

**Die Auxiliar-vermittelte Michael-Reaktion:
Festphasensynthese und Stereokontrolle**

Von der Fakultät Chemie der Universität Stuttgart
zur Erlangung der Würde eines
Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)
genehmigte Abhandlung

vorgelegt von
Burkard Benedikt Kreidler
aus Esslingen

Vorsitzender: Prof. Dr. Gerd Becker
Hauptberichter: Prof. Dr. Jens Christoffers
Mitberichter: Prof. Dr. A. Stephen K. Hashmi

Tag der mündlichen Prüfung:
22.12.2004

Universität Stuttgart
Institut für Organische Chemie
2004

meinen Eltern

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von November 2001 bis Oktober 2004 am Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart unter Anleitung von Professor Dr. Jens Christoffers angefertigt. Ihm möchte ich ganz herzlich für die interessante Themenstellung, für die zahlreichen fruchtbaren Diskussionen und Anregungen sowie für die hervorragende Betreuung danken.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Professor Dr. A. Stephen K. Hashmi für die Anfertigung des Korreferats, Herrn Professor Dr. Gerd Becker für die Übernahme des Prüfungsvorsitzes sowie Herrn Professor Dr. Dr. h.c. Franz Effenberger für seine stete Unterstützung auch nach meinem Verlassen seiner Arbeitsgruppe.

Mein herzlicher Dank gebührt allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern in den Serviceabteilungen des Instituts, ganz besonders Herrn Dr. Wolfgang Frey für die unbürokratische Anfertigung zahlreicher Kristallstrukturanalysen.

Allen Mitgliedern der Arbeitskreise Christoffers und Effenberger möchte ich ganz herzlich für das hervorragende Arbeitsklima danken. Frau Dr. Angelika Baro danke ich für die sorgfältige Korrektur dieser Arbeit.

Dank gilt auch meinen finanziellen Förderern, dem Fonds der Chemischen Industrie für ein Stipendium während der Zeit meiner Examensarbeit sowie der Landesgraduiertenförderung Baden-Württemberg für ein Promotionsstipendium.

Ganz besonders aber möchte ich meinen Eltern für die immerwährende Unterstützung, die sie mir während des Studiums und der Promotion zukommen ließen, danken. Ihnen sei diese Arbeit gewidmet.

Schließlich danke ich Birthe für all die Liebe, die ich erfahren durfte.

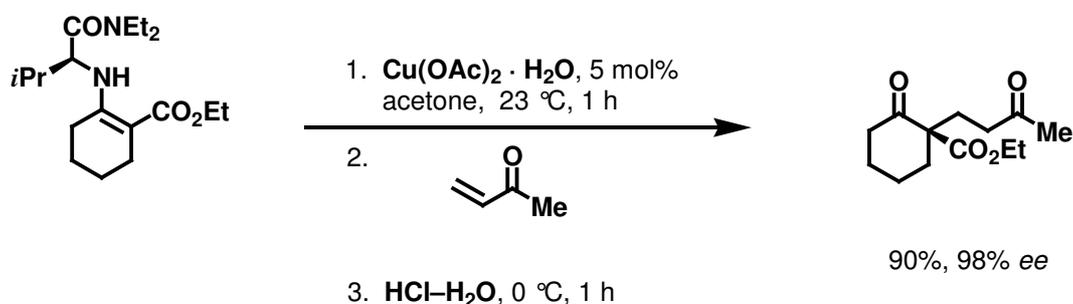
I	English Summary	1
II	Einleitung und Grundlagen	7
1	Einleitung	7
2	Die <i>Michael</i>-Reaktion	8
2.1	Die basenkatalysierte <i>Michael</i> -Reaktion	9
2.2	Die metallkatalysierte <i>Michael</i> -Reaktion	10
2.3	Die asymmetrische <i>Michael</i> -Reaktion.....	13
2.4	Asymmetrische, metallkatalysierte <i>Michael</i> -Reaktionen	13
2.5	<i>Michael</i> -Reaktionen mit chiralen Auxiliaren	18
2.6	Nickelkatalysierte <i>Michael</i> -Reaktion nach Christoffers.....	21
2.7	Die Auxiliar-vermittelte, kupferkatalysierte <i>Michael</i> -Reaktion.....	23
2.8	Mechanistisches Modell der kupferkatalysierten <i>Michael</i> -Reaktion	24
3	Festphasensynthese.....	26
3.1	Festphasen-Peptidsynthese	28
3.2	Kombinatorische Festphasensynthese	29
3.3	Trägermaterialien.....	30
3.4	Festphasen-gebundene Reagenzien, Katalysatoren und Abfangreagenzien.....	31
3.5	Immobilisierte chirale Auxiliare.....	31
3.6	Festphasen-Synthese auf Basis löslicher Polymere.....	34
3.7	Analytik Festphasen-gebundener Reagenzien.....	35
III	Durchführung und Diskussion	37
4	Aufgabenstellung und Zielsetzung	37
4.1	Aufbau eines Festphasen-gebundenen chiralen Auxiliars.....	37
4.2	Aufbau quartärer Stereozentren durch <i>Michael</i> -Reaktionen an fester Phase	37
4.3	Regioselektive Darstellung von Enaminen aus cyclischen β -Diketonen	38
4.4	Enantioselektive <i>Michael</i> -Reaktionen regioisomerer Enamine	39

5	Aufbau eines Festphasen-gebundenen Valinamid-Auxiliars.....	40
5.1	Synthesekonzept	40
5.2	Aufbau eines Modellauxiliars und asymmetrische <i>Michael</i> -Reaktion.....	40
5.3	Aufbau des Auxiliars an chlormethyliertem Polystyrol	42
5.4	Versuche zur Darstellung eines Enaminoesters an chlormethyliertem Polystyrol...	46
5.5	Versuche zur Enaminbildung mit einem schwefelfunktionalisierten Donor.....	47
5.6	Diskussion	49
6	Aufbau quartärer Stereozentren durch <i>Michael</i>-Reaktion an fester Phase	50
6.1	Aufbau des Auxiliars an Polyethylenglykol.....	50
6.2	Anbringen des Festphasen-gebundenen Auxiliars an <i>Michael</i> -Donoren	51
6.3	Auxiliar-vermittelte, kupferkatalysierte <i>Michael</i> -Reaktionen an fester Phase.....	52
6.4	Recyclisierung des Festphasen-gebundenen Auxiliars.....	53
6.5	Diskussion	54
7	Regioselektive Darstellung von Enaminen aus cyclischen β-Diketonen.....	55
7.1	Darstellung von Oxonia-Boranuida-Betainen ausgehend von β -Diketonen	56
7.2	Darstellung des Auxiliars	57
7.3	Bildung exocyclischer Enamine aus Oxonia-Boranuida-Betainen	58
7.4	Bildung endocyclischer Enamine durch säurekatalysierte Kondensation.....	59
8	Enantioselektive <i>Michael</i>-Reaktionen regioisomerer Enamine	61
8.1	Darstellung der Racemate.....	61
8.2	Asymmetrische, kupferkatalysierte <i>Michael</i> -Reaktion regioisomerer Enamine	62
8.3	Diskussion	66
9	Aminolyse von β-Ketoestern.....	68
9.1	Oxonia-Boranuida-Betaine von β -Ketoestern	68
9.2	Aminolyse der aktivierten β -Ketoester.....	69
9.3	Hydrolyse der Betaine	72
9.4	Diskussion	72
10	Zusammenfassung und Ausblick	76

IV	Experimenteller Teil.....	82
11	Allgemeines.....	82
11.1	Analytik	82
11.2	Berechnung von Polymerbeladungen	83
11.3	Chromatographische Methoden.....	84
12	Lösungsmittel und Chemikalien.....	85
13	Versuchsvorschriften und analytische Daten.....	86
13.1	Vorschriften zu Kapitel 5	86
	AAV 1 zur asymmetrischen Synthese der <i>Michael</i> -Produkte 3 und 105	93
	AAV 2 zur Reinigung von Polystyrolharzen.....	102
	AAV 3 zur Anknüpfung von Alkoholaten an chlormethylierte Polystyrolharze ...	103
13.2	Vorschriften zu Kapitel 6	111
	AAV 4 zur Reinigung funktionalisierter Polyethylenglykol-Harze	111
13.3	Vorschriften zu Kapitel 7	120
	AAV 5 zur Darstellung der Oxonia-Boranuida-Betaine (87).....	122
	AAV 6 zur Synthese exocyclischer Enamine.....	130
	AAV 7 zur Darstellung der endocyclischen Enamine.....	139
13.4	Vorschriften zu Kapitel 8	147
	AAV 8 zur racemischen Synthese der Michaelprodukte.....	147
13.5	Vorschriften zu Kapitel 9	163
V	Anhang.....	174
14	Daten zu den Kristallstrukturanalysen	174
15	Abkürzungsverzeichnis.....	197
16	Literaturverzeichnis	199
17	Liste der dargestellten Verbindungen	209

I. English Summary

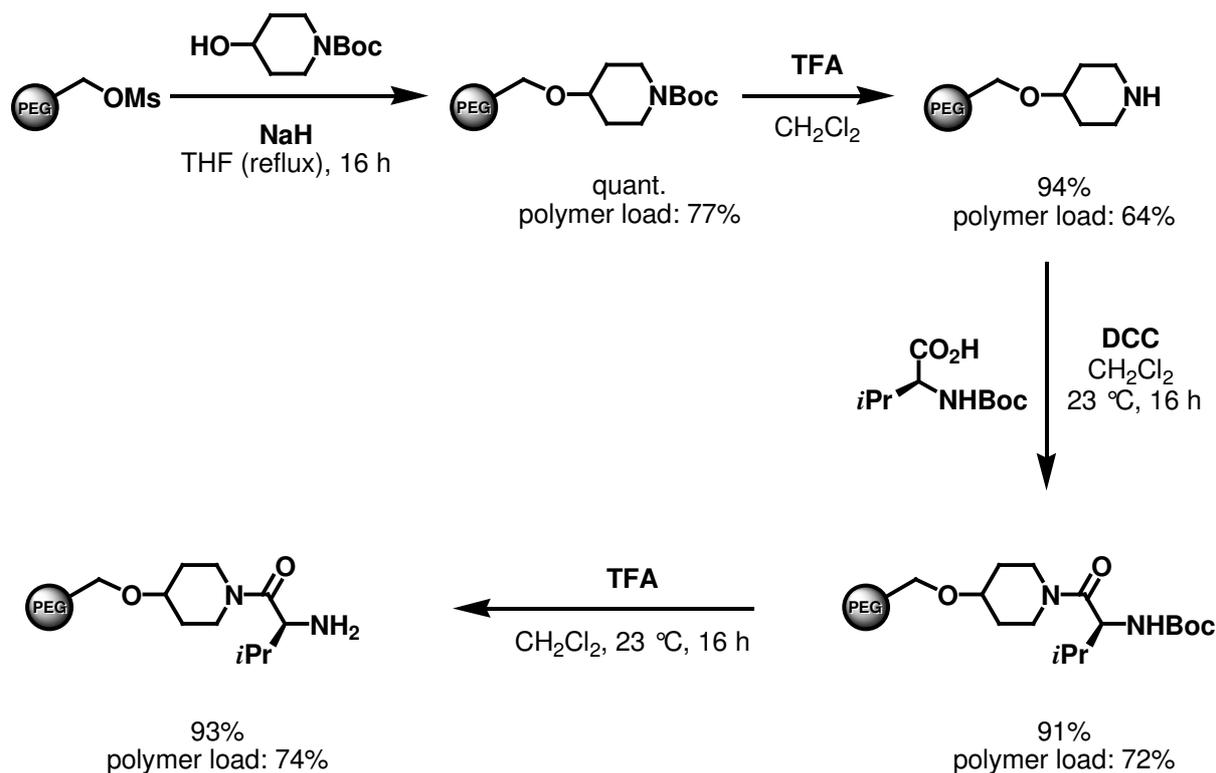
Among all known C-C bond forming reactions, one of the most important is the *Michael* reaction. It is the conversion of a C-H acidic species with an acceptor-substituted olefin and usually catalyzed by bases. However, basic conditions often reduce chemoselectivity because of undesired side or subsequent reactions such as aldol or retro *Claisen* reactions. In order to minimize these drawbacks, several transition metal catalyzed *Michael* reactions have been established in the past decades. Additionally, if a suitable chiral ligand or auxiliary is applied, these reactions may be performed enantioselectively. One of the most promising procedures to construct quaternary stereocenters at room temperature and without exclusion of air or moisture is a protocol established very recently by *Christoffers et al*^[64b] (Scheme I.1).



Scheme I.1: Auxiliary-mediated, transition metal catalyzed *Michael* reaction

An enamine formed from a β -keto ester and L-valine diethylamide reacts with methyl vinyl ketone under copper(II) catalysis to form an almost enantiomerically pure *Michael* product. The auxiliary may be reisolated from the reaction mixture. In this work, a solid phase approach to these *Michael* reactions with an immobilized chiral auxiliary supported on solid phase was strived for. Additionally, a new method for the regioselective construction of enamines and their application in asymmetric *Michael* reactions has been examined.

After some drawbacks in synthesizing a polystyrene-bound chiral linker, an L-valine dialkylamide auxiliary was successfully attached to poly(ethylene glycol) via standard functional group interconversions (Scheme I.2).

