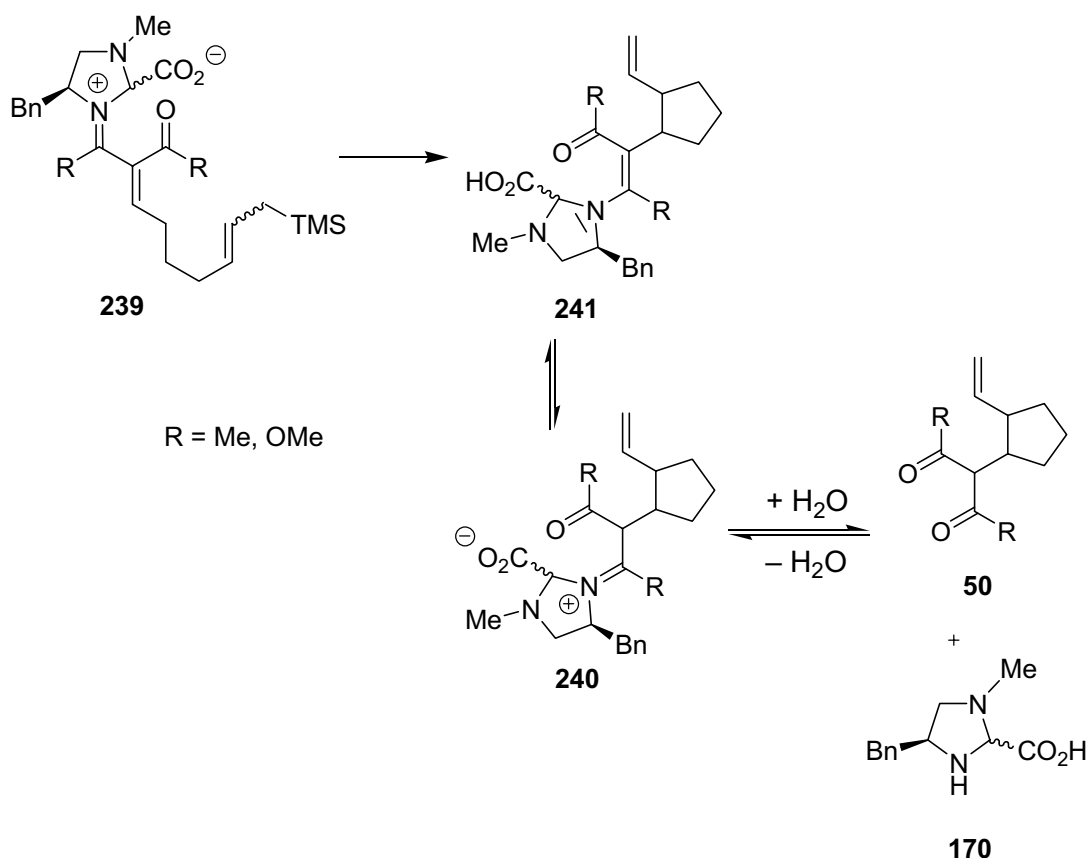


**Abb. 100:** Konkurrierende Gleichgewichte.



Hat sich erst einmal das Enamin gebildet, ist es dem weiteren Verlauf der Domino-Reaktion entzogen. Des Weiteren kann man einen Aktivitätsunterschied zwischen den Organokatalysatoren erkennen. Während die Reaktion unter Verwendung von L-Prolin auf der Stufe des *Knoevenagel*-Produktes stehen blieb, konnte dies bei der Verwendung z.B. des *Jørgensen*-Katalysators nicht beobachtet werden. Stattdessen konnte die Bildung des Produktes der Domino-Reaktion (wenn auch nur massenspektroskopisch im Produktgemisch) nachgewiesen werden. Dem *Jørgensen*-Katalysator muß daher eine größere Aktivität zugesprochen werden.

Für die Erklärung der Ergebnisse der *Sakurai*-Reaktion unter Verwendung des *Jørgensen*-Katalysators, d.h. der Nachweis von Produkt-Katalysator-Spezies nach wässriger Aufarbeitung im Produktgemisch, muss folgendes Gleichgewicht betrachtet werden (Abb. 101):

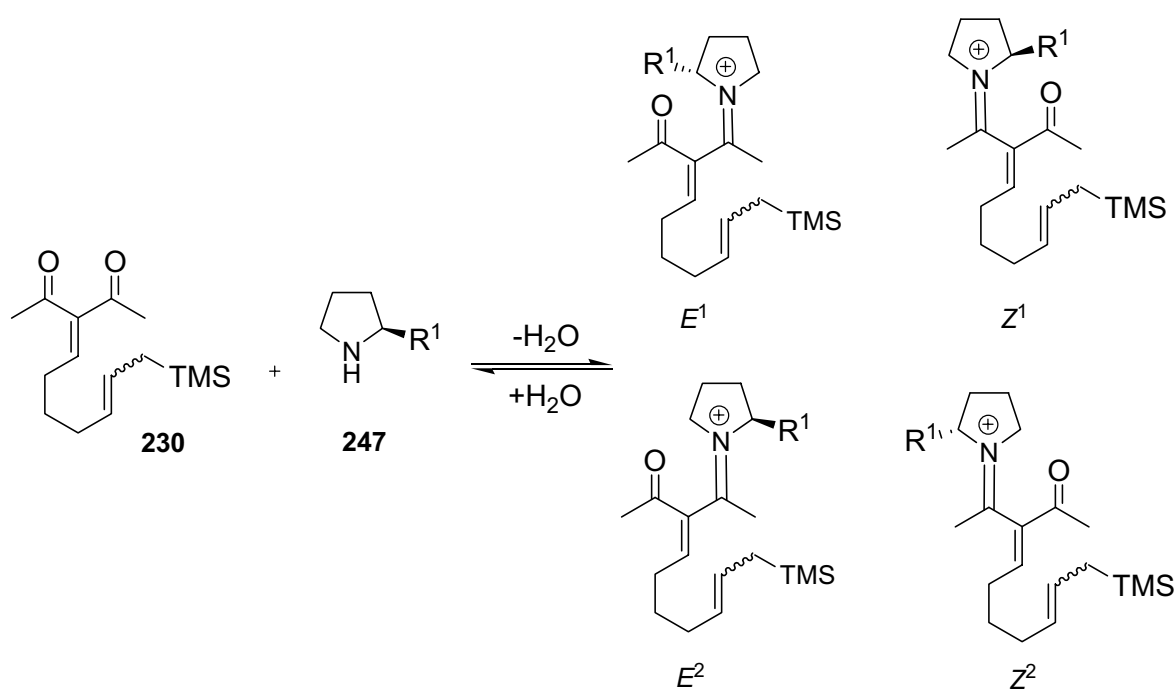


**Abb. 101:** Postulierte organokatalysierte *Sakurai*-Reaktion.

Wenn sich aus dem Alkyliden-Katalysator-Iminium-Ion **239** durch die *Sakurai*-Reaktion das Produkt-Katalysator-Enamin **241** bildet, muss dieses erst zum Produkt-Katalysator-Iminium-Ion **240** umlagern, um durch Reaktion mit Wasser den Organo-

katalysator **170** und das Produkt freizusetzen. Lag schon das Aldehyd **223**-Katalysator-Iminium-Ion-Enamin-Gleichgewicht weit auf der Seite des Enamins (vgl. Abb. **100**), sollte man hier erwarten, dass es fast vollständig auf der Seite des Enamins **241** liegt. Hier liegt nämlich ein konjugiertes System vor, bestehend aus dem freien Elektronenpaar am Stickstoffatom und der Doppelbindung des Enamins mit der zweiten Carbonyl-Doppelbindung aus der 1,3-Dicarbonylkomponente. Das Ausbilden eines solchen stabilen Systems hat für die Domino-Reaktion dann zwei negative Folgen: Erstens ist der beteiligte Organokatalysator dem Katalysekreislauf entzogen, zweitens ist das Produkt gar nicht oder nur sehr schlecht isolierbar.

Schließlich stellt sich noch die Frage nach der enantioselektiven Durchführbarkeit der Domino-Reaktion. Wie schon angeführt, werden die stereogenen Zentren des Produktes in der *Sakurai*-Reaktion gebildet.



**Abb. 102:** Mögliche Iminium-Ionen.

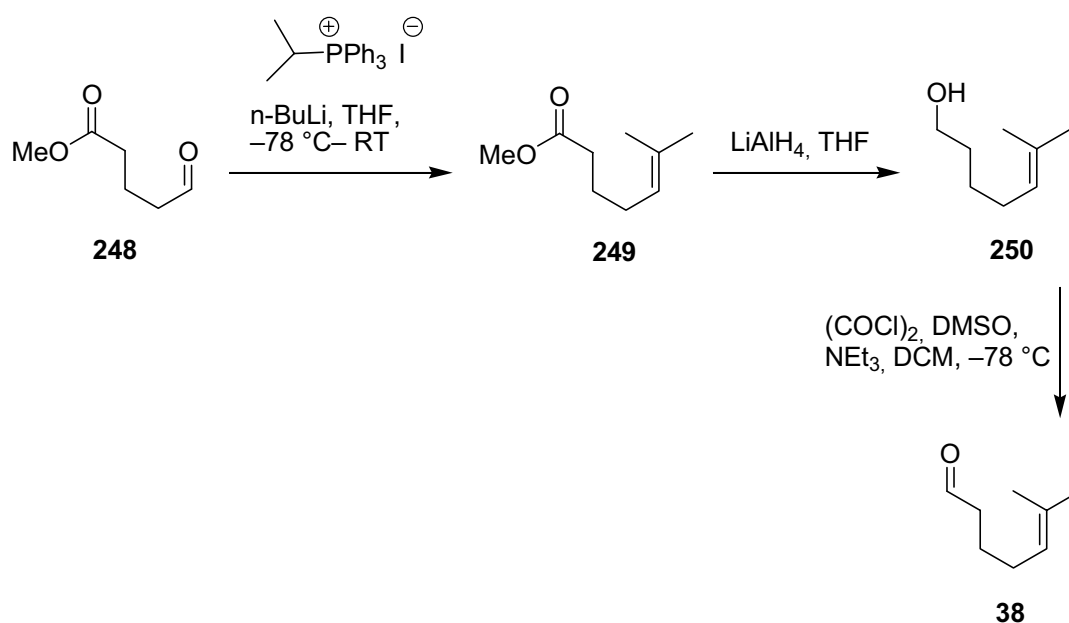
Bildet man nun das dafür entscheidende Iminium-Ion aus dem *Knoevenagel*-Produkt **230** und einem Organokatalysator **247** (hier dargestellt mit einem Rest R<sup>1</sup> an einem stereogenen Zentrum am der sekundären Aminfunktion nächstgelegenen C-Atom), dann ergeben sich vier verschiedene Möglichkeiten dieser Bildung (Abb. **102**): Zwei Möglichkeiten eines (*E*)-konfigurierten Alkylidens (*E*<sup>1</sup> mit R<sup>1</sup> „nach hinten“ und *E*<sup>2</sup> mit R<sup>1</sup> „nach vorne“) sowie zwei analoge Möglichkeiten eines (*Z*)-konfigurierten

Alkyldens. Bedenkt man noch das 1:1-(*E,Z*)-Verhältnis an C-5 des Alkyldens, dann gibt es insgesamt acht denkbare verschiedene Isomere des Iminium-Ions. Die Wahrscheinlichkeit, dass sich aus diesen acht Isomeren *ein* Produkt-Isomer oder zwei enantiomerenreine Diastereomere bilden, ist verschwindend gering. Dieses System weist in der organokatalysierten Domino-Knoevenagel-Sakurai-Reaktion zu viele Möglichkeiten der Reaktion und Isomerenbildung auf, als dass es mit akzeptablen Ausbeuten für eine stereoselektive Reaktionsführung auf diese Weise in Frage käme.

### 4.3 Domino-Knoevenagel-Alder-En-Reaktionen

#### 4.3.1 Synthese des Aldehyds 38

Auch für die Domino-Knoevenagel-Alder-En-Reaktionen musste zuerst als Substrat der Aldehyd synthetisiert werden. Dieses geschah ursprünglich nach einer dreistufigen Literaturvorschrift aus 5-Oxopentansäuremethylester **248** (Abb. 103).<sup>138</sup>



**Abb. 103:** Synthese des Aldehyds **38** nach alter Vorschrift.

Der Oxopentansäuremethylester wurde im Sinne einer *Wittig*-Reaktion mit Isopropyltriphenylphosphoniumiodid zum Olefin **249** umgesetzt. Dessen Esterfunktion wurde in der Folge mit Lithiumaluminiumhydrid zum Alkohol **250** reduziert. Eine *Swern*-Oxidation schloss die Synthese des Aldehyds **38** ab. 5-Oxopentansäuremethylester **248**

war zum Zeitpunkt des Erstellens der Literaturvorschrift als Spende der BASF AG in großen Mengen zugänglich, zum Zeitpunkt dieses Dissertationsprojektes jedoch nicht mehr. Da **248** weder kommerziell über die üblichen Hersteller noch auf direkte Anfrage über die BASF AG zu beziehen war, musste ein alternativer Zugang zum Aldehyd **38** gefunden werden.

Ausgehend von 5-(TBSO)-pentan-1-ol (**251**) konnte der Aldehyd **38** in fünf Schritten in guten Ausbeute dargestellt werden. Monoschützung von 1,5-Pentandiol mit TBSCl und  $\text{NEt}_3$  und katalytischen Mengen DMAP lieferte in 95 % den Alkohol **252**. Daraus konnte der Aldehyd **253** in 81 % Ausbeute durch *Swern*-Oxidation dargestellt werden. Eine *Wittig*-Olefinierung mit Isopropyl-triphenylphosphoniumiodid in THF bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ –RT gab das 7-(TBSO)-2-methyl-hept-2-en **254** in 90 % Ausbeute als farblose Flüssigkeit mit intensivem Geruch. Entschützen des Alkohols mit TBAF in THF gelang in 92 % Ausbeute, und dessen Oxidation nach *Swern* führte schließlich in 94 % Ausbeute zum Aldehyd **38**, dem Ziel dieser insgesamt fünfstufigen Synthese.

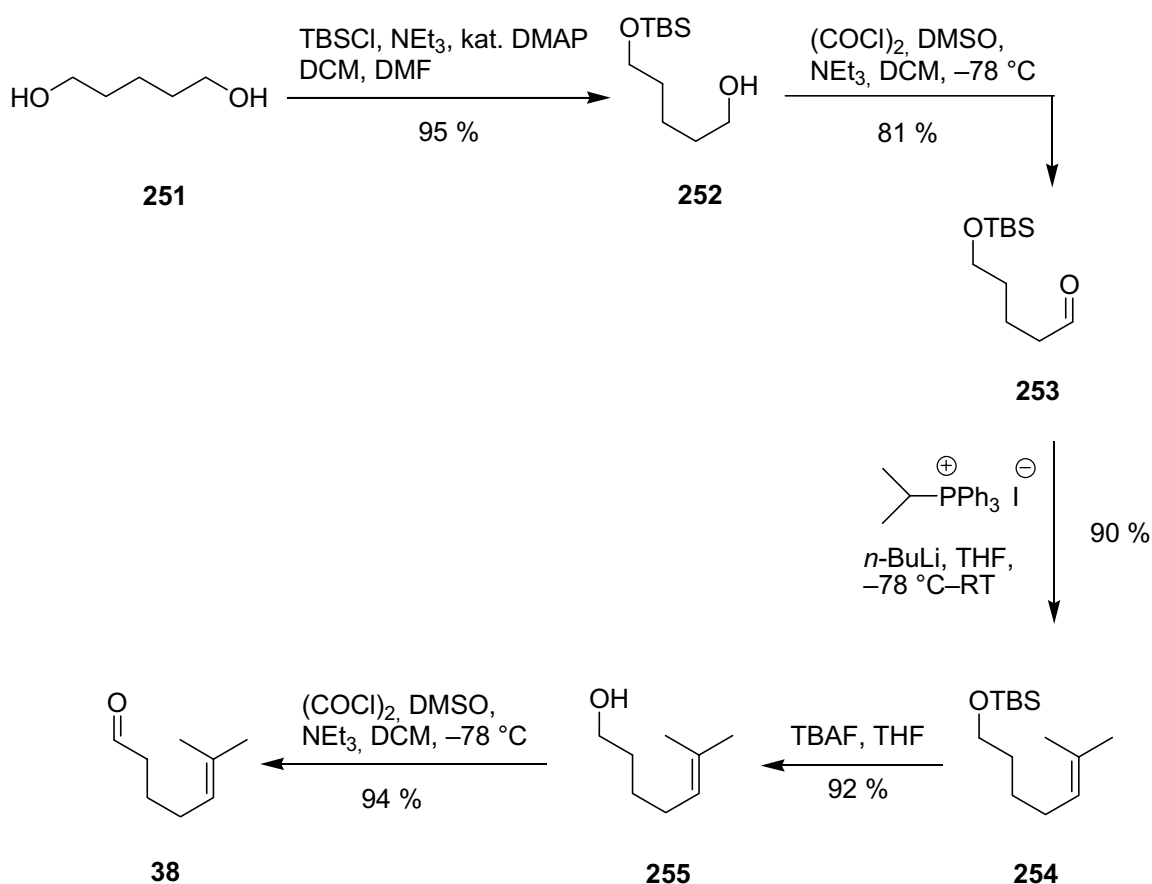
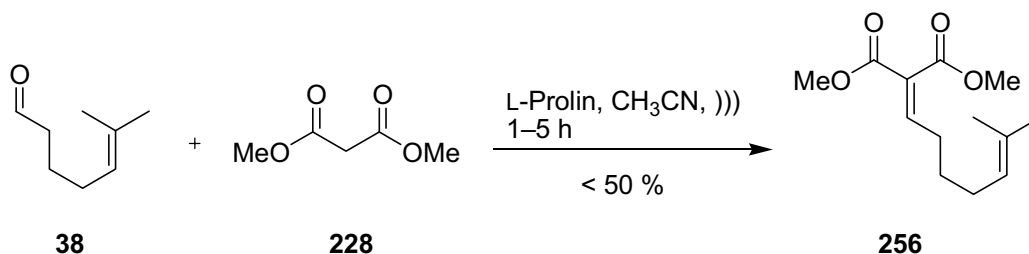


Abb. 104: Synthese von Aldehyd **38**.

Als problematisch in den Folgereaktionen erwies sich die Instabilität des Aldehyd **38**. Während seine Flüchtigkeit durch entsprechendes Handling beim Aufarbeiten, Einrotieren usw. relativ einfach in den Griff zu bekommen war, war die Instabilität nicht kontrollierbar. Daher war es sinnvoll, den stabilen Alkohol **255** vorrätig zu halten, um ihn dann bei Bedarf in kleineren Mengen unter *Swern*-Bedingungen zum Aldehyd **38** zu oxidieren.

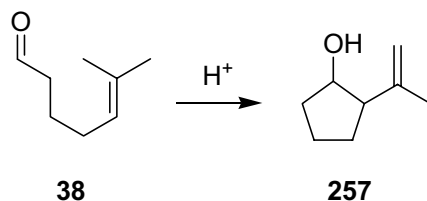
#### 4.3.2 Domino-Knoevenagel-Alder-En-Reaktionen mit L-Prolin

Analog den Experimenten der verwandten Domino-Knoevenagel-Sakurai-Reaktion wurden zunächst Testreihen unter Verwendung von L-Prolin und Durchmischung im Ultraschallbad durchgeführt. Es zeigten sich die oben beschriebenen Schwierigkeiten mit der Empfindlichkeit des Aldehyd **38**. So konnte schon nach kurzer Zeit Zersetzung des Substrates beobachtet werden, und es konnten nur geringe bis mittlere Ausbeuten erhalten werden. Des Weiteren waren die Ausbeuten auch nur schlecht reproduzierbar, d.h. es konnte nicht hinreichend geklärt werden, welche Faktoren nun im Einzelnen für das Gelingen bzw. für das Scheitern der Reaktion durch Zersetzung oder durch das Auftreten unerwünschter Nebenreaktionen des Substrates verantwortlich waren.



**Abb. 105:** Knoevenagel-Reaktion im Ultraschallbad.

Eine in jedem Fall sehr störende Nebenreaktion des Aldehyd **23** ist das mögliche Auftreten einer *Prins*- bzw. Carbonyl-*Alder*-En-Reaktion zum Nebenprodukt **257** (Abb. 106).



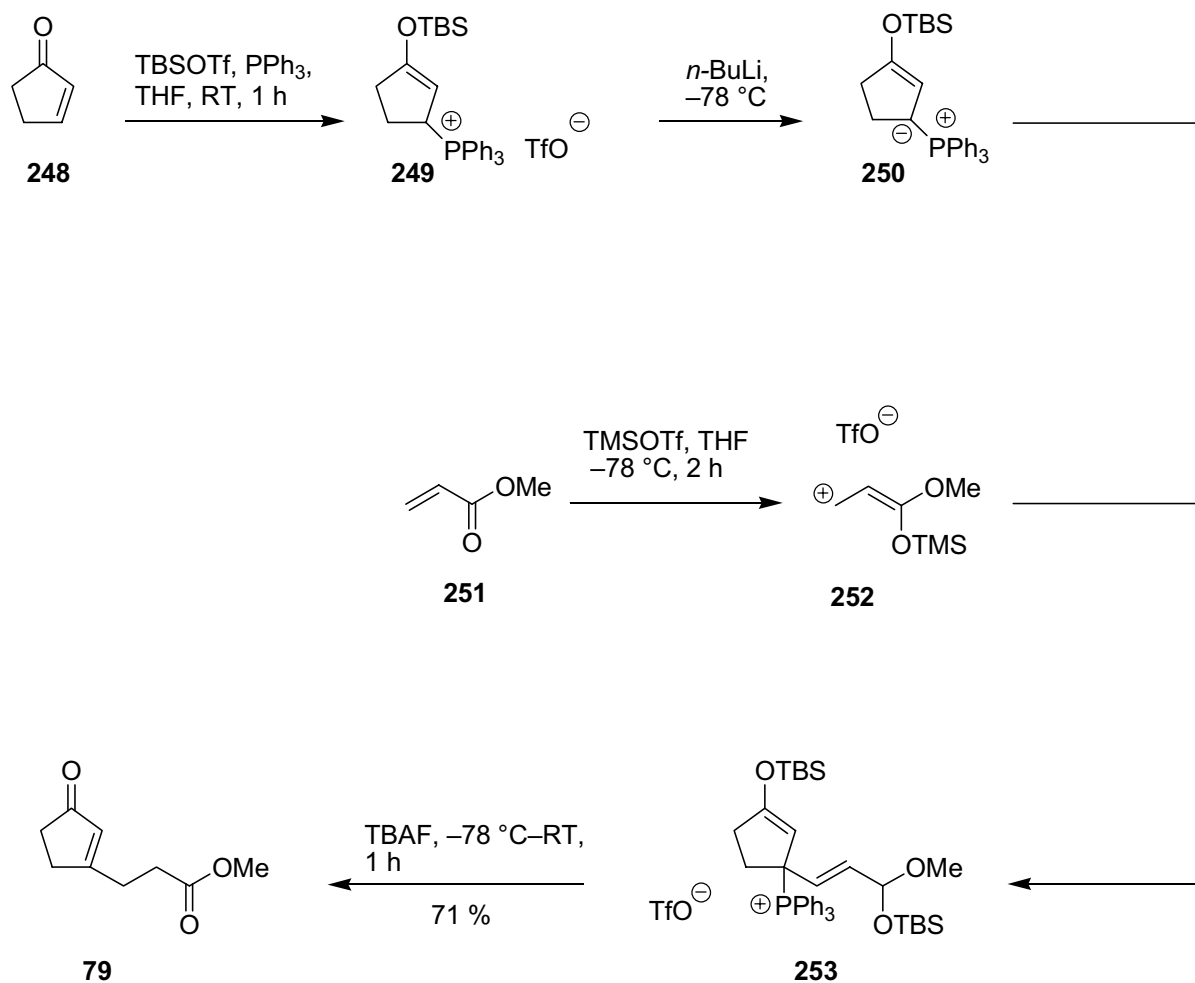
**Abb. 106:** Säurekatalysierte *Prins*- bzw. *Alder*-En-Reaktion.

Die dadurch bedingte Säureempfindlichkeit des Aldehyd **38** kann für die Durchführbarkeit einer Aminosäure-katalysierten Reaktion äußerst problematisch sein. Darüber hinaus gelten auch hier die für die Domino-*Knoevenagel-Sakurai*-Reaktion gemachten Überlegungen bezüglich der Selektivität der Reaktion. Der für die Stereoselektivität der Domino-Reaktion entscheidende Schritt ist hier die *Alder-En*-Reaktion des *Knoevenagel*-Produktes. Dabei gibt es auch in diesem Fall vier verschiedene Möglichkeiten einer Iminium-Ionen-Bildung aus dem *Knoevenagel*-Produkt **256** und einem Organokatalysator mit den daraus resultierenden Möglichkeiten der Stereoselektivität der Reaktion. Aufgrund den beschriebenen Problemen mit der Stabilität des Substrates und der darüber hinaus geringen Erfolgsaussichten bei der anvisierten Enantioselektivität bei Verwendung von chiralen Organokatalysatoren wurde die Domino-*Knoevenagel-En*-Reaktion nicht weiter verfolgt.

## 4.4 Domino-Amidierungs-Michael-Reaktion

### 4.4.1 Synthese des Cyclopentenonesters **79**

Den wohl elegantesten und im Arbeitskreis *Tietze* etablierten Zugang zum Cyclopentenonmethylester **79**, des Substrates der Domino-Amidierungs-Michael-Reaktion, stellt die von *S. Kim* publizierte kurze Synthesesequenz dar.<sup>139</sup>



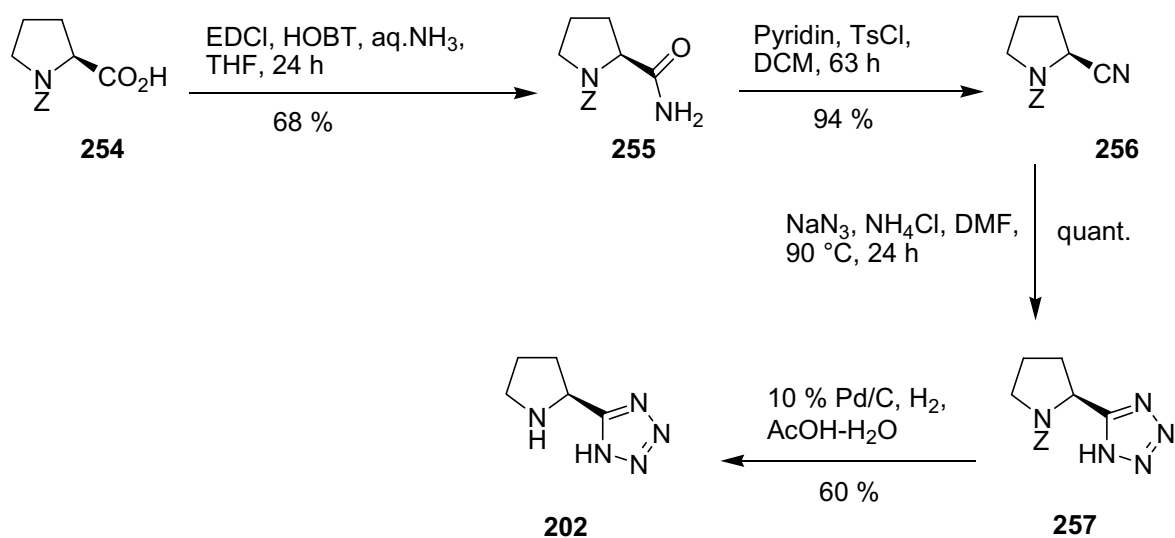
**Abb. 107:** Synthese des Cyclopentenonmethylesters **79**.

Diese Eintopfreaktion beginnt mit der Aktivierung von Cyclopentenon **248** mit TBSOTf für die in der folgenden *Michael*-Reaktion stattfindende Addition von Triphenylphosphan. Das dadurch entstandene Phosphoniumsalz wurde dann bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  mit *n*-Butyllithium zum Ylid **250** deprotoniert, das in einer weiteren *Michael*-Reaktion mit dem *in situ* aus Acrylsäuremethylester **252** und TMSOTf gebildeten Silylketenacetal zu **253** umgesetzt wurde. Durch die anschließende Zugabe von Tetra-*n*-butylammoniumfluorid wurden die Silylgruppen abgespalten, worauf das Triphenyl-

phosphan wieder eliminiert wurde und sich so erneut das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton bildete. Der Cyclopentenonester **79** konnte so in guter Ausbeute von 71 % erhalten werden.

#### 4.4.2 Synthese des *Ley*-Organokatalysators **202**

Als nächstes wurde der sauerstofffreie Organokatalysator **202** für die folgenden Testreihen dargestellt (Abb. **108**).



**Abb. 108:** Darstellung des *Ley*-Organokatalysators.

Die Synthese des Organokatalysators **79**, welche die Umwandlung der Carboxylfunktionalität von L-Prolin in ein Tetrazol in vier Schritten darstellt, entsprechend einer Vorschrift von *Ley et al.* vorgenommen.<sup>140</sup> Das Ausgangssubstrat *N*-Z-geschütztes L-Prolin war zudem im Arbeitskreis *Tietze* aus vorhergehenden Arbeiten vorhanden und musste nicht hergestellt werden. Es wurde im ersten Schritt mit EDCI, HOBT und wässriger Ammoniaklösung in THF nach einem üblichen Protokoll zur Amidierung von Carbonsäuren innerhalb 24 h bei RT zum Amid **255** in 68 % Ausbeute umgesetzt. Im folgenden Schritt wurde das Nitril **256** durch Dehydratisierung des Amids **255** mit Pyridin und Tosylchlorid in 63 h als gelbliches Öl in 94 % Ausbeute dargestellt. Das Nitril **256** konnte daraufhin mit vorher sorgfältig getrockneten Natriumazid und Ammoniumchlorid in DMF bei 90 °C in einer 1,3-



dipolaren Cycloaddition quantitativ zum *N*-Z-geschützten Tetrazol **257** umgesetzt werden. Abschließende Entschützung der sekundären Aminfunktion des Pyrrolidins mit 10 % Pd/C als Katalysator unter einer Wasserstoff-Atmosphäre in einer Essigsäure-Wasser Mischung lieferte den freien Organokatalysator **202** nach Umkristallisation aus Methanol/Toluol in 60 % Ausbeute als hellbeigen Feststoff.