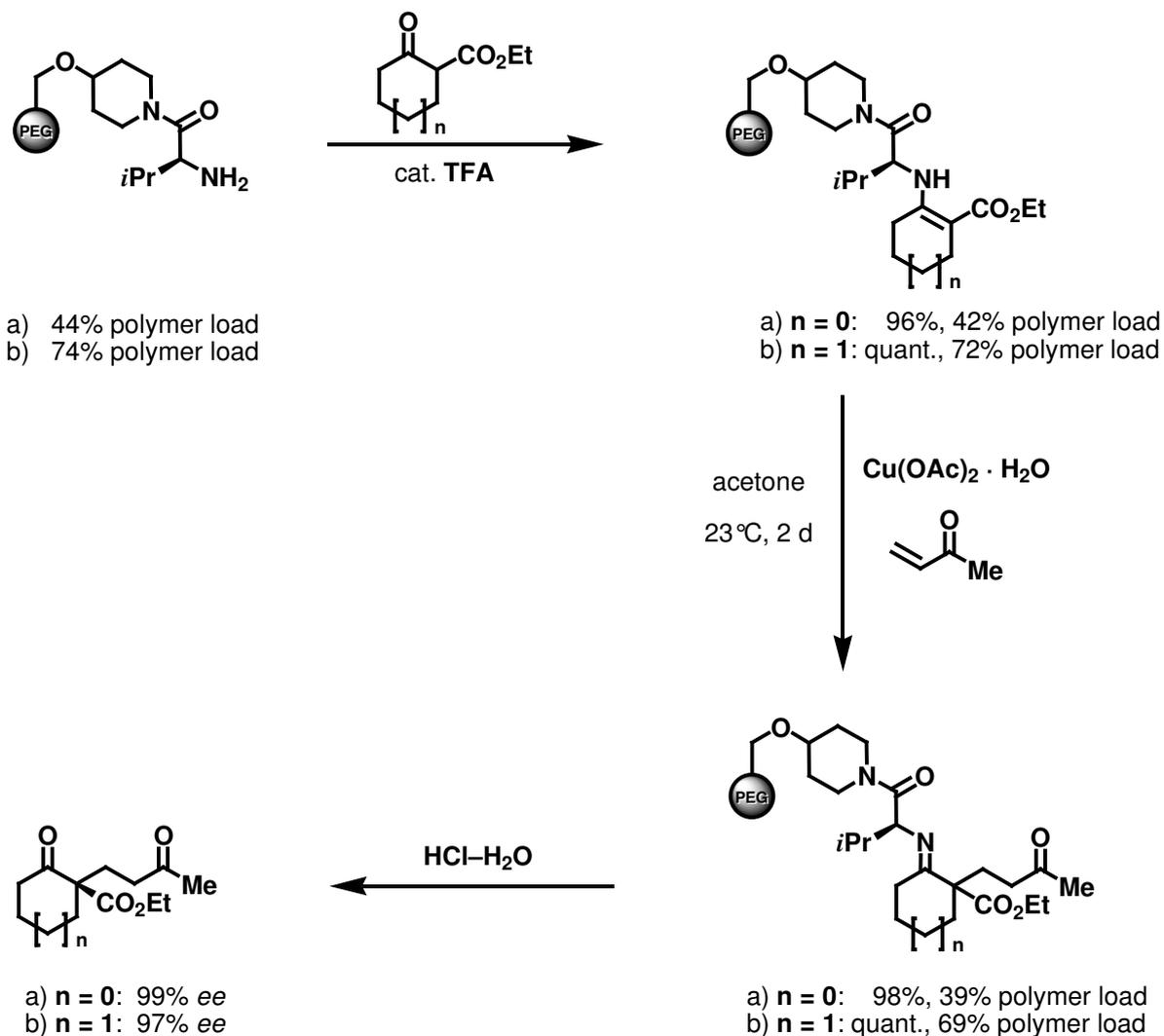


Scheme I.2: Development of an immobilized chiral auxiliary

With this immobilized auxiliary in hands, enamines derived from ethyl cyclopentanone-2-carboxylate and ethyl cyclohexanone-2-carboxylate have been formed and applied in asymmetric, copper(II)-catalyzed *Michael* reactions. Subsequent hydrolysis yielded the corresponding *Michael* products in excellent enantiomeric excesses and yields (Scheme I.3). However, the polymer backbone degenerates under the reaction conditions, so a second cycle only gave 90% *ee*.

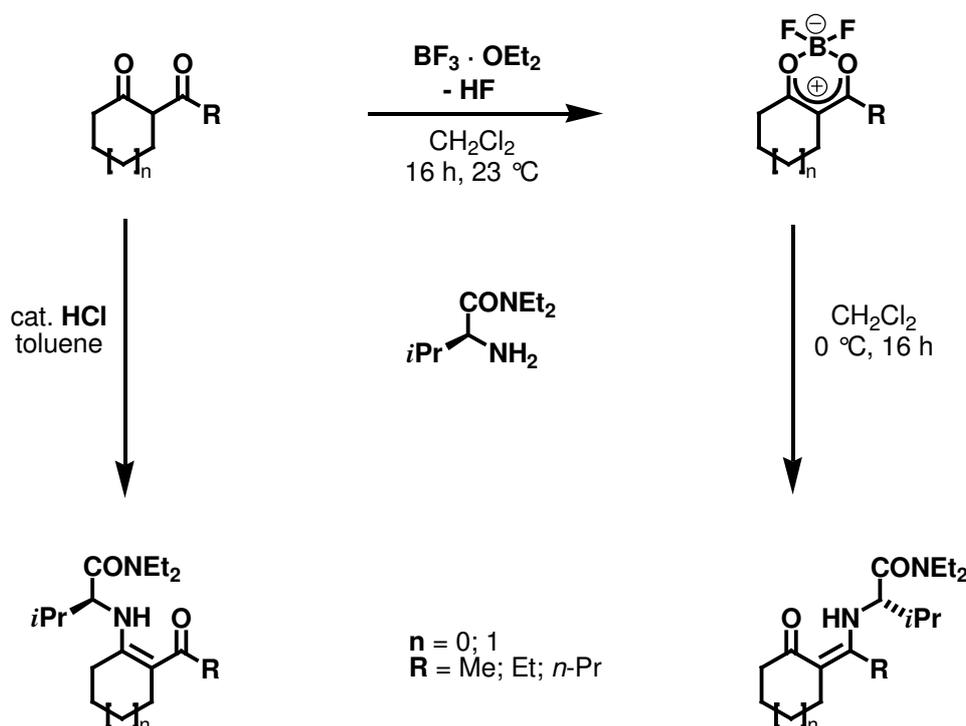
In the second part of this work, stereo control of asymmetric *Michael* reactions by means of regioselective enamine formation was examined. Cyclic β -diketones offer two possibilities where to attach an enamine, and usually a mixture of both of them is observed. In order to construct exo-cyclic enamines, a new approach established by Štefane *et al.*^[120] for five-membered rings using boron trifluoride etherate as a *Lewis* acid has been applied for five-, six- and seven-membered cyclic β -diketones. A number of these has been transformed with $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ to give the corresponding oxonia-boranuida betaines, mostly in excellent yields. Exo-cyclic enamines have been obtained by reaction of these betaines with L-valine diethylamide with five-membered rings in good yields, whereas transformation of six-membered ring betaines gave a small amount of the thermodynamically favoured endo-cyclic

enamine as well. These regioisomeric enamines could usually be separated by chromatography on Al_2O_3 . Last but not least, the seven-membered ring also gave both enamines which could not be separated by column chromatography.



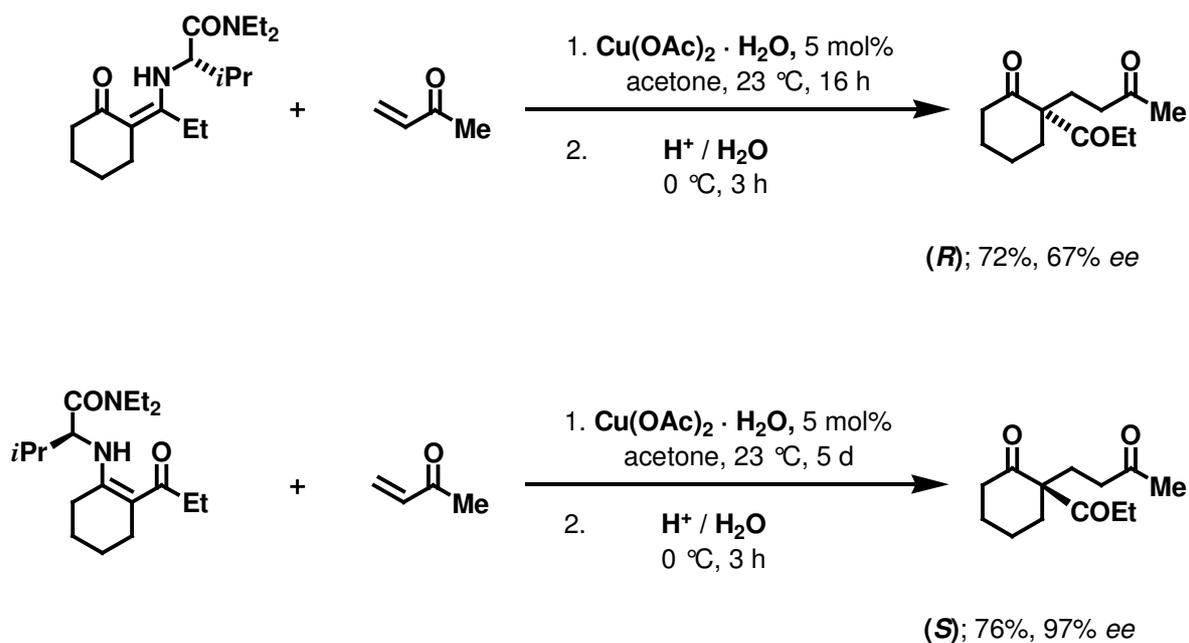
Scheme I.3: Asymmetric *Michael* reactions applying an immobilized chiral auxiliary

The corresponding endo-cyclic enamines were prepared using standard *Brønsted* acidic condensation of the respective β -diketone with L-valine diethylamide (Scheme I.4). In this case, all six-membered β -diketones applied smoothly reacted to the corresponding endo-cyclic enamines, whereas transformation of the five-membered rings gave mixtures with the exo-cyclic enamines as major isomers. However, prolonged heating of the reaction mixture resulted in isomerization of these enamines resulting in the thermodynamically more stable, endo-cyclic enamines.

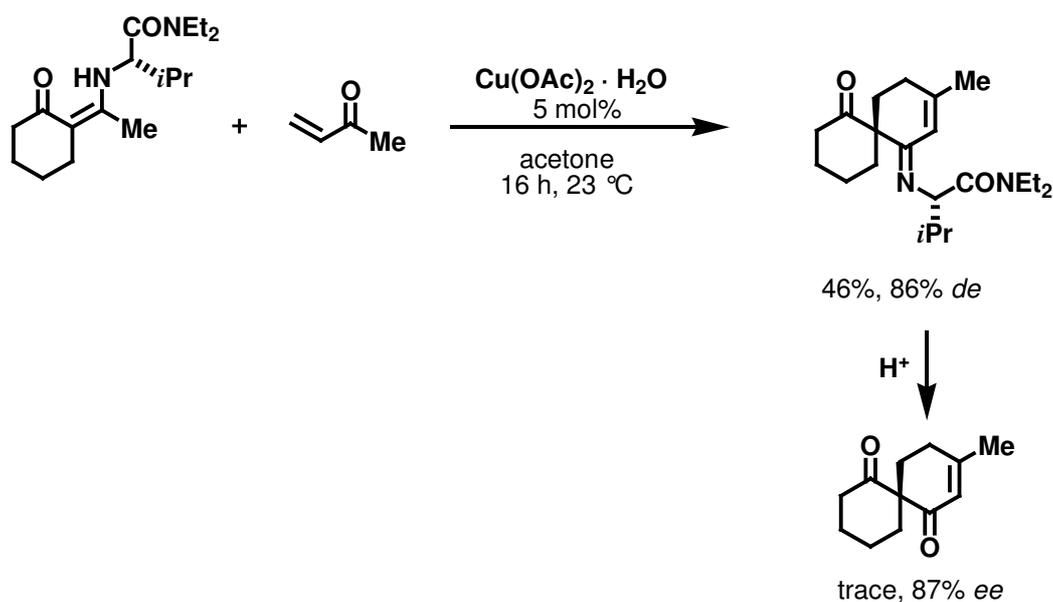


Scheme I.4: Preparation of endo- and exo-cyclic enamines

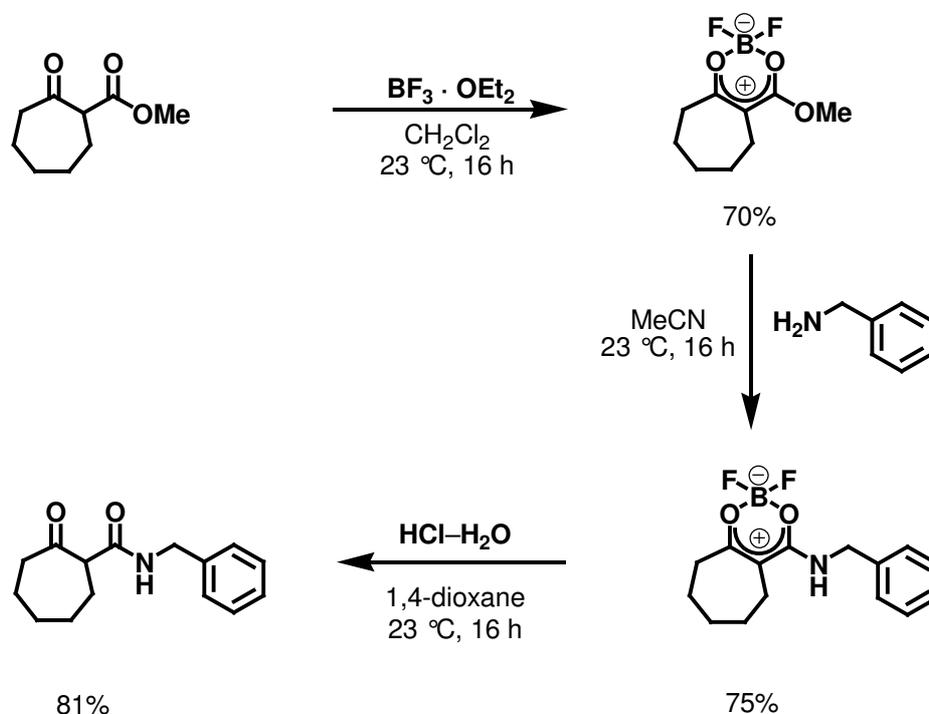
Both endo- and exo-cyclic enamines were subjected to asymmetric, copper(II)-catalyzed *Michael* reactions with methyl vinyl ketone. Comparison of gas chromatograms on chiral phase and optical rotation of the products after hydrolysis showed that the same products had been obtained, bearing opposite configuration. Application of the exo-cyclic enamines lead to the (*R*)-configured (–)-products, whereas transformation of endo-cyclic enamines yielded the same products with (*S*)-configuration showing positive optical rotation. In several cases both enantiomeric products were synthesized in acceptable yields and fair enantioselectivities, e.g. (*S*)-**105e** was obtained in 76% yield and 97% *ee* as well as (*R*)-**105e** in 72% yield and 67% *ee* (Scheme I.5). Hence, both enantiomers of the same product can be obtained from a cyclic β -diketone applying the naturally available enantiomer of L-valine. Application of the non-natural and much more expensive D-valine is not necessary.

Scheme I.5: Asymmetric *Michael* reactions with isomeric enamines

For 2-acetyl enamines, a *Robinson*-type spiroannulation occurred under the reaction conditions yielding spirocyclic imines. The auxiliary is retained in the product since an imine in a neopentyl environment exhibits reasonable hydrolytic stability and hence survives the workup procedure. Therefore, only traces of the corresponding enone have been obtained, however, in good *ee* (Scheme I.6). This cyclisation only takes place in case of a methyl group in α -position to the imine. An additional +I-effect from larger substituents than methyl prevents from deprotonation to the respective aza enolate.

Scheme I.6: *Robinson*-type spiroannulation

During the process of this work a novel approach towards β -keto amides was established. Since β -keto amides are not accessible from the corresponding unstable acids, they are usually obtained from prolonged heating of a β -keto ester in presence of a large excess of the amine. Applying the newly discovered approach, oxonia-boranuida betaines derived from β -keto esters are transformed with a primary or secondary amine at room temperature to result in a nucleophilic substitution of the ester alcohol yielding the β -keto amide betaine. Hydrolysis of such a betaine with diluted hydrochloric acid results in the non-activated β -keto amide (Scheme I.7).



Scheme I.7: Aminolysis of β -keto esters

II Einleitung und Grundlagen

1 Einleitung

Die Anforderungen, die wir zu Beginn des einundzwanzigsten Jahrhunderts an organisch-chemische Syntheseverfahren stellen, füllen mittlerweile einen ganzen Katalog: *Selektivität* ist eines der magischen Worte, die eine Reaktion für den Chemiker interessant machen. Chemoselektivität, Regioselektivität, Diastereo- und Enantioselektivität sind Kriterien, die über den Einsatz eines Verfahrens im Labormaßstab zum Zweck der Synthese eines hochkomplexen Naturstoffs oder im großindustriellen Prozess entscheiden. In diesen Bereichen wurden in den vergangenen Jahrzehnten bedeutende Fortschritte erzielt. Weiterhin werden Anforderungen wie Effizienz und im Sinne einer nachhaltigen Chemie Atomökonomie, Verzicht auf toxische Materialien und Umweltverträglichkeit gestellt.

Hinsichtlich dieser Kriterien haben sich in der Vergangenheit insbesondere metallkatalysierte Verfahren als nicht mehr wegzudenkende Prozesse etabliert. Es sind nicht nur neue, bislang unbekannte Prozesse, die sich metallkatalysiert durchführen lassen, sondern vor allem auch die Weiterentwicklung klassischer Reaktionen, die in Gegenwart von Metallkatalysatoren erheblich selektiver und unter mildereren Bedingungen ablaufen. Zusätzliches Potenzial bieten Metallkatalysatoren durch die Zugabe chiraler Informationen in Form geeigneter Liganden oder Auxiliare, die üblicherweise dem *chiral pool*, also dem großen Schatz an in der Natur enantiomerenrein vorkommender Verbindungen, entnommen werden. So sind heute viele Substanzklassen in optisch aktiver Form zugänglich, die noch vor Kurzem nur racemisch darstellbar waren und mühsam einer Racematspaltung unterworfen werden mussten. Enantiomerenreinheit ist insbesondere für pharmazeutische Präparate unentbehrlich, da die physiologische Wirkung optischer Antipoden erheblich differieren kann.

Idealerweise lassen sich Katalysator und Liganden oder Auxiliare nach einer Reaktion wiedergewinnen und recycelieren. Zu diesem Zweck kommen immer häufiger immobilisierte, das heißt an einem festen Träger angebundene Katalysatoren, Liganden und Auxiliare zum Einsatz. Die einfache Abtrennung dieses festen Trägers vermeidet kostspielige und lösungsmittelintensive Reinigungsprozesse.

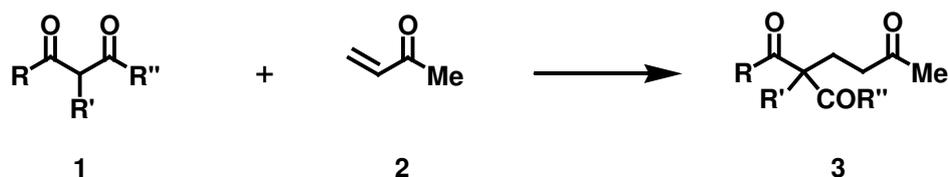
Kommen nicht gerade beide Enantiomere eines Liganden oder Auxiliars natürlich vor, so lässt sich nur eine Stereokonfiguration eines Produktes darstellen, ohne auf das zumeist aufwändig darzustellende, nicht natürliche Enantiomer des Liganden zurückgreifen zu müssen. Unter diesem Gesichtspunkt sind Methoden von besonderem Interesse, bei denen mit einem Enantiomer des Liganden oder Auxiliars beide optischen Antipoden eines Syntheseprodukts selektiv zugänglich sind.

Mit der vorliegenden Arbeit soll ein Beitrag zur Lösung solcher Problemstellungen geleistet werden.

2 Die Michael-Reaktion

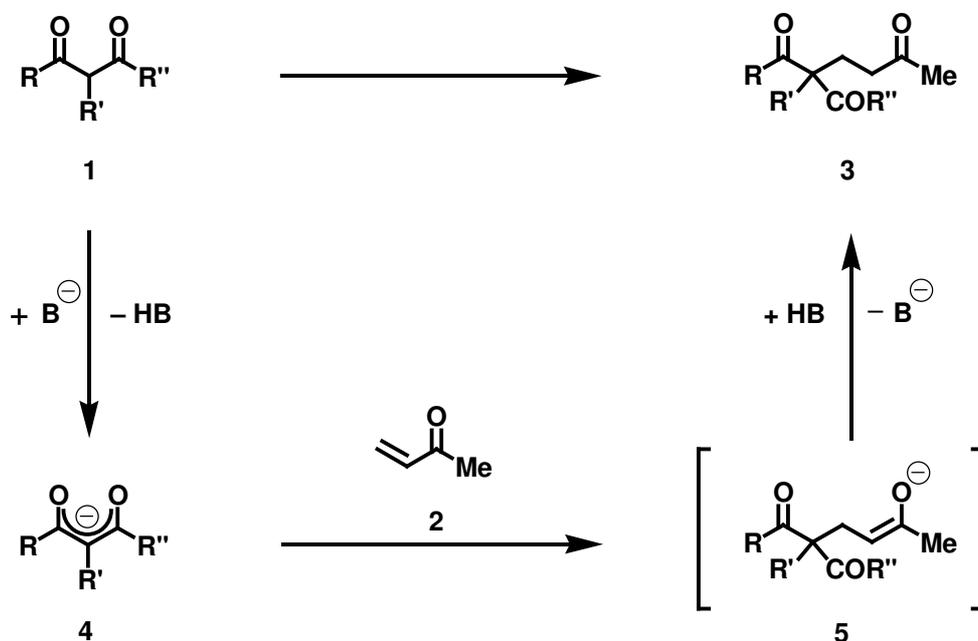
Zum Aufbau komplexer Molekülstrukturen sind insbesondere diejenigen Reaktionen unentbehrlich, mit denen sich zwei Kohlenstoffatome miteinander verbinden lassen. Zu den am Häufigsten angewandten Verfahren zählt neben der Aldolreaktion, verschiedenen pericyclischen Reaktionen und jüngeren Datums Kreuzkupplungsverfahren, das vinyloge Pendant der Aldolreaktion, die *Michael*-Reaktion. Diese Reaktion wurde erstmals in den Jahren 1883 und 1887 von *Komnenos*^[1] und *Claisen*^[2] beschrieben. *Arthur Michael*^[3] verdanken wir die systematische Untersuchung und Etablierung der Reaktion als vielseitiges Verfahren zum Aufbau von Kohlenstoffgerüsten. Ihm zu Ehren wird dieses Verfahren in der Fachwelt als *Michael*-Reaktion bezeichnet.

Gemeinhin bezeichnet man als *Michael*-Reaktion die konjugierte Addition einer CH-aciden Verbindung, dem *Michael*-Donor **1**, an ein akzeptorsubstituiertes Olefin, den *Michael*-Akzeptor **2**.^[4] Die Produkte dieser Reaktion besitzen eine 1,5-Dioxokonstitution (Schema II.1). Als Donoren werden im Regelfall 1,3-Dicarbonylverbindungen wie β -Diketone, β -Ketoester oder Malonesterderivate verwendet. Des Weiteren kommen eine Vielzahl weiterer CH-acider Verbindungen in Frage. Als *Michael*-Akzeptoren werden zumeist α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen wie etwa Acrolein, Methylvinylketon oder Acrylsäurederivate eingesetzt.

Schema II.1: Die *Michael*-Reaktion

2.1 Die basenkatalysierte *Michael*-Reaktion

Klassischerweise wird die *Michael*-Reaktion durch starke Basen wie etwa Alkalimetallalkoxide, -hydroxide oder tertiäre Amine katalysiert. Die Base deprotoniert den *Michael*-Donor **1** unter Bildung eines mesomeriestabilisierten Enolations **4**. Dieses greift nucleophil an die weiche elektropositive 3-Position des Akzeptors **2** an und addiert so konjugiert an die akzeptorsubstituierte Doppelbindung. Es bildet sich hierbei die Enolatspezies **5**. Nach Reprotonierung durch die konjugierte Säure und somit Regeneration des Katalysators tautomerisiert das korrespondierende Enol zum 1,5-Dioxoprodukt **3** (Schema II.2).

Schema II.2: Mechanismus der basenkatalysierten *Michael*-Reaktion

Im Regelfall erhält man das *Michael*-Produkt in hervorragenden Ausbeuten und Selektivitäten, allerdings bewirken die basischen Bedingungen mitunter eine verringerte Chemo-

selektivität auf Grund unerwünschter Neben- und Folgereaktionen.^[5] Insbesondere bei CH-aciden *Michael*-Produkten **3** treten häufig intramolekulare Aldolreaktionen und -kondensationen zu cyclischen Folgeprodukten auf. Diese häufig unerwünschte Sequenz aus *Michael*-Reaktion und Aldolkondensation macht man sich in der *Robinson*-Anellierung synthetisch zunutze.^[6]

Bei der Verwendung von Malonaten oder β -Ketoestern als *Michael*-Donoren sind wasserfreie Bedingungen erforderlich, da ansonsten unter basischen Bedingungen eine Verseifung von Donor oder Produkt mit anschließender Decarboxylierung auftreten kann. Zudem können Zersetzungsprodukte in Folge einer *Retro-Claisen*-Reaktion (Säurespaltung) auftreten. Um diese unerwünschten Reaktionen zurückzudrängen, wurden immer wieder Versuche unternommen, basenfreie oder nur schwach basische Bedingungen für *Michael*-Reaktionen zu finden. Hierzu zählen beispielsweise die Verwendung schwacher *Brønsted*-Basen wie $\text{Ba}(\text{OH})_2$,^[7] Al_2O_3 ,^[8] Alkalimetallfluoride,^[9] Phosphazene^[10] sowie die Heterogenisierung des Verfahrens mittels Phasentransferkatalysatoren,^[11] basischer Zeolithe,^[12] oder Immobilisierung der Base an festen Trägermaterialien.^[13] Auch über unter sauren Reaktionsbedingungen ablaufende *Michael*-Reaktionen von β -Ketoestern unter Verwendung von Trifluormethansulfonsäure als Katalysator wurde berichtet.^[14]

2.2 Die metallkatalysierte Michael-Reaktion

Eine Alternative zur Basenkatalyse stellt die Verwendung von Übergangsmetall- oder Lanthanoidsalzen als Katalysatoren dar. Diese Salze sind im Regelfall *Lewis*-Säuren und ermöglichen somit annähernd neutrale Reaktionsbedingungen. Da bei der Verwendung unsymmetrischer Edukte ein neues Stereozentrum aufgebaut wird, bieten Metallkatalysatoren zudem die Option, durch Zuhilfenahme geeigneter chiraler Liganden die *Michael*-Reaktion in einer asymmetrischen Reaktionsvariante durchzuführen.