#### 4.4.3 Untersuchungen zur Spirocyclisierung von Amiden über eine organokatalysierte *Michael*-Reaktion

Als Voruntersuchung zur Domino-Amidierungs-*Michael*-Reaktion wurde versucht, eine Spirocyclisierung ausgehend von einem Amid durchzuführen. Versuche dazu hatte es schon unter Verwendung von AlMe<sub>3</sub> und Lewis-Säuren gegeben, diese waren aber erfolglos geblieben (Abb. 109).<sup>141</sup>

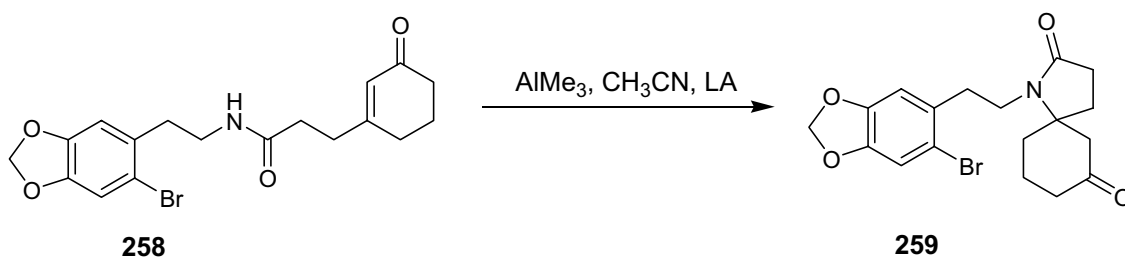
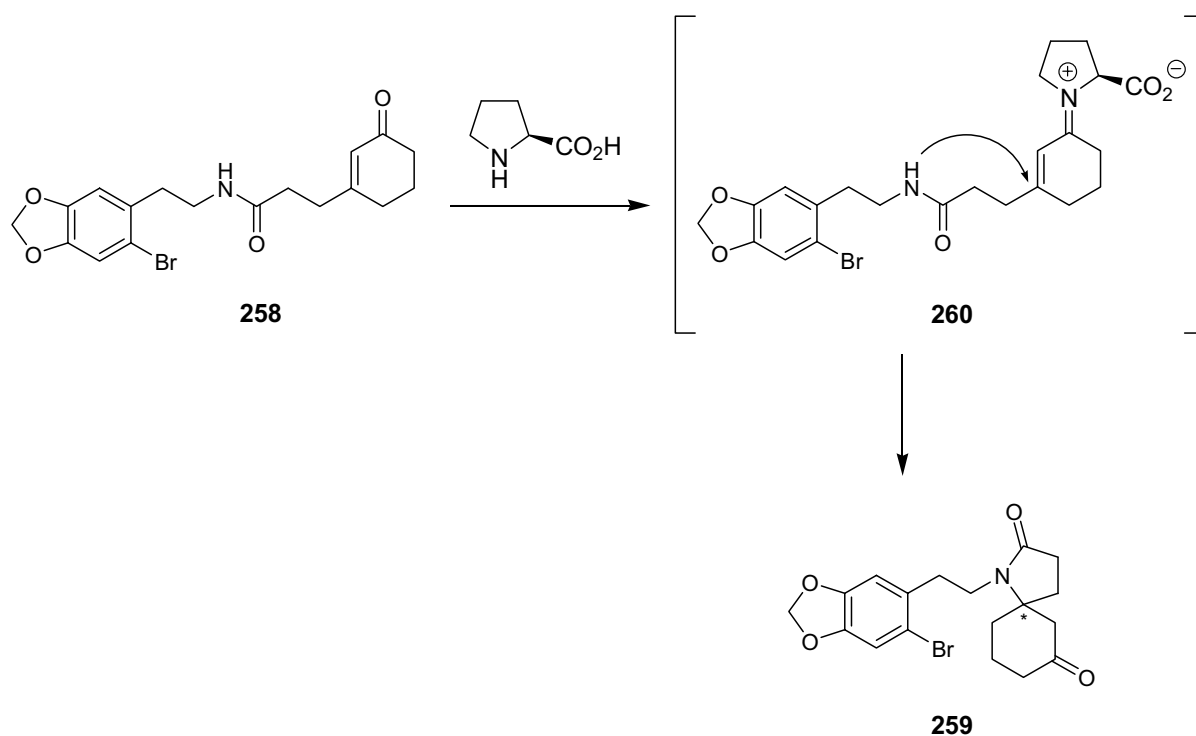


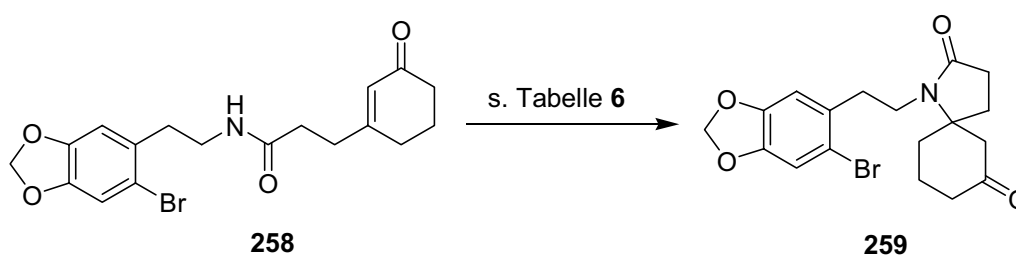
Abb. 109: Versuche zur Spirocyclisierung.

Grund für diese Untersuchungen war die Überlegung, den *Michael*-Akzeptor mit einem chiralen Organokatalysator in ein chirales Iminium-Ion **260** zu überführen, um so die Spirocyclisierung über eine stereoselektive *Michael*-Reaktion ermöglichen zu können. Auf diese Weise wäre ein neuer, stereoselektiver Zugang zu den Spirocyclen zur Synthese der Cephalotaxin-Analoga möglich (Abb. 110).



**Abb. 110:** Geplante organokatalysierte Spirocyclisierung.

Als Organokatalysatoren kamen hierbei der *Jørgensen*-Katalysator **170** und der *Ley*-Katalysator **202** zum Einsatz. Aufgrund der relativ geringen Nucleophilie des Amid-Stickstoffatoms, wurden die Versuche in refluxierendem Chloroform bzw. in Acetonitril im Mikrowellenreaktor durchgeführt (Abb. **111**).



**Abb. 111:** Versuche zur organokatalysierten Spirocyclisierung.

Im ersten Versuch wurde das Amid **258** mit einer äquimolaren Menge des *Jørgensen*-Katalysators sechs Stunden in Chloroform unter Rückfluß gerührt. Leider konnte dabei keine Umsetzung beobachtet werden. Der nächste Versuch der Umsetzung wurde mit einer substöchiometrischen Menge an *Ley*-Katalysator in Acetonitril im

Mikrowellenreaktor führte selbst bei Temperaturen von 140 °C zu keiner Produktbildung (vgl. Tabelle 6).

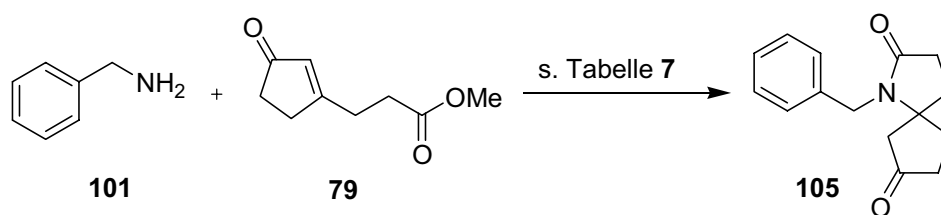
Nr.	Katalysator	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	1.0 eq <i>Jørgensen</i> -Kat.	CHCl <sub>3</sub> , rflx, 6 h	0 %
2	0.3 eq <i>Ley</i> -Kat.	CH <sub>3</sub> CN, MW, 80-140 °C, 30 min	0 %

**Tab. 6:** Versuche zur organokatalysierten Spirocyclisierung.

Auch wenn sich dabei wahrscheinlich Iminium-Ionen aus dem Amid **258** und dem entsprechenden Organokatalysator gebildet haben, reichte die Nucleophilie des Amidstickstoffatoms nicht für die Spirocyclisierung im Sinne einer *Michael*-Reaktion aus. Aufgrund dieser Überlegungen wurden keine weiteren Versuche zur Spirocyclisierung ausgehend vom Amid **258** durchgeführt.

#### 4.4.4 Domino-Amidierungs-*Michael*-Reaktion unter Verwendung des *Ley*-Organokatalysators

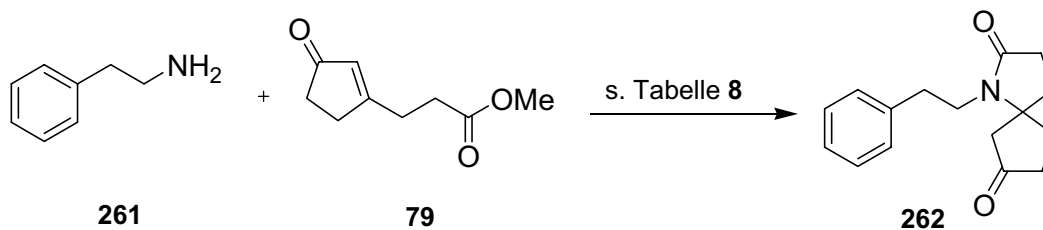
Als Testsystem für die Domino-Reaktion zur Generierung der den Cephalotaxinen zugrunde liegenden Spirocyclen wurde die Domino-Amidierungs-*Michael*-Reaktion des Cyclopentenonesters **79** mit Benzylamin **101** bzw. Phenethylamin **261** und Trimethylaluminium oder Triethylaluminium in Acetonitril gewählt. Dabei wurde zunächst nach einem erprobten Protokoll zur Spirocyclisierung verfahren.<sup>142</sup> Es wurde bei 0 °C Trimethylaluminium in Acetonitril gelöstes Amin gegeben und diese Lösung dann 1–2 Stunden bei RT gerührt. Daraufhin wurde eine Mischung aus Cyclopentenonester **79** und Katalysator, die zuvor 1–3 Stunden bei RT gerührt worden war, tropfenweise dazu gegeben. Als Blindprobe wurden ferner jeweils das Benzylamin und das Phenethylamin ohne Katalysator mit dem Cycloenonester **79** und Trimethylaluminium bei Raumtemperatur umgesetzt (Einträge 1–3 in Tabelle 7).



Nr.	Reaktionsbedingungen	Ausbeute	ee
1	AlMe <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub> CN, RT, <i>kein Katalysator</i>	52 %	0 %
2	0.4 eq <i>Ley-Kat.</i> , AlMe <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub> CN, RT	63 %	0 %
3	1.0 eq <i>Ley-Kat.</i> , AlMe <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub> CN, RT	54 %	0 %
4	0.4 eq <i>Jørgensen-Kat.</i> , AlMe <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub> CN, RT	22 %	0 %
5	0.4 eq <i>Ley-Kat.</i> , AlEt <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub> CN, RT	14 %	0 %
6	1.0 eq <i>Ley-Kat.</i> , AlEt <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub> CN, RT	22 %	0 %
7	0.4 eq <i>Ley-Kat.</i> , AlMe <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub> CN, RT, )))	49 %	0 %

**Tab. 7:** Versuche zur organokatalysierten Domino-Amidierungs-*Michael*-Reaktion.

Dabei wurde im Experiment ohne Katalysator (Eintrag 1) eine Ausbeute von 52 % erzielt, unter Verwendung von 0.4 Äquivalenten des *Ley*-Organokatalysators konnte eine Ausbeute von 63 % erreicht werden. 1.0 Äquivalente des Katalysators brachte eine geringere, aber noch akzeptable Ausbeute von 54 %. Der alternative Einsatz des *Jørgensen*-Katalysators (Eintrag 4) brachte eine Ausbeute von 22 %, die Selektivität von 12 % *ee* aus vorherigen Versuchen aus dem Arbeitskreis *Tietze* konnte dagegen nicht reproduziert werden. Auch die Verwendung von Triethylaluminium (Einträge 5 und 6) oder das Vorkomplexieren von Organokatalysator und Cycloenonester **79** im Ultraschallbad und Zugabe des Amin-Trimethylaluminium-Komplexes in diese Lösung (Eintrag 7) brachten keine weitere Steigerung der Ausbeute und keinen messbaren Enantiomerenüberschuss. Ebenfalls keine Änderung brachte die Änderung der Prozedur der Einträge 1–3 durch die Zugabe des Amin-Trimethylaluminium-Komplexes zur präkomplexierten Cycloenonester-Organokatalysator-Lösung. Es konnte dabei weder eine merkliche Steigerung der Ausbeuten noch einen an der HPLC detektierbaren Enantiomerenüberschuss beobachtet werden. Ein sehr ähnliches Bild zeigte sich bei der Reaktion von Phenethylamin mit dem Cyclopentenonester (Tabelle 8).



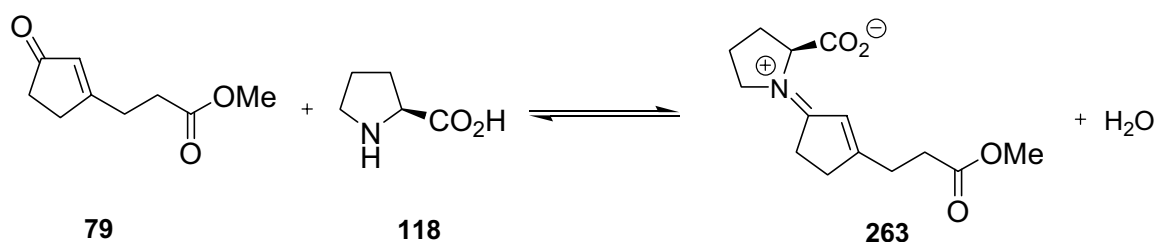
Nr.	Reaktionsbedingungen	Ausbeute	ee
1	$\text{AlMe}_3$ , $\text{CH}_3\text{CN}$ , RT, <i>kein Katalysator</i>	51 %	0 %
2	0.4 eq <i>Ley-Kat.</i> , $\text{AlMe}_3$ , $\text{CH}_3\text{CN}$ , RT	78 %	0 %
3	0.4 eq <i>Ley-Kat.</i> , $\text{AlEt}_3$ , $\text{CH}_3\text{CN}$ , RT	15 %	0 %
4	1.0 eq <i>Ley-Kat.</i> , $\text{AlEt}_3$ , $\text{CH}_3\text{CN}$ , RT	19 %	0 %
5	0.4 eq <i>Ley-Kat.</i> , $\text{AlMe}_3$ , $\text{CH}_3\text{CN}$ , RT, )))	17 %	0 %

**Tabelle 8:** Versuche zur organokatalysierten Domino-Amidierungs-*Michael*-Reaktion.

Die komplett unkatalysierte Reaktion ergab Spirocyclus **262** in 51 % Ausbeute. Dem gegenüber stehen 78 % Ausbeute bei dem Einsatz von 0.4 Äquivalenten des *Ley-Organokatalysators* in Acetonitril. Bei den anderen verwendeten Methoden – Veränderung der Äquivalente an eingesetzten Organokatalysator oder Alkylaluminium – zeigte sich ein drastisches Absinken der Ausbeuten. Auch hier wurde generell keine Enantioselektivität beobachtet.

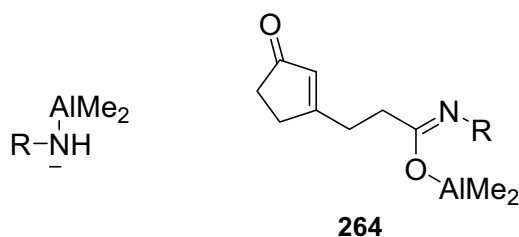
Bis zu diesem Punkt blieben mehrere Beobachtungen festzuhalten: zum ersten lief die Reaktion komplett unkatalysiert bei Raumtemperatur mit 51 % Ausbeute ab. Dieses ist konform mit anderen Untersuchungen zu dieser Reaktion im Arbeitskreis *Tietze*. Die Ausbeutesteigerung der Domino-Reaktion durch Verwendung des *Ley-Organokatalysators* auf 63 % mit Benzylamid bzw. auf 78 % bei der Reaktion mit Phenethylamid liegt in der gleichen Größenordnung wie in der durch eine Lewisäure wie z.B. Zinntriflat katalysierten Reaktion. Das Konzept der Aktivierung des *Michael*-Rezeptors über ein Iminium-Ion durch einen sauerstofffreien Organokatalysator scheint damit also bestätigt. Gleichzeitig aber wurde in keinem Fall eine Enantioselektivität beobachtet. Die Reaktion ist nicht immer reproduzierbar. Es konnte allerdings nicht geklärt werden, ob dies durch die Substrate, die verwendeten Alkylaluminium-Chargen, kleinste Änderungen beim Aufarbeiten oder durch andere Faktoren hervorgerufen wurde. Ein Faktor, dem allerdings größere Bedeutung

zugemessen wurde, ist der Einfluss von Wasser in der Reaktion, welches bedingt durch die Oxophilie von Aluminium die Alkylaluminium- bzw. Amin-/Amid-Aluminium-Spezies abfangen würde. Bei der Klärung der Frage, welchen Einfluß der verwendete Organokatalysator auf die Ausbeute und nicht zuletzt die Selektivität der Domino-Reaktion gehabt hat, muß man folgendes Gleichgewicht bei der postulierten Bildung von Iminium-Ionen **263** aus dem Cyclopentenonester **79** und dem Organokatalysator **118** betrachten (hier am Beispiel von L-Prolin):



**Abb. 112:** Postulierte Bildung von Iminium-Ion **263**.

Hierbei stehen der Organokatalysator und **79** im Gleichgewicht mit dem entsprechenden Iminium-Ion **263** und Wasser. Wie bereits erwähnt, wird Wasser in der Reaktionslösung sofort von einer der oxophilen Aluminium-Organyl-Spezies abgefangen und auf diese Weise dem Gleichgewicht entzogen. Ein Abfangen des durch Trimethylaluminium aktiviertenamins würde sich dabei noch nicht dramatisch auf die Ausbeute der Reaktion auswirken, da das Amin und Trimethylaluminium (bzw. Triethylaluminium) im Überschuß eingesetzt werden. Wird aber das schon gebildete Imidat **264** durch Wasser abgefangen, hat das direkten Einfluss auf die Ausbeute.



**Abb. 113:** Reaktive Alkylaluminium-Spezies.

Die Aktivierung des *Michael*-Akzeptors im Cyclopentenonester **79** bzw. des daraus gebildeten Imidates **264** durch ein Iminium-Ion hat somit zwei einander gegenläufige Effekte. Zum einen wird das System für die *Michael*-Reaktion aktiviert und so eine selektive Steuerung der Reaktion erlangt, zum anderen aber inaktiviert das bei der Bildung des Iminium-Ions freiwerdende Wasser die reaktive Spezies der Domino-Reaktion.

Für eine organokatalysierte Reaktionsführung im Sinne einer Aminokatalyse hat dieses folgende Konsequenzen:

1. Eine Katalyse im eigentlichen Sinne kann nicht mehr stattfinden, da mit einem Entfernen von Wasser aus dem Gleichgewicht in Abb. **122** auch der Organokatalysator dem Gleichgewicht entzogen wird und so für weitere Katalysezyklen nicht mehr zur Verfügung steht.
2. Die Unselektivität der Domino-Reaktion unter Verwendung des *Ley*-Organokatalysators kann darauf zurückzuführen sein, dass die Tetrazol-Gruppe für eine hinreichende sterische Hinderung einer Seite des *Michael*-Akzeptors nicht ausreicht.
3. Die Reaktion läuft komplett unkatalysiert mit ungefähr 50 % Ausbeute ab. Unter Katalyse (ob durch Einsatz von Lewis-Säuren oder durch Organokatalyse) wird eine Ausbeutesteigerung unter sonst gleichen Bedingungen von 10-25 % erreicht. Die Tatsache, dass die Reaktion auch unkatalysiert abläuft, lässt das Erreichen von höheren Selektivitäten als sehr unrealistisch erscheinen.

Aufgrund dieser Überlegungen wurde die Synthese eines sauerstoffreichen Katalysators ausgehend von *N*-*Boc*-geschütztem L-Prolin **203** nach *Berkessel* nicht weiter verfolgt.

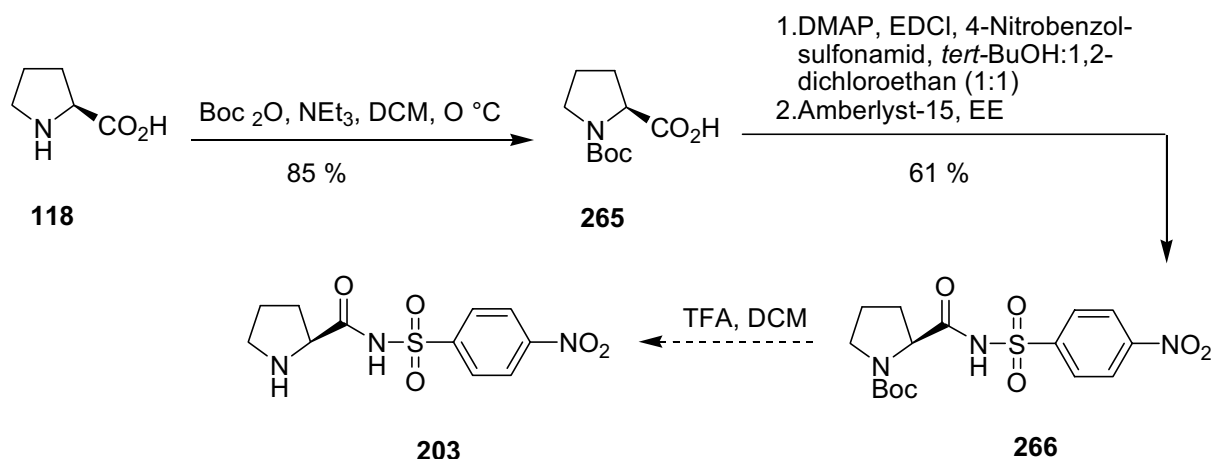


Abb. 114: Synthese des *Berkessel*-Katalysators **203**.

#### 4.4.5 Konzept für einen Promoter

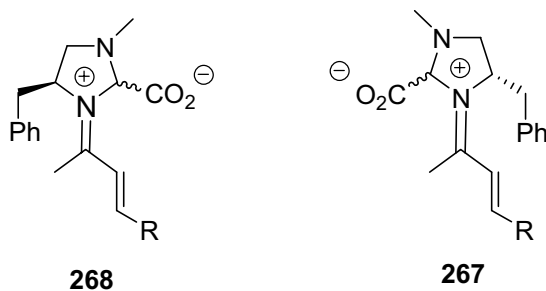
Es stellte sich somit die Frage, unter welchen Umständen eine enantioselektive Domino-Amidierungs-*Michael*-Reaktion unter Verwendung von chiralen Organokatalysatoren realisiert werden konnte. Ein Katalysator bzw. Promoter für die Domino-Amidierungs-*Michael*-Reaktion unter Verwendung organokatalytischer Mechanismen sollte folglich folgendem Anforderungs- bzw. Einsatzprofil genügen:

1. Der Katalysator bzw. Promoter sollte den Cycloenonester über die Bildung eines Iminium-Ions aktivieren und somit gleichzeitig die Stereoselektivität der *Michael*-Reaktion, also die Spirocyclisierung, entscheidend beeinflussen können.
2. Da die Reaktion auch unkatalysiert abläuft, muss sichergestellt werden, dass der Promoter bereits vor der Reaktion am Cycloenonester fest fixiert ist und erst nach der Reaktion wieder abgetrennt wird. Es würde sich also um ein chirales, das Substrat aktivierendes Auxiliar handeln. Dieses könnte dadurch erreicht werden, dass das bei der Bildung des Iminium-Ions freiwerdende Wasser abgefangen und dem Gleichgewicht entzogen wird. Dadurch könnte man das Gleichgewicht ganz auf die Seite des Iminium-Ions verlagern.
3. Um mit den oxophilen Aluminium-Organyl-Spezies der Amidierungsreaktion nicht zu interagieren bzw. diese zu abzufangen, dürfte der Promotor keine Sauerstoffatome enthalten.



4. Zum Abschirmen der *Re*- oder *Si*-Seite des *Michael*-Akzeptorsystems würde ein sterisch sehr anspruchsvoller Substituent, wie z. B. eine Benzyl-Gruppe im *Jørgensen*-Katalysator benötigt werden.
5. Der Promotor müsste  $C_2$ -symmetrisch sein. Die Gründe dafür sollen im Folgenden dargelegt werden.

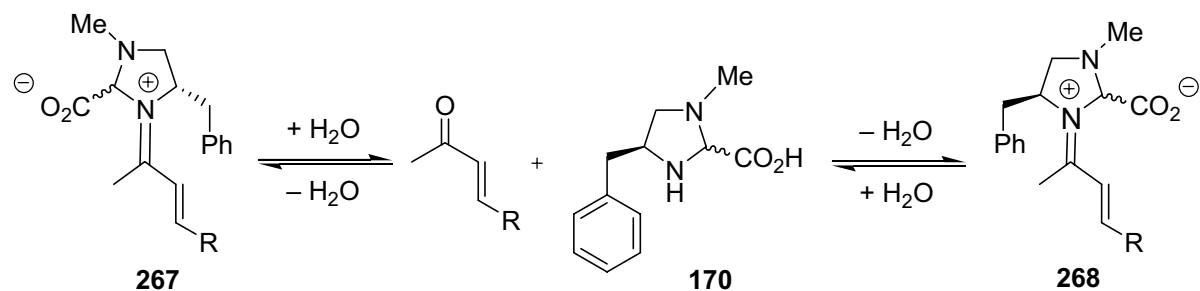
Der Bedarf nach einer solchen  $C_2$ -Symmetrie kann am Beispiel der beiden möglichen Iminium-Ionen aus dem *Jørgensen*-Katalysator **170** und einem  $\alpha,\beta$ -ungesättigtem Keton veranschaulicht werden. *Jørgensen et al.* führen die Selektivität des Organokatalysators **170** bei der *Michael*-Reaktion auf die bevorzugte Bildung von Iminium-Ion **267** (mit der Benzylgruppe auf der Enon-Seite) gegenüber der Bildung von Iminium-Ion **268** (Benzylgruppe gegenüber dem Enonsystem) durch die Ausbildung von  $\pi$ -stacking-Wechselwirkungen zwischen dem Phenylring des Katalysators und der Doppelbindung des *Michael*-Akzeptors zurück. Es besteht somit eine starke Differenzierung zwischen dem Enonsystem auf der einen und der Methylgruppe auf der anderen Seite. Der Phenylring kann somit die Doppelbindung auf der *Re*- oder *Si*-Seite abschirmen und so eine faciale Selektivität induzieren (Abb. **115**).



**Abb. 115:** Iminium-Ionen nach *Jørgensen et al.*

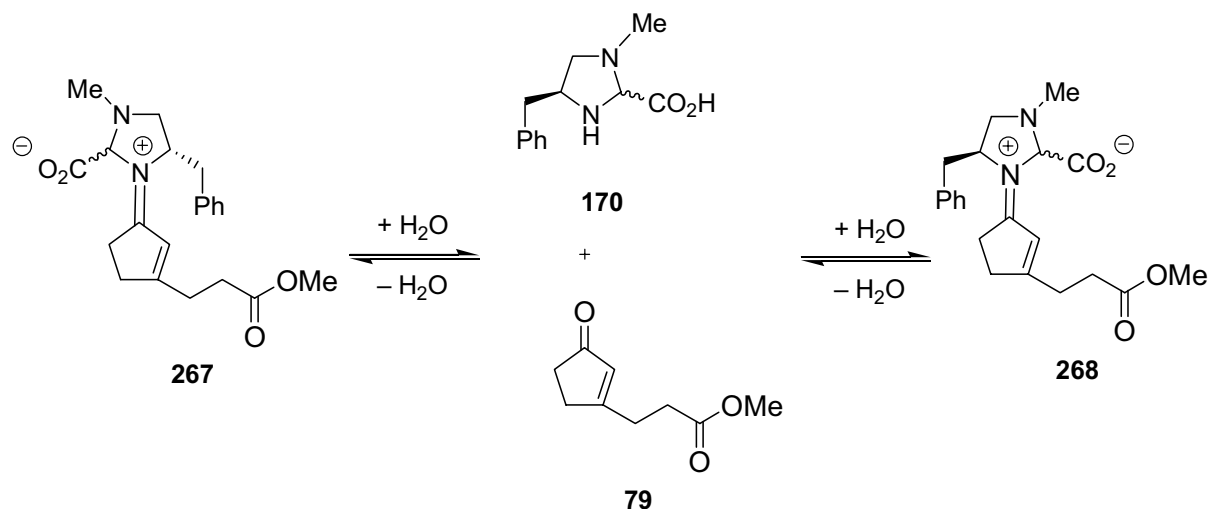
Befindet sich das aus der Iminium-Ionen-Bildung entstandene Wasser noch im Reaktionsgleichgewicht, stehen die beiden Formen im Gleichgewicht miteinander, wobei das Gleichgewicht aus dem o. g. Gründen weit auf der Seite von Iminium-Ion **267** liegt. Außerdem besteht eine geringe Möglichkeit der Drehung um die C-N-

Bindung des Iminium-Ions, was **267** und **268** eine zusätzliche Möglichkeit zum Equilibrieren gibt (Abb. 116).



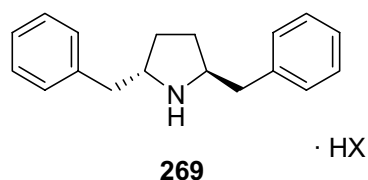
**Abb. 116:** Gleichgewicht der Iminium-Ionen nach *Jørgensen et al.*

Beim Cycloenonester **79** ist diese eindeutige Differenzierung durch  $\pi$ -stacking-Wechselwirkungen bei weitem nicht mehr so stark ausgeprägt. Zum zweiten liegen die beiden möglichen Iminium-Ionen-Formen auch nicht mehr im Gleichgewicht miteinander, da das gebildete Wasser durch Reaktion mit der Aluminiumspezies dem Gleichgewicht entzogen wird (Abb. 117).



**Abb. 117:** Gleichgewicht der Iminium-Ionen.

Eine solche Problematik würde sich somit bei einem C<sub>2</sub>-symmetrischen Promoter wie z. B. einem Pyrrolidin **269** mit Benzylgruppen an C-2 und C-5 nicht stellen (Abb. 118).

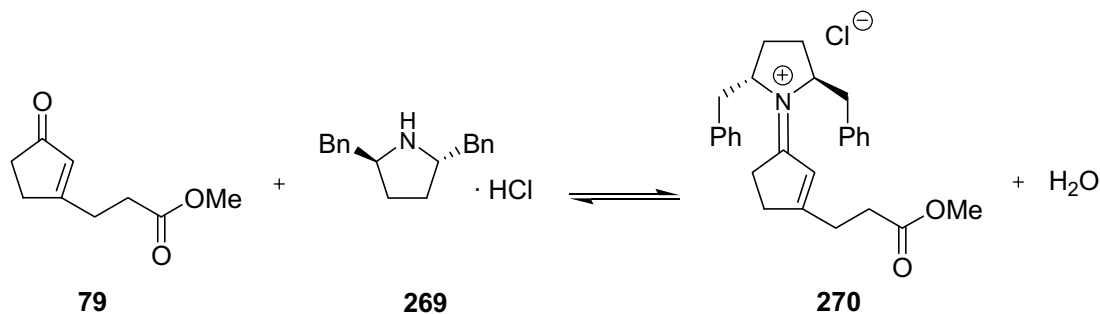


**Abb. 118:** Der Promoter **269**.

Da das Pyrrolidin **269** keine Säurefunktionalität aufweist, würde sich der Einsatz des Hydrochlorids für den Einsatz als Organokatalysator bzw. Promoter eignen.

Eine Durchführung der Domino-Amidierungs-*Michael*-Reaktion unter Verwendung des chiralen Promoters **269** würde sich also wie folgt gestalten:

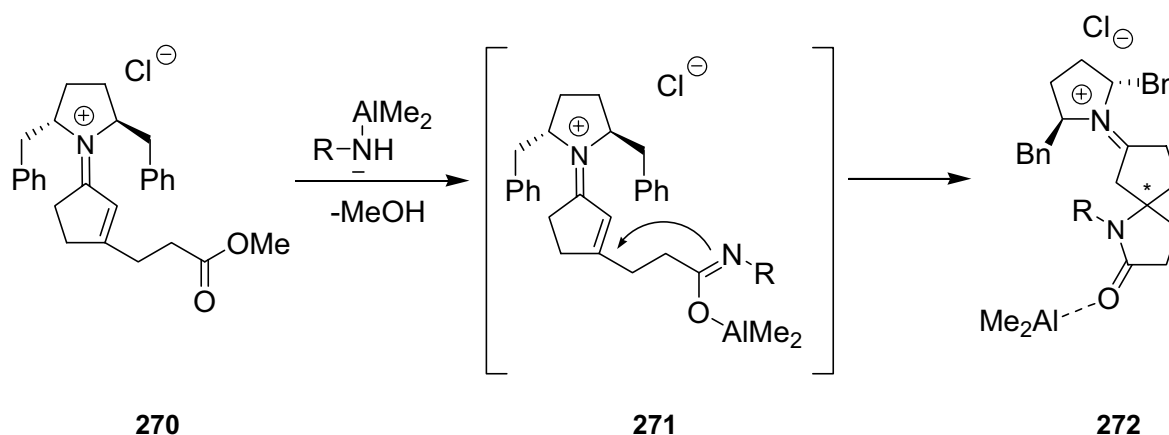
Im ersten Schritt würde unter Wasserentzug der Cycloenonester **79** mit dem Promotor **269** zum Iminium-Ion **270** umgesetzt werden (Abb. **119**).