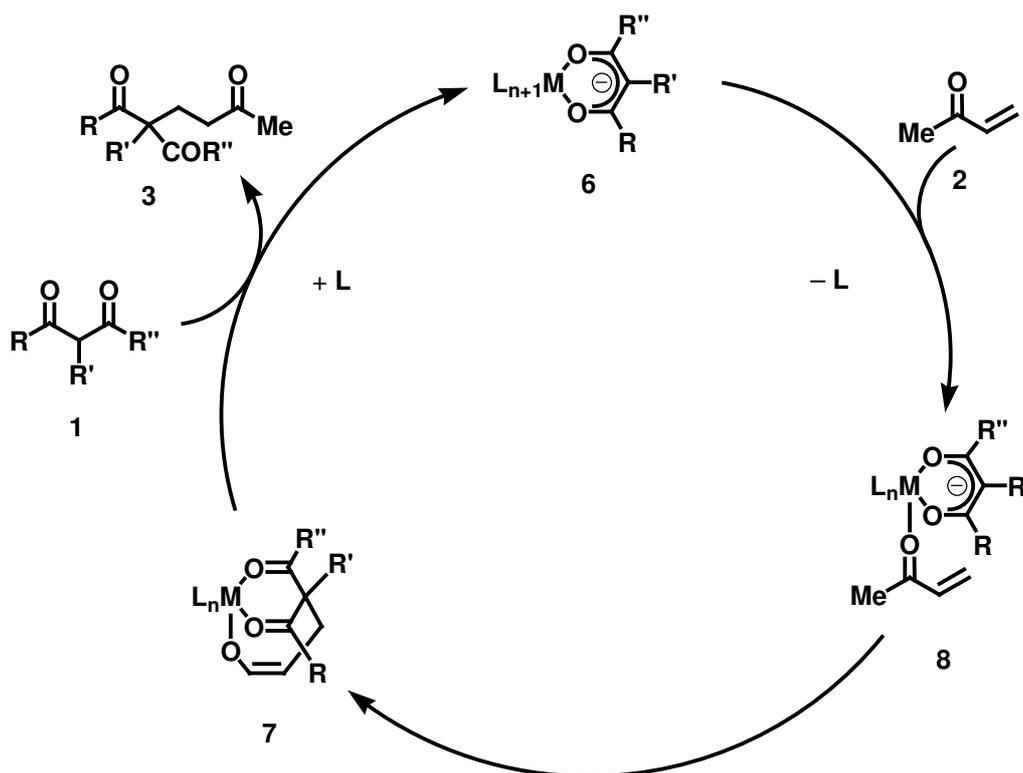
Über eine erste metallkatalysierte *Michael*-Reaktion von 1,3-Dicarbonylverbindungen unter Verwendung von $\text{Cu}(\text{acac})_2$ oder Cu_2O als Katalysator berichteten *Saegusa et al.* im Jahr 1972.^[15] Wenig später untersuchten insbesondere die Gruppen um *Nelson*^[16] und *Watanabe*^[17] die Verwendung von $\text{Co}(\text{OAc})_2$, $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ und $\text{Ni}(\text{acac})_2$ als katalytische Spezies in *Michael*-Reaktionen. Eine große Vielfalt an *Michael*-Donoren und -Akzeptoren

ließ sich mit den genannten Katalysatoren umsetzen. In der Folgezeit wurde über zahlreiche weitere Übergangsmetallkatalysatoren berichtet und somit das Spektrum an einsetzbaren Substraten kontinuierlich vergrößert. Allerdings erforderten diese Systeme oftmals erhöhte Temperaturen, um quantitative Umsätze zu erzielen.^[18] Aus der Gruppe der Lanthanoidsalze wurde 1993 über die Verwendung von $\text{EuCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ von *Scettri et al.* berichtet.^[19] Besondere Erwähnung verdient das 1996 von *Feringa* eingeführte $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, welches in Wasser als Lösungsmittel bei Raumtemperatur quantitative Umsätze erzielen konnte, wobei allerdings ein dreifacher Überschuss des *Michael*-Akzeptors erforderlich war.^[20]

Einen erheblichen Fortschritt stellte die Einführung des ökologisch weitgehend unbedenklichen und preisgünstigen $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ durch *Christoffers* im Jahr 1997 dar.^[21] Dieser Katalysator ermöglicht bei sehr geringen Katalysatorkonzentrationen von nur 1–5 mol% quantitative Umsätze bei Raumtemperatur, ohne auf Inertbedingungen angewiesen zu sein. Zudem ist die Chemoselektivität der Methode erfreulich hoch, da durch Vermeidung basischer Bedingungen keine Neben- oder Folgereaktionen beobachtet werden.^[5b,22] Idealerweise kann bei flüssigen Edukten und Produkten auf ein Lösungsmittel verzichtet und die Reaktion in Substanz durchgeführt werden. Einfache Filtration des Reaktionsgemisches über etwas SiO_2 zur Abtrennung des Katalysators liefert das Produkt in analysenreiner Form.^[23] Bemerkenswerterweise eignet sich dieser Katalysator selbst zur Durchführung von *Poly-Michael*-Reaktionen.^[24] Ein vergleichbar leistungsfähiges System konnte 1999 von *Bartoli et al.* mit der Verwendung von allerdings 20 mol% $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O} / \text{NaI}$ etabliert werden.^[25] Andererseits konnten *Christoffers, van Wüllen et al.* auf Basis theoretischer Rechnungen zeigen, dass bei der Eisenkatalyse durch Variation des Gegenions von Chlorid zu Perchlorat noch erheblich geringere Katalysatormengen benötigt werden. So konnte das *Michael*produkt aus Cyclopentanon-2-carbonsäureethylester (**1g**) und MVK (**2**) in 12 Stunden bei 23 °C mit lediglich 0.35 mol% $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3 \cdot 9 \text{H}_2\text{O}$ als Katalysator in quantitativer Ausbeute dargestellt werden.^[26] Dieses Katalysatorsystem stellt den aktuellen Stand der Entwicklung dar.

In Schema II.3 ist ein allgemein anerkannter Mechanismusvorschlag für die metallkatalysierte *Michael*-Reaktion dargestellt, welcher für alle Übergangsmetall- sowie die meisten Lanthanoid-katalysierten *Michael*-Reaktionen Gültigkeit besitzt^[5] und durch quantenchemische Untersuchungen bestätigt wurde.^[26] In einer ersten Reaktionsstufe bildet das Metallsalz mit der 1,3-Dicarbonylverbindung **1** unter Deprotonierung letztgenannter einen

thermodynamisch stabilen, mesomeriestabilisierten 1,3-Diketonato-Chelatkomplex **6**. Im Falle der Verwendung von Fe(III) erfolgt dies spontan unter Ausbildung eines oktaedrischen Komplexes. Hervorzuheben ist, dass hierzu keine vorherige Deprotonierung der 1,3-Dicarbonylspezies **1** erforderlich ist, selbst unter schwach sauren Bedingungen ist die sofortige Bildung des Komplexes **6** an einer starken bathochromen Absorptionsverschiebung in den sichtbaren Bereich hinein erkennbar.^[27]



Schema II.3: Mechanismus der metallkatalysierten *Michael*-Reaktion; M = Fe(III)

Trotz der thermodynamischen Stabilität durch delokalisierte π -Elektronen weist der 17 Valenzelektronen tragende Fe-Komplex **6** eine große kinetische Labilität auf. Im folgenden Schritt kann der *Michael*-Akzeptor **2** in einem Ligandenaustauschprozess an das Zentralatom koordinieren. Hierdurch wird einerseits der *Michael*-Akzeptor vicinal zum Donor fixiert und andererseits durch die *Lewis*-Acidität des Metallatoms aktiviert. In unmittelbarer Nähe liegen in **8** somit ein stark elektropositiver Ligand in Form des aktivierten *Michael*-Akzeptors sowie ein Nucleophil in Form des Diketonato-Chelatliganden^[28] vor. Daher erfolgt im nächsten Schritt eine Alkylierung des Diketonato-Liganden durch **2**. Die entstehende Zwischenstufe **7** ist nicht mehr durch Resonanz stabilisiert, daher wird das *Michael*-Produkt **3** durch Ligandenaustausch mit **1** freigesetzt und der Katalysezyklus geschlossen.

Bei dem Mechanismus handelt es sich um eine Einzentren-Templatreaktion: Beide Eduktkomponenten werden am Zentralatom koordiniert, die Reaktion findet daraufhin in der Koordinationssphäre des Metalls statt. Der Mechanismus zeigt auch, dass eine *s-cis*-Konformation des Akzeptors notwendige Voraussetzung für die Reaktion ist. Experimentelle Befunde mit cyclischen Enonen oder Inonen^[20a] bestätigen dies.

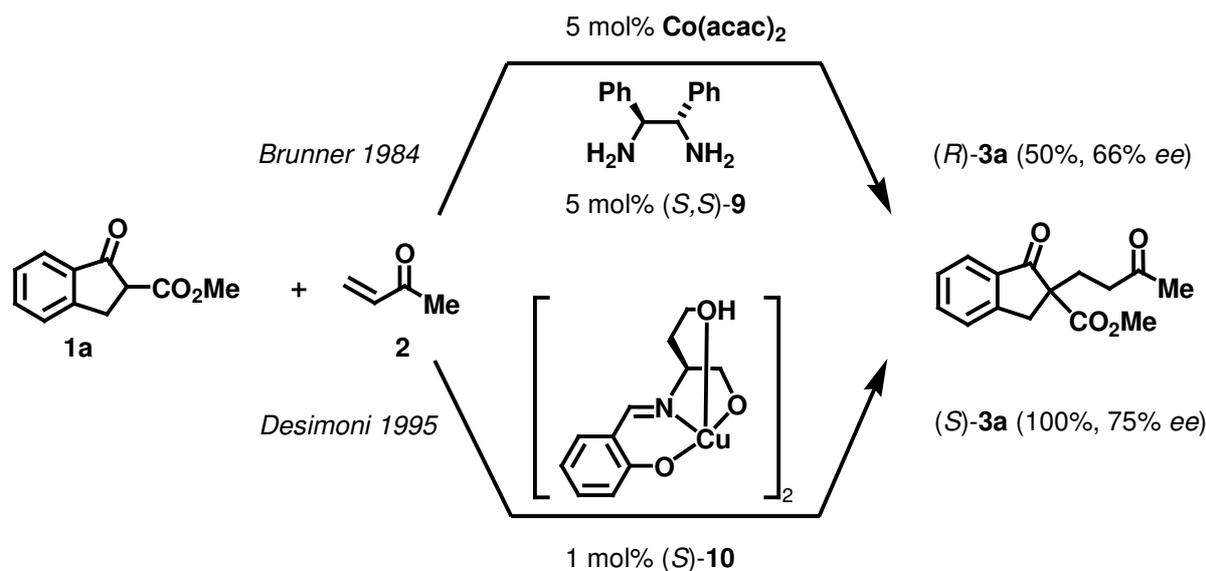
2.3 Die asymmetrische Michael-Reaktion

Generell können vier verschiedene Verfahren zur Durchführung asymmetrischer *Michael*-Reaktionen unterschieden werden:^[29] So wurde über *Mukaiyama-Michael*-Reaktionen von Silylenolethern in Gegenwart chiraler *Lewis*-Säuren^[30] oder über die Deprotonierung des Donors mittels chiraler Basen^[31] berichtet. Des Weiteren kamen chirale Ammoniumsalze^[32] oder chirale Kronenether^[33] als Phasentransferkatalysatoren zum Einsatz. Für die vorliegende Arbeit sind chirale Katalysatoren sowie die Reaktionsvermittlung durch in stöchiometrischen Mengen benötigte, kovalent verknüpfte chirale Auxiliare von Bedeutung und werden daher im Folgenden kurz erläutert.

2.4 Asymmetrische, metallkatalysierte Michael-Reaktionen

Die erste asymmetrische, Übergangsmetallkatalysierte *Michael*-Reaktion wurde im Jahr 1984 von *Brunner et al.* publiziert.^[34] Mit 66% *ee* gelang es ihnen, in einer $\text{Co}(\text{acac})_2$ -katalysierten *Michael*-Reaktion in Gegenwart von (*S,S*)-1,2-Diphenyl-1,2-ethandiamin (**9**) als chiraalem Liganden bei -50 °C das quartäre Stereozentrum in Indanon (*R*)-**3a** aufzubauen (Schema II.4).

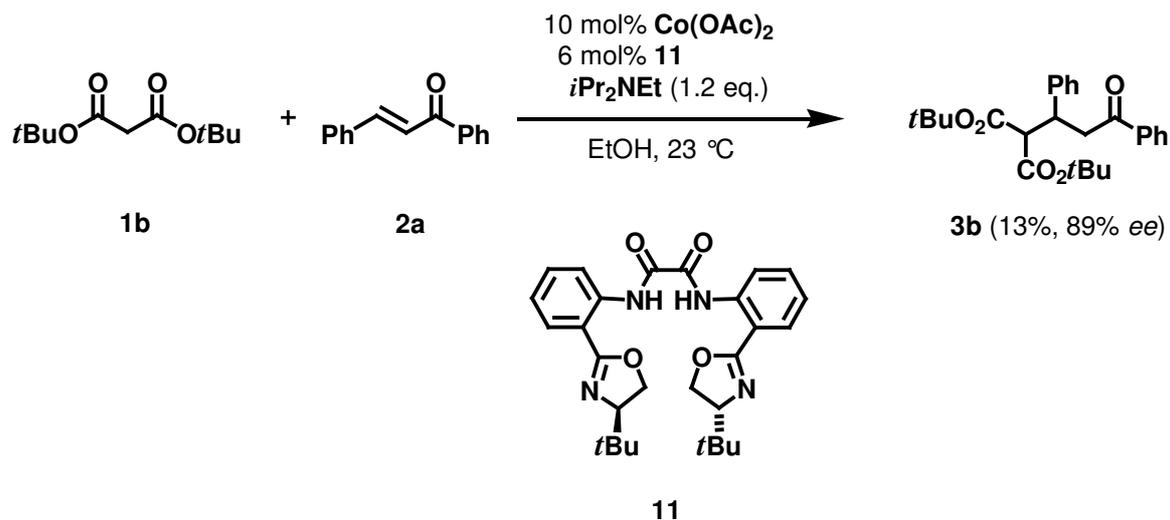
Von *Botteghi et al.* abgeleitete Varianten mit Ni(II) und Co(II)-Salicylimin und Diaminsystemen erreichten zwar ähnliche Enantioselektivitäten, jedoch keine wirkliche Verbesserung.^[35] Erst 1990 gelang *Desimoni et al.* eine Steigerung der Enantioselektivität durch Verwendung eines Cu(II)-Salicylimin-Katalysators.^[36] Sie synthetisierten das *Michael*-Produkt (*S*)-**3a** bei -20 °C mit 70% *ee*, obendrein gelang ihnen eine Steigerung der Selektivität im Jahr 1995 durch das etwas modifizierte System (*S*)-**10** (Schema II.4).^[37]



Schema II.4: Asymmetrische *Michael*-Reaktionen nach *Brunner*, 1994, und *Desimoni*, 1995