**Abb. 119:** Postulierte Bildung eines Iminium-Ions.

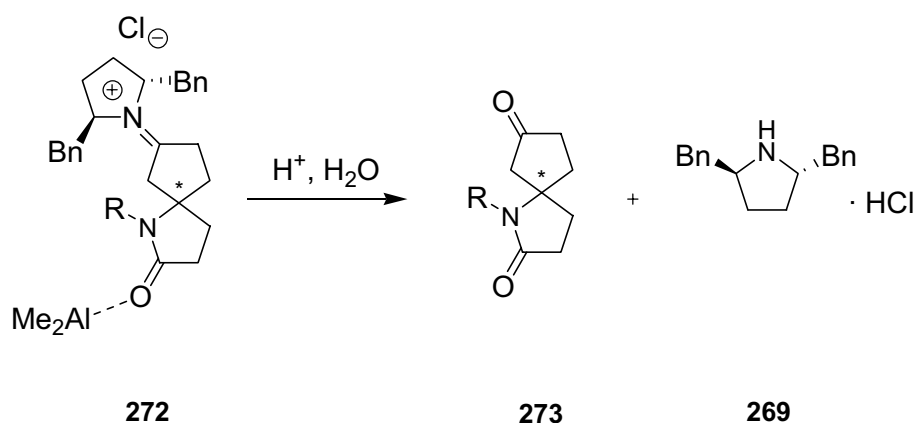
Dieser Schritt ist entscheidend für das Gelingen der geplanten Reaktionsführung der Domino-Reaktion. Der eingesetzte Cycloenonester **79** muß mit dem mindestens stöchiometrisch eingesetztem Promoter **269** möglichst quantitativ zum Iminium-Ion **270** umgesetzt werden, um sicherzustellen, dass a) die Aktivierung des *Michael*-Systems stattfindet und b) eine stereochemische Induktion gewährleistet ist. Das Abfangen des Wassers kann dabei durch den Einsatz von Molsieb oder mittels einer Wasserabscheidungs-Apparatur.

Im nächsten Schritt würde zum Reaktionsgemisch die Lösung mit der aktivierten Amin-dimethylaluminium-Spezies zugetropft werden um einen kontrollierten Ablauf der Domino-Amidierungs-*Michael*-Reaktion zu gewährleisten (Abb. **120**).



**Abb. 120:** Promoter-gesteuerte Domino-Amidierungs-Michael-Reaktion.

Bei der darauffolgenden wässrigen Aufarbeitung würde der Promoter **269** unter Bildung des gewünschten Produktes **269** wieder freigesetzt (Abb. 121).



**Abb. 121:** Freisetzung nach wässriger Aufarbeitung.

Idealerweise könnte der Promoter **269** dann auch reisoliert und regeneriert werden, um so in weiteren Reaktionen Verwendung zu finden. Die Realisierung der vorgestellten Strategie, der Einsatz eines Organokatalysators als ein chirales, aktivierendes Auxiliar in einer Organometall-Reaktion, würde eine völlig neue Methodik für die enantioselektive organische Synthese generieren.

## 4.4.6 Synthese des Promotors 269

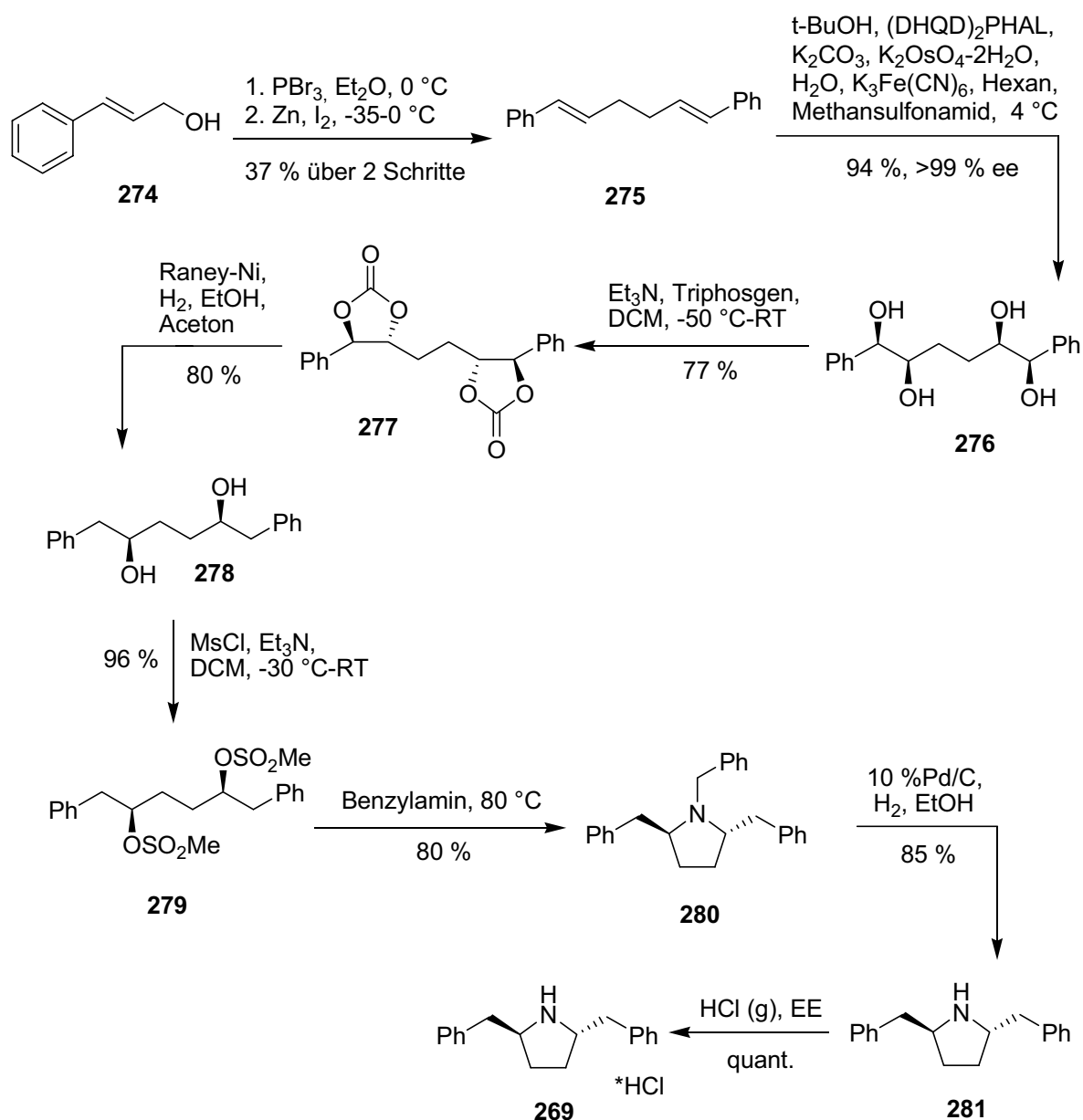


Abb. 122: Synthese des Promotors 269 nach *E. J. Corey*.

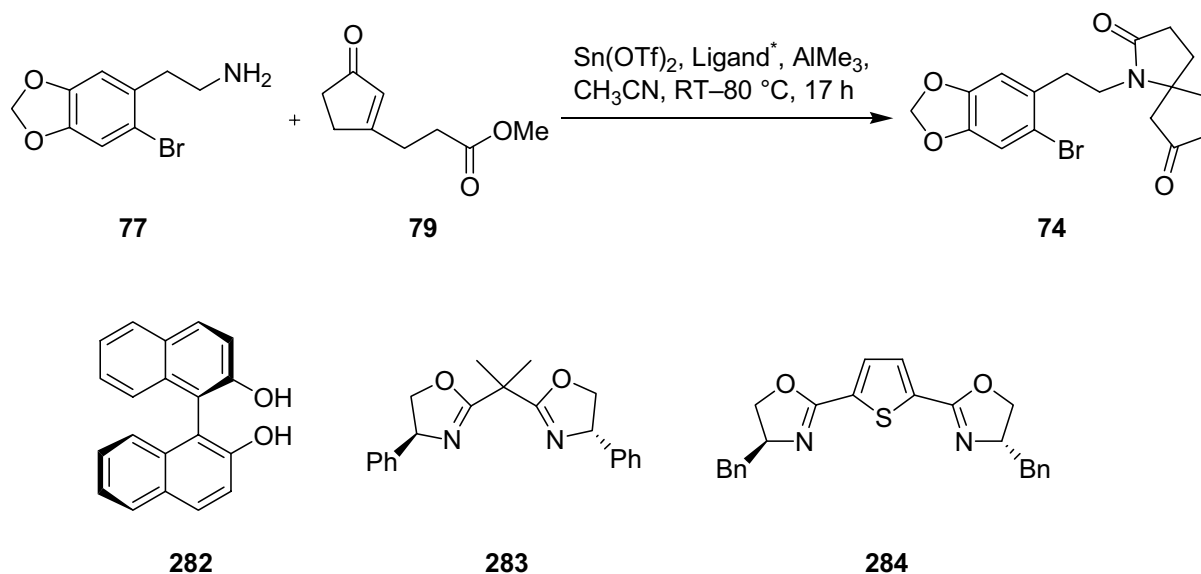
Der Promoter **269** konnte nach einer Vorschrift von *E. J. Corey* in neun Schritten ausgehend von Zimtalkohol **274** synthetisiert werden.<sup>143</sup>

Dazu wurde Zimtalkohol mit Phosphortribromid in Diethylether zum entsprechenden Bromid umgesetzt, das direkt mit Zink und Iod in Diethylether bei  $-35^\circ\text{C}$  zum entsprechenden Dien **275** im Sinne einer *Wurz*-Kupplung dimerisiert wurde. Das Dien **275** konnte in einer Ausbeute von 37% über zwei Stufen nach Umkristallisation erhalten werden. Das Dien **275** wurde unter *Sharpless*-Bedingungen bei  $4^\circ\text{C}$  zum Tetraol **276** an beiden Doppelbindungen dihydroxyliert. Dieses gelang in sehr guter

Ausbeute von 94 % und einem hervorragenden Enantiomerenüberschuß von >99 %. Das so gewonnene Tetraol **276** wurde daraufhin bei  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  in Dichlormethan mit Triethylamin und Triphosgen zum Bis-Carbonat **277** umgesetzt, das als weißer, kristalliner Feststoff in 77 % Ausbeute isoliert werden konnte. Entgegen der Literaturvorschrift erwies es sich als sinnvoll, bei der Aufarbeitung die wässrige Phase mit Essigester anstelle von Diethlyether zu extrahieren. Die Umsetzung des Bis-Carbonates **277** mit einem großen Überschuß an *Raney*-Nickel unter einer Wasserstoff-Atmosphäre lieferte das Diol **278** in 80 % Ausbeute, das dann im Anschluß mit Triethylamin und Mesylchlorid in Dichlormethan in 96 % Ausbeute weiter zum Dimesylat **279** umgesetzt wurde. Die Bildung des Pyrrolidins **280** durch direkte Umsetzung des Dimesylates **279** mit Benzylamin bei  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$  erfolgte in 63 % Ausbeute unter Reisolierung von 17 % des Substrates. Im vorletzten Schritt der Synthese wurde die *N*-Benzylgruppe des Pyrrolidins **280** unter reduktiven Bedingungen abgespalten und so das Dibenzylpyrrolidin **281** nach Reinigung mittels Säulenchromatographie in 85 % Ausbeute erhalten. Abgeschlossen wurde die Synthese durch Einleiten von HCl-Gas in eine Lösung von Dibenzylpyrrolidin **281** und somit Fällung des Hydrochlorids **269**, das durch eine Umkristallisation als ein weißer, kristalliner Feststoff erhalten wurde.

#### 4.4.7 Diskussion neuer Ergebnisse zur Domino-Amidierungs-*Michael*-Reaktion aus dem Arbeitskreis *Tietze*

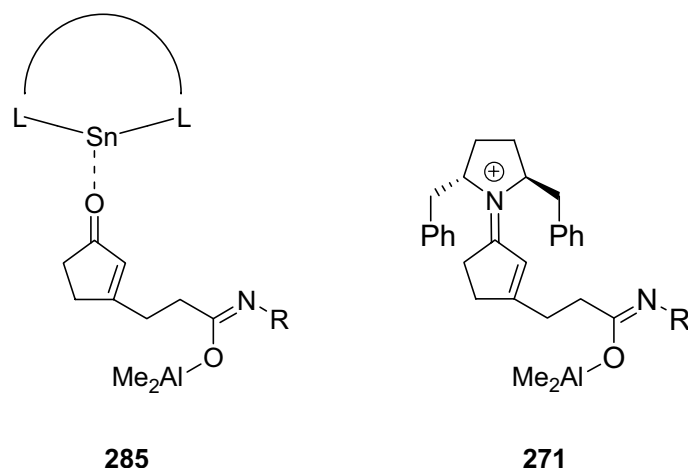
Zum Verständnis der Domino-Amidierungs-*Michael*-Reaktion sollen zuerst einige neuere Ergebnisse aus dem Arbeitskreis *Tietze* zur enantioselektiven Reaktionsführung diskutiert werden.<sup>144</sup>



**Abb. 123:**  $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ -Katalyse mit chiralen Liganden.

Untersuchungen zur Umsetzung des Cycloenonesters **79** mit dem Amin **77** unter  $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ -Katalyse und Verwendung chiraler Liganden wie (*R*)-BINOL **282**, Bisoxazolin **283** (nach *A. Pfaltz*) und Thiophenbisoxazolin **284** ergaben,<sup>145</sup> dass unter den beschriebenen Bedingungen Ausbeuten von maximal 37 % bei Verwendung des Liganden **282** erreicht werden konnten (Abb. 123). Alle Ausbeuten waren dabei niedriger als bei der Reaktion ohne chiralen Liganden. Darüber hinaus wurde in keinem Fall ein Enantiomerenüberschuß erzielt. Diese Experimente wurden durch Berechnungen unter Verwendung von Dichtefunktionalmethoden unterstützt.<sup>146</sup>

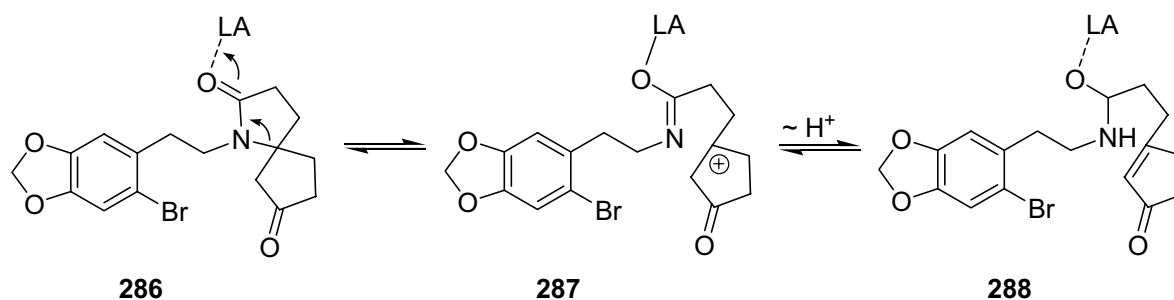
Die dabei untersuchten Systeme waren der Sn-Imidat-Komplex **285** mit ausgewählten Liganden sowie zum Vergleich das Iminium-Ion **271** mit dem Promoter **269** (Abb. 124).



**Abb. 124:** Mit Dichtefunktionalmethoden berechnete Systeme.

Als Ergebnisse der mit dem Basissatz B3LYP/3-21G berechneten Übergangszustände wurden mit dem Liganden **282** ((*R*)-BINOL) Selektivitäten von 20 % *ee* und für das Iminium-Ion **271** 56 % *ee* erhalten. Die dabei erhaltenen konvergierten Strukturen wurden für Optimierungen auf B3LYP/6-31G-Niveau verwendet. Dadurch sanken die damit theoretisch zu erwartenden Selektivitäten auf 13 % *ee* beim Sn-BINOL-Komplex und 42 % *ee* beim Iminium-Ion. Als Ergebnis konnte somit festgehalten werden, dass bei der Bildung des postulierten Iminium-Ions **271** eine Stereoselektivität der Reaktion theoretisch zu erwarten wäre, welcher zudem noch größer als bei einer Metall-Katalyse mit chiralen Liganden ist.

Es wurde weiterhin experimentell untersucht, ob der enantiomerenreine Spirocyclus **286** unter den Bedingungen der Reaktion und der anschließenden sauren wässrigen Aufarbeitung stabil bleibt oder racemisiert. Dabei wurde gefunden, dass Trimethylaluminium unter Reaktionsbedingungen bei Raumtemperatur eine partielle Racemisierung des Spirocyclus **286** innerhalb von zwei Stunden auf 80 % *ee* verursacht (Abb. 125).



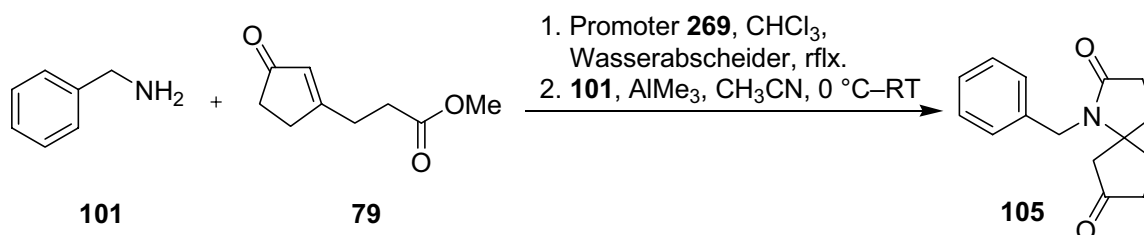
**Abb. 125:** Lewis-säurekatalysierte Öffnung des Spirocyclus 286.



Es ist daher verständlich, dass bei einem Überschuss von Trialkylaluminium und Reaktionszeiten von teilweise 48 h bei Anwendung von katalytischen Mengen eines chiralen Auxiliars keinerlei Enantioselektivität beobachtet werden konnte. Die Verwendung eines Auxiliars wie z. B. die des Promoters **269**, der vor der Zugabe der Alkylaluminium-Spezies an den Cycloenonester **79** kovalent gebunden wird und erst nach der Reaktion bei der wässrigen Aufarbeitung abgetrennt wird, könnte dagegen zu einem enantiomeren-angereichertem Produkt führen. Unter Umständen würde dieses Verfahren auch die einzige Möglichkeit der enantioselektiven Reaktionsführung der Domino-Amidierungs-*Michael*-Reaktion darstellen.

#### 4.4.8 Durchführung der Domino-Reaktion mit dem Promoter **269**

Für den ersten Test des Promoters **269** in der Domino-Amidierungs-*Michael*-Reaktion wurde die Reaktion des Cycloenonester **79** mit Benzylamin gewählt (Abb. **126**).



**Abb. 126:** Versuch zur Anwendung des Promoters **269**.

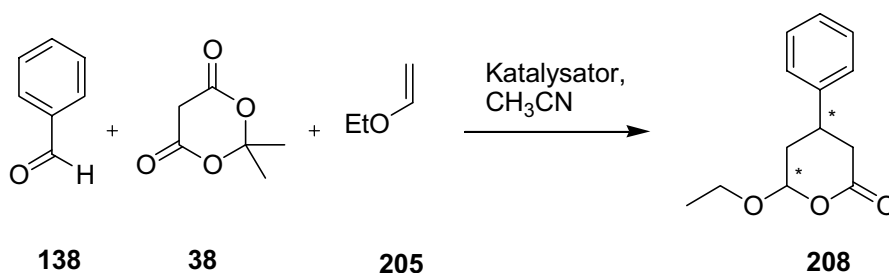
Hierfür wurden Promotor und Cycloenonester in einer Wasserabscheiderapparatur in Chloroform 4 h unter Rückfluß gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde dann die aktivierte Benzylamin-Dimethylaluminium-Spezies in Acetonitril dazu gegeben und 24 h bei RT gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde der Spirocyclus **105** in 42 % Ausbeute erhalten. Die Ermittlung des Enantiomerenüberschusses mittels HPLC zeigte aber auch hier, dass der Spirocyclus **105** vollkommen unselektiv entstanden ist. Aus Zeitgründen war eine Optimierung der Reaktion leider nicht mehr möglich. Die Unselektivität der Domino-Reaktion kann über mehrere Wege begründet werden. Zum einen kann sie (auch im Zusammenhang mit der geringen Ausbeute) als Beleg dafür aufgefasst werden, dass die Reaktionsbedingungen für die Kondensations-Reaktion nicht ausreichen, den Cycloenonester **79** mit dem Promoter **269** quantitativ oder

zumindest zu einem Großteil zum Iminium-Ion **270** umzusetzen. In diesem Zusammenhang muß selbstverständlich auch die Frage gestellt werden, ob dieses überhaupt möglich ist. Zum anderen kann die Unselektivität darin begründet sein, dass das Iminium-Ion **272** unter den Reaktionsbedingungen genauso wenig stabil ist wie der Spirocyclus, d. h. dass erst das Iminium-Ion **272** unter *Lewis*-Säure-Einfluß in den Promoter **269** und Spirocyclus **105** aufgespalten wird und dieser dann auf dem oben beschrieben Weg durch Trimethylaluminium racemisiert. Zur Überprüfung dieser Sachverhalte wären noch weitere Experimente notwendig. Diese konnten im gegebenen Zeitrahmen allerdings nicht mehr durchgeführt werden.

## 5 Zusammenfassung

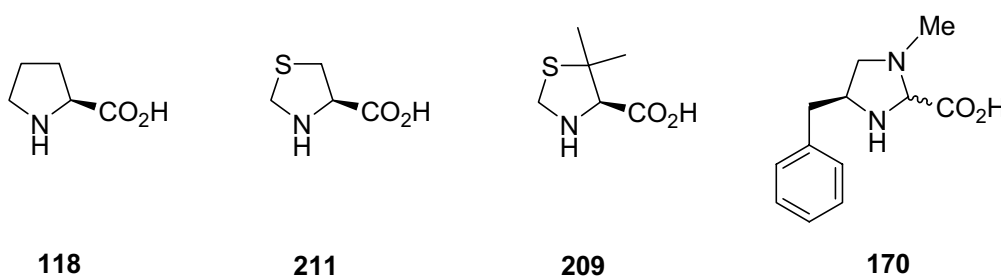
Eine der Hauptaufgaben der modernen Organischen Chemie stellt die Entwicklung effizienter Synthesemethoden aus ökonomischen und vermehrt auch ökologischen Gründen dar. Der Entwicklung und Anwendung von Domino-Reaktionen, die aus mehreren aufeinanderfolgenden bindungsbildenden Transformationen bestehen und somit die Generierung komplexer Moleküle ausgehend von einfachen Substraten gestatten, kommt dabei eine besondere Bedeutung zu. Im gleichen Kontext steht die Verbesserung der Selektivität der in der Synthese verwendeten Reaktionen, wobei hier insbesondere katalytische Methoden als der eindeutig eleganteste Weg der Realisierung hervorzuheben sind. Auf dem bisher durch die Übergangsmetall-Katalyse und von chiralen Lewis-Säuren geprägten Feld der enantioselektiven Reaktionen hat sich in neuerer Zeit die Organokatalyse als neue Methodik etabliert, die nicht mehr auf den Einsatz von Übergangsmetallen angewiesen ist. Durch die Verwendung von Bausteinen des chiralen Pools wie z. B. von Derivaten chiraler Aminosäuren gelang die Synthese einer Vielzahl von chiralen Katalysatoren, welche sich nicht nur durch Vereinfachung von Handling und Manipulation sowie eine wesentlich geringere Toxizität auszeichnen, sondern auch exzellente Enantioselektivitäten in einer stetig wachsenden Zahl von Reaktionen erzielen. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Kombination der Effizienz von einigen im Arbeitskreis *Tietze* entwickelten Domino-Reaktionen mit der Stereoselektivität von chiralen Organokatalysatoren. Zu diesem Zweck wurden sowohl kommerziell erhältliche als auch selber hergestellte Organokatalysatoren auf ihre Verwendbarkeit in den Domino-Reaktionen überprüft.

Die ersten Untersuchungen befassten sich mit der stereochemischen Steuerung der Domino-*Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder*-Reaktion unter Organokatalyse. Die intermolekulare Domino-*Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder*-Reaktion von Benzaldehyd **138**, Meldrumssäure **38** und Ethylvinylether **205** wurde unter Verwendung von L-Prolin **118** und dem *Jørgensen*-Katalysator **170** untersucht.



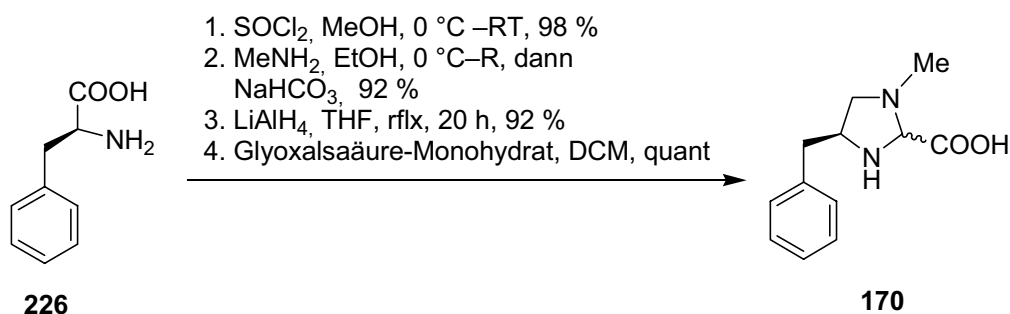
**Abb. 127:** Organokatalysierte Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion.

Dabei wurden Ausbeuten im Bereich von 60-65 % erzielt, wobei jedoch die Produkte nur jeweils als racemische Gemische erhalten werden konnten.



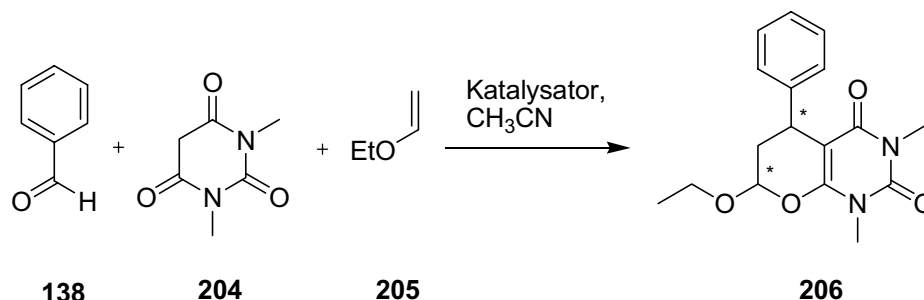
**Abb. 128:** Verschiedene chirale Organokatalysatoren.

Während L-Prolin **118**, L-Thioprolin **211** und DMTC **209** kommerziell erhältlich sind, wurde der Jørgensen-Katalysator **170** in einer vierstufigen Synthese selber hergestellt.



**Abb. 129:** Synthese des Jørgensen-Katalysator **170**.

Außerdem wurde auch die intermolekulare Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion von Benzaldehyd **105**, *N,N*-Dimethylbarbitursäure **204** und Ethylvinylether untersucht.



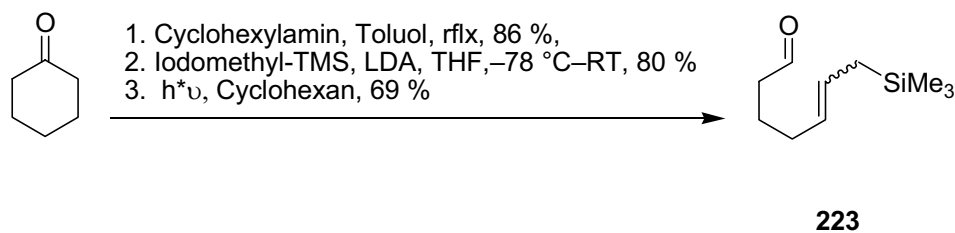
**Abb. 130:** Organokatalysierte Domino-*Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder*-Reaktion.

Hier kamen neben den Aminokatalysatoren in Abb. 138 auch *Cinchona*-Alkaloide als chirale Basen als Organokatalysatoren zum Einsatz. Zusätzlich wurde die intramolekulare Domino-*Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder*-Reaktion von Aldehyd **212** mit Meldrumssäure und *N,N*-Dimethylbarbitursäure unter Verwendung von L-Prolin **118** als Katalysator untersucht. Der Aldehyd **212** konnte nach einer bekannten Literaturvorschrift in einem Schritt aus Salicylaldehyd und 4-Bromo-2-methyl-2-buten in 83 % Ausbeute dargestellt werden.

Die Ergebnisse der Testreihen führten allesamt zu folgenden Ergebnissen: Alle Organokatalysatoren katalysieren die Domino-Reaktion. Dabei wurden mit den Aminokatalysatoren durchweg Ausbeuten von über 90 % bei Reaktionszeiten von 1 h (L-Prolin **118** und *Jørgensen*-Katalysator **170**) bis 5 h (L-Prolin-Thioanaloga) erzielt. Die Ausbeuten der durch *Cinchona*-Alkaloide katalysierten Reaktionen waren geringer (40–70 %) und die Reaktionszeiten mit 16–18 h wesentlich länger. Bei den durchgeführten Domino-Reaktionen wurden jedoch stets nur racemische Gemische als Produkte erhalten.

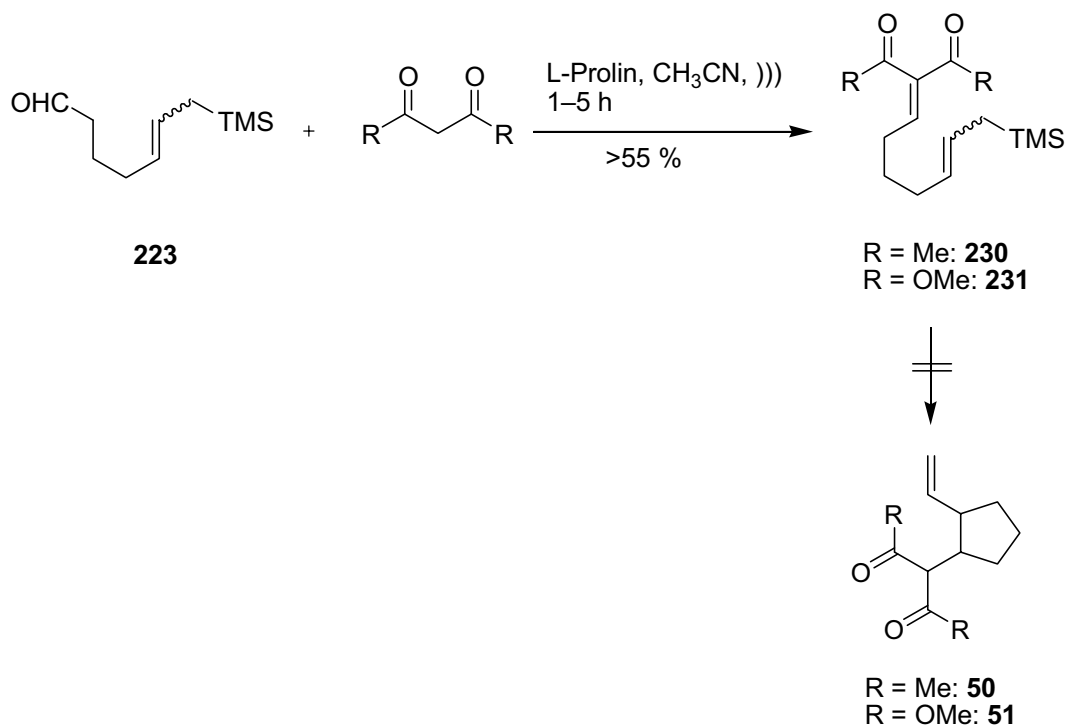
Die Ergebnisse lassen vermuten, dass die *Knoevenagel*-Reaktion durch Aminokatalysatoren effektiv katalysiert wird, was sich in kurzen Reaktionszeiten und hohen Ausbeuten niederschlägt. Die nachfolgende hetero-*Diels-Alder*-Reaktion scheint dagegen unkatalysiert schnell bei Raumtemperatur abzulaufen, da eine faciale Induktion über die Bildung von Iminium-Ionen nicht stattfindet.

Als zweite Domino-Reaktion wurde die Domino-*Knoevenagel-Sakurai*-Reaktion auf ihre Kompatibilität mit chiralen Organokatalysatoren untersucht. Zu diesem Zweck wurde der Aldehyd **223** in einer dreistufigen Synthese aus Cyclohexanon hergestellt.