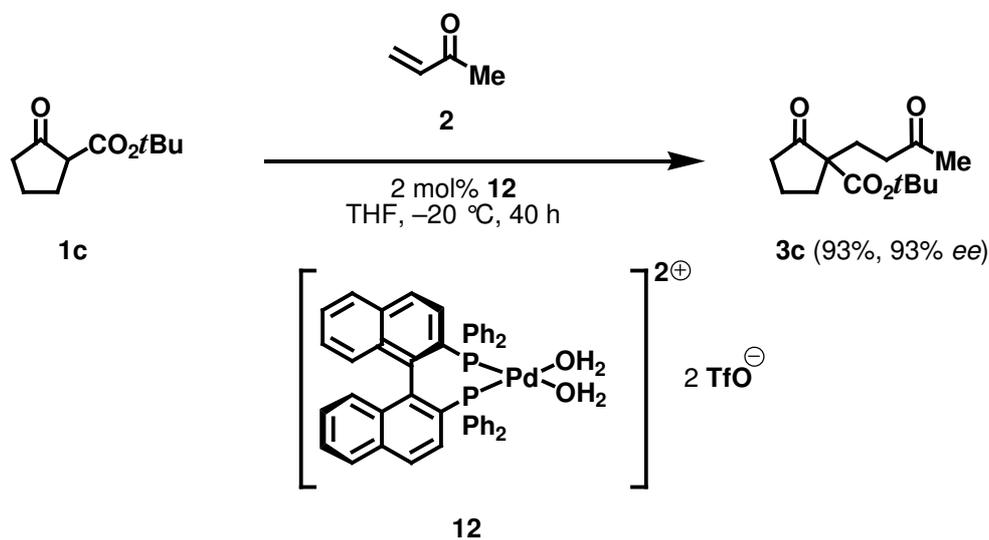
Eine asymmetrische *Michael*-Reaktion mit Cyanessigestern als Donoren und Acrolein oder Vinylketonen als Akzeptoren publizierten 1994 *Ito et al.* Diese Reaktion wurde durch $\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ in Kombination mit dem chiralen Diphosphanliganden (S,S)-(R,R)-PhTRAP katalysiert und erzielte Selektivitäten von bis zu 93% *ee*.^[38] Eine sehr ähnliche Variante publizierten *Motoyama et al.* im Jahr 2002, bei welcher α -Cyanopropionate mit Acrolein mit bis zu 86% *ee* umgesetzt wurden. Hier kommt ebenfalls ein Rhodiumkomplex $[\{\text{RhCl}(\text{coe})_2\}_2]$ als Katalysator zum Einsatz, das die katalytisch aktive Spezies *in situ* mit dem chiralen Komplex $[(\text{Phebox})\text{SnMe}_3]$ bildet.^[39]

Im Jahr 1998 verwendeten *Pfaltz et al.* chirale, C_2 -symmetrische Bisoxazolin-oxaldiamid-Liganden **11** zum Aufbau eines tertiären Stereozentrums in **3b** mit 89% *ee* bei Raumtemperatur aus dem Malonat **1b** als *Michael*-Donor und Chalcon (**2a**) als Akzeptor (Schema II.5).^[40] Als Katalysator diente $\text{Co}(\text{OAc})_2$ in Gegenwart einer stöchiometrischen Menge an *Hünig*-Base. Allerdings liegen somit stark basische Bedingungen vor, welche im Sinne einer optimalen Chemoselektivität als unerwünscht anzusehen sind (*vide supra*, Kapitel 2.1). Dies spiegelt sich in der geringen Ausbeute von nur 13% wieder.



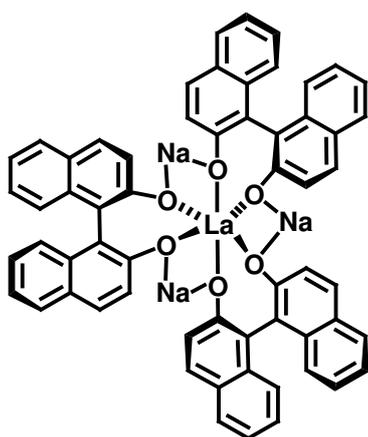
Schema II.5: Verwendung C_2 -symmetrischer chiraler Chelatliganden nach Pfaltz

Sterisch anspruchsvolle β -Ketoester wie **1c** konnten *Sodeoka et al.* mit hohen Enantioselektivitäten unter Pd(II)-Katalyse und mit (*R*)-BINAP als chiraalem Liganden in asymmetrischen *Michael*-Reaktionen umsetzen (Schema II.6). Bei geringerem sterischen Anspruch des β -Ketoesters brach die Selektivität allerdings weitgehend ein.^[41]

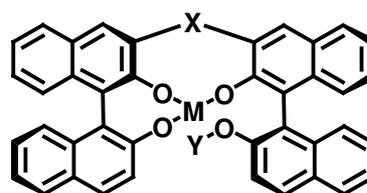


Schema II.6: *Michael*-Reaktion sterisch anspruchsvoller β -Ketoester nach Sodeoka

Maßstäbe auf dem Gebiet metallkatalysierter asymmetrischer *Michael*-Reaktionen setzten *Shibasaki et al.* mit der Verwendung heterobimetallischer Katalysatoren, die für eine große Anzahl von Reaktionen geeignet sind.^[42] Bei diesen Systemen ist Lanthan als Zentralatom von drei chiralen Binaphtholatliganden oktaedrisch koordiniert. Letztere wiederum sind ihrerseits jeweils paarweise durch Alkalimetallionen verbrückt (Schema II.7).



13 (*R,R,R*)-LSB



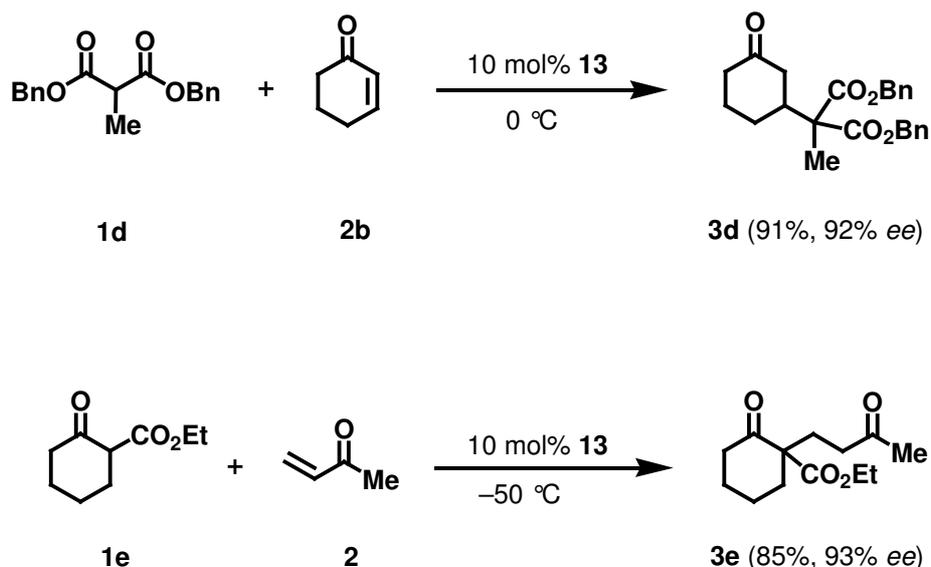
14a (*R,R*-ALB)
(X = H; H; M = Al; Y = Li)

14b (*R,R*-LP verbrücktes BINOL)
(X = CH₂OCH₂; M = La; Y = K)

14c (*R,R*-LH verbrücktes BINOL)
(X = CH₂OCH₂; M = La; Y = H)

Schema II.7: Heterobimetallkatalysatoren nach *Shibasaki*

Nachdem *Shibasakis* Arbeitsgruppe bereits 1994 die Umsetzung von Malonaten mit Enonen mit einem alkalimetallfreien La-BINOL-Katalysator mit bis zu 95% *ee* gelang,^[43] folgte im Jahr darauf der LSB-Katalysator **13**, mit welchem das *Michael*-Produkt **3d** mit 92% *ee* dargestellt wurde.^[44] Schließlich entwickelte dieselbe Arbeitsgruppe ein weiteres Jahr später den ALB-Katalysator **14a**, mit dem **3d** mit 99% *ee*^[45] sowie der korrespondierende Dimethylester im Kilogrammmaßstab^[46] synthetisiert wurden. Auch die Umsetzung cyclischer *Michael*-Donoren, etwa β -Ketoester **1e** gelingt mit diesen Systemen – abhängig von der Ringgröße – mit Selektivitäten von bis zu 93% *ee* bei –50 °C (Schema II.8).^[47] Auch α -Nitroester sind als *Michael*-Donoren mit dem ALB-Katalysator **14a** einsetzbar, wie die Gruppe um *Feringa* 1997 zeigen konnte.^[48]



Schema II.8: *Michael*-Reaktionen unter Heterobimetallkatalyse nach *Shibasaki*

Trotz der erstaunlich hohen Selektivitäten und der universellen Einsetzbarkeit der Heterobimetallsysteme *Shibasakis* dürfen einige Nachteile des Systems nicht unerwähnt bleiben: Das Reaktionsverhalten dieser Systeme beruht auf dem *Lewis*-sauen Charakter des Zentralmetalls bei zugleich *Brønsted*-basischem Charakter der Binaphtholatliganden. Infolgedessen sind die Reaktionsbedingungen keineswegs neutral, sondern basisch. Insbesondere bei der Umsetzung cyclischer *Michael*-Donoren werden sehr große Mengen an Katalysator von bis zu 20 mol% benötigt, was bei drei BINOL-Einheiten je Katalysatormolekül einer überstöchiometrischen Menge von 120 mol% Naphtholat entspricht. Bedenkt man noch dazu den Marktpreis der Heterobimetallkatalysatoren sowie die anspruchsvollen Reaktionsbedingungen, etwa die Erfordernis von Absolutbedingungen sowie die tiefen Temperaturen, die zur Erreichung hoher Enantioselektivitäten erforderlich sind, verlieren die Systeme *Shibasakis* rasch an Reiz.

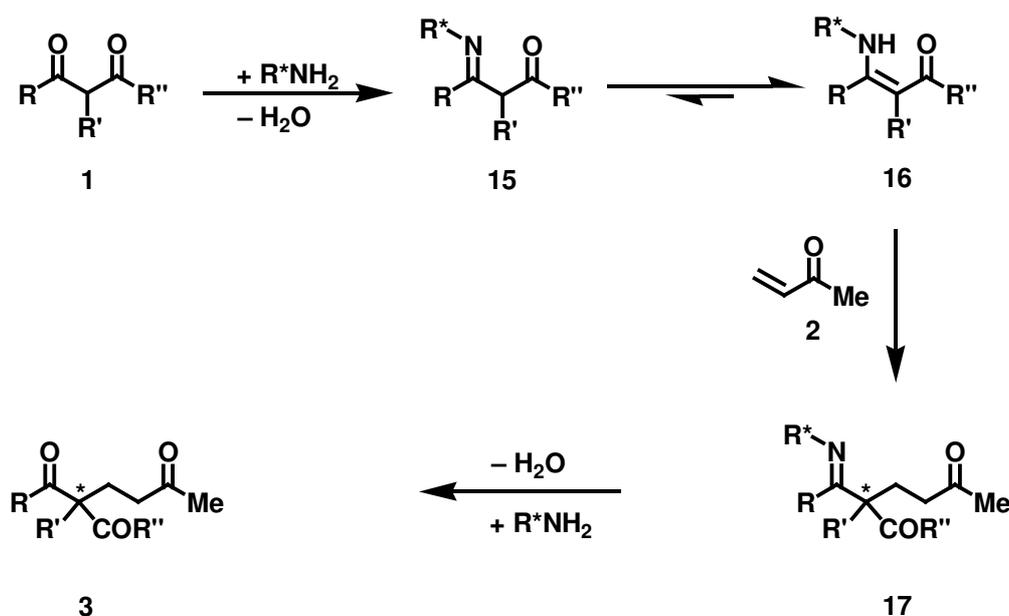
Auf Grund dieser Einschränkungen unternahmen *Shibasaki et al.* zahlreiche Versuche, um solche Probleme auszuräumen. So führten sie im Jahr 2000 einen neuen etherverbrückten Liganden **14b** ein, bei dem nur noch zwei BINOL-Einheiten erforderlich waren (Schema II.7).^[49] Allerdings konnten mit diesem System keine zufriedenstellenden Enantioselektivitäten erreicht werden, was im Fall einer alkalimetallfreien Variante **14c** dann mit 99% *ee* gelang. Insbesondere sind einige Vertreter dieser neuen Katalysatorklasse luftstabile Feststoffe, die nach erfolgter Reaktion reisoliert und recyclisiert werden können. Allerdings gelingt auch bei diesen Katalysatoren der selektive Aufbau quartärer Stereozentren nur bei

sehr tiefen Temperaturen. So wurde das *Michael*-Produkt **3e** bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit einer wenig zufriedenstellenden Selektivität von $75\% ee$ dargestellt.

2.5 Michael-Reaktionen mit chiralen Auxiliaren

Eine mögliche Alternative zur Übergangsmetallkatalyse mit chiralen Liganden stellt die Verwendung chiraler Auxiliare dar.^[50] Charakteristikum dieser Verfahren ist die Verwendung einer optisch aktiven Hilfsverbindung, die in stöchiometrischer Menge an eines der Edukte, gewöhnlicherweise an den *Michael*-Donor, kovalent angebunden und nach erfolgter Reaktion wieder abgespalten wird. Idealerweise lässt sich das Auxiliar nach der Abspaltung reisolieren und recyclisieren.

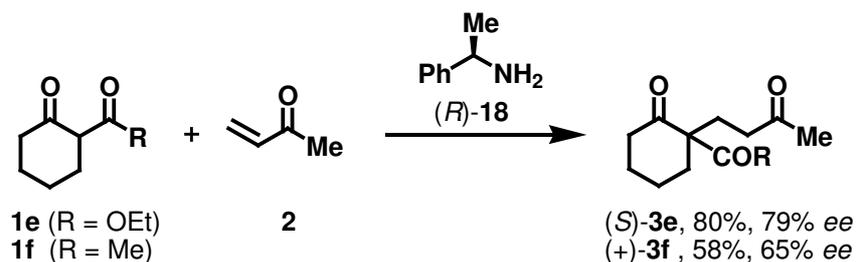
Eine häufig anzutreffende Auxiliarklasse stellen chirale Amine dar, die mit 1,3-Dicarbonylverbindungen **1** unter Kondensation ein Imin **15** bilden, welches im Falle der Donoren **1** vollständig zum Enamin **16** tautomerisiert. Letzteres geht mit einem akzeptor-substituierten Olefin **2** eine Enamin-*Michael*-Reaktion ein und bildet eine Iminspezies **17** als Zwischenprodukt. Diese lässt sich säurekatalysiert spalten und liefert neben dem zurückgewonnenen Auxiliar das *Michael*-Produkt **3** (Schema II.9).^[51]



Schema II.9: Asymmetrische, Auxiliar-vermittelte *Michael*-Reaktion

Bereits im Jahr 1969 berichteten *Yamada et al.*^[52] über die Verwendung von Prolinestern in asymmetrischen *Michael*-Reaktionen. Jedoch erst eineinhalb Jahrzehnte später führten die Gruppen um *d'Angelo* und *Pfau* Phenylethylamin (**18**) als universell einsetzbares chirales Auxiliar ein.^[53] Diese Verbindung zeichnet sich durch eine große Toleranz gegenüber zahlreichen *Michael*-Donoren und -Akzeptoren aus.

So war es beispielsweise möglich, mit (*R*)-Phenylethylamin (**18**) den *Michael*-Donor **1f** bei 60 °C mit 65% *ee* zu **3f** umzusetzen. Wie bereits bei den metallkatalysierten *Michael*-Reaktionen festgestellt, sind auch bei auxiliarvermittelten *Michael*-Reaktionen oft tiefe Temperaturen erforderlich, um eine befriedigende Enantioselektivität zu erzielen. Des Weiteren sind häufig zusätzliche Reagenzien, etwa Basen oder *Lewis*-Säuren von Vorteil. So lässt sich etwa der β -Ketoester **1e** mit 90% *ee* zum *Michael*-Produkt (*S*)-**3e** umsetzen, wenn der Akzeptor **2** zusätzlich durch stöchiometrische Mengen ZnCl_2 aktiviert wird und die Reaktionsführung bei -78 °C erfolgt (Schema II.10).

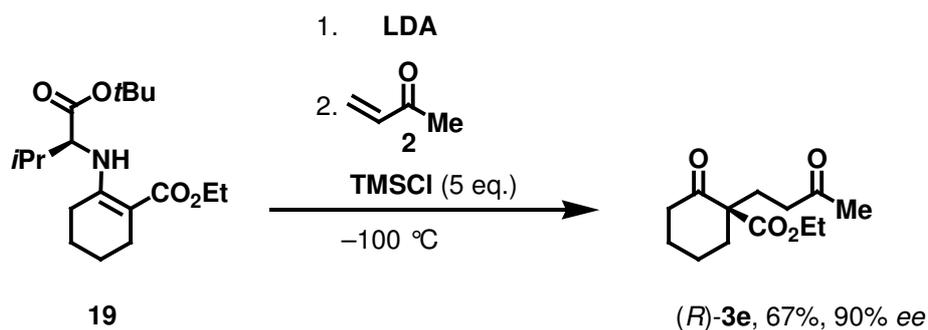


Schema II.10: Auxiliarvermittelte *Michael*-Reaktionen nach *Pfau/d'Angelo* und *Guingant*

Einen noch größeren Enantiomerenüberschuss erhält man lediglich bei Verwendung sterisch anspruchsvoller Enone als Akzeptoren.^[51] Demgegenüber liefert die Umsetzung mit gering substituierten Enonen wie MVK (**2**) nur unbefriedigende Ergebnisse.^[54] Mitunter ist es erforderlich, die Reaktion bei Hochdruck durchzuführen, um quantitativen Umsatz zu erzielen.^[53b,55] Erst in jüngster Zeit gelang auch der Aufbau quartärer Stereozentren bei Raumtemperatur oder gar leicht erhöhter Temperatur mit hervorragenden Selektivitäten.^[56]

Streng genommen handelt es sich bei dem von *Pfau*, *d'Angelo* und *Guingant* vorgestellten Verfahren mechanistisch nicht um eine *Michael*-Reaktion: Untersuchungen zeigen, dass es sich um eine pericyclische Reaktion mit einem sesselförmigen Übergangszustand handelt, der als Aza-En-Reaktion zwischen Enamin und Olefin gedeutet werden kann. Somit lässt sich die absolute Konfiguration der Produkte vorhersagen.^[51,57]

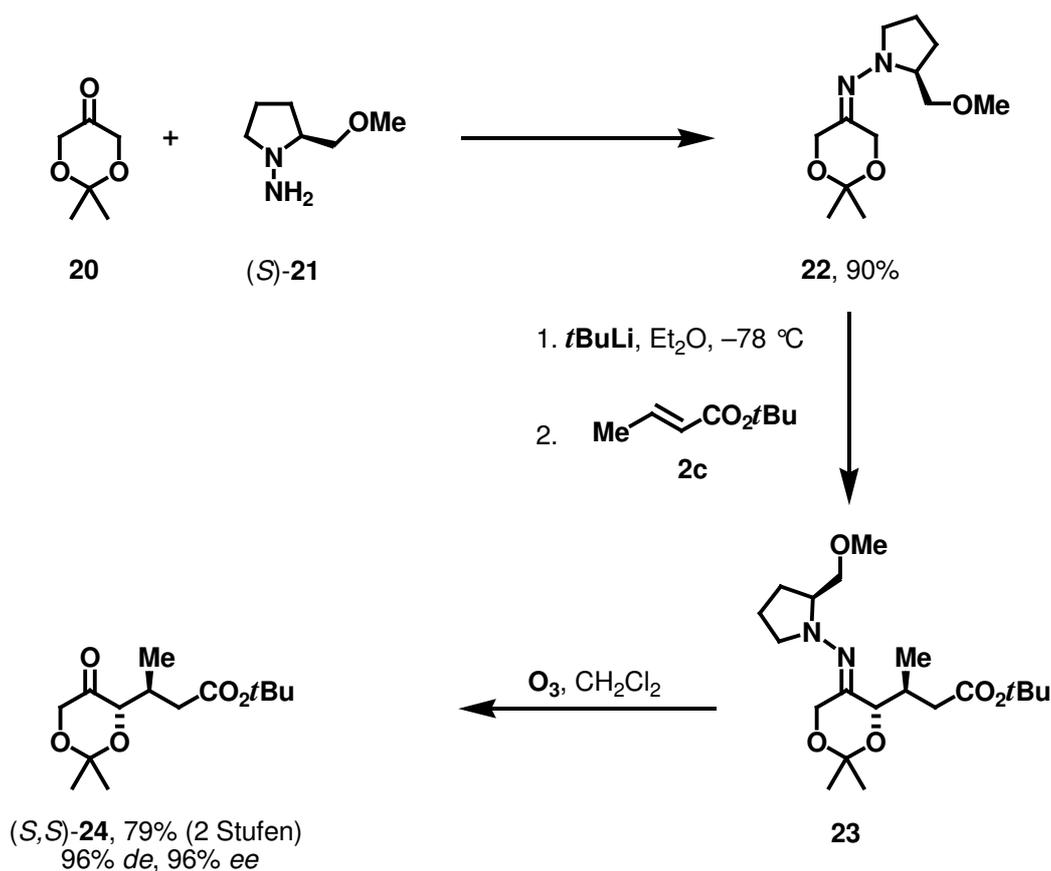
Weitere Aminosäurederivate wurden von *Koga* und *Enders* als chirale Auxiliare eingesetzt. So setzte ersterer im Jahr 1987 das aus Donor **1e** und L-Valin-*tert*-butylester gebildete Enamin **19** nach Deprotonierung durch LDA mit MVK (**2**) zu (*R*)-**3e** mit 79% *ee* bei einer Temperatur von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in Gegenwart von zwei Äquivalenten Bortrifluorid um.^[58] Weitere Absenkung der Temperatur auf $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ und Verwendung von fünf Äquivalenten TMSCl als *Lewis*-Säure verbesserten den *ee* auf 90%^[59] (Schema II.11). Bemerkenswerterweise ist es möglich, mit der Zugabe von HMPA das entgegengesetzt konfigurierte Produkt *ent*-**3e** zu erhalten.^[59, 60]



Schema II.11: L-Valin-*tert*-butylester als Auxiliar nach *Koga et al.*

Auch *Enders et al.* griffen bei der Darstellung der von ihnen als SAMP/RAMP-Hydrazine bekannten Auxiliare^[61] auf eine Aminosäure zurück. Mit dem aus L-Prolin gebildeten SAMP-Hydrazin **21** können mit *Michael*-Donoren die entsprechenden Hydrazone **22** gebildet werden, welche nach Deprotonierung durch *t*BuLi *Michael*-Reaktionen mit Acrylsäurederivaten wie **2c** eingehen. Das Auxiliar wird durch Ozonolyse abgespalten und die *Michael*-Produkte **24** mit großen Enantiomerenüberschüssen freigesetzt^[62] (Schema II.12)

Mit einer etwas abgewandelten Methode lassen sich auch Lactame, welche sich den meisten metallkatalysierten Verfahren entziehen, als *Michael*-Donoren einsetzen. Hierzu wird ein Prolinderivat an den Lactamstickstoff gebunden.^[63]



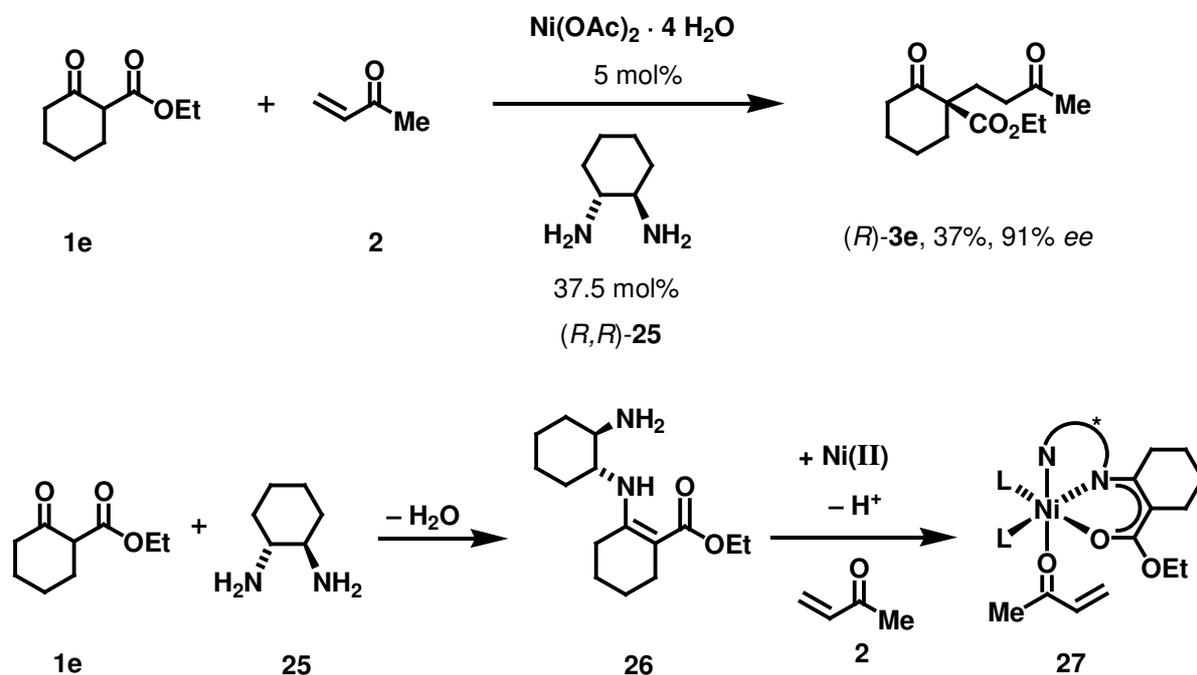
Schema II.12: Michael-Reaktion mit SAMP-Auxiliar nach *Enders et al.*

2.6 Nickelkatalysierte, auxiliarvermittelte Michael-Reaktionen nach Christoffers

Im Rahmen eines Massenscreenings von Metallsalzen und chiralen Aminen zur Entwicklung neuer chiraler Übergangsmetallkatalysatorsysteme für *Michael*-Reaktionen gelang *Christoffers et al.* die Synthese von (*R*)-**3e** in Gegenwart von $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ und *trans*-1,2-Diaminocyclohexan (**25**) mit 91% *ee* und 37% Ausbeute, wobei beide Enantiomere von **25** dasselbe Resultat bei gegensätzlicher Konfiguration von **3e** lieferten (Schema II.13).^[64]

Bemerkenswerterweise erfolgt die Reaktion bei Raumtemperatur, ohne dabei auf Inertbedingungen angewiesen zu sein. Dieses Verfahren ist somit zahlreichen, bereits besprochenen hinsichtlich Selektivität und Reaktionsbedingungen überlegen. Es konnte gezeigt werden, dass hier jedoch kein klassisches Metallsalz/Ligand-System vorliegt, sondern in einem ersten Schritt **1e** und **25** *in situ* das Enamin **26** bildeten. Folglich muss **25** als chirales

Auxiliar angesehen werden, eine Tatsache, die sich insbesondere auch darauf stützt, dass die Ausbeute mit der Menge an eingesetztem **25** korrespondiert.



Schema II.13: *trans*-1,2-Diaminocyclohexan (**25**) als chirales Auxiliar

Mechanistisch handelt es sich wohl auch hier um eine Einzentren-Templatreaktion, in der das Ni(II)-Zentrum von Enamin **26** facial koordiniert wird. Es entstehen zwei diastereomere Koordinationsoktaeder, in denen die Aminofunktion entweder ober- oder unterhalb der Azadionatoebene an das Zentralmetall koordiniert. Somit erfolgt eine diastereofaciale Differenzierung, wenn der *Michael*-Akzeptor **2** entweder aus dem *Re*- oder aus dem *Si*-Halbraum koordiniert. Nach erfolgter Enamin-*Michael*-Reaktion und Abspaltung des Auxiliars wird das Produkt **3e** freigesetzt.