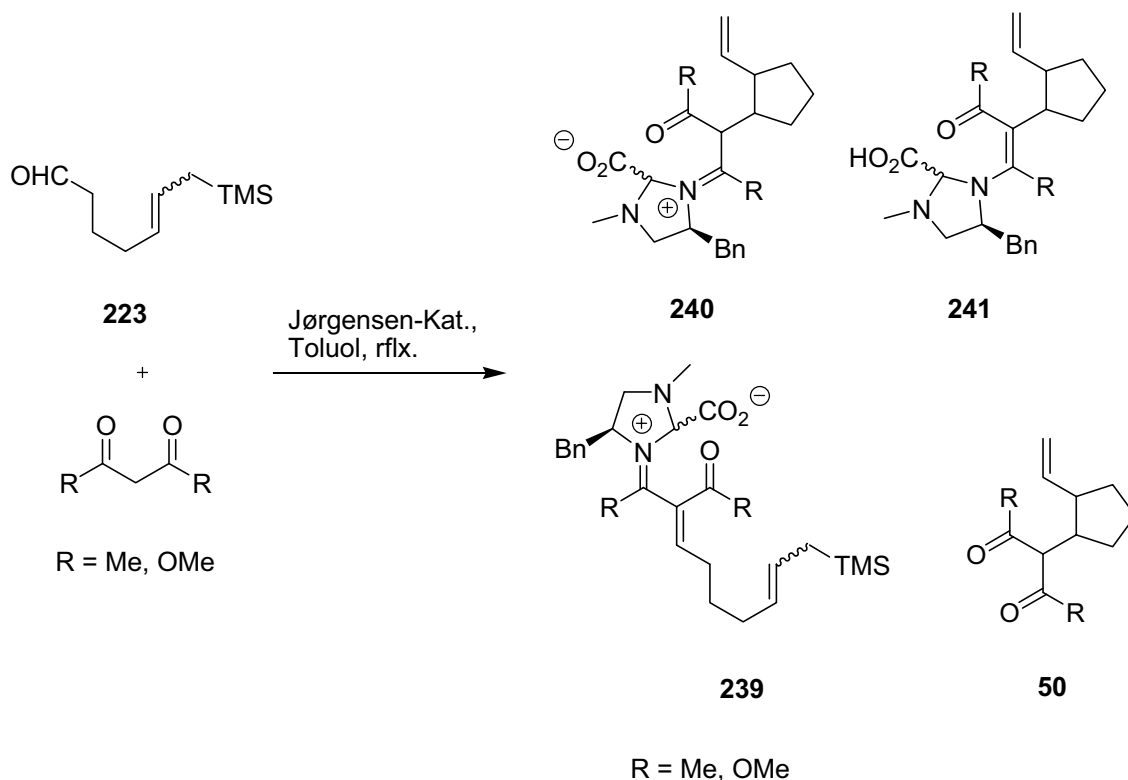
**Abb. 131:** Synthese des Aldehyds **223**.

Mit den 1,3-Dicarbonylkomponenten Dimethylmalonat und 2,4-Pentandion wurden bei Umsetzung mit dem Aldehyd **223** in Acetonitril mit L-Prolin als Organokatalysator im Ultraschallbad die *Knoevenagel*-Produkte **230** bzw. **231** erhalten. Dazu wurden mindestens 1.5 Äquivalente der 1,3-Dicarbonylkomponente verwendet, da andernfalls die Ausbeuten erheblich sanken.



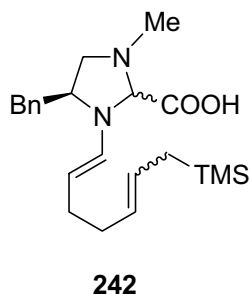
**Abb. 132:** L-Prolin-katalysierte *Knoevenagel*-Reaktion.

Die Bildung der entsprechenden Sila-En-Produkte **50** und **51** wurde unter diesen Bedingungen nicht beobachtet. Umsetzung von **230** und **231** in Gegenwart des *Jørgensen*-Katalysators **170** bzw. den Prolin-Derivaten **237** und **238** in Chloroform unter Rückfluß führten ebenfalls nicht zu den gewünschten Produkten **50**.



**Abb. 133:** Massenspektrometrisch gefundene Produkte und Zwischenstufen.

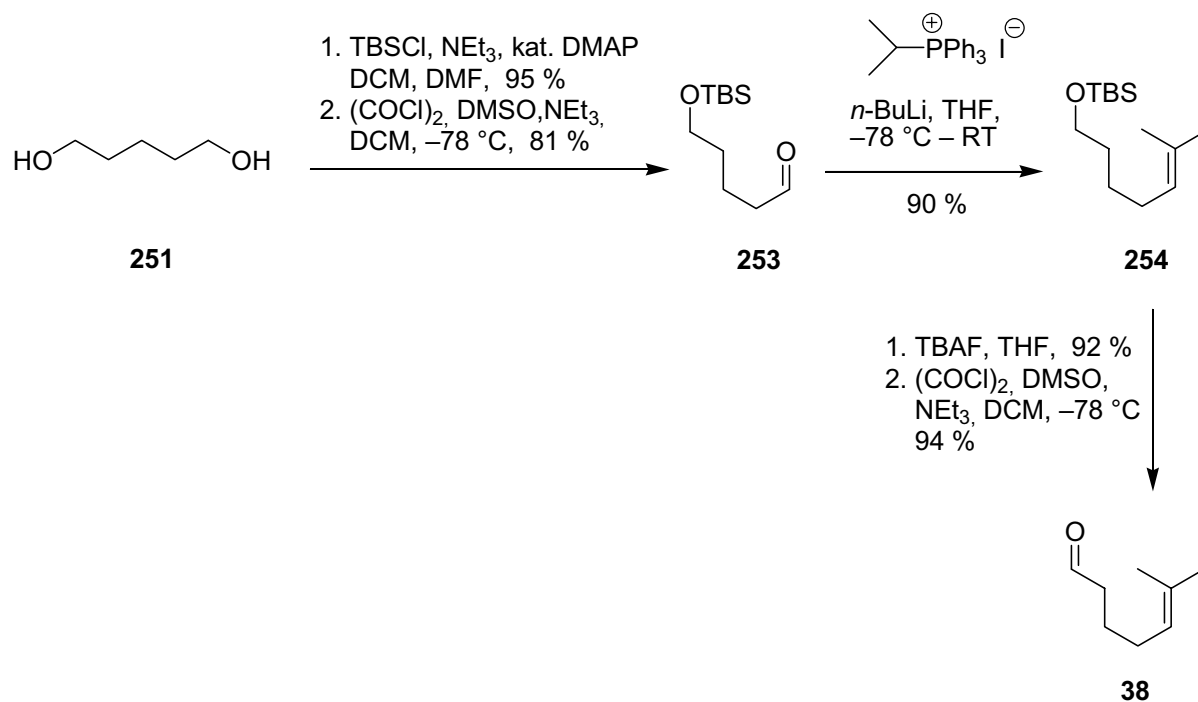
Es wurden stattdessen nach wässriger Aufarbeitung der Reaktion mit dem *Jørgensen*-Katalysator – allerdings nur in sehr geringen Mengen – Produkte gefunden, deren Massenspektren auf das Vorliegen der Iminium-Ionen **239** und **240** sowie des Enamins **241** deuten. Bei Verwendung von 1.1 Äquivalenten 1,3-Dicarbonylkomponente unter sonst gleichen Bedingungen wurden geringe Mengen eines Produktes isoliert, dessen  $^1\text{H}$ -Spektrum dem Enamin **242** entspricht.



**Abb. 134:** Isoliertes Enamin.

Als weitere Domino-Reaktion wurde die *Domino-Knoevenagel-Alder-En*-Reaktion von **256** untersucht, das durch Kondensation des Aldehyd **38** mit Malonat erhalten

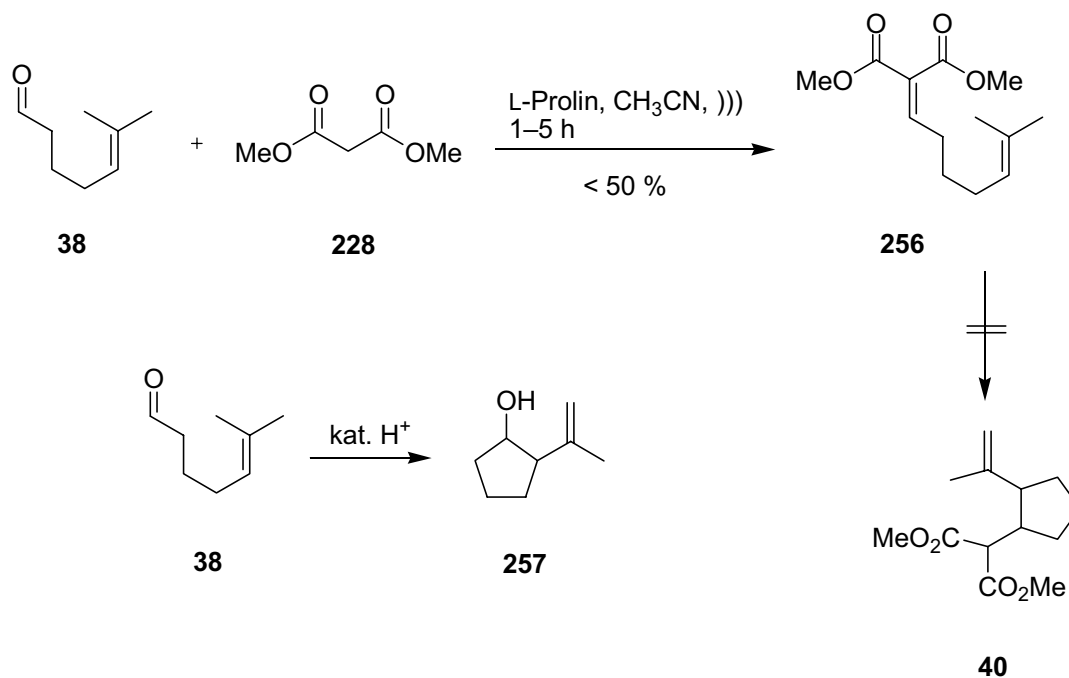
wurde. Der Aldehyd **38** wurde ausgehend von 1,5-Pentandiol (**251**) in fünf Schritten mit einer Gesamtausbeute von 60 % synthetisiert (Abb. 135).



**Abb. 135:** Synthese des Aldehyd **38**.

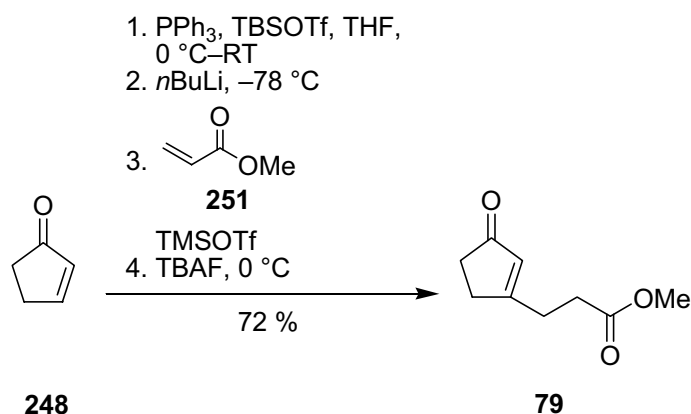
Der Aldehyd **38** ist sehr empfindlich und die Umsetzung mit Dimethylmalonat (**228**) und L-Prolin (**118**) als Katalysator im Ultraschallbad ergab lediglich 50 % Ausbeute. Als Nebenreaktion tritt eine säurekatalysierte *Prins*- bzw. Carbonyl-*Alder*-En-Reaktion auf.





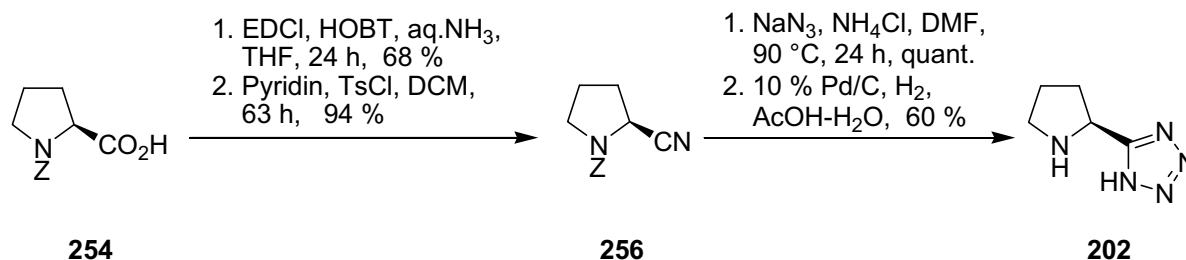
**Abb. 136:** Versuche zur Domino-Knoevenagel-Alder-En-Reaktion.

Als weitere Domino-Reaktion wurde die Domino-Amidierungs-*Michael*-Reaktion untersucht. Hierzu wurde der Propionsäuremethylester **79** über eine Phosphasilylierung in einer Eintopf-Reaktion aus Cyclopentenon **248** und Acrylsäuremethylester **251** in guter Ausbeute von 72 % hergestellt (Abb. 137).



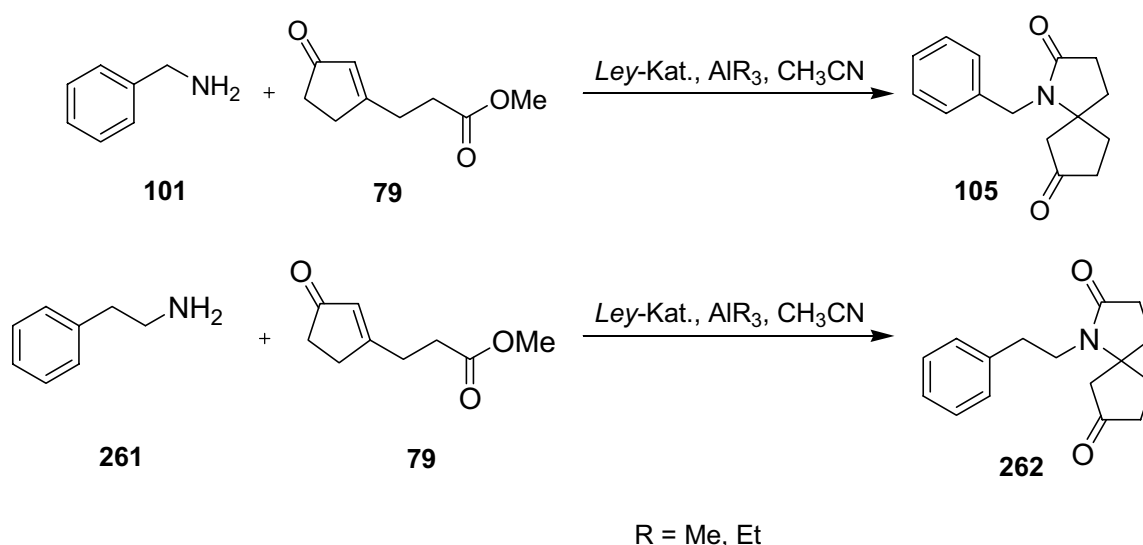
**Abb. 137:** Darstellung des Cycloenonesters **79**.

Für die Transformation von **79** mit Benzylamin wurde der sauerstofffreie Organokatalysator **202** nach *Ley* in vier Schritten ausgehend von *N-Z*-geschütztem L-Proline hergestellt (Abb. 138).



**Abb. 138:** Synthese des *Ley*-Organokatalysators.

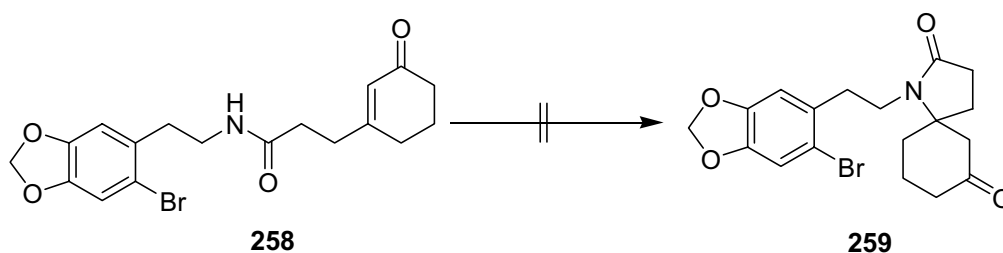
Die Umsetzung von **79** mit Benzylamin **101** und AlMe<sub>3</sub> ohne Katalysator führte zum Spirocyclus **105** in 51 % Ausbeute.



**Abb. 139:** Domino-Amidierungs-*Michael*-Reaktion mit dem *Ley*-Katalysator.

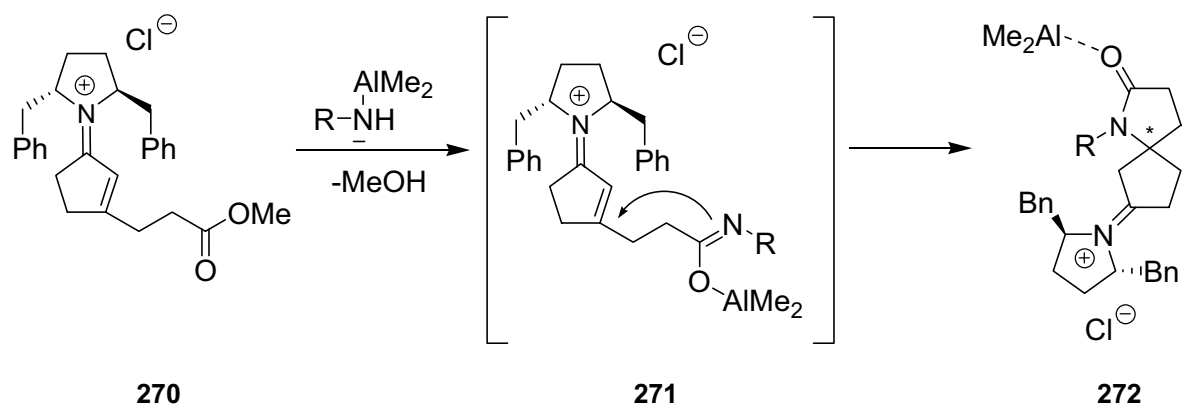
Unter Verwendung des *Ley*-Organokatalysators konnte die Ausbeute an Spirocyclus **105** auf 63 % und die von Spirocyclus **262** auf 78 % gesteigert werden. Allerdings wurden die Produkte wiederum nur in racemischer Form erhalten.

Versuche zur Spirocyclisierung des Amids **258** unter Verwendung eines Organokatalysators führten nicht zum Produkt **259** (Abb. 140).



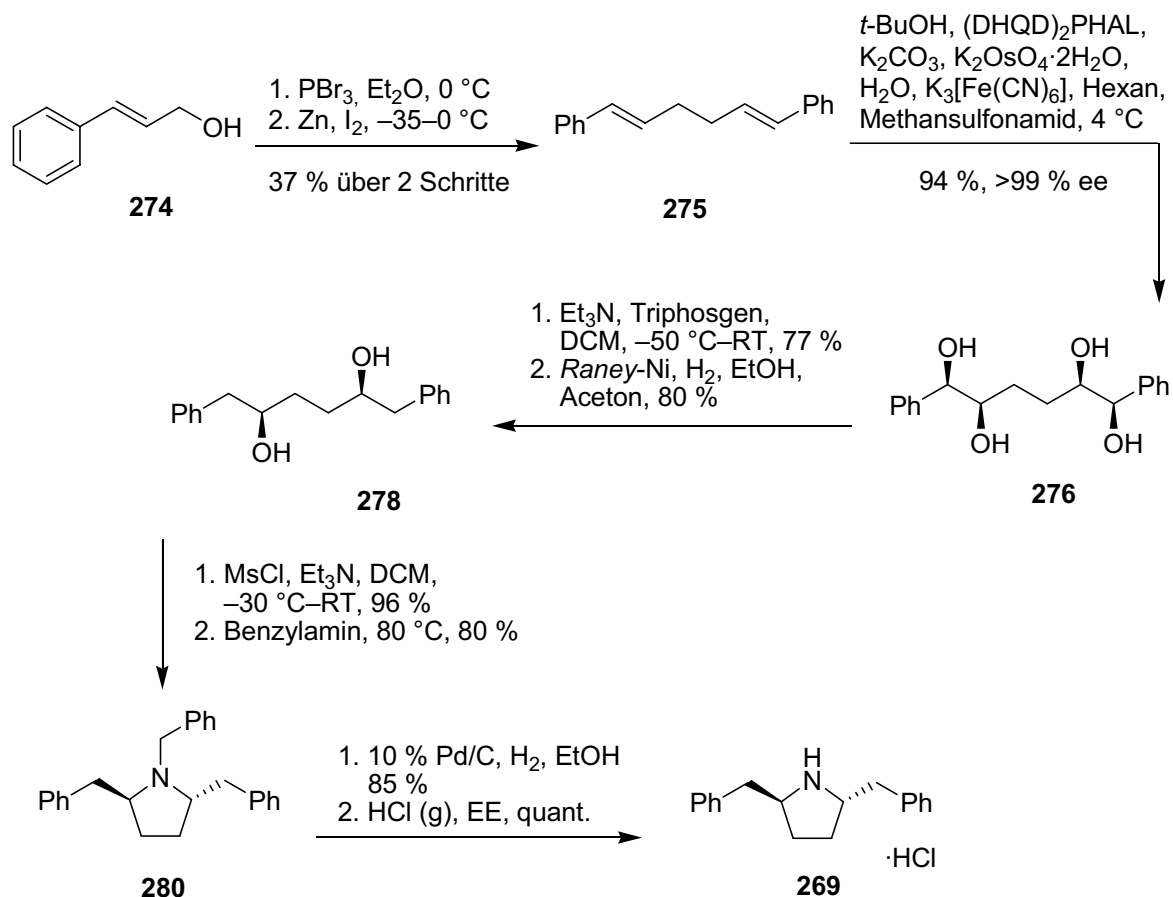
**Abb. 140:** Versuche zur organokatalysierten Spirocyclisierung.

Da der Spirocyclus **286** stereochemisch labil ist, wurde eine neue Strategie entwickelt, nach der ein  $C_2$ -symmetrischer, sauerstoff- und metallfreier Organokatalysator **269** mit dem Cyclopentenonester stöchiometrisch unter Wasserentzug zum Iminium-Ion **271** umgesetzt wird, um auf diese Weise das System zu aktivieren und die *Michael*-Reaktion enantioselektiv zu steuern (Abb **141**).



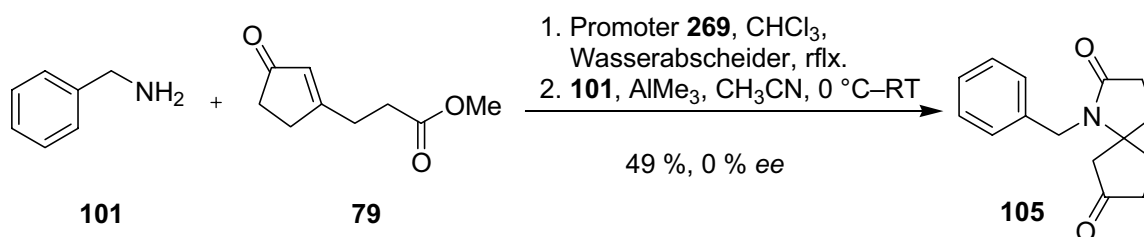
**Abb. 141:** Steuerung der *Michael*-Reaktion über das Iminium-Ion **271**.

Hierzu wurde der Promotor **269** eingesetzt, der nach einer Vorschrift von *E. J. Corey* in neun Schritten ausgehend von Zimtalkohol **174** dargestellt wurde. Schlüsselpunkte dieser Synthese waren eine enantioselektive doppelte asymmetrische *Sharpless*-Dihydroxylierung und der Ringschluß zum Pyrrolidin mit Benzylamin (Abb. **142**).



**Abb. 142:** Synthese des Promoters **269** nach *Corey*.

Der erste Versuch, mit dem Promoter **269** eine stereoselektive Domino-Reaktion zu vermitteln, lieferte zwar 49 % Ausbeute, aber leider keine Enantioselektivität.



**Abb. 143:** Domino-Amidierungs-*Michael*-Reaktion mit dem Promoter **269**.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Umsetzung von Aldehyden und 1,3-Dicarbonylverbindungen in Domino-*Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder*-, Domino-*Knoevenagel-Alder*-En- sowie Domino-*Knoevenagel-Sakurai*-Reaktionen unter Verwendung von chiralen Organokatalysatoren keine enantioselektive Reaktionsführung zu den gewünschten Produkten ermöglicht. Auch eine enantioselektive Domino-Amidierungs-*Michael*-Reaktion gelang nicht.

## II. Experimenteller Teil

### 6 Allgemeine Methoden

Die Umsetzungen wurden, soweit notwendig, in ausgeheizten Glasapparaturen unter einem leichten Argonüberdruck durchgeführt. Käufliche Substanzen wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt. Lösungsmittel wurden analog üblicher Methoden getrocknet und ggfs. destilliert. Für Reaktionen wurden käufliche, über Molsieb und unter Argonschutzgas gelagerte Lösungsmittel des Reinheitsgrades *p.a.* verwendet. Die Reaktionsführung bei tiefen Temperaturen erfolgte unter Verwendung von Kryostaten (*Haake* EK 90, *Haake* EK 101, *Lauda* RL 6 CS) oder den üblichen Kältemischungen (z. B. NaCl/Eis). Das Entfernen von Lösungsmitteln im Vakuum wurde mittels eines Rotationsverdampfers durchgeführt, dessen Wasserbadtemperatur dem jeweiligen Lösungsmittel sowie der Empfindlichkeit bzw. Flüchtigkeit der betreffenden Substanz angepasst wurde (in der Regel 40 °C).

### 7 Instrumentelle Analytik und verwendete Geräte

**Schmelzpunkte:** Die Bestimmung der Schmelzpunkte erfolgte mit dem Schmelzpunktmessgerät FP 61 der Firma *Mettler*. Die angegebenen Werte sind nicht korrigiert.

**Infrarotspektren:** Die Infrarotspektren wurden mit dem Modell Vector 22 der Firma *Bruker* aufgenommen. Dabei wurden Feststoffe als KBr-Presslinge und flüssige Substanzen als Film zwischen NaCl-Platten gemessen.

**UV/Vis-Spektren:** Die Aufnahme der Spektren wurde mit dem Modell Lambda 2 des Herstellers *Perkin-Elmer* durchgeführt.

**Drehwerte:** Drehwerte wurden in einem Polarimeter 241 der Firma *Perkin-Elmer* gemessen.

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektren:** Die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren wurden mit den Modellen Mercury-200 (200 MHz), Mercury-300 und Unity-300 (je 300 MHz) und Unity Inova-600 (600 MHz) der Firma *Varian* sowie dem Modell AMX-300 (300 MHz) der Firma *Bruker* von in deuterierten Solventien gelösten Proben aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in Einheiten der  $\delta$ -Skala mit Tetramethylsilan (TMS,  $\delta = 0.00$  ppm), Chloroform ( $\delta = 7.26$  ppm) oder DMSO ( $\delta = 2.49$  ppm) als interne Standards angegeben. Die Multiplizität der Signale erster Ordnung ist durch folgende Abkürzungen gekennzeichnet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplet, q = Quartett, quin = Quintett, sept = Septett, dd = Dublett vom Dublett, dt = Dublett vom Triplet usw. Signale, die durch Überlagerung oder Anteilen höherer Ordnung nicht interpretierbar waren, wurden mit m = Multiplett oder m<sub>c</sub> = zentriertes Multiplett bezeichnet. Verbreiterte Signale wurden mit dem Zusatz br und unsichere Zuordnungen mit dem Index \* gekennzeichnet. Die Spektren wurden als Spektren erster Ordnung interpretiert. Die Kopplungskonstanten *J* sind in Hertz (Hz) angegeben.

**<sup>13</sup>C-NMR-Spektren:** Diese Spektren wurden mit den Modellen Mercury-200, VXR-200 (50.3 MHz), Unity-300 (75.5 MHz) sowie Unity-Inova 600 (150 MHz) aufgenommen. Als interner Standard diente Tetramethylsilan oder das angegebene Lösungsmittel. Die chemischen Verschiebungen sind den <sup>1</sup>H-breitbandentkoppelten Spektren entnommen und die Multiplizitäten in Multiplett-Selection-Experimenten durch APT-Pulsfolgen bestimmt. Zur Kennzeichnung wurden dabei folgende Symbole verwendet: + = primäre und tertiäre C-Atome, – = sekundäre und quartäre C-Atome. Unsichere Zuordnungen sind mit dem Index \* gekennzeichnet.

**Massenspektren:** Zur Aufnahme der EI-Spektren diente ein doppelfokussierendes Sektorfeld-Massenspektrometer MAT 95 der Firma *Finnigan*. ESI-Spektren wurden mit einem Triple-Stage-Quadrupol-Instrument TSQ 7000 oder einem Ion-Trap-Massenspektrometer LCQ der Firma *Finnigan* aufgenommen. Angegeben werden die Quotienten aus Masse und Ladung sowie die relativen Intensitäten bezogen auf den Basispeak (*I* = 100) in Klammern. Die Messung der ESI-HRMS-Spektren erfolgte an einem 7 Tesla Fourier-Transform Ion Cyclotron Resonance (FTICR)-Massenspektrometer APEX IV der Firma *Bruker*, das mit einer Apollo-Quelle der Firma

*Bruker* und einer Spritzenpumpe der Firma *Cole-Parmer* ausgestattet ist. Der Fluss dieser Spritzenpumpe betrug 2  $\mu\text{L}/\text{min}$ . Zur Aufnahme der Spektren und zur Auswertung wurde das Programm XMASS verwendet.

**Mikrowellenreaktor:** Reaktionen unter Mikrowellenbestrahlung wurden in einem SmithCreator Mikrowellenreaktor der Firma *Personnel Chemistry* in Reaktionsgefäßen mit einem maximalen Reaktionsvolumen von 2.5 mL bzw. 5 mL durchgeführt.

**Ultraschallbad:** Für das Durchführen von Reaktionen unter Ultraschall wurde das Modell Sonorex RK102 der Firma *Bandelin* verwendet.

## 8 Chromatographische Methoden

**Dünnschichtchromatographie (DC):** Es wurden DC-Fertigfolien Alugram SIL G/UV<sub>254</sub> der Firma *Macherey-Nagel & Co* mit einer Schichtdicke von 0.25 mm Kieselgel verwendet. Angegeben sind  $R_f$ -Werte (Laufhöhe Substanz relativ zur Höhe Laufmittelfront). Neben der UV-Detektion diente eine Vanillin-Schwefelsäure-Lösung (900 mL MeOH, 100 mL Eisessig, 30 mL konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  und 5 g Vanillin) als Anfärbereagenz.

**Säulenchromatographie (SC):** Alle säulenchromatographischen Trennungen wurden unter erhöhtem Druck (max. 1 bar) als Flash-Chromatographie mit Kieselgel MN 60 der Korngröße 0.040–0.063 mm der Firma *Merck* durchgeführt.

**Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC):** Die analytischen Trennungen wurden mit einer HPLC-Anlage der Firma *Jasco* mit Lösungsmittelpumpen des Typs PU-2080, einer Mischkammer LG-1580-04 und Steuerung LC-Net II/ADC durchgeführt. Ebenfalls von der Firma *Jasco* stammten die verwendeten Computerprogramme Borwin PDA, Borwin Chromatography und HSS 2000 sowie ein DAD-Detektor MD-2010 Plus und ein automatischer Probenwechsler (Autosampler AS-

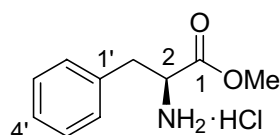
2055). Die Enantiomerentrennung erfolgte an einer Fertigsäule Chiralcel OD (250 × 4.6 mm) der Firma *Daicel Chemical Industries, LTD*. Die Lösungsmittelgemische erzeugte die genannte Anlage auf der Niederdruckseite.

Ebenfalls verwendet wurde eine HPLC-Anlage der Firma *Kroton* mit Lösungsmittelpumpen des Typs 422, Programer, Mischkammer M800 und Steuerung. Auch die Software zur Auswertung stammte von der Firma *Kroton* (Kroma System). Des weiteren waren ein automatischer Probenwechsler (Autosampler 360) und ein UV-Detektor (Diode Array Detector 440) angeschlossen. Zur Enantiomerentrennung diente eine Fertigsäule Chiralcel IA der Firma *Daicel Chemical Industries, LTD*. Die Lösungsmittelgemische wurden von dieser Anlage auf der Hochdruckseite erzeugt.

Als Lösungsmittel dienten Isopropanol und *n*-Hexan der Firma *Acros* in HPLC-Qualität. Alle Proben wurden membranfiltriert.