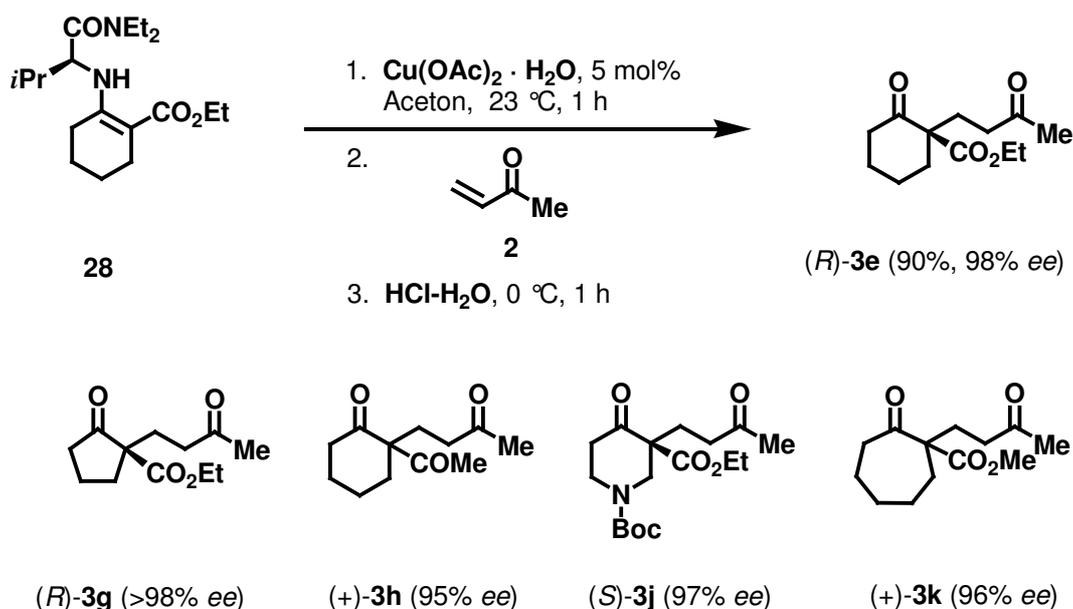
Doch wo Licht ist, da fällt auch Schatten: Die maximal erzielte Ausbeute lag mit 37% weit unterhalb des befriedigenden Bereichs. Die logische Schlussfolgerung, molare Mengen an Auxiliar einzusetzen, schlug jedoch fehl. Größere Auxiliarmengen verringerten die Stereoselektivität. Eine mögliche Erklärung für dieses ungewöhnliche Resultat mag in einer reversiblen *Aza-Michael*-Reaktion zwischen **25** und **2** oder **26** und **2** liegen, die die Effizienz des Verfahrens schmälert. Jedoch auch ein *N,N*-Dimethylderivat von **25** brachte keine Verbesserungen.^[65] Zudem ließ sich das Verfahren nur eingeschränkt auf andere Donoren übertragen.

2.7 Die auxiliar-vermittelte, kupferkatalysierte Michael-Reaktion

Infolgedessen trennten *Christoffers* und *Mann* die beiden Teilprozesse Enaminbildung und *Michael*-Reaktion in zwei separate Schritte. So konnten zahlreiche aus Aminen des *chiral pools* dargestellte Enamine, Metallsalze und Lösungsmittel in einem Massenscreening auf ihre Selektivitäten in einer metallkatalysierten, auxiliarvermittelten, asymmetrischen *Michael*-Reaktion untersucht werden.^[66]

Die besten Resultate wurden im Jahr 2000 mit der Verwendung von $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ als Katalysator erzielt, wobei als chirale Auxiliare die leicht zugänglichen Amide natürlicher Aminosäuren, insbesondere des L-Valins, eingesetzt wurden.^[67] Aus diesen Amidien wird durch Kondensation mit dem jeweiligen *Michael*-Donor das Enamin **28** gewonnen, welches in Gegenwart von 5 mol% $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ mit dem Akzeptor **2** in hervorragenden Selektivitäten und zumeist ebensolchen Ausbeuten die *Michael*-Reaktion eingeht (Schema II.14).

Hervorzuheben sind neben Selektivität und Ausbeute vor allem die Reaktionsbedingungen: Es werden für den Aufbau quartärer Stereozentren keinerlei Inertbedingungen benötigt und die Reaktion läuft in 16 h bei Raumtemperatur in Aceton als Lösungsmittel ab (Schema II.14).



Schema II.14: Kupferkatalysierte, auxiliarvermittelte *Michael*-Reaktion nach *Christoffers*

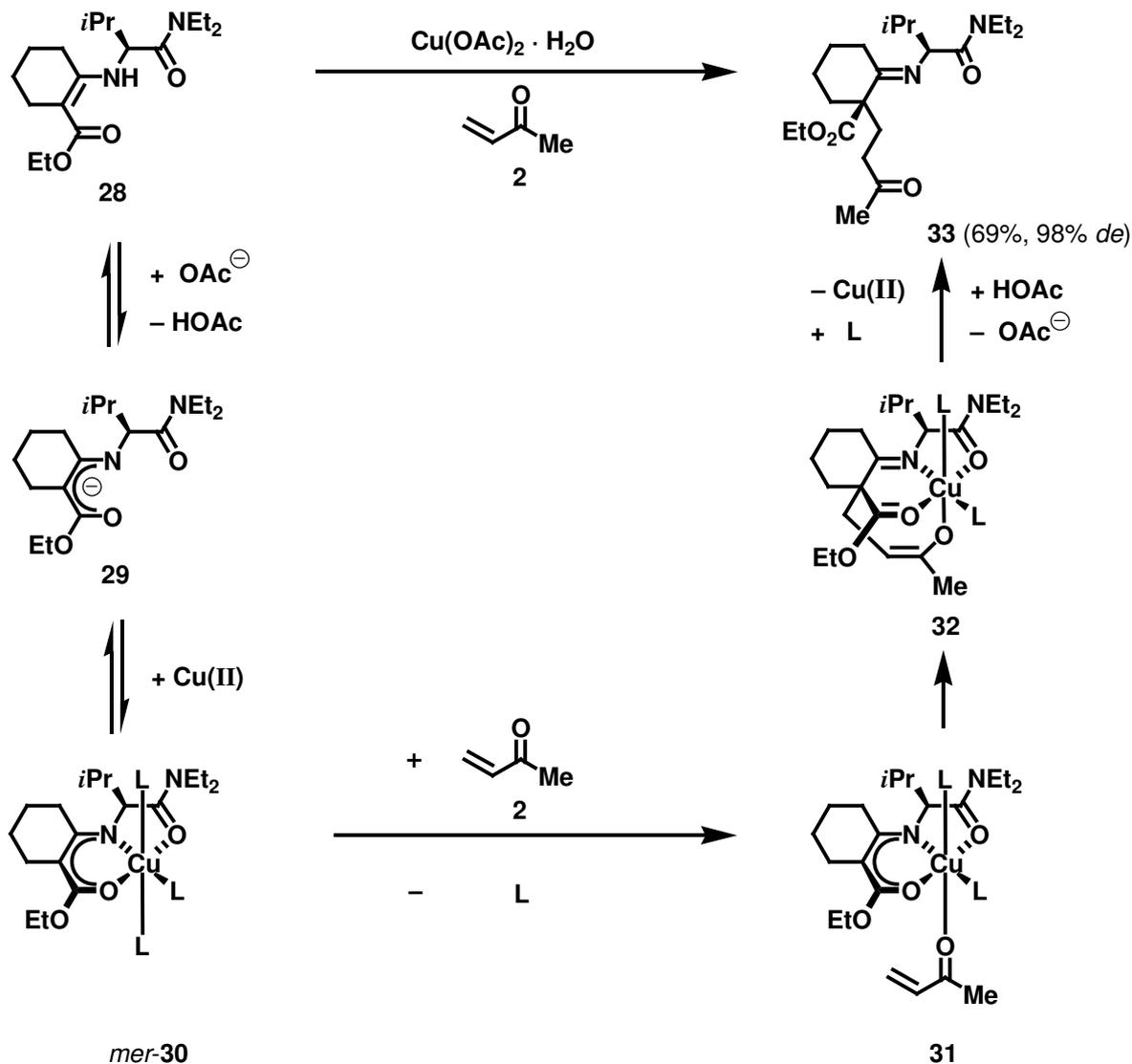
Ein weiteres herausragendes Charakteristikum der Methode stellt die Möglichkeit dar, stickstofffunktionalisierte *Michael*-Donoren wie das Piperidin-Derivat **3j**^[68] oder Lactame^[69] umzusetzen, wie *Scharl* und *Unger* zeigen konnten. Verbindung **3j** konnte nach diesem Protokoll im Multigramm-Maßstab ohne Selektivitätsverlust dargestellt werden. Dies stellt einen besonderen Fortschritt dar, da etwa die Heterobimetallkatalysatoren *Shibasakis* mit Stickstofffunktionalitäten inkompatibel sind.^[68a]

2.8 Mechanistisches Modell der kupferkatalysierten Michael-Reaktion

Gemäß den Untersuchungen von *Pfau* und *d'Angelo* laufen Enamin-*Michael*-Reaktionen über einen cyclischen, sechsgliedrigen, einer Aza-En-Reaktion ähnlichen Übergangszustand ab.^[51,57] Mit diesem Modell ist jedoch die kupferkatalysierte Enamin-*Michael*-Reaktion nach *Christoffers* nicht erklärbar. Wesentlich einleuchtender lässt sich dieses Reaktionsverhalten mit einer klassischen Einzentren-Templatreaktion, wie sie für übergangsmetallkatalysierte *Michael*-Reaktionen üblich ist, erklären: In einem ersten Schritt deprotoniert das Acetat-Gegenion des Katalysators das Enamin unter Ausbildung eines resonanzstabilisierten Azadionat-Anions **29** (Schema II.15), welches die Acidität der N-H-Bindung erklärt. Weiterhin zeigte sich, dass das Gegenion signifikanten Einfluss auf das Reaktionsverhalten hat: Weniger basische Gegenionen wie etwa Chlorid, Nitrat, Sulfat und Trifluoracetat führen zu erheblichen Selektivitätseinbußen.

Das Anion **29** kann als dreizähliger Chelatligand mit planarer Azadionatoeinheit an ein Kupferatom koordinieren, und es wird ein resonanzstabilisierter Chelatkomplex **30** mit einem Sechs- und einem Fünfring gebildet. Im weiteren Verlauf der Reaktion koordiniert ein Akzeptormolekül **2** ganz im Sinne einer Einzentren-Templatreaktion durch Ligandenaustausch an das Zentralatom. Zwischen Enamin und Amid befindet sich nun eine chirale Brücke, die zur diastereofacialen Differenzierung der beiden Halbräume führt: Der in den Schemata II.15 und II.16 in Komplex *mer*-**30** oben dargestellte Halbraum wird durch die Isopropylgruppe sterisch abgeschirmt, so dass die Koordination des Akzeptors **2** im unteren Halbraum erheblich begünstigt ist. Auf Grund der *Lewis*-Acidität des Zentralatoms wird der Akzeptor **2** in Spezies **31** aktiviert und von der Azadionatoeinheit nucleophil angegriffen. Es entsteht das Intermediat **32** mit einem quartären Stereozentrum, mit der Folge, dass die Resonanzstabilisierung aufgebrochen wird. Nach Protonierung von **32** durch ein weiteres

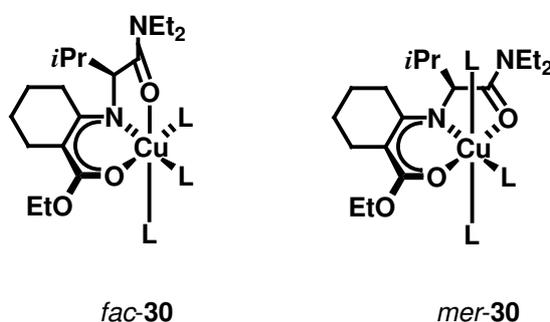
Enamin **28** oder Essigsäure werden das Imin **33** sowie der Kupferkatalysator freigesetzt und der Cyclus somit geschlossen. Hydrolyse des Imins **33** führt zum eigentlichen *Michael*-Produkt **3e** mit 1,5-Dioxokonstitution.



Schema II.15: Mechanismus der Cu(II)-katalysierten, auxiliärvermittelten *Michael*-Reaktion

Bislang ist es nicht möglich, exakte Aussagen zur Konstitution des Fünfrings in Komplex **30** zu machen, da ein entsprechender Strukturbeweis noch aussteht. Trotz der gemeinhin großen Affinität des Kupfers zu Stickstoff erscheint eine Koordination des Amidsauerstoffs sinnvoll, da dieser wegen des π -Bindungsanteils der Amidbindung negativ polarisiert ist und somit eine hohe Elektronendichte aufweist. Die verbleibenden Koordinationsstellen des Zentralatoms werden durch Coliganden wie Aceton, Wasser oder Acetationen besetzt.

Cu(II)-Atome mit d^9 -Konfiguration weisen im Regelfall eine sechsfache Koordination auf, wobei die axialen Positionen durch *Jahn-Teller*-Verzerrung deutlich länger ausfallen.^[70] Somit kann für den Komplex **30** eine verzerrte Oktaeder-Geometrie postuliert werden. Unter dieser Prämisse ergeben sich zwei mögliche Koordinationstypen für den Liganden: Er kann entweder facial (*fac-30*) oder meridional (*mer-30*) an das Cu-Atom koordinieren. Da bei einer facialen Anordnung jedoch keine für eine Resonanzstabilisierung erforderliche sp^2 -Hybridisierung möglich ist, kann von einer meridionalen Anordnung (*mer-30*) ausgegangen werden. (Schema II.16). Zudem widersprechen die theoretischen Bindungslängen einer facialen Anordnung der Möglichkeit einer *Jahn-Teller*-Verzerrung.