## 9 Synthese von 170 (Jørgensen-Katalysator)

### 9.1 (2*S*)-2-Amino-3-phenyl-propionsäuremethylester-hydrochlorid (217)



Zu einer Lösung von L-Phenylalanin (20.1 g, 121 mmol, 1.0 eq) in Methanol (120 mL) wurde bei 0 °C wurde langsam unter Rühren Thionylchlorid (11.5 ml, 18.8 g, 158 mmol, 1.3 eq) zugetropft und bei RT 22 h weitergerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde Wasser (20 mL) zugefügt und erneut im Vakuum entfernt. Diese Prozedur wurde dreimal wiederholt. Nach Trocknen unter Vakuum wurde **217** als farbloser Feststoff erhalten (25.7 g, 119 mmol, 98 %).

**Schmp.:** 160 °C.

**UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 192.5 nm (4.435), 252.0 (2.214), 257.0 (2.298), 263.5 (2.197).



**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 2845 \text{ cm}^{-1}$ , 1747, 1584, 1496, 1242, 1146, 1084, 935, 741, 702.

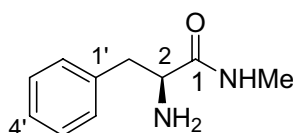
**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 3.32$  (dd,  $J = 14.3, 7.5$  Hz, 1 H, 3- $\text{H}_a$ ), 3.42 (dd,  $J = 14.6, 5.9$  Hz, 1 H, 3- $\text{H}_b$ ), 3.91 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 4.50 (t,  $J = 5.9$  Hz, 1 H, 2-H), 4.7 (s<sub>br</sub>,  $\text{NH}_3$ ), 7.33–7.88 (m, 5 H, Ph-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 36.6$  (C-3), 54.6 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 55.1 (C-2), 129.1 (C-1'), 130.2 (C-3', C-5'), 130.4 (C-2', C-6'), 134.7 (C-4'), 171.0 (C-1).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 179.0 (2)  $[\text{M-HCl}]^+$ .

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NClO}_2$  (215.68).

## 9.2 (2S)-2-Amino-3-phenyl-propionsäuremethamid (218)



Zu einer Lösung Methylamin in Ethanol (8 M, 60 ml, 475 mmol, 4.0 eq) wurde unter Rühren eine Lösung von **217** (25.6 g, 119 mmol, 1.0 eq) in Ethanol (200 mL) bei 0 °C zugetropft. Nach 20 h Rühren bei RT wurde das Solvens im Vakuum entfernt, der Rückstand in  $\text{Et}_2\text{O}$  (35 mL) aufgenommen und das Solvens am Rotationsverdampfer entfernt. Diese Prozedur wurde zweimal wiederholt und so das gewünschte Produkt als Hydrochlorid erhalten. Zugabe von 100 ml gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung, Extraktion mit  $\text{CHCl}_3$  ( $4 \times 100$  mL), Waschen der vereinigten organischen Phasen mit gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung, Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und abschließendes Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum lieferte **218** als farblose Kristalle (19.6 g, 110 mmol, 92 %).

$R_f = 0.39$  (EE / MeOH = 1:1)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -100.5^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

**Schmp.:** 55 °C

**UV** ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 192.5 nm (4.515), 248.0 (2.130), 253.0 (2.237), 264.0 (2.190), 258.0 (2.307), 268 (2.096).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3372 \text{ cm}^{-1}$ , 2939, 1646, 1527, 1399, 1109, 927, 857, 747, 701, 482.

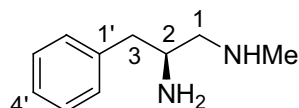
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.33$  (s<sub>br</sub>, 3 H,  $\text{NH}_3$ ), 2.67 (dd,  $J = 13.8, 9.5$  Hz, 1 H, 2-H), 2.81 (d,  $J = 4.9$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 3.28 (dd, 1 H,  $J = 13.8, 4.0$  Hz, 3-H<sub>a</sub>), 3.6 (dd,  $J = 9.5, 4.0$  Hz, 1 H, 3-H<sub>b</sub>), 7.17–7.35 (m, 5 H, Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 25.7$  ( $\text{NHCH}_3$ ), 40.9 (C-3), 56.4 (C-2), 126.7 (C-4'), 128.6 (C-3', C-5'), 129.2 (C-2', C-6'), 137.9 (C-1'), 174.7 (C-1).

**MS** (DCI, 200 eV):  $m/z$  (%) = 179.0 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 196.0 (45)  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ .

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$  (178.23).

### 9.3 (2S)-N-Methyl-3-phenylpropan-1,2-diamin (219)



Eine Lösung von **218** (3.79 g, 21.3 mmol, 1.0 eq) in THF (80 mL) wurde unter Rühren zu einer Suspension von  $\text{LiAlH}_4$  (2.96 g, 78.0 mmol, 3.7 eq) in THF (80 mL) zutropft und anschließend 20 h unter Rückfluss gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C gekühlt, tropfenweise mit gesättigter  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -Lösung (25 mL) versetzt und weitere 30 min gerührt. Der dabei gebildete weiße Feststoff wurde abfiltriert und mit EE gewaschen. Anschließend wurde das Filtrat mit gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und anschließende Destillation des Rückstandes ergab **219** als farbloses Öl (3.40 g, 20.7 mmol, 97 %).

$R_f = 0.33$  ( $\text{CHCl}_3$  / MeOH = 1:1, 10%  $\text{NEt}_3$ )

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6.0^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

$n_{\text{D}}^{20} = 1.528$

**Sdp.:** 120 °C (0.4 mbar)

**UV** ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 192.0 nm (4.491), 261.0 (2.268), 268.0 (2.138).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3372$   $\text{cm}^{-1}$ , 2939, 1646, 1527, 1399, 1109, 928, 747, 701.

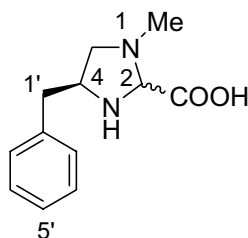
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.23 (s<sub>br</sub>, 3 H, NH<sub>2</sub>, NHCH<sub>3</sub>), 2.40 (3 H, CH<sub>3</sub>), 2.41–2.51 (m, 2 H, 1-H<sub>2</sub>), 2.62 (dd, 1 H, *J* = 11.4, 3.8 Hz, 3-H<sub>b</sub>), 2.75 (dd, *J* = 15.5, 5.0 Hz, 1 H, 3-H<sub>a</sub>), 7.13–7.30 (m, 5 H, Ph-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 36.5 (NHCH<sub>3</sub>), 42.7 (C-3), 52.2 (C-2), 58.3 (C-1), 126.1 (C-4'), 128.3 (C-3', C-5'), 129.1 (C-2', C-6'), 139.1 (C-1').

**MS** (DCI, 200 eV): *m/z* (%) = 165.0 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>** (164.25).

#### 9.4 (4*R*,2*R/S*)-4-Benzyl-1-methyl-imidazolidin-2-carbonsäure (**170**)



Eine Suspension von Diamin **219** (2.96 g, 18.1 mmol, 1.0 eq) in DCM (180 mL) wurde mit Glyoxalsäure-Monohydrat (1.66 g, 18.1 mmol, 1.0 eq) versetzt und die resultierende Suspension bei RT 16 h gerührt. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum lieferte die Zielverbindung **170** als farblosen Feststoff in quantitativer Ausbeute als ein 2:1-Diastereomeren-Gemisch.

**R<sub>f</sub>** = 0.47 (CHCl<sub>3</sub> / MeOH = 1:1, 10% NEt<sub>3</sub>)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +10.3 ° (c = 1.0, MeOH)

**Schmp.:** 122.7 °C

**UV** (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 205.0 nm (3.949), 248.0 (2.270), 252.0 (2.330), 258.0 (2.359), 267.0 (2.104).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3483 cm<sup>-1</sup>, 2951, 2786, 1664, 1629, 1573, 1435, 1301, 1205, 1176, 1025, 943, 781, 755, 704, 607.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Hauptdiastereomer:  $\delta$  = 2.52–2.93 (m, 2 H, 1'-H), 2.89 (s, 3 H, N-CH<sub>3</sub>), 3.21 (dd,  $J$  = 13.4, 5.8 Hz, 1 H, 5-H<sub>a</sub>), 3.41–3.48 (m, 1 H, 5-H<sub>b</sub>), 3.74 (quin,  $J$  = 6.8 Hz, 1 H, 4-H), 4.19 (s, 1 H, 2-H), 7.20–7.32 (m, 5 H, Ph-H), 7.40–8.10 ( $2 \times$  s<sub>br</sub>, 2 H, CO<sub>2</sub>H, NH).

Nebendiastereomer:  $\delta$  = 2.52–2.93 (m, 2 H, 1'-H), 2.84 (s, 3 H, N-CH<sub>3</sub>), 3.01 (dd,  $J$  = 13.4, 6.3 Hz, 1 H, 5-H<sub>a</sub>), 3.64–3.71 (m, 1 H, 5-H<sub>b</sub>), 4.01 (quin,  $J$  = 6.7 Hz, 1 H, 4-H), 4.12 (s, 1 H, 2-H), 7.20–7.32 (m, 5 H, Ph-H), 7.4–8.1 ( $2 \times$  s<sub>br</sub>, 2 H, CO<sub>2</sub>H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Hauptdiastereomer:  $\delta$  = 38.25 (C-1'), 40.43 (N-CH<sub>3</sub>), 58.12 (C-5), 58.44 (C-4), 84.94 (C-2), 126.8 (C-5'), 128.7 ( $2 \times$  C-4'), 128.8 ( $2 \times$  C-3'), 137.4 (C-2'), 168.9 (CO<sub>2</sub>H).

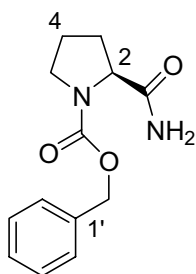
Nebendiastereomer:  $\delta$  = 39.24 (N-CH<sub>3</sub>), 39.81 (C-1'), 57.31 (C-4), 58.92 (C-5), 81.91 (C-2), 126.7 (C-5'), 128.6 ( $2 \times$  C-4'), 129.1 ( $2 \times$  C-3'), 137.3 (C-2'), 169.4 (CO<sub>2</sub>H).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 243.0 (40) [M+Na]<sup>+</sup>.

**C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** (220.27).

## 10 Synthese von 202 (*Ley-Katalysator*)

### 10.1 (2*S*)-*N*-(Benzyloxycarbonyl)-2-carbamoylpyrrolidin (255)



*N*-Z-Prolin (6.30 g, 25.3 mmol, 1.0 eq) wurde in THF (130 mL) vorgelegt und mit EDCI (4.84 g, 25.3 mmol, 1.0 eq) und HOBT (5.12 g, 37.9 mmol, 1.5 eq) versetzt. Nach 1 h Rühren bei RT wurde langsam eine wässrige NH<sub>3</sub>-Lösung (25 mL) zutropft und weitere 24 h bei RT gerührt. Es wurde mit gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (160 mL) versetzt, mit EE extrahiert ( $3 \times 80$  mL) und die vereinigten organischen

Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Säulenchromatographie (*n*-Pentan:EE = 1:24) wurde das Produkt als farbloser Feststoff isoliert (4.23 g, 17.8 mmol, 68 %).

$R_f = 0.17$  (EE)

$[\alpha]_D^{20} = -106.0^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

UV ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 251.5 nm (2.384), 257.0 (2.435), 262.5 (2.354).

IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3337 \text{ cm}^{-1}$ , 2955, 1683, 1418, 1358, 1180, 1120, 736, 698.

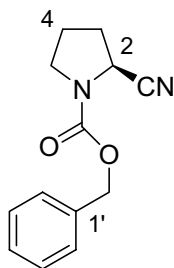
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.81\text{--}2.01$ ,  $2.07\text{--}2.35$  (m, 4 H, 3- $\text{H}_2$ , 4- $\text{H}_2$ ),  $3.35\text{--}3.58$  (m, 2 H, 5- $\text{H}_2$ ),  $4.24\text{--}4.38$  (m, 1 H, 2-H), 5.13 (dd,  $J = 16.2$ ,  $12.1$  Hz, 2 H,  $\text{PhCH}_2$ ),  $5.65\text{--}5.89$  (m, 1 H,  $\text{NHH}$ ), 6.04 ( $s_{\text{br}}$ , 0.5 H,  $\text{NHH}$ ), 6.71 ( $s_{\text{br}}$ , 0.5 H,  $\text{NHH}$ ),  $7.25\text{--}7.36$  (m, 5 H, PhH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 24.7$  (C-4), 28.3 (C-3), 47.0 (C-5), 60.1 (C-2), 67.3 ( $\text{PhCH}_2$ ), 127.9 (C-2', C-6'), 128.1 (C-4'), 128.5 (C-3', C-5'), 136.3 (C-1'), 157.9 ( $\text{NCO}_2$ ), 174.2 ( $\text{CONH}_2$ ).

MS (DCI, 200 eV):  $m/z$  (%) = 271.0 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$  (248.28).

## 10.2 (2S)-N-(Benzyloxycarbonyl)-2-cyanopyrrolidin (256)



Zu einer Lösung des Amides **255** (4.21 g, 16.9 mmol, 1.0 eq) in DCM (42 mL) wurden unter Rühren erst Pyridin (6.9 mL, 6.70 g, 84.7 mmol, 5.0 eq) und dann TsCl (6.46 g, 33.9 mmol, 2.0 eq) zugefügt. Nach 63 h Rühren bei RT wurde mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (30 mL) versetzt, die wässrige Phase mit EE extrahiert ( $5 \times 50$  mL) und die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Reinigung per

Säulenchromatographie (EE:*n*-Pentan = 1:1 – 2:1) lieferte das Nitril **256** als klares, leicht gelbliches, viskoses Öl (3.65 g, 15.9 mmol, 94 %).

$R_f = 0.62$  (EE)

$[\alpha]_D^{20} = -88.3^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

UV ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 191.5 nm (4.571), 251.5 (2.144), 257.0 (2.260), 262.5 (2.165), 266.5 (1.951).

IR (Film):  $\tilde{\nu} = 2959 \text{ cm}^{-1}$ , 1710, 1411, 1358, 1267, 1181, 1120, 1093, 983, 916, 769, 699.

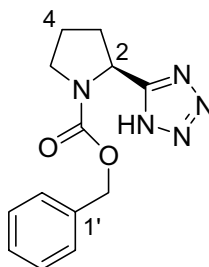
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 100 °C):  $\delta = 1.94\text{--}2.05$  (m, 2 H, 3- $\text{H}_2$ ), 2.11–2.36 (m, 2 H, 4- $\text{H}_2$ ), 3.36–3.52 (m, 2 H, 5- $\text{H}_2$ ), 4.72 (dd, 1 H,  $J = 7.9, 3.4$  Hz, 2-H), 5.17 (dd, 2 H,  $J = 14.7, 12.8$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 7.29–7.43 (m, 5 H, PhH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 100 °C):  $\delta = 23.2$  (C-4), 30.2 (C-3), 45.5 (C-5), 46.5 (C-2), 66.2 ( $\text{PhCH}_2$ ), 118.7 (CN), 126.9 (C-2', C-6'), 127.2 (C-4'), 127.7 (C-3', C-5'), 136.0 (C-1'), 153.0 ( $\text{NCO}_2$ ).

MS (DCI, 200 eV):  $m/z$  (%) = 248.2 (100)  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ , 231.1 (5)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$  (230.26).

### 10.3 (2*S*)-*N*-(Benzyloxycarbonyl)-2-(1*H*-tetrazol-5-yl)-pyrrolidin (**257**)



Zu einer Lösung des Nitrils **256** (3.61 g, 15.7 mmol, 1.0 eq) in DMF (36 mL) wurden  $\text{NaN}_3$  (1.06 g, 16.3 mmol, 1.04 eq) und  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (0.92 g, 17.3 mmol, 1.1 eq) gegeben. Es wurde auf 95 °C erhitzt und 12 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach Zugabe von weiterem  $\text{NaN}_3$  (0.40 g, 1.7 mmol, 0.4 eq) wurde weitere 12 h bei 60 °C gerührt.

Anschließend wurde die Reaktionslösung bei 0 °C mit 1 N HCl auf pH 1–2 gebracht und dann mit CHCl<sub>3</sub> (6 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter LiCl-Lösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Reinigung mittels Säulenchromatographie (EE:AcOH = 99:1) ergab **257** als farbloses, viskoses Öl (4.38 g, 16.4 mmol) in quantitativer Ausbeute.

$R_f = 0.38$  (EE)

$[\alpha]_D^{20} = -109.4^\circ$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 252.0 nm (2.196), 257.0 (2.303), 262.5 (2.229), 267.0 (2.046).

IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 2974$  cm<sup>-1</sup>, 1695, 1552, 1443, 1403, 1361, 1204, 1132, 1050, 991, 777, 727.

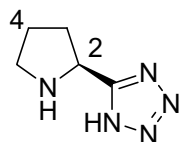
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.99$ – $2.35$  (m, 4 H, 3-H<sub>2</sub>, 4-H<sub>2</sub>),  $2.70$ – $2.80$  (m, 1 H, 2-H),  $3.54$ – $3.63$  (m, 2 H, 5-H<sub>2</sub>), 5.11 (d, 2 H, 12.4 Hz, PhCH<sub>a</sub>), 5.11 (d, 2 H, 12.9 Hz, PhCH<sub>b</sub>), 7.12–7.17 (m, 1 H, NH), 7.20–7.35 (m, 5 H, PhH).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 24.61$  (C-4), 29.32 (C-3), 47.04 (C-5), 51.28 (C-2), 68.01 (PhCH<sub>2</sub>), 127.69 (C-4'), 127.80 (C-2', C-6'), 128.34 (C-4'), 128.59 (C-3', C-5'), 135.60 (NCN), 156.38 (NCO).

MS (EI):  $m/z$  (%) = 273.1 (30) [M]<sup>+</sup>.

C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (273.29).

#### 10.4 (2S)-2-(1H-tetrazol-5-yl)-pyrrolidin (**202**)



Das Z-geschützte Tetrazol **257** (4.35 g, 15.9 mmol, 1.0 eq) wurde in 33 mL eines Essigsäure-Wasser-Gemisches (9:1.75) mit 10% Pd/C (0.87 g, 0.2 eq) unter einer H<sub>2</sub>-Atmosphäre 4 h bei RT gerührt. Nach Filtration über Celite, Waschen mit EE und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde **202** durch Kristallisation des

Rückstandes in MeOH/Toluol als hellbeiger Feststoff erhalten (1.30 g, 9.32 mmol, 60 %).

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +8.8^\circ \text{ (c = 0.5, H}_2\text{O)}$$

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 2963 \text{ cm}^{-1}, 2587, 1629, 1420, 1045, 954, 448, 414$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$ ):  $\delta = 2.16\text{--}2.47$  (m, 4 H, 3-H<sub>2</sub>, 4-H<sub>2</sub>), 2.53–2.66 (m, 1 H, NH), 3.56–3.73 (m, 2 H, 5-H<sub>2</sub>), 5.28 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1 H, 2-H).

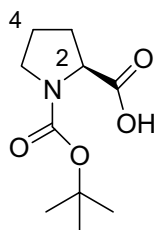
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (50 MHz,  $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$ ):  $\delta = 24.3$  (C-4), 31.0 (C-3), 47.3 (C-5), 55.4 (C-2), 157.2 (NCN).

**MS** (EI):  $m/z$  (%) = 139.1 (5)  $[\text{M}]^+$ .

$\text{C}_5\text{H}_9\text{N}_5$  (139.16).

## 11 Synthese von 203 (*Berkessel-Katalysator*)

### 11.1 *N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-L-prolin (215)



L-Prolin (5.00 g, 43.4 mmol, 1.0 eq) wurde bei 0 °C in DCM (100 mL) vorgelegt und  $\text{NEt}_3$  (8.10 mL, 5.89 g, 58.2 mmol, 1.34 eq) zugefügt. Anschließend wurde  $\text{Boc}_2\text{O}$  (13.74 g, 63.0 mmol, 1.45 eq) über 10 min zugetropft und bei 0 °C das Reaktionsgemisch gerührt, bis die Gasentwicklung beendet war. Daraufhin wurde gesättigte Citronensäure-Lösung (25 mL) zugegeben, die organische Phase mit gesättigter NaCl-Lösung ( $2 \times 30$  mL) und  $\text{H}_2\text{O}$  (30 mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in heißem EE (30 mL) aufgenommen und mit *n*-Pentan (250 mL) versetzt. Kristallisation bei 4 °C ergab **215** als weißen Feststoff (7.94 g, 36.9 mmol, 85 %).



$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -101.5^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

UV ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 192.0 nm (4.491), 261.0 (2.268), 268.0 (2.138).

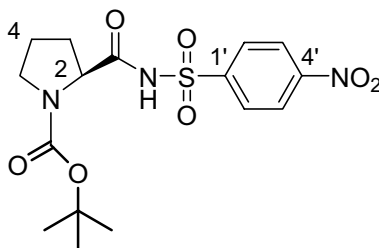
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.40$  (d,  $J = 16.5$  Hz, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.76–2.30 (m, 4 H, 3- $\text{H}_2$ , 4- $\text{H}_2$ ), 3.26–3.57 (m, 2 H, 5- $\text{H}_2$ ), 4.19 (dd,  $J = 8.4, 4.1$  Hz, 1 H, 2-H), 11.45 ( $\text{s}_{\text{br}}$ , 1 H,  $\text{CO}_2\text{H}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 23.9$  (C-4), 28.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 29.8 (C-3), 46.5 (C-5), 58.9 (C-2), 80.6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 154.8 ( $\text{NCO}_2$ ), 177.5 ( $\text{CO}_2\text{H}$ ).

MS (EI):  $m/z$  (%) = 215.1 (5)  $[\text{M}]^+$ .

$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_4$  (215.25).

## 11.2 *N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-*N*-4-nitrobenzolsulfonyl-L-prolinamid (266)



4-Nitrobenzolsulfonamid (600 mg, 3.09 mmol, 1.00 eq), *N*-Boc-Prolin (956 mg, 4.44 mmol, 1.44 eq), DMAP (1.63 g, 13.3 mmol, 4.32 eq) und EDCI (2.13 g, 11.1 mmol, 3.61 eq) wurden in einem 1:1-Gemisch aus 1,2-Dichlorethan und *t*-BuOH (40 mL) gelöst und 19 h bei RT gerührt. Anschließend wurden Amberlyst-15 (4 g) und EE (10 mL) hinzugegeben und weitere 3 h bei RT gerührt. Nach Säulenfiltration an  $\text{SiO}_2$  und Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum wurde das Sulfonamid mittels Säulenchromatographie (DCM – DCM:MeOH = 40:1) als hellgelber Feststoff isoliert (699 mg, 1.88 mmol, 61 %).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.24$ –1.39 (m, 1 H, 4- $\text{H}_a$ ), 1.46 (s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.76–1.88 (m, 2 H, 3- $\text{H}_a$ , 4- $\text{H}_b$ ), 2.28–2.40 (m, 1 H, 3- $\text{H}_b$ ), 4.14–4.23 (m, 1 H, 2-H), 8.23 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2 H, 2'-H, 6'-H), 8.34 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2 H, 3'-H, 5'-H), 11.01 ( $\text{s}_{\text{br}}$ , 1 H, NH).

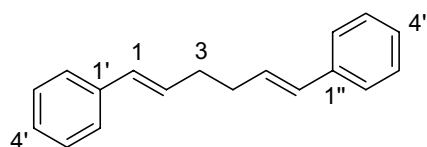
$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 24.3$  (C-4), 26.1 (C-3), 28.2 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 47.4 (C-5), 60.3 (C-2), 82.2 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 124.0 (C-2', C-6'), 129.7 (C-3', C-5'), 144.3 (C-1'), 150.6 (C-4'), 157.2 ( $\text{N}\underline{\text{C}}\text{O}_2$ ), 169.4 (NHCOC).

MS (EI):  $m/z$  (%) = 398.2 (5)  $[\text{M-H}]^+$ .

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{SO}_4$  (399.42).

## 12 Synthese des Promoters 269

### 12.1 (*E,E*)-1,6-Diphenylhexa-1,5-dien (275)



Zu einer Lösung von Zimtalkohol (40.3 g, 300 mmol, 1.0 eq) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (290 mL) wurde gelöst und dann unter Rühren bei  $0^\circ\text{C}$  portionsweise  $\text{PBr}_3$  (10.43 ml, 30.1 g, 111 mmol, 0.37 eq) zugegeben. Die nach beendeter Zugabe gelbliche Suspension ließ man auf RT erwärmen und weitere 20 min rühren. Anschließend wurde gesättigte  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (50 mL) zugegeben, weitere 2 h bei RT gerührt und die Reaktionslösung dann durch eine kurze Kieselgel-Säule direkt in einen 3-Hals-Kolben filtriert. Waschen mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 150 mL) gewährleistete einen kompletten Transfer des gebildeten Zimtbromides. Der 3-Hals-Kolben mit der Zimtbromid-Lösung wurde unter kräftigem Rühren (KPG-Rührer) auf  $-40^\circ\text{C}$  Innentemperatur gekühlt. Nach der Zugabe von Zn-Pulver (93 g, 1.42 mol, 4.74 eq) wurde vorsichtig  $\text{I}_2$  (162.18 g, 639 mmol, 2.13 eq) zugegeben, so dass die Innentemperatur  $-30^\circ\text{C}$  nicht überstieg. Nach beendeter  $\text{I}_2$ -Zugabe (weißlich-graue Reaktionslösung) wurde Isopropanol (35 mL) zugegeben und die Reaktionslösung nach Erwärmen auf RT filtriert. Das Filtrat wurde mit  $\text{H}_2\text{O}$  ( $2 \times 300$  mL) und gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung (300 mL) gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum lieferte Kristallisation aus MeOH **275** als farblose Kristalle (13.2 g, 56.1 mmol, 37 % über zwei Stufen).

**Schmp.:** 78.2 °C

**UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 255.5 nm (4.376), 283.5 (3.401), 292.5 (3.176).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3026 cm<sup>-1</sup>, 1491, 1449, 965, 913, 741, 692.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.38–2.43 (m, 4 H, 3-H<sub>2</sub>, 4-H<sub>2</sub>), 6.20–6.33 (m, 2 H, 2-H, 5-H), 6.45 (d, ,  $J$  = 15.8 Hz, 2 H, 1-H, 6-H), 7.17–7.23 (m, 4 H, 2'-H, 6'-H, 2''-H, 6''-H), 7.28–7.38 (m, 6 H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 3''-H, 4''-H, 5''-H).

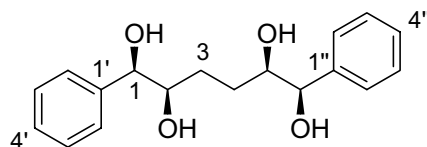
**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 32.9 (C-3, C-4), 126.0 (C-2', C-6', C-2'', C-6''), 126.9 (C-2, C-5), 128.5 (C-3', C-4', C-3'', C-4''), 130.0 (C-5', C-5''), 130.3 (C-1, C-6), 137.7 (C-1', C-1'').

**MS** (EI):  $m/z$  (%) = 234.2 (10) [M]<sup>+</sup>.

**C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>** (234.34).      **Ber.:** 234.1408 [M]<sup>+</sup>

**ESI-HRMS:**            **Gef.:** 234.1411 [M]<sup>+</sup>

## 12.2 (1*R*,2*R*,5*R*,6*R*)-1,6-Diphenylhexan-1,2,5,6-tetraol (**276**)



Zu einem Gemisch von H<sub>2</sub>O (97 mL) und *t*-BuOH (97 mL) wurden bei 4 °C unter kräftigem Rühren (KPG-Rührer) (DHQD)<sub>2</sub>PHAL (322 mg, 0.41 mmol, 0.02 eq), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (17.2 g, 124.2 mmol, 6.0 eq), K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>] (40.9 g, 124.2 mmol, 6.0 eq), K<sub>2</sub>OsO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O (15.2 mg, 41.4 μmol, 2·10<sup>-3</sup> eq) und Methansulfonamid (2.03 g, 20.7 mmol, 1.0 eq) gegeben. Zu dieser Suspension wurde rasch eine Lösung des Diens **275** in warmen Hexan (58 mL) gegeben und 4 d bei 4 °C gerührt. Nach Zugabe von gesättigter Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>-Lösung (50 mL), H<sub>2</sub>O (50 mL) und EE (200 mL) wurde die wässrige Phase mit EE extrahiert (2 × 100 mL) und die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergab Kristallisation des Rückstandes aus EE/Hexan **276** als weißen Feststoff (5.91 g, 19.5 mmol, 94 %).

**Schmp.:** 126.5 °C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -13.3^\circ$  ( $c = 1.0$ , Aceton)

**UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 193.0 nm (4.774), 206.5 (4.243), 247.0 (2.578), 252.0 (2.641), 257.5 (2.704), 263.5 (2.606).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3278 \text{ cm}^{-1}$ , 2899, 1448, 1369, 1192, 1117, 1072, 1049, 934, 897, 710.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.27\text{--}1.38$  (m, 2 H, 3-H<sub>a</sub>, 4-H<sub>a</sub>), 1.42–1.53 (m, 2 H, 3-H<sub>b</sub>, 4-H<sub>b</sub>), 3.47–3.56 (m, 2 H, 2-H, 5-H), 4.01 (d,  $J = 4.4$  Hz, 2 H, OH), 4.33–4.38 (m, 4 H, 1-H, 6-H, OH), 7.20–7.35 (m, 10 H, PhH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 29.5$  (C-3, C-4), 76.5 (C-2, C-5), 78.3 (C-1, C-6), 127.9 (C-2', C-6', C-2'', C-6''), 127.93 (C-4', C-4''), 128.65 (C-3', C-5', C-3'', C-5''), 143.60 (C-1', C-1'').

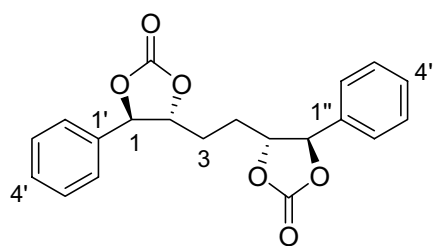
**MS** (EI):  $m/z(\%) = 325.2$  (40) [M+Na]<sup>+</sup>.

**C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>** (302.37). **Ber.:** 325.14103 [M+Na]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** **Gef.:** 325.14105 [M+Na]<sup>+</sup>.

**HPLC:** Chiralcel IA-Säule, Hexan/Isopropanol 3:1, 0.8 mL/min, >99 % *ee*.

### 12.3 (1*R*,2*R*,5*R*,6*R*)-1,6-Diphenylhexan-(1,2)-(5,6)-bis-carbonat (277)



Zu einer auf  $-50^\circ\text{C}$  gekühlten Lösung des Tetraols **276** (5.77 g, 19.1 mmol, 1.0 eq) und NEt<sub>3</sub> (21.2 mL, 15.4 g, 152.6 mmol, 8.0 eq) in DCM (390 mL) wurde unter Ar-Atmosphäre über eine Transferkanüle eine Lösung von Triphosgen (4.53 g, 15.3 mmol, 0.8 eq) in DCM (52 mL) getropft. Nach Erwärmen auf RT wurde 1 h gerührt und daraufhin gesättigte NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (40 mL) zugegeben und der Großteil des DCM im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Et<sub>2</sub>O (400 mL) und

ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (200 mL) aufgenommen, die wässrige Phase mit EE (3 × 200 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Anschließende Säulenchromatographie (*n*-Pentan:EE = 3:1–1:1) lieferte **277** als einen weißen, kristallinen Feststoff (5.19 g, 14.7 mmol, 77 %).

$R_f = 0.63$  (*n*-Pentan:EE = 1:1)

**Schmp.:** 134.6 °C

$[\alpha]_D^{20} = +65.4^\circ$  (c = 0.8, CHCl<sub>3</sub>)

**UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg ε) = 192.0 nm (4,808), 205.5 (4.237), 251.5 (2.578), 257.0 (2.691), 262.0 (2.686), 268.0 (2.507).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 2944$  cm<sup>-1</sup>, 1796, 1500, 1459, 1366, 1342, 1280, 1247, 1176, 1091, 1047, 769, 698, 492.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.86–2.15 (m, 4 H, 3-H, 4-H), 4.44–4.51 (m, 2 H, 2-H, 5-H), 5.18 (d, 2 H, *J* = 7.8 Hz, 1-H, 6-H), 7.27–7.43 (m, 10 H, Ph-H).

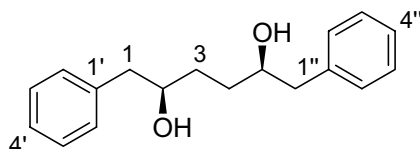
**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 28.2 (C-3, C-4), 82.9 (C-2, C-5), 83.1 (C-1, C-2), 126.0 (C-2', C-6', C-2'', C-6''), 129.2 (C-3', C-5', C-3'', C-5''), 129.9 (C-4', C-4''), 134.7 (C-1', C-1''), 153.8 (OCO<sub>2</sub>).

**MS** (EI): *m/z* (%) = 377.1 (100) [M+Na]<sup>+</sup>.

**C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>** (354.35). **Ber.:** 355.11761 [M+H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** **Gef.:** 355.11763 [M+Na]<sup>+</sup>.

#### 12.4 (2*R*,5*R*)-1,6-Diphenylhexan-2,5-diol (**278**)



Zu einer Aufschlammung von *Raney*-Ni (ca. 15 g) in Aceton (80 mL) wurde eine Lösung des *Bis*-Carbonates **277** (5.1 g, 14.3 mmol, 1.0 eq) in einer Mischung aus EtOH (150 mL) und Aceton (80 mL) gegeben und unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre bei RT ca.

70 min kräftig gerührt (KPG-Rührer). Anschließend wurde der *Raney*-Ni durch eine Säulenfiltration an SiO<sub>2</sub> abgetrennt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (*n*-Pentan:EE = 3:1–1:1) gereinigt. Das Diol **278** wurde als weißer Feststoff erhalten (3.10 g, 11.5 mmol, 80 %).

$R_f = 0.48$  (*n*-Pentan:EE = 1:1)

**Schmp.:** 67.4 °C

$[\alpha]_D^{20} = -14.3^\circ$  (c = 0.9, CHCl<sub>3</sub>)

**UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 192.5 nm (4.718), 194.0 (4.743), 206.5 (4.232), 253.5 (2.565), 258.5 (2.636), 268.0 (2.486).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3386\text{ cm}^{-1}$ , 3029, 2946, 1495, 1453, 1066, 990, 739, 696.

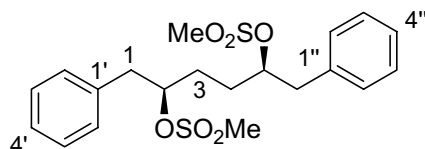
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.50\text{--}1.80$  (m, 4 H, 3-H, 4-H), 2.71 (dd,  $J = 13.5$ , 7.9 Hz, 2 H, 1-H<sub>a</sub>, 6-H<sub>a</sub>), 2.77 (dd,  $J = 13.5$ , 5.5 Hz, 2 H, 1-H<sub>b</sub>, 6-H<sub>b</sub>), 2.80 (s<sub>br</sub>, 2 H, OH), 3.77–3.87 (m, 2 H, 2-H, 5-H), 7.16–7.34 (m, 10 H, PhH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 33.4$  (C-3, C-4), 44.2 (C-1, C-6), 72.9 (C-2, C-5), 216.4 (C-4', C-4''), 128.5 (C-1', C-6', C-1'', C-6''), 129.4 (C-3', C-5', C-3'', C-5''), 138.5 (C-2', C-2'').

**MS** (EI):  $m/z$  (%) = 293.1 (25) [M+Na]<sup>+</sup>.

**C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>** (270.37).

## 12.5 (2*R*,5*R*)-1,6-Diphenylhexan-2,5-bis-methansulfonat (279)



Et<sub>3</sub>N (4.40 mL, 3.21 g, 31.7 mmol, 2.86 eq) wurde zu einer Lösung des Diols **278** (2.99 g, 11.1 mmol, 1.0 eq) in DCM (40 mL) gegeben. Bei –30 °C wurde MsCl (2.0 ml, 2.94 g, 24.4 mmol, 2.2 eq) zugetropft und die Reaktionslösung nach Erwärmen auf RT 30 min gerührt. Nach Zugabe von H<sub>2</sub>O (20 mL) und Verdünnen mit

EE (300 mL) wurde die wässrige Phase mit EE extrahiert ( $3 \times 30$  mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (*n*-Pentan:EE = 3:1–1:1) gereinigt und **279** als weißer kristalliner Feststoff erhalten (4.55 g, 10.7 g, 96 %).

$R_f = 0.75$  (*n*-Pentan:EE = 1:1)

**Schmp.:** 100.6 °C

$[\alpha]_D^{20} = +18.6^\circ$  ( $c = 0.7$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

**UV** ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 191.5 nm (4.894), 207.0 (4.239), 247.5 (3.571), 252.5 (3.637), 257.5 (2.697), 263.5 (2.603).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 2961 \text{ cm}^{-1}$ , 1351, 1169, 956, 906, 795, 748, 704, 551, 526, 503.

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.81\text{--}2.04$  (m, 4 H, 3- $\text{H}_2$ , 4- $\text{H}_2$ ), 2.53 (s, 6 H,  $2 \times \text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 2.88 (dd,  $J = 13.9, 9$  Hz, 2 H, 1- $\text{H}_a$ , 6- $\text{H}_a$ ), 3.00 (dd,  $J = 13.9, 4.1$  Hz, 2 H, 1- $\text{H}_b$ , 6- $\text{H}_b$ ), 4.92–5.03 (m, 2 H, 2-H, 5-H), 7.20–7.33 (m, 10 H, PhH).

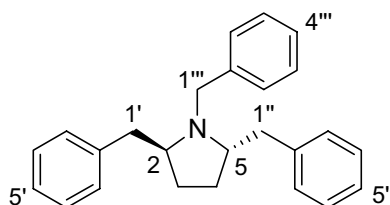
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 30.5$  (C-3, C-4), 37.5 ( $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 41.3 (C-1, C-6), 84.4 (C-2, C-5), 127.1 (C-4', C-4''), 128.7 (C-2', C-6', C-2'', C-6''), 129.7 (C-3', C-5', C-3'', C-5''), 137.0 (C-1', C-1'').

**MS** (EI):  $m/z$  (%) = 449.1 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{S}_2$  (426.55). **Ber.:** 449.1063  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**ESI-HRMS:** **Gef.:** 449.1065  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

### 12.6 (2*S*,5*S*)-*N*-2,5-Tribenzylpyrrolidin (280)



Das *bis*-Mesylat **279** (4.40 g, 10.3 mmol, 1.0 eq) und Benzylamin (5.60 ml, 5.52 g, 51.5 mmol, 5.0 eq) wurden bei 80 °C 10 h gerührt. Nach Abkühlen auf RT, Zugabe von EE (90 mL) und ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (60 mL) wurde die wässrige Phase mit EE extrahiert (3 × 80 mL) und anschließend die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Säulenchromatographie (*n*-Pentan:EE = 35:1) lieferte **280** als leicht gelbliches Öl (2.20 g, 6.45 mmol, 63 %) sowie reisoliertes **279** (747 mg, 1.75 mmol, 17 %).

$R_f = 0.68$  (*n*-Pentan:EE = 10:1)

$[\alpha]_D^{20} = -102.0^\circ$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 192.0 nm (4.880).

IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3025$  cm<sup>-1</sup>, 2932, 1601, 1495, 1452, 1357, 1029, 735, 699.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.43$ – $1.59$  (m, 2 H, 3-H<sub>a</sub>, 4-H<sub>a</sub>),  $1.66$ – $1.82$  (m, 2 H, 3-H<sub>b</sub>, 4-H<sub>b</sub>), 2.35 (dd,  $J = 12.8, 9.9$  Hz, 2 H, 1'-H, 1''-H), 3.01 (dd,  $J = 12.8, 3.7$  Hz, 2 H, 1'-H, 1''-H), 3.15–3.25 (m, 2 H, 2-H<sub>2</sub>, 5-H<sub>2</sub>), 3.86 (d,  $J = 13.9$  Hz, 1 H, 1''-H), 4.13 (d,  $J = 13.9$  Hz, 1 H, 1'-H), 7.00–7.49 (m, 15 H, PhH).

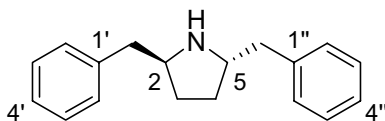
<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 27.2$  (C-3, C-4), 37.2 (C-1', C-1''), 52.1 (C-1'''), 62.3 (C-2, C-5), 125.7 (C-5', C-5''), 126.7 (C-5'''), 128.2 (C-3', C-7', C-3'', C-7''), 128.2 (C-4''', C-6'''), 128.6 (C-3''', C-7'''), 129.2 (C-4', C-6', C-4'', C-6''), 140.2 (C-2'''), 140.4 (C-2', C-2'').

C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N (341.49). **Ber.:** 342.22163 [M+H]<sup>+</sup>.

ESI-HRMS: **Gef.:** 342.22144 [M+H]<sup>+</sup>.



### 12.7 (2*S*,5*S*)-2,5-Dibenzylpyrrolidin (**281**)



10 % Pd/C (325 mg) wurde zu einer Lösung von **280** (1.35 g, 3.97 mmol, 1.0 eq) in EtOH (35 mL) gegeben. Es wurde 5 h unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre gerührt und anschließend mit Ar belüftet. Die Reaktionslösung wurde über Celite filtriert, mit EE nachgespült und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Abschließende Säulenchromatographie (*n*-Pentan:EE = 5:1–0:1) lieferte das Dibenzylpyrrolidin **281** als leicht gelbliches Öl (850 mg, 3.38 mmol, 85 %).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +49.7^\circ$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>)

UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 192.0 nm (4.697), 254.0 (2.738), 259.0 (2.766), 261.0 (2.768), 268.0 (2.663).

IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3026 \text{ cm}^{-1}$ , 2926, 1603, 1495, 1453, 1099, 743, 700.

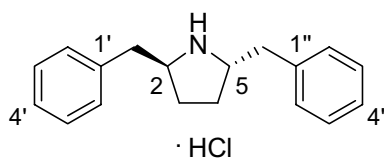
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.37\text{--}1.53$  (m, 2 H, 3-H<sub>a</sub>, 4-H<sub>a</sub>), 1.74 (s<sub>br</sub>, 1 H, NH), 1.83–1.97 (m, 2 H, 3-H<sub>b</sub>, 4-H<sub>b</sub>), 2.63 (dd,  $J = 13.1, 7.2$  Hz, 2 H, PhCH<sub>2</sub>), 2.73 (dd,  $J = 13.1, 7.2$  Hz, 2 H, PhCH<sub>2</sub>), 3.41–3.52 (m, 2 H, 2-H, 5-H), 7.12–7.29 (m, 10 H, PhH).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 31.2$  (C-3, C-4), 43.0 (PhCH<sub>2</sub>), 58.8 (C-2, C-5), 126.0 (C-4', C-4''), 128.2 (C-2', C-6', C-2'', C-6''), 128.3 (C-3', C-5', C-3'', C-5''), 139.9 (C-1', C-1'').

MS (EI):  $m/Z$  (%) = 250.4 (1) [M-H]<sup>+</sup>.

C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N (251.37). Ber.: 252.1746 [M+H]<sup>+</sup>.

ESI-HRMS: Gef.: 252.1747 [M+H]<sup>+</sup>.

**12.8 (2*S*,5*S*)-2,5-Dibenzylpyrrolidin Hydrochlorid (269)**

HCl-Gas wurde durch eine Lösung von **281** (1.35 g, 3.97 mmol, 1.0 eq) in EE (35 ml) geleitet, bis das Hydrochlorid **269** als weißer Feststoff ausfiel. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Hydrochlorid nach Kristallisation in EE/*n*-Pentan in quantitativer Ausbeute als weißer, kristalliner Feststoff erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +49.7^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

UV ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 192.0 nm (4.787), 252.0 (2.504), 258.0 (2.589), 263.5 (2.491), 267.0 (2.339).

IR (Film):  $\tilde{\nu} = 2879 \text{ cm}^{-1}$ , 22506, 1586, 1496, 1454, 1415, 742, 701.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.64\text{--}1.80$  (m, 2 H, 3- $\text{H}_a$ , 4- $\text{H}_a$ ), 1.91–2.07 (m, 2 H, 3- $\text{H}_b$ , 4- $\text{H}_b$ ), 3.01 (dd,  $J = 13.2, 10.9$  Hz, 2 H,  $\text{PhCH}_2$ ), 3.54 (dd,  $J = 13.2, 4.5$  Hz, 2 H,  $\text{PhCH}_2$ ), 7.16–7.29 (m, 10 H, PhH), 10.05 ( $s_{\text{br}}$ , 2 H,  $\text{NH}_2$ ).

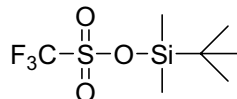
$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 29.6$  (C-3, C-4), 38.6 ( $\text{PhCH}_2$ ), 60.4 (C-2, C-5), 127.1 (C-4', C-4''), 128.8 (C-2', C-6', C-2'', C-6''), 129.0 (C-3', C-5', C-3'', C-5''), 136.2 (C-1', C-1'').

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NCl}$  (287.82). **Ber.:** 252.1746  $[\text{M-Cl}]^+$ .

**ESI-HRMS:** **Gef.:** 252.1745  $[\text{M-Cl}]^+$ .

## 13 Synthese der Ausgangsverbindungen

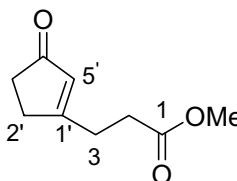
### 13.1 *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat (TBSOTf)



TBSCl (24.0 g, 159 mmol, 1.0 eq) und Trifluormethansulfonsäure (23.9 g, 159 mmol, 1.0 eq) wurden 17 h bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde das gebildete TBSOTf bei vermindertem Druck (9.3 mbar, Sdp.: 60 °C) abdestilliert und so als klare Flüssigkeit erhalten (25.6 g, 97.0 mmol, 61 %).

$C_7H_{15}F_3O_3SSi$  (264.34).

### 13.2 3-(3-Oxo-cyclopent-1-enyl)propionsäuremethylester (79)



Zu einer Lösung von Cyclopentenon (7.66 g, 93.3 mmol, 1.00 eq) und Triphenylphosphan (25.7 g, 97.7 mmol, 1.05 eq) in THF (375 mL) wurde bei 0 °C TBSOTf (24.7 g, 93.3 mmol, 1.00 eq) getropft und anschließend 2 h bei RT gerührt. Nach Abkühlung auf -78 °C wurde langsam *n*-BuLi (2.6 M in Hexan, 39.5 mL, 102.57 mmol, 1.10 eq) zugetropft. Nach 45 min wurde eine Lösung aus Methylacrylat (9.24 ml, 8.83 g, 102.57 mmol, 1.1 eq) in THF (170 ml), das bei -78 °C mit TMSOTf (18.5 ml, 22.80 g, 103 mmol, 1.10 eq) präkomplexiert worden war, bei -78 °C zur Reaktionslösung getropft. Die dabei entstandene hellrote Reaktionslösung wurde 45 min bei -78 °C gerührt, dann mit TBAF (88.3 g, 280 mmol, 3.00 eq) versetzt und auf 0 °C erwärmt. Nachdem das Gemisch für 1 h bei dieser Temperatur gerührt hatte, wurde mit H<sub>2</sub>O (600 mL) verdünnt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit EE extrahiert (6 × 330 mL) und die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub>

getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und Reinigung des Rohproduktes mittels Säulenchromatographie (*n*-Pentan:EE = 5:1–1:2) **79** als hellgelber, kristalliner Feststoff erhalten (11.1 g, 66.1 mmol, 71 %).

**R<sub>f</sub>** = 0.32 (*n*-Pentan:EE = 1:1)

**Schmp.:** 45.9 °C

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2953 cm<sup>-1</sup>, 1703, 1676, 1437, 1292.

**UV** (MeCN):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 204.0 nm (9.359), 206.5 (9.320), 223.0 (9.596), 253.0 (5.726), 259.0 (5.424).

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.41–2.44 (m, 2 H, 2-H<sub>2</sub>), 2.60–2.66 (m, 4 H, 3'-H<sub>2</sub>, 2'-H<sub>2</sub>), 2.72–2.77 (m, 2 H, 3-H<sub>2</sub>), 3.71 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>O), 5.95 (s, 1 H, 5-H<sub>1</sub>).

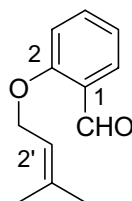
**<sup>13</sup>C-NMR** (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 28.3 (C-5), 31.2, 31.6 (C-2', C-3'), 35.2 (C-4), 52.9 (OCH<sub>3</sub>), 129.3 (C-2), 172.5 (C-1), 180.3 (C-1'), 209.5 (C-3).

**MS** (EI):  $m/z$  (%) = 168 (100) [M]<sup>+</sup>.

**C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>** (168.19). **Ber.:** 168.0786 [M]<sup>+</sup>

**ESI-HRMS:** **Gef.:** 168.0786 [M]<sup>+</sup>

### 13.3 2-(3-methylbut-2-enyloxy)-benzaldehyd (**212**)



Salicylaldehyd (1.83 g, 15.0 mmol, 1.00 eq) und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.28 g, 16.5 mmol, 1.10 eq) wurden in Aceton (15 mL) vorgelegt, 4-Bromo-2-methyl-2-buten (1.76 mL, 2.24 g, 15.0 mmol, 1.00 eq) zugetropft und dann 3 h unter Rückfluß gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde H<sub>2</sub>O (8 mL) zugefügt und mit DCM (4 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 2 N NaOH, H<sub>2</sub>O und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde das Produkt **212** mittels Säulenchromatographie (*n*-

Pentan:EE = 20:1) als leicht gelbliches, viskoses Öl erhalten (2.38 g, 12.4 mmol, 83 %).

$R_f = 0.68$  (*n*-Pentan:EE = 1:1).

UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 192.0 nm (4.880).

IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3025$  cm<sup>-1</sup>, 2932, 1601, 1495, 1452, 1357, 1029, 735, 699.

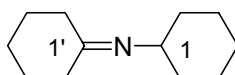
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.75$  (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.80 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 4.63 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 5.46–5.54 (m, 1 H, 2'-H), 7.00 (t, 2 H, 3-H, 5-H), 7.48–7.56 (m, 1 H, 4-H), 7.83 (dd,  $J = 7.5, 1.9$  Hz, 1-H), 10.50 (s, CHO).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 18.2$  (C-4'), 25.7 (CH<sub>3</sub>), 65.4 (C-1'), 112.9 (C-3), 118.9 (C-5), 120.5 (C-2'), 125.1 (C-1), 128.2 (C-6), 135.7 (C-4), 138.6 (C-3'), 161.3 (C-2), 189.9 (CHO).

MS (EI):  $m/z$  (%) = 190.1 (5) [M]<sup>+</sup>.

C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> (190.24).

### 13.4 *N*-Cyclohexyliden-cyclohexylamin (226)



Cyclohexanon (19.6 g, 200 mmol, 1.00 eq) und Cyclohexylamin (21.8 g, 220 mmol, 1.10 eq) wurden in Toluol (50 mL) am Wasserabscheider 20 h unter Rückfluss gerührt. Es hatten sich nach dieser Zeit 3.4 mL H<sub>2</sub>O (entsprechend 94 % Umsatz) abgeschieden. Nachdem das Lösungsmittel im Vakuum entfernt worden war, wurde das Produkt mittels Vakuumdestillation (120 °C, 13 mbar) gereinigt. Auf diese Weise wurde das Imin **226** als farblose, klare Flüssigkeit erhalten (30.4 g, 170 mmol, 86 %).

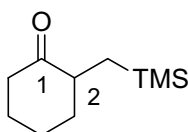
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.94$ –1.95 (m, 12 H, 3-H<sub>2</sub> – 5-H<sub>2</sub>, 3'-H<sub>2</sub> – 5'-H<sub>2</sub>), 2.20–2.39 (m, 4 H, 2-H, 6-H, 2'-H, 6'-H), 3.20–3.38 (m, 1 H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 25.43, 26.00, 27.39, 28.86, 33.94, 36.61$  (C-3 – C-5, C-3' – C-5'),  $40.03$  (C-2', C-6'),  $41.73$  (C-2, C-6),  $57.64$  (C-1),  $170.58$  (C-1').

**MS** (EI):  $m/z$  (%) =  $179.2$  (65)  $[\text{M}]^+$ .

$\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}$  (179.30).

### 13.5 2-((Trimethylsilyl)methyl)-cyclohexanon (**227**)



Diisopropylamin (6.80 mL, 4.90 g, 48.5 mmol, 1.56 eq) wurde in THF (40 mL) vorgelegt und bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 16.2 mL, 40.4 mmol, 1.30 eq) langsam zugetropft. Nach 1 h Rühren bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  und erneuten Abkühlen auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  wurde das Imin **226** (5.57 g, 31.1 mmol, 1.00 eq) in THF tropfenweise zugefügt und anschließend 50 min bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Iodmethyltrimethylsilan (5.10 mL, 7.31 g, 34.2 mmol, 1.10 eq) wurde anschließend bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  zugetropft und das Gemisch daraufhin 12 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in THF (25 mL) aufgenommen. Wässrige 1 M Oxalsäure-Lösung (50 mL) wurde hinzugefügt und 1 h bei RT gerührt. Nach der Zugabe eines Gemisches aus  $\text{Et}_2\text{O}/n\text{-Pentan} = 1:1$  (160 mL) wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 90\text{ mL}$ ) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit  $\text{H}_2\text{O}$  (90 mL) und ges. NaCl-Lösung (90 mL) gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (*n*-Pentan: $\text{Et}_2\text{O} = 10:1$ ) gereinigt. Das Produkt wurde als leicht gelbliches, viskoses Öl erhalten (4.98 g, 27.0 mmol, 87 %).

$R_f = 0.69$  (*n*-Pentan:EE = 4:1).

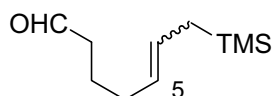
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -0.04$  (s, 9 H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ),  $0.36$  (dd,  $J = 15.1, 7.5$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_a\text{HTMS}$ ),  $1.11$  (dd,  $J = 14.7, 6.0$  Hz, 1 H,  $\text{CHH}_b\text{TMS}$ ),  $1.31\text{--}1.45$  (m, 1 H, 3-H),  $1.55\text{--}1.72$  (m, 2 H, 3-H, 4-H),  $1.73\text{--}1.85$  (m, 1 H, 4-H),  $1.93\text{--}2.11$  (m, 2 H, 5- $\text{H}_2$ ),  $2.19\text{--}2.43$  (m, 3 H, 2-H, 6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -0.9$  ( $\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 16.4 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.0 (C-4), 28.1 (C-5), 37.2 (C-3), 41.6 (C-6), 47.3 (C-2), 213.6 (C-1).

**MS** (EI):  $m/z$  (%) = 182.2 (40)  $[\text{M}-2\text{H}]^+$ .

$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{SiO}$  (184.35).

### 13.6 (*E/Z*)-7-(Trimethylsilyl)hept-5-enal (**223**)



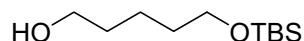
Eine Lösung von **227** (1.84 g, 9.978 mmol) in Cyclohexan (170 mL) wurde in einem Ringreaktor sorgfältig entgast und mit Ar belüftet. Bei 8 °C wurde der Ringreaktor von einer Quecksilberdampfampe mit 500 W Leistung für 3 h bestrahlt. Anschließend wurde mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (90 mL) verdünnt und  $\text{H}_2\text{O}$  (70 mL) zugefügt. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 90$  mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Reinigung mittels Säulenchromatographie (*n*-Pentan:EE = 16:1) wurde **223** als farbloses, viskoses, intensiv riechendes Öl erhalten (1.74 g, 9.42 mmol, 69 %).

$R_f = 0.73$  (*n*-Pentan:EE = 4:1).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -0.04$  (s, 9 H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.34–1.44 (m, 2 H, 7- $\text{H}_2$ ), 1.57–1.72 (m, 2 H, 3- $\text{H}_2$ ), 1.94–2.09 (m, 2 H, 4- $\text{H}_2$ ), 2.31–2.44 (m, 2 H, 2- $\text{H}_2$ ), 5.10–5.21 (m, 1 H, 6-H), 5.31–5.44 (m, 1 H, 5-H), 9.73 (t, 1 H,  $J = 1.9$  Hz, CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -0.9$  ( $\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 22.3 (C-3), 25.0 (C-7), 32.0 (C-4), 43.2 (C-2), 127.3 (C-6), 127.6 (C-5), 202.8 (CHO).

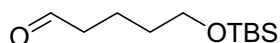
$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{SiO}$  (184.35).

**13.7 5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-pentan-1-ol (252)**

Eine Lösung von 1,5-Pentandiol (**251**) (24.0 g, 230 mmol, 3.50 eq) in DCM (100 mL) und DMF (20 mL) wurde bei 0 °C mit NEt<sub>3</sub> (11.6 g, 115 mmol, 1.90 eq) und katalytischen Mengen DMAP gerührt, mit einer Lösung von TBSCl (10.1 g, 66.8 mmol, 1.00 eq) in DCM (11 mL) über einen Zeitraum von 1 h versetzt und anschließend für weitere 10 h bei Zimmertemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit H<sub>2</sub>O (200 mL) verdünnt und mit *n*-Pentan (3 × 100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (*n*-Pentan/EE = 2:1) gereinigt und **252** (13.8 g, 63.3 mmol, 95 %) als farbloses Öl isoliert.

**R<sub>f</sub>** = 0.58 (*n*-Pentan /EE = 2:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.00 (s, 6 H, 2 x SiCH<sub>3</sub>), 0.85 (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.28-1.61 (m, 6 H, 2-H, 3-H, 4-H), 3.57\*, 3.59\* (t, *J* = 6.4 Hz, 4 H, 1-H, 5-H).

**13.8 5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-pentanal (253)**

Zu einer Lösung von Oxalylchlorid (0.80 mL, 1.16 g, 9.16 mmol, 2.00 eq) in DCM (15 mL) wurde bei -78 °C DMSO (0.81 mL, 890 mg, 11.5 mmol, 2.50 eq) zugetropft und die Lösung 2 h bei -78 °C gerührt. 5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-pentan-1-ol (1.00 g, 4.580 mmol, 1.00 eq) wurde als Lösung in DCM (8 mL) langsam bei -78 °C zugetropft und das Gemisch für weitere 25 min bei dieser Temperatur gerührt. Et<sub>3</sub>N (3.19 mL, 2.32 g, 22.9 mmol, 5.0 eq) wurde zugegeben und die Reaktionslösung langsam auf RT erwärmt, wonach sie mit Et<sub>2</sub>O (160 mL) verdünnt wurde. Es wurde



nun mit H<sub>2</sub>O (2 × 160 mL) und ges. NaCl-Lösung (160 mL) gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 4:1) gereinigt und so der gewünschte Aldehyd als gelbe Flüssigkeit erhalten (800 mg, 3.70 mmol, 81 %).

**R<sub>f</sub>** = 0.77 (Et<sub>2</sub>O).

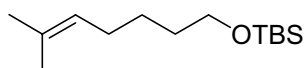
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.05 (s, 6 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.89 (s, 9 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.47–1.61 (m, 2 H, 4-H<sub>2</sub>), 1.65–1.76 (m, 2 H, 3-H<sub>2</sub>), 2.46 (td, *J* = 7.2, 1.9 Hz, 2 H, 2-H<sub>2</sub>), 3.62 (q, *J* = 6 Hz, 2 H, 5-H<sub>2</sub>), 9.77 (t, 1 H, *J* = 1.9 Hz, CHO).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -5.4 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.3 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.6 (C-3), 25.9 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 32.1 (C-4), 43.6 (C-2), 62.6 (C-5), 202.7 (CHO).

**MS** (EI): *m/z* (%) = 217.2 (20) [M+H]<sup>+</sup>.

**C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>SiO<sub>2</sub>** (216.39).

### 13.9 7-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-methyl-hept-2-en (254)



Zu einer Lösung von Isopropyltriphenylphosphoniumiodid (22.4 g, 51.9 mmol, 1.50 eq) in THF (300 mL) wurde bei 0 °C *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 20.8 mL, 51.9 mmol, 1.50 eq) zugetropft und 30 min bei 0 °C gerührt. Aldehyd **253** (7.49 g, 34.6 mmol, 1.00 eq) wurde zu der entstandenen roten Lösung in THF (100 mL) bei -78 °C getropft. Nach 15 h Rühren bei RT wurde zur Reaktionslösung ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (40 mL) gegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (4 × 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Säulenchromatographie (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 9:1) ergab **254** als leicht gelbliches Öl (7.51 g, 31.0 mmol, 90 %).

$R_f = 0.81$  (Et<sub>2</sub>O).

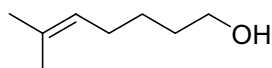
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.05$  (s, 6 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.90 (s, 9 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.30–1.41 (m, 2 H, 5-H<sub>2</sub>), 1.46–1.57 (m, 2 H, 6-H<sub>2</sub>), 1.60 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.68 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.99 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2 H, 4-H), 3.60 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2 H, 7-H<sub>2</sub>), 5.07–5.15 (m, 1 H, 3-H).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -5.3$  (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 17.7 (CH<sub>3</sub>), 18.4 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.7 (C-1), 26.0 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.1 (C-5), 27.8 (C-4), 32.5 (C-6), 63.2 (C-7), 124.7 (C-3), 131.4 (C-2).

MS (EI):  $m/z$  (%) = 241.2 (5) [M–H]<sup>+</sup>.

C<sub>14</sub>H<sub>30</sub>SiO (242.47).

### 13.10 6-Methyl-hept-5-en-1-ol (255)



Zu einer Lösung von **254** (2.40 g, 9.91 mmol, 1.00 eq) in THF (35 mL) wurde bei 0 °C TBAF·3H<sub>2</sub>O (6.25 g, 19.8 mmol, 2.00 eq) gegeben und anschließend 2 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 1:1) gereinigt und so der Alkohol **255** als farblose, intensiv zitronenartig riechende Flüssigkeit erhalten (1.22 g, 9.51 mmol, 96 %).

$R_f = 0.52$  (Et<sub>2</sub>O).

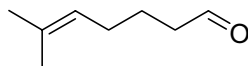
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.29$ –1.41 (m, 2 H, 3-H<sub>2</sub>), 1.48–1.58 (m, 2 H, 2-H<sub>2</sub>), 1.56 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.65 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.86 (s<sub>br</sub>, 1 H, OH), 1.97 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2 H, 4-H<sub>2</sub>), 3.59 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2 H, 1-H<sub>2</sub>), 5.04–5.12 (m, 1 H, 5-H).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 17.6$  (CH<sub>3</sub>), 25.7 (CH<sub>3</sub>), 25.9 (C-3), 27.7 (C-4), 32.3 (C-2), 62.8 (C-1), 124.3 (C-5), 131.6 (C-6).

MS (EI):  $m/z$  (%) = 128.2 (5) [M]<sup>+</sup>.

**C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O** (128.21).

### 13.11 6-Methyl-hept-5-enal (**38**)



Zu einer Lösung von Oxalylchlorid (0.61 mL, 889mg, 7.02 mmol, 2.00 eq) in DCM (17 mL) wurde bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  DMSO (0.57 mL, 631 mg, 8.07 mmol, 2.30 eq) zugetropft und die Lösung für 2 h bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Alkohol **255** (450 mg, 3.51 mmol, 1.00 eq) wurde als Lösung in DCM (8 mL) langsam bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  tropfenweise zugegeben und das Gemisch weitere 25 min bei dieser Temperatur gerührt. Et<sub>3</sub>N (2.45 mL, 1.78 g, 17.6 mmol, 5.00 eq) wurde zugetropft und die Reaktionslösung langsam auf RT erwärmt, worauf sie mit Et<sub>2</sub>O (160 mL) verdünnt wurde. Es wurde mit H<sub>2</sub>O (2 × 160 mL) und ges. NaCl-Lösung (160 mL) gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (*n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 4:1) gereinigt und so der Aldehyd **38** als gelbe Flüssigkeit erhalten (422 mg, 3.34 mmol, 95 %).

**R<sub>f</sub>** = 0.71 (Et<sub>2</sub>O).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.55 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.57–1.70 (m, 2 H, 3-H<sub>2</sub>), 1.65 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.99 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2 H, 4-H<sub>2</sub>), 2.34–2.41 (m, 2 H, 2-H<sub>2</sub>), 5.00–5.09 (m, 1 H, 5-H), 9.72 (t,  $J$  = 1.9 Hz, 1 H, CHO).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 17.7 (CH<sub>3</sub>), 22.2 (C-3), 25.6 (CH<sub>3</sub>), 27.2 (C-4), 43.3 (C-2), 123.3 (C-5), 132.8 (C-6), 202.9 (CHO).

**MS** (EI):  $m/z$  (%) = 126.1 (7) [M]<sup>+</sup>.

**C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O** (126.21).

## 14 Domino-Reaktionen

### **AAV 1: 3-Komponenten-domino-*Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder*-Reaktion**

Benzaldehyd (1.0 eq), Ethylvinylether (4.0 eq), die 1,3-Dicarbonylkomponente (1.2 eq) und katalytische Mengen EDDA wurden in Toluol (2 mL/mmol Benzaldehyd) in einem Druckkolben im Ultraschallbad für 2–4 h zur Reaktion gebracht. Nach der Zugabe von ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung wurde die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O oder DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Produkt mittels Säulenchromatographie (*n*-Pentan:EE = 6:1) gereinigt.

### **AAV 2: 3-Komponenten-domino-*Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder*-Reaktion**

Benzaldehyd (1.0 eq), Ethylvinylether (4.0 eq), die 1,3-Dicarbonylkomponente (1.2 eq) und ein Organokatalysator (kat. Mengen bis 1.0 eq) wurden in CH<sub>3</sub>CN (2 mL/mmol Benzaldehyd) in einem Druckkolben im Ultraschallbad für 2–4 h zur Reaktion gebracht. Nach der Zugabe von ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung wurde die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O bzw. DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Produkt wurde nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck mittels Säulenchromatographie (*n*-Pentan:EE = 6:1) gereinigt.

### **AAV 3: 3-Komponenten-domino-*Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder*-Reaktion**

Benzaldehyd (1.0 eq), Ethylvinylether (4.0 eq), die 1,3-Dicarbonylkomponente (1.2 eq) und ein Organokatalysator (kat. Mengen bis 1.0 eq) wurden in CH<sub>3</sub>CN (2 mL/mmol Benzaldehyd) bei RT für 1–3 h gerührt. Nach der Zugabe von ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung wurde die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O bzw. DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und Reinigung des Rohproduktes mittels

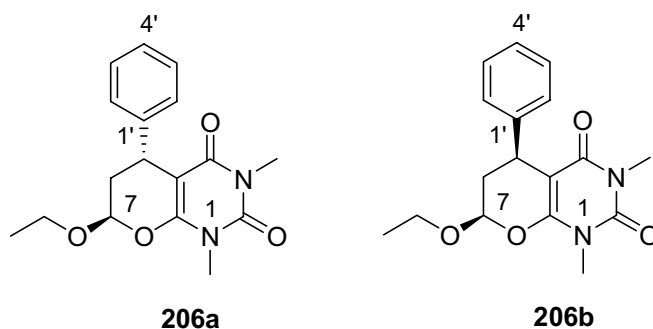
Säulenchromatographie (*n*-Pentan:EE = 6:1) lieferte das Produkt der Domino-Reaktion.

#### AAV 4: 2-Komponenten-domino-*Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder*-Reaktion

Aldehyd **212** (1.0 eq), die 1,3-Dicarbonylkomponente (1.0 eq) und ein Organokatalysator (kat. Mengen bis 1.0 eq) wurden in CH<sub>3</sub>CN (10 mL/mmol Aldehyd) bei RT für 1–3 h gerührt. Nach der Zugabe von ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung wurde die wässrige Phase mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und Reinigung des Rohproduktes mittels Säulenchromatographie (*n*-Pentan:EE = 4:1) lieferte das Produkt der Domino-Reaktion.

#### 14.1 *rac-anti*-7-Ethoxy-1,3-dimethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1*H*-pyrano[2,3-*d*]pyrimidin-2,4(3*H*,5*H*)-dion (206a)

#### *rac-cis*-7-Ethoxy-1,3-dimethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1*H*-pyrano[2,3-*d*]pyrimidin-2,4(3*H*,5*H*)-dion (206b)



Benzaldehyd (106 mg, 1.0 mmol), 1,3-*N,N*-Dimethylbarbitursäure (187 mg, 1.20 mmol) und Ethylvinylether (289 mg, 4.00 mmol) wurden in CH<sub>3</sub>CN mit L-Prolin (11.5 mg, 0.10 mmol, 0.10 eq) gemäß AAV 2 umgesetzt. Nach säulen-

chromatographischer Reinigung wurde **206a** als unpolarere Fraktion (104 mg, 0.33 mmol, 32 %) und **206b** als polarere Fraktion (200 mg, 0.63 mmol, 63 %) als weiße, kristalline Feststoffe erhalten.

**206a:**

$R_f = 0.42$  (*n*-Pentan:EE = 1:1).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.25$  (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.14–2.19 (m, 2 H, 6-H<sub>2</sub>), 3.30 (s, 3 H, 1-NCH<sub>3</sub>), 3.44 (s, 3 H, 3-NCH<sub>3</sub>), 3.58–3.70 (m, 1 H,  $\text{OCH}_a\text{HCH}_3$ ), 3.91–4.03 (m, 1 H,  $\text{OCHH}_b\text{CH}_3$ ), 4.17 (t,  $J = 5.3$  Hz, 1 H, 5-H), 5.19 (q,  $J = 3.4$  Hz, 1 H, 7-H), 7.14–7.35 (m, 5 H, PhH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 15.0$  ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 27.9 (3-NCH<sub>3</sub>), 28.6 (1-NCH<sub>3</sub>), 34.0 (C-5), 35.9 (C-6), 66.0 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 88.4 (C-4a), 101.4 (C-7), 126.6 (C-4'), 127.1 (C-2', C-6'), 128.6 (C-3', C-5'), 143.5 (C-1'), 151.3 (C-2), 155.3 (C-8a), 162.1 (C-4).

**MS** (EI):  $m/z$  (%) = 316.2 (100)  $[\text{M}]^+$ .

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$  (316.35).

**206b:**

$R_f = 0.28$  (*n*-Pentan:EE = 1:1)

**UV** ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 259.0 nm (4.041).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 2977$   $\text{cm}^{-1}$ , 1705, 1651, 1489, 1265, 1178, 1132, 1054, 1001, 918, 824, 752, 965, 497, 421.

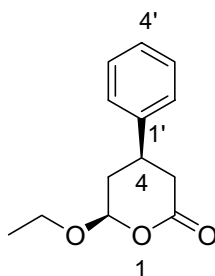
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.15$  (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.17 (dt,  $J = 13.9, 6.0, 5.7$  Hz, 1 H, 6-H), 2.37 (qd,  $J = 7.5, 2.6$  Hz, 1 H, 6-H), 3.27 (s, 3 H, 1-NCH<sub>3</sub>), 3.43 (s, 3 H, 3-NCH<sub>3</sub>), 3.44–3.68 (m, 1 H,  $\text{OCH}_a\text{HCH}_3$ ), 3.83–3.95 (m, 1 H,  $\text{OCHH}_b\text{CH}_3$ ), 4.05 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1 H, 5-H), 5.36 (q,  $J = 2.6$  Hz, 1 H, 7-H), 7.12–7.29 (m, 5 H, PhH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.8$  ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 27.9 (3-NCH<sub>3</sub>), 28.6 (1-NCH<sub>3</sub>), 34.3 (C-5), 36.1 (C-6), 65.4 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 89.6 (C-4a), 102.3 (C-7), 126.2 (C-4'), 127.1 (C-2', C-6'), 128.0 (C-3', C-5'), 143.5 (C-1'), 151.3 (C-2), 155.0 (C-8a), 162.0 (C-4).

**MS** (EI):  $m/z$  (%) = 316.2 (100)  $[\text{M}]^+$ .

$C_{17}H_{20}N_2O_4$  (316.35).

#### 14.2 *rac-cis*-6-Ethoxy-4-phenyl-tetrahydro-2*H*-pyran-2-on (208)



Benzaldehyd (106 mg, 1.00 mmol), Meldrumssäure (173 mg, 1.20 mmol) und Ethylvinylether (289 mg, 4.00 mmol) wurden in  $CH_3CN$  mit L-Prolin (11.5 mg, 0.10 mmol, 0.10 eq) gemäß AAV 3 umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde **208** als zähes, leicht gelbliches Öl isoliert (178 mg, 0.81 mmol, 81 %).

$R_f = 0.57$  (*n*-Pentan:EE = 6:1).

UV ( $CH_3CN$ ):  $\lambda_{max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 206.0 nm (3.933), 252.0 (2.307), 257.5 (2.365), 263.0 (2.259).

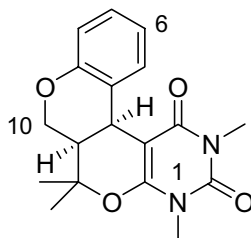
IR (Film):  $\tilde{\nu} = 2978\text{ cm}^{-1}$ , 1734, 1496, 1385, 1149, 1045, 947, 760, 701.

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 1.21\text{--}1.33$  (m, 3H,  $OCH_2CH_3$ ), 1.91–2.25 (m, 2 H, 5- $H_2$ ), 2.37–3.20 (m, 3 H, 3-H, 4-H), 3.52–3.75 (m, 2 H,  $OCH_2CH_3$ ), 5.43–5.47 (m, 1 H, 6-H), 7.19–7.40 (m, 5 H, PhH).

$^{13}C$ -NMR (50 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 15.0$  ( $OCH_2CH_3$ ), 32.8 (C-4), 35.1 (C-3), 37.8 (C-5), 65.0 ( $OCH_2CH_3$ ), 100.9 (C-6), 126.6 (C-2', C-6'), 127.3 (C-4'), 128.9 (C-3', C-5'), 142.6 (C-1'), 170.5 (C-2).

MS (EI):  $m/z$  (%) = 220.1 (10)  $[M]^+$ .

$C_{13}H_{16}O_3$  (220.26).

**14.3 *rac-cis*-1,3,11,11-Tetramethyl-4b,10,10,10a-tetrahydro-6*H*-9,12-dioxa-1,3-diaza-benzo[*H*]phenanthrene-2,4-dion (214)**

Aldehyd **212** (102 mg, 0.54 mmol) und 1,3-*N,N*-Dimethylbarbitursäure (84.3 mg, 1.20 mmol) wurden in CH<sub>3</sub>CN mit L-Prolin (62.2 mg, 0.54 mmol, 1.00 eq) gemäß AAV 4 umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde **214** als weißer, kristalliner Feststoff erhalten (131 mg, 0.40 mmol, 74 %).

$R_f = 0.17$  (*n*-Pentan:EE = 2:1).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.23$  (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.62 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.15 (quin,  $J = 3.0$  Hz, 1 H, 10a-H), 3.34 (s, 3 H, 1-NCH<sub>3</sub>), 3.42 (s, 3 H, 3-NCH<sub>3</sub>), 4.34 (d,  $J = 6$  Hz, 1 H, 4b-H), 4.43 (qd,  $J = 12.1, 3.0$  Hz, 2 H, 10-H), 6.71 (dd,  $J = 8.3, 1.5$  Hz, 1 H, 8-H), 6.86 (td,  $J = 7.5, 1.5$  Hz, 1 H, 7-H), 7.09 (m<sub>z</sub>, 1 H, 6-H), 7.43 (dt,  $J = 7.9, 1.3$  Hz, 1 H, 5-H).

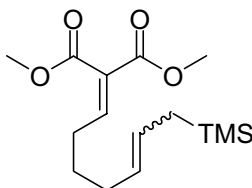
<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 23.9$  (CH<sub>3</sub>), 28.1 (CH<sub>3</sub>), 28.3 (3-NCH<sub>3</sub>), 28.8 (1-NCH<sub>3</sub>), 29.0 (C-4b), 38.8 (C-10a), 64.8 (C-10), 84.0 (C-4a), 88.5 (C-3), 115.8 (C-8), 121.1 (C-6), 122.9 (C-4c), 127.9 (C-7), 129.8 (C-5), 151.1 (C-2), 153.5 (C-8a), 155.4 (C-12a), 164.09 (C-4).

MS (EI):  $m/z$  (%) = 328.2 (100) [M]<sup>+</sup>.

C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (328.14).



#### 14.4 (*E/Z*)-Dimethyl-2-(7-(trimethylsilyl)hept-5-enyliden)-malonat (**231**)



Aldehyd **223** (33.8 mg, 0.18 mmol, 1.00 eq), Malonsäuredimethylester (0.34 mL, 38.0 mg, 0.29 mmol, 1.60 eq) und L-Prolin (42.1 mg, 0.37 mmol, 2.00 eq) wurden in CH<sub>3</sub>CN in einem Druckkolben für 5 h im Ultraschallbad zur Reaktion gebracht. Die Reaktionslösung wurde vom festen L-Prolin abfiltriert und mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter verminderten Druck wurde aus dem Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (*n*-Pentan:EE = 16:1–1:1) das *Knoevenagel*-Produkt **231** als farbloses Öl isoliert (35.4 mg, 0.12 mmol, 65 %).

$R_f = 0.29$  (*n*-Pentan:EE = 16:1).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -0.06$  (s, 9 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.18–1.25 (m, 2 H, 7-H), 1.31–1.54 (m, 4 H, 3-H, 4-H), 2.25 (q,  $J = 7.9$  Hz, 2 H, 2-H), 3.77 (d,  $J = 11.3$  Hz, 6 H, OCH<sub>3</sub>), 5.10–5.23 (m, 1 H, 6-H), 5.29–5.45 (m, 1 H, 5-H), 7.01 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1 H, 1-H).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -2.1$  (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 22.6 (C-7), 28.6 (C-2), 29.3 (C-3), 32.3 (C-4), 52.2 (OCH<sub>3</sub>), 52.3 (OCH<sub>3</sub>), 127.5 (C-1), 127.5 (C-5), 150.5 (C-6), 164.4 (C(O)CC(O)), 165.9 (C(O)OCH<sub>3</sub>), 168.8 (C(O)OCH<sub>3</sub>).

C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>SiO<sub>4</sub> (298.16).

#### AAV 5: Domino-Amidierungs-Michael-Reaktion

Zu einer Lösung von Benzylamin (2.00 eq) bzw. Phenethylamin (2.00 eq) in CH<sub>3</sub>CN (2.6 mL/mmol Cycloenonester **79**) wurde bei 0 °C AlMe<sub>3</sub> (2 M in Toluol, 2.00 eq)

bzw.  $\text{AlEt}_3$  (2 M in Toluol, 2.00 eq) zugetropft und für 1–2 h bei RT gerührt. Zu dieser Lösung wurde dann ein Gemisch aus Organokatalysator (0.4–1.1 eq) und Cycloenonester **79** (1.00 eq) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  bzw. DCM (5.2 mL/mmol Cycloenonester **79**), das für 1–4 h bei RT gerührt wurde, tropfenweise zugegeben. Die entstandene Reaktionslösung wurde dann 16–48 h bei RT gerührt, anschließend auf 0 °C abgekühlt und langsam tropfenweise mit 1 N HCl versetzt. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit EE extrahiert, dann mit 1 N NaOH alkalisch gemacht und erneut mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (EE) gereinigt.

### **AAV 6: Domino-Amidierungs-Michael-Reaktion**

Bei 0 °C wurde  $\text{AlMe}_3$  (2 M in Toluol, 2.00 eq) bzw.  $\text{AlEt}_3$  (2 M in Toluol, 2.00 eq) zu einer Lösung von Benzylamin (2.00 eq) bzw. Phenethylamin (2.00 eq) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2.6 mL/mmol) getropft und 1–2 h bei RT gerührt. Dann wurde in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5.2 mL/mmol) gelöster Cycloenonester **79** (1.00 eq) tropfenweise zugefügt und die Lösung weitere 19 h bei RT gerührt. Nach Abkühlen auf 0 °C wurde tropfenweise 1 N HCl zugefügt, die wässrige Phase mit EE (5 x) extrahiert, anschließend mit 1 N NaOH alkalisch gemacht und nochmals mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (EE) gereinigt.

### **AAV 7: Domino-Amidierungs-Michael-Reaktion**

Bei 0 °C wurden  $\text{AlMe}_3$  (2 M in Toluol, 2.00 eq) bzw.  $\text{AlEt}_3$  (2 M in Toluol, 2.00 eq) zu einer Lösung von Benzylamin (2.00 eq) bzw. Phenethylamin (2.00 eq) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  getropft und 1–2 h bei RT gerührt. In diese Lösung wurde dann eine in einem

Druckkolben für 2 h im Ultraschallbad vorkomplexierte Mischung aus Cycloenonester **79** (1.00 eq) und Organokatalysator (0.40–1.20 eq) in CH<sub>3</sub>CN bzw. DCM (5.2 mL/mmol Cycloenonester **79**) zugetropft und die Lösung weitere 19 h bei RT gerührt. Nach Abkühlen auf 0 °C wurde langsam tropfenweise 1 N HCl zugefügt, die wässrige Phase mit EE extrahiert, anschließend mit 1 N NaOH alkalisch gemacht und nochmals mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Produkt mittels Säulenchromatographie (EE) des Rohproduktes isoliert.

### **AAV 8: Domino-Amidierungs-Michael-Reaktion**

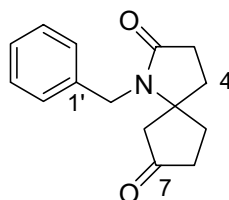
Bei 0 °C wurde AlMe<sub>3</sub> (2 M in Toluol, 2.00 eq) bzw. AlEt<sub>3</sub> (2 M in Toluol, 2.00 eq) zu einer Lösung von Benzylamin (2.00 eq) bzw. Phenethylamin (2.00 eq) in CH<sub>3</sub>CN getropft und 1–2 h bei RT gerührt. Cycloenonester **79** (1.0 eq) und Organokatalysator (0.40–1.20 eq) wurden in CHCl<sub>3</sub> bzw. DCM (5.2 mL/mmol Cycloenonester **79**) 2–16 h unter Rückfluss gerührt und die aktivierte Amin-Aluminium-Spezies-Lösung bei RT tropfenweise zugefügt und weitere 16–48 h bei RT gerührt. Nach Abkühlen auf 0 °C wurde langsam 1 N HCl zugefügt, die wässrige Phase mit EE extrahiert, anschließend mit 1 N NaOH alkalisch gemacht und nochmals mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Produkt mittels Säulenchromatographie (EE) gereinigt isoliert.

### **AAV 9: Domino-Amidierungs-Michael-Reaktion**

Bei 0 °C wurden AlMe<sub>3</sub> (2 M in Toluol, 2.00 eq) bzw. AlEt<sub>3</sub> (2 M in Toluol, 2.00 eq) zu einer Lösung von Benzylamin (2.00 eq) bzw. Phenethylamin (2.00 eq) in CH<sub>3</sub>CN getropft und 1–2 h bei RT gerührt. Cycloenonester **79** (1.00 eq) und Organokatalysator (0.4–1.2 eq) wurden in CHCl<sub>3</sub> (10 mL/mmol Cycloenonester **79**) 3.5 h in einer

modifizierten *Dean-Stark*-Apparatur unter Rückfluß gerührt. Die aktivierte Amin-Aluminium-Spezies-Lösung wurde dann bei RT tropfenweise zugefügt und weitere 16 h bei RT gerührt. Nach Abkühlen auf 0 °C wurde langsam und tropfenweise 1 N HCl zugefügt, die wässrige Phase mit EE extrahiert, anschließend mit 1 N NaOH alkalisch gemacht und erneut mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Produkt nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer durch eine Säulenchromatographie (EE) des Rohproduktes isoliert.

#### 14.5 *rac*-1-Benzyl-1-aza-spiro[4.4]nonan-2,7-dion (95)



Cycloenonester **79** (31.5 mg, 0.187 mmol) wurde gemäß AAV 5 mit Benzylamin und AlMe<sub>3</sub> umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde der Spirocyclus als zähes braunes Öl erhalten (28.7 mg, 0.118 mmol, 63 %).

**R<sub>f</sub>** = 0.29 (EE).

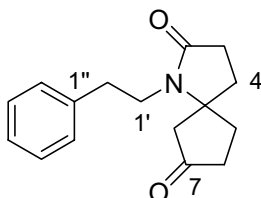
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.79–1.88 (m, 2 H, 9-H<sub>2</sub>), 1.90–2.39 (m, 6 H, 3-H<sub>2</sub>, 6-H<sub>2</sub>, 8-H<sub>2</sub>), 2.44–2.62 (m, 2 H, 4-H<sub>2</sub>), 4.45, 4.50 (2 × d, *J* = 17.4 Hz, 2 H, Bn-H), 7.17–7.31 (m, 5 H, PhH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 29.2 (C-4), 32.5 (C-9), 32.9 (C-3), 36.7 (C-8), 42.7 (C-1'), 47.9 (C-6), 66.8 (C-5), 126.9 (C-2', C-6'), 127.4 (C-4'), 128.7 (C-3', C-5'), 137.8 (C-1'), 174.8 (C-2), 213.9 (C-7).

**C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>** (243.30).

**HPLC:** Wellenlänge 215 nm, Flussrate 0.8 mL/min, Eluens *n*-Hexan/*i*-Propanol 50:50,  $t_R = 21.04$  min (1. Enantiomer),  $t_R = 26.29$  min (2. Enantiomer).

#### 14.6 *rac*-1-(2-Phenylethyl)-1-aza-spiro[4.4]nonan-2,7-dion (262)



Gemäß AAV 5 wurde Cycloenonester **79** (31.4 mg, 0.187 mmol) mit Phenethylamin und  $\text{AlMe}_3$  umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes lieferte den Spirocyclus xx als zähes braunes Öl (37.6 mg, 0.146 mmol, 78 %).

$R_f = 0.19$  (EE).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta = 1.29\text{--}2.51$  (m, 10 H, 3- $\text{H}_2$ , 4- $\text{H}_2$ , 6- $\text{H}_2$ , 8- $\text{H}_2$ , 9- $\text{H}_2$ ), 2.74–2.79, 3.29–3.40, 3.57–3.61 ( $3 \times$  m, 4 H, 1'- $\text{H}_2$ , 2'- $\text{H}_2$ ), 7.15–7.32 (m, 5 H, PhH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 29.2$  (C-4), 32.6 (C-9), 32.6 (C-3), 35.0 (C-2'), 36.7 (C-8), 41.8 (C-1'), 47.9 (C-6), 66.6 (C-5), 126.7 (C-4''), 128.6, 128.9 (C-2'', C-3'', C-5'', C-6''), 138.8 (C-1''), 174.7 (C-2), 213.9 (C-7).

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_2$  (257.33).

### III. Abkürzungsverzeichnis

*	Zuordnung unsicher
Abb.	Abbildung
Ac	Acetyl
AIBN	2,2'-Azobisisobutyronitril
APT	attached proton test
Ar	Aryl
ber.	berechnet
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
Bu	Butyl
BuLi	Butyllithium
bzw.	beziehungsweise
CDI	<i>N,N'</i> -Carbonyldiimidazol
CSA	Camphersulfonsäure
dba	Dibenzylidenaceton
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCI	Direkte Chemische Ionisation
DCM	Dichlormethan
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMP	<i>Dess-Martin</i> -Periodinan
DMS	Dimethylsulfid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMTC	5,5-Dimethyl-thiazolidinium-4-carboxylat
EDDA	Ethylendiammoniumdiacetat
EDCI	1-Ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)carbodiimid-hydrochlorid
<i>ee</i>	enantiomeric excess (Enantiomerenüberschuß)
EE	Essigester

---

EI	Elektronenstoß-Ionisation
eq	Äquivalente
ESI	Elektrospray-Ionisation
Et	Ethyl
EtOH	Ethanol
Et <sub>2</sub> O	Diethylether
EWG	Elektronen-wegziehende Gruppe
gef.	gefunden
h	Stunde
HOAc	Essigsäure
HOBT	Hydroxybenzotriazol
HPLC	high pressure liquid chromatography
HRMS	Hochaufgelöste Massenspektrometrie
Hz	Hertz
I	Intensität
<i>i</i>	iso
IBX	<i>ortho</i> -Iodoxybenzoesäure
IR	Infrarot
kat.	katalytisch
konz.	Konzentriert
l	flüssig (liquid)
L	Ligand
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Lsg.	Lösung
<i>m</i>	meta
M	Molar
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperoxybenzoesäure
Me	Methyl
MeOH	Methanol
min	Minute
MS	Massenspektrometrie, Molsieb (in Kombination mit Porengröße in Å)

---

Ms	Methylsulfonyl („Mesyl“)
MW	Mikrowelle
<i>n</i>	normal, unverzweigt
NEt <sub>3</sub>	Triethylamin
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	nuclear magnetic resonance
Nu	Nucleophil
<i>o</i>	ortho
OMe	Methoxy
<i>p</i>	para
Pe	<i>n</i> -Pentan
PG	Schutzgruppe
Ph	Phenyl
PPA	Polyphosphorsäure
Pr	Propyl
quant	quantitativ
R	Rest
R <sub>f</sub>	Retentionswert für Dünnschichtchromatographie
refl	Rückfluß (reflux)
RT	Zimmertemperatur (ca. 20–25 °C)
SC	Säulenchromatographie
Schmp.	Schmelzpunkt
<i>t</i>	Zeit (time)
<i>t</i>	tert
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
<i>tert</i>	tertiär
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
TIPSCl	Triisopropylsilylchlorid
TMS	Trimethylsilyl



TPAP	Tetrapropylammoniumperruthenat
UV	Ultraviolett
vgl.	vergleiche
VSS	Vanillin-Schwefelsäure
X	Halogen
z.B.	zum Beispiel

## IV. Literaturverzeichnis

<sup>1</sup> (a) Der „Fourth Assessment Report“ des Intergovernmental Panel on Climate Change der UN ist unter [www.ipcc.ch](http://www.ipcc.ch) abrufbar; weitere Internetseiten dazu: (b) World Climate Research Program der UN: <http://wrcp.int>; (c) Alfred-Wegener-Institut für Polarforschung: <http://awi.de>.

<sup>2</sup> (a) R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, H. Hunger, H. U. Daeniker, K. Schenker, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4749; (b) P. Magnus, M. Giles, Bonnert, C. S. Kim, L. McQuire, A. Merritt, N. Vicker, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4403; (c) S. D. Knight, L. E. Overman, G. Pairaudeau, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9293; (d) M. E. Kuehne, F. Xu, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7490; (e) V. H. Rawahl, Iwasa, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2685.

<sup>3</sup> B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 285–307.

<sup>4</sup> P. A. Wender, S. T. Handy, D. L. Wright „Towards the ideal synthesis“: *Chem. Ind.* **1997**, 765.

<sup>5</sup> L. F. Tietze, G. Brasche, K. M. Gericke, *Domino-Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim **2006**.

<sup>6</sup> (a) G. A. Cordell: *Biodiversity and drug discovery- a symbiotic relationship, Phytochemistry* **2000**, *55*, 463–480; (b) S. Grabley, I. Sattler: *Modern Methods of Drug Discovery*, Birkhäuser Verlag, Schwitserland, **2003**.

<sup>7</sup> (a) L. F. Tietze, A. Modi, *Medicinal Research Reviews* **2000**, *20*, 4, 304–322; (b) G. Poli, G. Giambastiani, A. Heumann, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5959–5989; (c) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115–136; (d) L. F. Tietze, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1997**, *45*, 1181–1187; (e) L. F. Tietze, *Chemistry and Industry* **1995**, 453–457; (f) L. F. Tietze, *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 47-69.

<sup>8</sup> (a) J. Zhu, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1133–1144, zitierte Lit.; (b) A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3300–3344, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168–3210; (c) L. F. Tietze, A. Steinmetz, F. Balkenhohl, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **1997**, *7*, 1303–1306.

- <sup>9</sup> L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 137–170; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 131–163.
- <sup>10</sup> E. J. Corey, P. R. Ortiz de Montellano, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4750–4751; E. J. Corey, S. C. Vergil, D. R. Liu, S. Sarshar, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1524–1527.
- <sup>11</sup> E. J. Corey, S. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8765–8766.
- <sup>12</sup> O. Diels, K. Alder, *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *44*, 98–122.
- <sup>13</sup> Übersichtsartikel: (a) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. E. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1742–1773; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668–1698; (b) L.F. Tietze, G. Ketschau in *Topics in Current Chemistry*, Vol. 189, Springer, Berlin, Heidelberg, **1997**.
- <sup>14</sup> (a) K. C. Nicolaou, J.-K. Jung, W. H. Yoon, Y. He, Y.-L. Zhong, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1899–1902; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1829–1832; (b) K. C. Nicolaou, J. Jung, W. H. Yoon, K. C. Fong, H.-S. Choi, Y. He, Y.-L. Zhong, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2183–2189; (c) K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, K. C. Fong, H.-S. Choi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2190–2201; (d) K. C. Nicolaou, Y.-L. Zhong, P. S. Baran, J. Jung, H.-S. Choi, W. H. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2202–2211; (e) N. Waizumi, T. Itoh, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7825–7826.
- <sup>15</sup> (a) K. Alder, G. Stein, *Angew. Chem.* **1937**, *50*, 510–519; (b) J. Sauer, *Angew. Chem.* **1967**, *79*, 76–94; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, *6*, 16–25.
- <sup>16</sup> (a) R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Die Erhaltung der Orbitalsymmetrie*, Verlag Chemie, Weinheim **1970**; (b) R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 797–869, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 781–853.
- <sup>17</sup> K. Fukui, *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 57–64.
- <sup>18</sup> K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.* **1975**, *8*, 361–396.
- <sup>19</sup> R. Schubert, R. Sustmann, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 2739–2742.
- <sup>20</sup> G. Desimoni, P. P. Righetti, E. Selva, G. Tacconi, V. Rigante, M. Specchiraello, *Tetrahedron* **1977**, *33*, 2829–2830.
- <sup>21</sup> R. Sustmann, *Pure Appl. Chem.* **1974**, *40*, 569–593.

- <sup>22</sup> K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4092–4094; K. N. Houk, J. Sims, C. R. Watts, L. J. Luskus, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7301–7315.
- <sup>23</sup> I. Fleming, *Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen*, VCH, Weinheim, **1979**.
- <sup>24</sup> M. A. Fox, R. Cardona, N. J. Kiewiet, *J. Org. Chem* **1987**, *52*, 1469–1474.
- <sup>25</sup> J. I. García, J. A. Mayoral, L. Salvatella, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 658–664.
- <sup>26</sup> (a) L. F. Tietze, N. Rackelmann in: *Multicomponent Reactions*, **2004**, J. Zhu, O. Binaymé (Hrsg.), Wiley-VCH, Weinheim (b) L. F. Tietze, N. Rackelmann, I. Müller, *Chem.-Eur. J.* **2004**, *10*, 2722–2731; (c) L. F. Tietze, N. Rackelmann, *Z. Naturforsch.* **2004**, *59b*, 468–477; (d) L. F. Tietze, Y. Zhou, E. Töpken, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2247–2252; (e) L. F. Tietze, Y. Zhou, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2076–2078; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2045–2047; (f) L. F. Tietze, J. Bachmann, J. Wichmann, Y. Zhou, T. Raschke, *Liebigs Ann./Receuil* **1997**, 881–886; (g) L. F. Tietze, J. Bachmann, J. Wichmann, O. Burkhardt, *Synthesis*, **1994**, 1185–1194; L. F. Tietze, J. Bachmann, W. Schul, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 983–985.
- <sup>27</sup> (a) L.F. Tietze; U. Beifuss, *In Comprehensive Organic Synthesis*; B.M. Trost, Ed.; Pergamon Press: Oxford, **1991**; Vol. 2, p 341; (b) L.F. Tietze, G. Kettschau, *Topics in Current Chemistry* **1997**, *189*, 1–120.
- <sup>28</sup> (a) L.F. Tietze, G. Kettschau, J.A. Gewert, A. Schuffenhauer, *Curr. Org. Chem.* **1998**, *2*, 19–62; (b) L.F. Tietze, G. Kettschau, *Topics in Current Chemistry* **1997**, *189*, 1–120.
- <sup>29</sup> L. F. Tietze, G. Kettschau, J. A. Gewert, A. Schuffenhauer, *Curr. Org. Chem.* **1998**, *2*, 19–62.
- <sup>30</sup> L. F. Tietze, H. Steglmeier, K. Harms, T. Brumby, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 868; *Angew. Chem., Int. Engl. Ed.* **1982**, *21*, 863.
- <sup>31</sup> (a) L. F. Tietze, U. Beifuss, M. Ruther, A. Rühlmann, J. Antel, G. M. Sheldrick, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1200; *Angew. Chem., Int. Engl. Ed.* **1988**, *27*, 1186; (b) R. W. Hoffmann, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841.
- <sup>32</sup> L. F. Tietze, T. Brumby, T. Pfeiffer, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 9–12.

- <sup>33</sup> (a) H. Takayama, Y. Iimura, M. Kitajima, N. Aimi, K. Konno, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 3145–3148; (b) Y. Mimaki, N. Toshimizu, K. Yamada, Y. Sashida, *Yakugaku-Zasshi* **1997**, *117*, 1011–1021.
- <sup>34</sup> Synthesen von Hirsutin: (a) M. Lounasmaa, J. Miettinen, P. Hanhinen, R. Jokela, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1455–1458; (b) E. Wenkert, Yashwant D. Vankar, J. S. Yadav, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7971–7972; (c) N. Aimi, E. Yamanaka, J. Endo, S. Sakai, J. Haginiwa, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 2015–2021; (d) N. Aimi, E. Yamanaka, J. Endo, S. Sakai, J. Haginiwa, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *11*, 1081–1084.
- <sup>35</sup> L. F. Tietze, Y. Zhou, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2076–2078; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 2045–2047.
- <sup>36</sup> L. F. Tietze, N. Rackelmann, I. Müller, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2722.
- <sup>37</sup> (a) A. Kirschning, H. Monenschein, R. Wittenberg, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 670–701; *Angew. Chem. Int.* **2001**, *40*, 650–679; (b) S. Senkan, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 322–344; *Angew. Chem. Int.* **2001**, *40*, 312–329; (c) F. Balkenhohl, C. v. d. Bussche-Huennefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2436–2487; *Angew. Chem. Int.* **1996**, *35*, 2288–2337.
- <sup>38</sup> L. F. Tietze, H. Evers, E. Töpken, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 4200.
- <sup>39</sup> L. F. Tietze, N. Rackelmann, G. Sekar, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4128, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3996.
- <sup>40</sup> (a) L. F. Tietze, P. Saling, *Synlett* **1992**, 281–282; (b) L. F. Tietze, P. Saling, *Chirality* **1993**, *5*, 329.
- <sup>41</sup> (a) K. Alder, F. Pascher, A. Schmitz, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1943**, *76*, 27; (b) K. Alder, H. v. Brachel, *Liebigs Ann. Chem.* **1962**, *651*, 141 und die dort zitierte Literatur.
- <sup>42</sup> H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 597; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 559 und dort zitierte Literatur.
- <sup>43</sup> L. M. Stephenson, D. L. Mattern, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3614.
- <sup>44</sup> Übersichtsartikel: M. J. S. Dewar, S. Olivella, H. S. Rzepa, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5650.
- <sup>45</sup> S. Inoue, H. Takaya, K. Tani, S. Otsuka, T. Sato, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4897.

- <sup>46</sup> *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 6<sup>th</sup> ed., Vol. 14, Wiley-VCH, Weinheim **2003**, S. 100.
- <sup>47</sup> (a) K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim **1996**, S. 343; (b) R. Noyori *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5208.
- <sup>48</sup> (a) L. F. Tietze, U. Beifuß, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1767; (b) L. F. Tietze, U. Beifuß, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 321; (c) L. F. Tietze, U. Beifuß, *Synthesis*, **1988**, 359; (d) L. F. Tietze, U. Beifuß, M. Ruther, A. Rühlmann, J. Antel, G. M. Sheldrick, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1200; (e) L. F. Tietze, U. Beifuß, M. Ruther, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3120; (f) L. F. Tietze, U. Beifuß, *Organic Synthesis* **1993**, *71*, 167–174.
- <sup>49</sup> H. Sakurai, A. Hosomi, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1673.
- <sup>50</sup> S. R. Wilson, M. F. Price, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1124.
- <sup>51</sup> (a) L. F. Tietze, M. Ruther, *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 1387–1395; (b) L. F. Tietze, C. Schünke, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1731–1733; (c) L. F. Tietze, M. Rischer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1221–1221.
- <sup>52</sup> Übersichtsartikel über die *Cephalotaxus*-Alkaloide: a) L. Huang, Z. Xue in *The Alkaloids*, Vol. 23 (Hrsg. A. Brossi), Academic Press, New York **1984**, 157–226; b) M. A. Jalil Miah, T. Hudlicky, J. W. Reed in *The Alkaloids*, Vol. 51 (Hrsg. A. Brossi), Academic Press, New York, **1998**, 199–269.
- <sup>53</sup> (a) M. E. Wall, C. R. Eddy, J. J. Willaman, D. S. Correll, B. G. Schubert, H. S. Gentry, *J. Am. Pharm. Assoc.* **1954**, *43*, 503; (b) W. W. Paudler, G. I. Kerley, J. McKay, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2194–2197.
- <sup>54</sup> D. J. Abraham, R. D. Rosenstein, E. L. McGandy, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 4085–4086.
- <sup>55</sup> S. K. Arora, R. B. Bates, R. A. Grady, R. G. Powell, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1269–1271.
- <sup>56</sup> S. K. Arora, R. B. Bates, R. A. Grady, G. Germain, J. P. Declercq, R. G. Powell, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 551–554.
- <sup>57</sup> (a) R. G. Powell, D. Weisleder, C. R. Smith Jr., I. A. Wolff, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 4081–4084; (b) R. G. Powell, D. Weisleder, C. R. Smith Jr., W. K. Rohwedder,

*Tetrahedron Lett.* **1970**, 815–818; (c) T. Ipaktchi, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 3895–3898.

<sup>58</sup> S. Takeda, N. Yajima, K. Kitazato, N. Unemi, *J. Pharmacobio.* **1982**, *5*, 841–849.

<sup>59</sup> Zur biologischen Wirkung siehe die Zusammenfassungen in (a) L. Huang, Z. Xue in *The Alkaloids*, Vol. 23 (Hrsg. A. Brossi), *Academic Press*, New York 1984, S. 157–226; (b) M. A. Jalil Miah, T. Hudlicky, J. W. Reed in *The Alkaloids*, Vol. 51 (Hrsg. A. Brossi), *Academic Press*, New York **1998**, S. 199–269.

Neuere Untersuchungen: (c) Y.-Y. Wang, H.-T. Liu, *Acta Pharmacologica Sinica* **1998**, *19*, 265–268; (d) P. Z. Benderra, H. Morjani, A. Trussardi, M. Manfait, *Leukemia* **1998**, *12*, 1539–1544; (e) S. Sacchi, H. M. Kantarjian, S. O'Brien, J. Cortes, M. B. Rios, F. J. Giles, M. Beran, C. A. Koller, M. J. Keating, M. Talpaz, *Cancer* **1999**, *86*, 2632–2641; (f) V. I. Shifrin, P. Anderson, *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 13985–13992.

<sup>60</sup> (a) M. Fresno, A. Jimenez, D. Vazquez, *Eur. J. Biochem.* **1977**, *72*, 323–328; (b) A. Maier, C. Maul, M. Zerlin, S. Grabley, R. Thiericke, *J. Antibiot.* **1999**, *52*, 952–959.

<sup>61</sup> (a) I. Takano, I. Yasuda, M. Nishijima, Y. Hitotsuyanagi, K. Takeya, H. Itokawa, *Phytochemistry* **1996**, *43*, 299–303; (b) I. Takano, I. Yasuda, M. Nishijima, Y. Hitotsuyanagi, K. Takeya, H. Itokawa, *Bioorg. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1689–1690; (c) I. Takano, I. Yasuda, M. Nishijima, Y. Hitotsuyanagi, K. Takeya, H. Itokawa, *Phytochemistry* **1997**, *44*, 735–738; (d) H. Morita, M. Arisaka, N. Yoshida, J. Kobayashi, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2929–2934.

<sup>62</sup> D. Z. Wang, G.E. Ma, R. S. Xu, *Acta Pharm. Sinica* **1992**, *27*, 178.

<sup>63</sup> (a) J. Auerbach, S. M. Weinreb, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7172–7173; (b) S. M. Weinreb, J. Auerbach, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2503–2506.

<sup>64</sup> s. Lit. 45 b, Ref. 19.

<sup>65</sup> M. E. Kuehne, W. G. Bornmann, W. H. Parsons, T. D. Spitzer, J. F. Blount, J. Zubieta, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3499–3450.

<sup>66</sup> N. Isono, M. Mori, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 115–119.

<sup>67</sup> M. Ikeda, S. A. A. El Bialy, K. Hirose, M. Kotake, T. Sato, S. M. M. Bayomi, I. A. Shehata, A. M. Abdelal, L. M. Gad, T. Yakura, *Chem. Pharm Bull.* **1999**, *47*, 983–987.

- <sup>68</sup> (a) L. F. Tietze, H. Schirok, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1159–1160; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1124–1125; (b) L. F. Tietze, H. Schirok, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10264–10269; (c) L. F. Tietze, H. Schirok, M. Wöhrmann, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 510–518; (d) L. F. Tietze, H. Schirok, M. Wöhrmann, K. Schrader, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2433–2444.
- <sup>69</sup> (a) W. A. Herrmann, C. Broßmer, K. Öfele, C.-P. Reisinger, T. Priermeier, M. Beller, H. Fischer, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1989–1992; (b) M. Beller, H. Fischer, W. A. Herrmann, K. Öfele, C. Brossmer, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1992–1993; (c) W. A. Herrmann, C. Brossmer, C.-P. Reisinger, T. H. Riermeier, K. Öfele, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1357–1364; (d) M. Beller, T. H. Riermeier, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 29–36; (e) W. A. Herrmann, V. P. W. Böhm, C.-P. Reisinger, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 23–41.
- <sup>70</sup> L. F. Tietze, P. L. Steck, M. Wöhrmann, *Abstr. Pap, Am. Chem. Soc.* **2001**, *221*: 380, Orgn, Part 2.
- <sup>71</sup> L. F. Tietze, P. L. Steck, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *22*, 4353–4356.
- <sup>72</sup> H. Braun, *Dissertation*, Göttingen **2006**.
- <sup>73</sup> K. Maruka, H. Yamaoto, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 670–683.
- <sup>74</sup> (a) D. E. von Horn, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2252–2253; (b) E. Negishi, D. Y. Kondakov, D. Choueiry, K. Kasai, T. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9577–9588.
- <sup>75</sup> K. Hattory, Y. Matsumura, T. Miyazaki, K. Maruoka, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7368–7370.
- <sup>76</sup> (a) A. L. J. Beckwith, J. Zabicky (Hrsg), *The Chemistry of Amides*, Interscience, New York, **1970**; (b) L. L. Fellingner, J. f. Aubrieth, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 579–581; (c) C. F. Huebner, R. Lucas, H. B. McPhullamy, H. A. Troxell, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 469–472; (d) B. Singh, *Tetrahedron Lett.* **1971**, *4*, 321–322; (e) K. W. Yong, J. G. Cannon J. G. Rose, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *21*, 1791–1794; (f) H. L. Bassett, C. R. Thomas, *J. Chem. Soc.* **1954**, 1188–1190; (g) H. I. Openshaw, N. Whittaker, *J. Chem. Soc.* **1969**, *C*, 89.
- <sup>77</sup> A. Basha, M. Lipton, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 4171–4174.



- <sup>78</sup> J. I. Levin, E. Turos, S. M. Weinreb, *Synth. Comm.* **1988**, *29*, 739–740.
- <sup>79</sup> A. Benderly, S. Stavchansky, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 739–740.
- <sup>80</sup> A.B. Smith, III, G. K. Friestad, J. Barbosa, E. Bertounesque, J. J.-W- Duan, K. G. Hull, M. Iwashima, Y. Qiu, P. G. Spoor, B. A. Salvatore, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10478–10486.
- <sup>81</sup> S. A. A. El Bialy, *unveröffentlichte Ergebnisse*.
- <sup>82</sup> Übersichten: (a) R. F. Heck, *Palladium Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press, New York **1985**; (b) L. S. Hegeudus, *Organische Synthese mit Übergangsmetallen*, VCH, Weinheim **1995**; (c) L. S. Hegeudus in *Organometallics in Synthesis – A Manual* (Hrsg. M. Schlosser), John Wiley and Sons Ltd, **1994**, Chapter 5; (d) J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*, Wiley, New York **1995**.
- <sup>83</sup> Übersichten: (a) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009–3066; (b) M. Beller, C. Bolm (Hrsg.), *Transition Metals for Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**; (c) J.-L. Malleron, J.-C. Fiaud, J.-Y. Legros, *Handbook of Palladium-Catalyzed Organic Reactions*, Academic Press, San Diego, **1997**; (d) P. J. Stang, F. Diederich (Hrsg.) *Metal-Catalyzed Cross Coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim **1997**; (e) T. Jeffery, *Adv. Met. Org. Chem.* **1996**, *5*, 153–260; (f) E. Negishi, C. Coperet, S. Ma, S.-Y. Liou, F. Liu, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 365–393; (g) W. Cabri, I. Candiani, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 2–7; (h) J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*, Wiley, Chichester, **1995**; (i) A. de Meijere, F. E. Meyer, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2473–2506; (j) R. F. Heck, *Palladium Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press, New York, **1985**.
- <sup>84</sup> (a) L.F. Tietze, G. Brasche, C. Stadler, A. Grube, N. Böhnke, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5137–5140; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 5015–5018; (b) L.F. Tietze, F. Lotz, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4676–4684; (c) L.F. Tietze, K.F. Wilckens, S. Yilmaz, F. Stecker, J. Zinngrebe, *Heterocycles* **2006**, *70*, 309–319; (d) L.F. Tietze, J.M. Wiegand, C. Vock, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *687*, 346–352.
- <sup>85</sup> A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2076–2078.

- <sup>86</sup> K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, Hrsg., *Classics in Organic Synthesis*, VCH, Weinheim **1996**.
- <sup>87</sup> (a) R. Noyori, *Asymmetric Synthesis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**;  
(b) E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, Hrsg. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer, Berlin **1999**; (c) E. Negishi, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Wiley-VCH, **2002**; (d) L. F. Tietze, I. Hiriyakkanavar, H. P. Bell, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3453-3516.
- <sup>88</sup> (a) L. F. Tietze, F. Stecker, J. Zinngrebe, K. Sommer, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8770-8776; (b) L. F. Tietze, K.M. Sommer, J. Zinngrebe, F. Stecker E. *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 262-264; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 257-259.
- <sup>89</sup> Wichtige Übersichten zur Organokatalyse: (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) B. List, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2481; (d) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5248; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138; (e) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; (f) J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719; (g) G. Lelais, D. W. C. MacMillan, *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 79.
- <sup>90</sup> Themenhefte zur Organokatalyse: (a) *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37* (8); (b) *Adv. Synth. Cat.* **2004**, *346* (9-10).
- <sup>91</sup> G. Bredig, W. S. Fiske, *Biochem. Z.* **1912**, *7*.
- <sup>92</sup> (a) H. Pracejus, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, *634*, 9-22; (b) H. Pracejus, H. Mätje, *J. Prakt. Chem.* **1964**, *24*, 195-205.
- <sup>93</sup> (a) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 492-493; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496-497; (b) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, Patent DE 2014757, Oct 7, 1971; (c) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615-1621; (d) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, Patent DE 2102623, Jul 29, 1971.
- <sup>94</sup> (a) S. Danishefsky, P. Cain, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4975-4983; (b) N. Cohen, *Acc. Chem. Res.* **1976**, *9*, 412-417; (c) A. B. Smith III., J. Kingery-Wood, T. L. Leenay, E. G. Nolen, T. Suzanaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1438-1449; (d) T. Nagamitsu, T. Suzanaka, R. Obata, H. Tomoda, H. Tanaka, Y. Harigara, S. Omura; A.

- B. Smith III., *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8126–8127; (e) A. Pemp, K. Seifert, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2081–2084; (f) S. J. Danishefsky, J. J. Masters, W. B. Young, J. T. Link, L. B. Snyder, T. V. Magee, D. K. Jung, R. C. A. Isaacs, W. G. Bornmann, C. A. Coburn, M. J. DiGrandi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2843–2859.
- <sup>95</sup> (a) K. N. Houk, F. R. Clemente, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11294–11302; K. N. Houk, F. R. Clemente, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2–4; (c) K. N. Houk, C. Allemann, R. Gordillo, F. R. Clemente, P. H.-Y. Cheong, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 558–569.
- <sup>96</sup> (a) B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396; B. List, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573–5590.
- <sup>97</sup> (a) M. Page, A. Williams, *Organic and Bio-Organic Mechanisms*, Longman, Harlow, **1997**; (b) H. Dugas, *Biorganic Chemistry: A Chemical Approach to Enzyme Action*, 3<sup>rd</sup> edn, Springer, New York, **1991**; (c) A. J. Kirby, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 770–790; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 707–724; (d) R. Breslow, *Chem. Biol.* **1998**, *5*, R-27–R-28; (e) R. Breslow, *J. Chem. Educ.* **1998**, *75*, 705–718.
- <sup>98</sup> (a) D. W. C. MacMillan, K. A. Ahrendt, C. J. Borths, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243–4244; (b) D. W. C. MacMillan, A. B. Northrup, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, (11), 2458–2460.
- <sup>99</sup> (a) D. W. C. MacMillan, N. A. Paras, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4370 ; (b) D. W. C. MacMillan, J. F. Austin, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1172; (c), D. W. C. MacMillan, N. A. Paras, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7894.
- <sup>100</sup> D. W. C. MacMillan, S. P. Brown, N. C. Goodwin, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1192.
- <sup>101</sup> D. W. C. MacMillan, M. P. Brochu, S. P. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4108.
- <sup>102</sup> D. W. C. MacMillan, I. K. Mangion, A. B. Northrup, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 8980; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6722.
- <sup>103</sup> D. W. C. MacMillan, S. G. Ouellet, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 32.
- <sup>104</sup> (a) A. Cordova, W. Notz, C. F. Barbas III, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, (b) N. S. Chowdari, D. B. Ramachary, A. Cordova, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9591 ; (c) A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *J. Am Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6798;

(d) A. Bogewig, K. Juhl, N. Kumaragurubaran, K. A. *Chem. Commun.* **2002**, 620; (e) M. Nakadai, S. Saito; H. Yamamoto, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8167.

<sup>105</sup> (a) J. M. Betancort, K. Sakthivel, R. Thayumanavan, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4441; (b) J. M. Betancort, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3737; (c) N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7894; (d) D. Enders, A. Seki, *Synlett* **2002**, 26; (e) N. Halland, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8331; (f) B. List, C. Castello, *Synlett* **2001**, *11*, 1687; (g) N. Halland, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *Org. Chem.* **2002**, *67*, 8331.

<sup>106</sup> (a) W. Notz, K. Sakthivel, T. Bui, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 199; (b) A. Cordova, W. Notz, G. Zhong, J. M. Betancort, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1842; (c) A. Cordova, S. Watanabe, F. Tanaka, W. Notz, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 15; (d) B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336.

<sup>107</sup> Übersichtsartikel: (a) E. N. Jacobsen, M. S. Taylor, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1550–1573; (b) P. M. Pihko, *Angew. Chem.* **2004**, *43*, 2062.

<sup>108</sup> (a) T. Steiner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 49; (b) G. A. Jeffrey, Hrsg. *An Introduction to Hydrogen Bonding*, Oxford University Press, New York, **1997**.

<sup>109</sup> V. H. Rawal, Y. Huang, A. K. Unni, A. N. Thadani, *Nature* **2003**, *424*, 146.

<sup>110</sup> V. H. Rawal, A. K. Unni, N. Takenaka, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1336–1337.

<sup>111</sup> S. B. Tsogoeva, D. A. Yalalov, M. J. Hateley, C. Weckbecker, K. Hutmacher, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4995–5000.

<sup>112</sup> G. Bernardinelli, O. Andrey, A. Alexakis, A. Tomassini, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1147–1168.

<sup>113</sup> (a) E. N. Jacobsen, M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901–4902; (b) E. N. Jacobsen, M. S. Sigman, P. Vachal, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1336–1338; (c) E. N. Jacobsen, M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10012–10014.

<sup>114</sup> E. N. Jacobsen, G. D. Joly, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4012–4103.

<sup>115</sup> E. N. Jacobsen, M. S. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10558–10559.

<sup>116</sup> E. N. Jacobsen, T. P. Yoon, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 470–472; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 466–468.

- <sup>117</sup> M. Terada, K. Machioka, K. Sorimada, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2312–2315.
- <sup>118</sup> (a) D. Urugachi, K. Sorimachi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9360–9361; (b) T. Akiyama, H. Morita, J. Itoh, K. Fuchibe, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2583–2585.
- <sup>119</sup> K. A. Jørgensen, N. Halland, T. Hansen, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5105–5107.
- <sup>120</sup> (a) R. A. O'Reilly, *N. Engl. J. Med.* **1976**, *295*, 354; (b) L. B. Wingard, R. A. O'Reilly, G. Levy, *Clin. Pharmacol. Ther.* **1978**, *23*, 212; (c) H. P. Rang, M. M. Dale, J. M. Ritter, P. Gardner, *Pharmacology*, 4th ed., Churchill Livingstone, Philadelphia, **2001**.
- <sup>121</sup> Übersichtsartikel: D. Enders, C. Grondal, M. R. M. Hüttl, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2–4.
- <sup>122</sup> C. F. Barbas III, D. B. Ramachary, N. S. Chowdari, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4233–4237.
- <sup>123</sup> (a) D. B. Ramachary, N. S. Chowdari, C. F. Barbas III, *Synlett* **2003**, *12*, 1910–1914; (b) W. Notz, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 580–591.
- <sup>124</sup> (a) K. A. Jørgensen, P. S. Aburel, N. Halland, *Angew. Chem.* **2003**, *42*, 661; (b) K. A. Jørgensen, N. Halland, T. Hansen, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4955; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 661; (c) K. A. Jørgensen, N. Halland, R. G. Hazell, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8331.
- <sup>125</sup> K. A. Jørgensen, A. Carlone, S. Cabrera, M. Marigo, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1–5.
- <sup>126</sup> (a) D. W. C. MacMillan, Y. Huang, A. M. Walji, C. H. Larsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15051–15053; (b) D. Enders, M. R. M. Hüttl, J. Runsink, G. Raabe, B. Wendt, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 471–473.
- <sup>127</sup> N. Tölle, *Diplomarbeit*, Göttingen **2006**.
- <sup>128</sup> (a) S. V. Ley, A. J. Cobb, D. M. Shaw, *Synlett* **2004**, *3*, 558–560; (b) A. Berkessel, B. Koch, J. Lax, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1146–1146.
- <sup>129</sup> a) N. Rackelmann, *Dissertation*, Göttingen **2004**, b) L. F. Tietze, N. Rackelmann, I. Müller, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2722.
- <sup>130</sup> D. B. Ramachary, N. S. Chowdari, C. F. Barbas III, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4233–4237.
- <sup>131</sup> S. Bruns, *Dissertation*, Göttingen 1986.

- <sup>132</sup> L. F. Tietze, T. Eicher, U. Diederichsen, A. Speicher, *Synthesis and Reactions in the Organic Chemistry Laboratory*, Wiley-VCH, Weinheim **2007**.
- <sup>133</sup> N. Halland, P. S. Aburel, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1272-1277.
- <sup>134</sup> M. R. Palco, M. I. Calaza, F. J. Sandina, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6820-6869.
- <sup>135</sup> A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *J. Am Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6798, supporting informations.
- <sup>136</sup> Holger Braun, *mündliche Kommunikation*.
- <sup>137</sup> (a) L. F. Tietze, M. Ruther, *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 1387; (b) L. F. Tietze, J. R. Wünsch, *Synthesis* **1990**, 985, 1204.
- <sup>138</sup> L. F. Tietze, U. Beifuss, M. Ruther, A. Rühlmann, J. Antel, G. M. Sheldrick, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, (9), 1186-1187.
- <sup>139</sup> S. Kim, P. Ho Lee, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5413-5416.
- <sup>140</sup> S. V. Ley *et al.*, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 84-96.
- <sup>141</sup> Peter Steck, *Dissertation*, Göttingen **2001**.
- <sup>142</sup> Holger Braun, *Dissertation*, Göttingen **2006**.
- <sup>143</sup> K. T. Sprott, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2003**, *5* (14), 2465-2467.
- <sup>144</sup> Marcel A. Düfert, *Diplomarbeit*, Göttingen **2007**.
- <sup>145</sup> G. Helmchen, A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 336-345.
- <sup>146</sup> (a) J. J. P. Stewart, *J. Comp. Chem.* **1989**, *10*, 209-20; (b) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652; (c) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785-789; (d) Gaussian 03, Revision B.03, Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, **2003**.

## V. Danksagung

Schließlich und endlich ist es Zeit, mich bei all denen zu bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Da wären zuerst die Mitarbeiter der analytischen Abteilungen des Instituts für Organische und Biomolekulare Chemie zu nennen: Für die schnelle und zuverlässige Aufnahme der NMR-Spektren bedanke ich mich bei Herrn U. Leonhardt, Frau C. Siebert, Herrn M. Weitemeyer, Frau C. Zolke und Herrn R. Machinek. Frau G. Udvarnowski und Herrn H. Frauendorf danke ich die gewissenhafte Anfertigung der zugehörigen Massenspektren. Bei Frau Evelyn Pfeil möchte ich mich ganz herzlich für die Aufnahme von Drehwerten sowie von IR- und UV-Spektren bedanken, die sie stets schnell und immer freundlich erledigt hat.

Darüber hinaus möchte ich mich bei den Mitarbeitern der Chemikalienausgabe Herrn H. Tucholla und Herrn R. Schrommek, den Mitarbeitern der Werkstätten sowie den Hausmeistern Herrn W. Matthies und Herrn F. Peters für den Top-Service der gesamten Zeit bedanken.

Ein großes Dankeschön geht auch an Frau Sabine Schacht für den ordnenden Überblick und die stets freundliche Hilfe auch bei den die Regel darstellenden Spezialaufgaben.

Vielen Dank auch an die Materialwarte der Abteilung. Bei Sören Hölsken, Holger Braun und Niels Böhnke wurden meine Anfragen immer mit zuvorkommender Behandlung aus gut gefüllten Schränken beantwortet.

Ganz herzlich möchte ich auch unserem phantastischen Team „Computer und EDV“ Dank sagen. Sören Hölsken, Sascha Hellkamp, Tom Kinzel und vor allem Martina Pretor haben nicht nur eine hervorragende Ausstattung zusammengestellt und am Laufen gehalten, sondern fielen auch durch äußerste Hilfsbereitschaft und Kompetenz bei Fragen und auftretenden Problemchen mit der lieben Soft- und Hardware auf.

Sehr geholfen haben mir auch Julia Zinngrebe, Oliver Elsner und Jan Marian von Hof im Umgang mit der HPLC. Vielen Dank dafür!

Am Ende einer langen Arbeit ist es von Vorteil, noch ein paar Asse im Ärmel zu haben: Vielen Dank an meine schnellen und gründlichen Korrekturleser Alexander Grube, Heiko Schuster, Jan Marian von Hof und Niels Böhnke.

Bei der gesamten Abteilung Tietze möchte ich mich für das gute und überaus muntere Betriebsklima, die gute Zusammenarbeit und die Hilfsbereit gegenüber meiner Person als „Hannoveraner Import“ auch über die Zeit im Labor hinaus bedanken. Zuviel, um sie alle einzeln aufzuzählen, aber an dieser Stelle seien einfach nur das „Team Laborschwatz“, das „Team Kaffeerrunde“, das „Team Kino“, das „Team Villa Cuba/Irish Pub/Spades/ZAK“, das „Team Party“ und das „Team Whisky“ genannt.

Vielen Dank für all den Spaß und dafür, dass sie meine Monologe mit einem Lächeln hingenommen haben.

Unvergessen bleibt natürlich auch das rauschende „Kurz vor alt“-Fest mit Christian Stadler und Sascha Hellkamp in der OC-Cafete.

Vielen Dank an dieser Stelle an Ilga „Ich mach noch eben mal ein Photo“ Krimmelbein, die mich trotz meines anfänglichen Sträubens nach Szeged in Ungarn verschleppte. Ohne sie hätte ich nie wertvolle Erfahrungen in touristischer Chemie gemacht, nie leckere Fischsuppe gegessen oder gar den Plattensee gesehen. Schade nur, dass Szeged keinen Strand hatte!

Danke auch an meinen „partner in crime“ Dirk Spiegl für die gute Zusammenarbeit in unserer Zeit des Pharma-Kurses.

Für das prachtvolle und unkomplizierte Klima in Labor 434 danke ich meinen Mitinsassen Sören Hölsken (geb. Hölsken), Julia Zinngrebe (schicke Pin-ups, `tschuldigung nochmal für die laute Musik), Sascha Hellkamp (McGyver und D. Düsentrieb, Top-Berater in Computerfragen und allen Belangen der digitalen Fotografie), Jan Marian von Hof (Saschas Nachfolger in Computerfragen und ohne jeden Zweifel Träger der coolsten Hosen des Institutes) und Niels Böhnke (mit dem ich nicht nur das Wohnzimmer der Borgs auf einer gewissen nordafrikanischen Mittelmeerinsel teilte, sondern auch einen argen Musikgeschmack, einen noch ärgeren Humor sowie die Vorliebe für hochwertige schottische Destillierprodukte).

Ein großer Dank geht auch an die alte Hannoveraner (bzw. Altwarmbüchener und Isernhägener) Garde in Gestalt von Bastian Ebbecke, Christian Lenz, Dirk Dehnert und Martin Oesterle für geschätzte 60 Jahre Freundschaft.

Mein größter Dank gilt jedoch meiner Familie, die mir das Studium ermöglicht und mich stets vorbehaltlos in dieser Zeit in jeglicher Hinsicht unterstützt hat.

Meine akademischen Lehrer waren u.a. die folgenden Professoren und DozentInnen:

P. Behrens, U. Binnewies, J. Becker, H. Butenschön, M. Feldmann, J. Heidberg, P. Heitjans, D. Hesse, K. Hirsch-Ernst, B. Hitzmann, H. M. R. Hoffmann, S. V. Ley, T. Scheper, B. Schmidt, L. F. Tietze, U. Vetterlein, H. Willner, E. Winterfeldt, G. Wünsch.



## VI. Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Stephan Hettstedt  
Geburtsdatum: 11.05.1976  
Geburtsort: Neustadt a. Rbge.  
Eltern: Heinz-Dieter Hettstedt u. Sigrid Hettstedt geb. Geile  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Familienstand: ledig

### Schulbildung und Wehrdienst

1982 – 1986 Volksschule in Oberelchingen und Grundschule in Bad Salzdetfurth  
1986 – 1988 Orientierungsstufen in Bad Salzdetfurth und Altwarmbüchen  
1988 – 1995 Gymnasium Isernhagen  
16.05.1995 Allgemeine Hochschulreife  
01.07.1995 – 31.08.1996 Wehrdienst; 2./PzBtl. 33 in Luttmersen

### Hochschulausbildung

10/1996 – 07/2003 Diplomstudiengang Chemie an der Universität Hannover  
17.09.1999 Diplomvorprüfung im Studiengang Chemie  
10/2000 – 03/2001 ERASMUS/SOKRATES-Aufenthalt an der University of Cambridge (UK) im Rahmen des Schwerpunktpraktikums für Organische Chemie unter der Leitung von Prof. S. V. Ley über das Thema „*Towards the Total Synthesis of Didemniserinolipid B*“

- 11/2002 – 07/2003      Diplomarbeit am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover unter der Leitung von Prof. H. M. R. Hoffmann über das Thema „*Syntheseroute zu einem C-Ring-Mimetikum von Bryostatin 3*“
- 14.07.2003                Diplomprüfung im Studiengang Chemie
- 08/2004                 Einmonatiger Forschungsaufenthalt am Institut für Organische Chemie der Josef-Attila-Universität zu Szeged/Ungarn im Arbeitskreis von Prof. Dr. G. Schneider über das Thema „*Synthese von exo-heterocyclischen Steroiden*“
- 02/2004 – 03/2007      Dissertation am Institut für Organische und Biomolekulare Chemie der Georg-August-Universität zu Göttingen unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. h.c. L. F. Tietze über das Thema „*Studien zu enantioselektiven organokatalysierten Domino-Reaktionen*“
- 02.05.2007                Rigorosum