Schema II.16: Meridionale und faciale Koordination an Kupfer

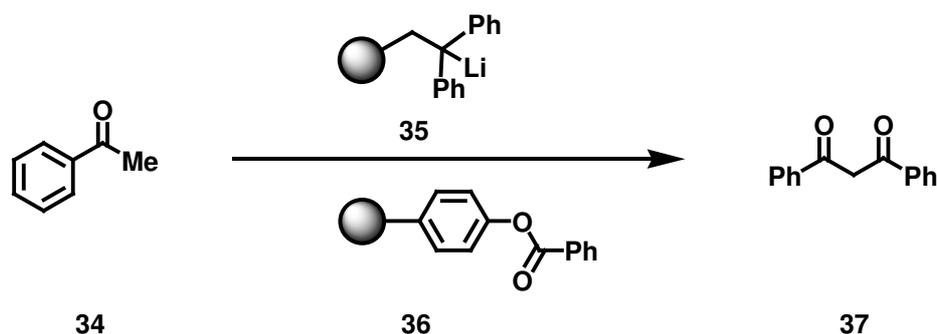
3 Festphasensynthese

Das Prinzip der Festphasensynthese wurde Ende der 60er Jahre von *Merrifield* eingeführt.^[71] Sie stellt heutzutage das bedeutendste Verfahren zur Darstellung von Substanzbibliotheken dar.^[72] In der Festphasensynthese wird ein Substrat oder Reagenz über einen geeigneten Linker an einen polymeren Träger angebunden, welcher somit den Charakter einer Schutzgruppe besitzt.^[73]

Zu den Vorteilen der Festphasensynthese zählen einerseits zumeist quantitative Ausbeuten, die sich durch große Überschüsse eines in Lösung befindlichen Reaktanden bewerkstelligen lassen sowie andererseits die simple Abtrennung festphasengebundener Produkte oder Reagenzien durch einfaches Abfiltrieren des Polymers, bei löslichen Polymeren gegebenenfalls nach vorherigem Ausfällen.^[74] Diese einfache Prozedur prädestiniert die Festphasenchemie für die automatisierte kombinatorische Bibliothekssynthese.^[75] Zum

Dritten bewirkt die Festphasenanknüpfung geringe lokale Konzentrationen des gebundenen Substrates, so dass Wechselwirkungen zweier gebundener Substratmoleküle unwahrscheinlich sind.^[76]

Ein besonderes Highlight der Festphasenchemie stellte *Cohen* im Jahr 1977 vor, als er eine Eintopf-Zweistufenreaktion vorstellte, bei der sowohl ein immobilisiertes Alkylolithiumreagenz **35** als auch ein polymer gebundener Ester **36** beteiligt waren, die im homogenen System inkompatibel gewesen wären (Schema II.17).^[77]

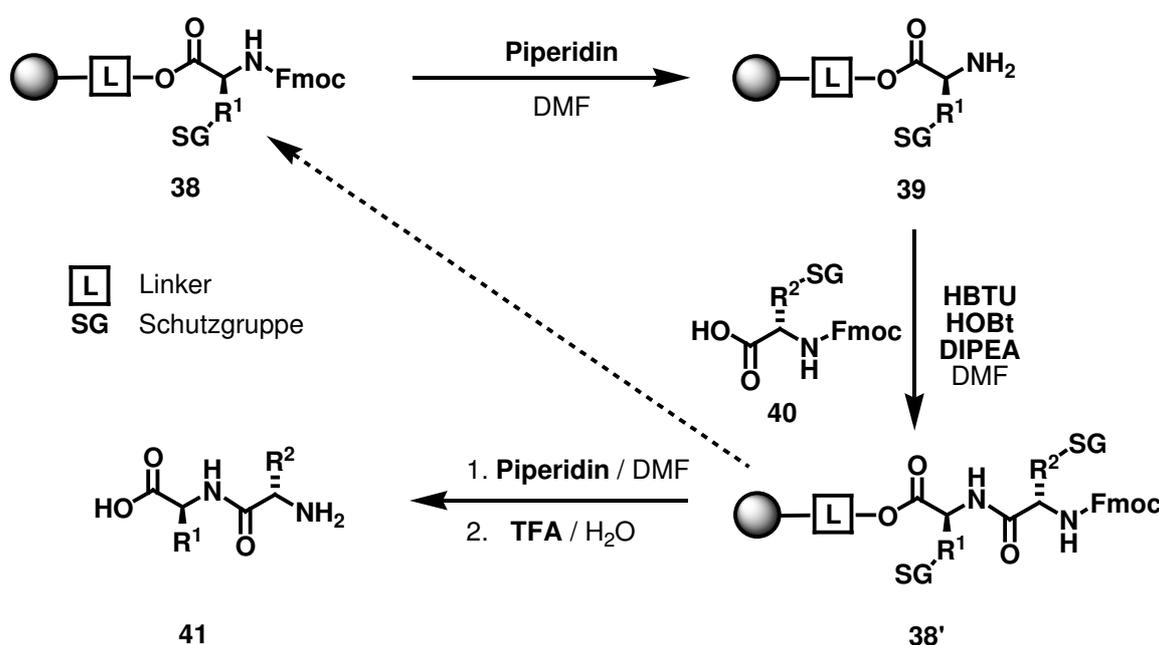


Schema II.17: Zweistufenreaktion mit inkompatiblen immobilisierten Reagenzien nach *Cohen*

Jedoch birgt die Festphasensynthese auch Nachteile: Die Entwicklung einer Reaktion an fester Phase gestaltet sich zumeist erheblich aufwändiger als klassische Verfahren, da gewöhnliche, für homogene Systeme erarbeitete Syntheseprotokolle nur selten unmodifiziert in der Festphasenchemie angewendet werden können. Der Entwicklungsstand der Festphasenchemie steht hinter der klassischen Lösungssynthese noch weit zurück. Zudem gestaltet sich die Analytik polymer gebundener Substrate oft als schwierig. So entfallen etwa dünnschicht- oder gaschromatographische Methoden; NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie lassen sich zumeist nur mit erheblichem apparativen Aufwand und oft mit nur geringem Aussagewert anwenden.^[78]

3.1 Festphasen-Peptidsynthese

Die von *Merrifield* entwickelte und im Jahr 1985 mit dem Nobelpreis gewürdigte^[79] Festphasen-Peptidsynthese stellt das klassische und bestuntersuchte Verfahren von Reaktionen an fester Phase dar. Als Trägermaterial kommt üblicherweise ein mit Divinylbenzol quervernetztes, chlormethyliertes Polystyrolharz, ein sogenanntes *Merrifield*-Harz, zum Einsatz. Über einen Linker wird eine geschützte Aminosäure angebunden. Während *Merrifield* mit Boc-Schutzgruppen arbeitete, hat sich heutzutage die Fmoc-Strategie mit einem säurelabilen Linker **L** weitgehend durchgesetzt (Schema II.18).^[80]



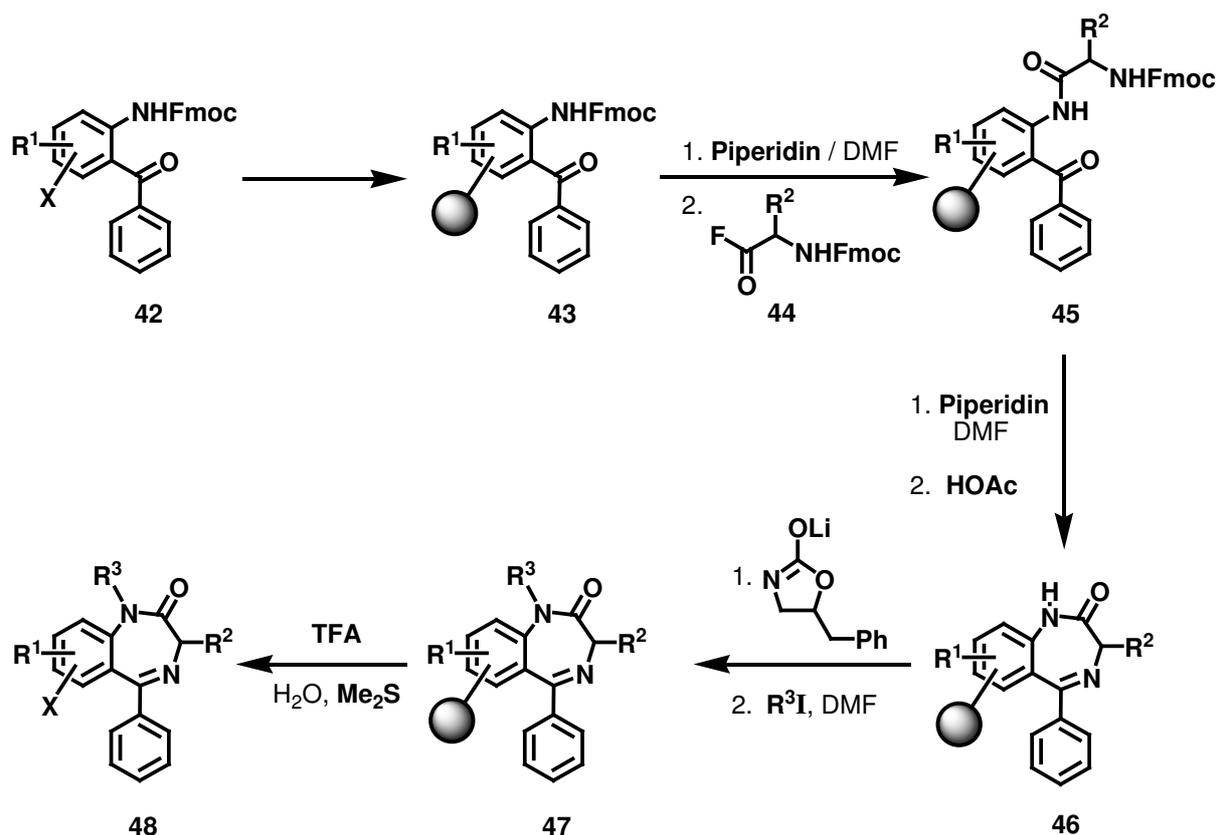
Schema II.18: Fmoc Festphasen-Peptidsynthese

Nach Filtration und Waschen des Polymers **38** wird die Fmoc-Schutzgruppe mit Piperidin abgespalten und das Harz erneut gereinigt. Anschließend wird die freie Aminogruppe mittels eines bis ins Detail optimierten Cocktails von Aktivierungsreagenzien mit einer weiteren, in großem Überschuss vorhandenen Aminosäure **40** zum Peptid **38'** gekuppelt. Mit einer Vielzahl solcher Sequenzen ist der Aufbau auch hochkomplexer Proteinsequenzen möglich. Schließlich wird das so synthetisierte Polypeptid **41** mit TFA vom Festphasenharz abgespalten. Mittlerweile wurde ein Grad an Perfektion dieses Verfahrens erreicht, so dass kommerzielle Peptidsynthesizer beliebige Aminosäuresequenzen vollautomatisch darzustellen vermögen.^[81]

3.2 Kombinatorische Festphasensynthese

Neben dem Aufbau von Oligomeren wie Oligopeptiden oder Oligonucleotiden^[82] bietet Chemie an fester Phase einen weiteren interessanten Aspekt, der im Jahr 1992 von *Ellman* mit der Parallelsynthese von 192 Benzodiazepinonen eingeführt wurde: Das Verfahren der kombinatorischen Chemie an fester Phase. Vorbild ist hierbei die Natur: Ihr gelingt es mit nur 20 Aminosäuren als Synthesebausteinen eine beliebige Zahl an Peptiden für die unterschiedlichsten Zwecke zu synthetisieren.

Fmoc-geschützte 2-Aminobenzophenone (**42**) wurden mittels eines Phenol- oder Carbonsäurerestes über einen Linker an das Polystyrolharz geknüpft. Acylierung mit geschützten Aminosäurefluoriden, Cyclisierung und Alkylierung des Amidstickstoffs führte nach Abspaltung mit TFA so zu insgesamt vierfach substituierten Benzodiazepinonen **48** (Schema II.19).^[83]



Schema II.19: Synthese von Benzodiazepinonen an fester Phase nach *Ellman*

Variation dieser vier Reste führte so mit zwei Benzophenonen, zwölf Aminosäuren und acht Alkylierungsmitteln zu insgesamt 192 verschiedenen Produkten. Die einfache Aufarbeitung

der einzelnen Reaktionsschritte, im Regelfall durch simples Abfiltrieren und Waschen, ermöglicht eine Parallelsynthese zahlreicher Substrate mit demselben Grundgerüst innerhalb von kurzer Zeit. Mit Hilfe der sogenannten *Split and Mix*-Technik,^[84] bei welcher jeweils Gemische begrenzter Anzahl an fester Phase synthetisiert und dann auf biologische Aktivität getestet werden, gelang *Houghten et al.* ausgehend von 18 Aminosäuren so die Synthese von mehr als 34 Millionen (18^6) Hexapeptiden.^[84c]

Seither nahm die Entwicklung der Chemie an fester Phase eine sehr stürmische Entwicklung^[72,74] und es gibt mittlerweile nur noch wenige Reaktionen, die nicht auch an fester Phase durchgeführt wurden.

3.3 Trägermaterialien

Außer den klassischen *Merrifield*-Harzen, die jedoch nach wie vor den Löwenanteil unter den in der Festphasensynthese verwendeten Polymeren ausmachen, sind mittlerweile eine Reihe weiterer Polymere in der Festphasensynthese eingeführt. Die Auswahl des jeweiligen Polymers ist von insgesamt vier Faktoren abhängig:

- **Lösungs- und Quelleigenschaften**

Von den Lösungs- bzw. Quelleigenschaften ist insbesondere die Reaktionskinetik abhängig. Maximale lokale Reaktandkonzentrationen und damit Reaktionsgeschwindigkeiten erreicht man nur im homogenen System, weshalb der derzeitige Trend hin zu löslichen Polymeren geht. Werden funktionelle Gruppen hingegen durch das Polymer-Rückgrat vollständig abgeschirmt, so tendiert die Reaktionsgeschwindigkeit gegen Null. Daher ist es erforderlich, dass das Trägerpolymer in den erforderlichen Lösungsmitteln möglichst optimale Quelleigenschaften zeigt.

- **Beladungsgrad**

Der Beladungsgrad entscheidet über die Menge an umsetzbarem Substrat in Relation zur eingesetzten Harzmenge. Hohe Beladungsgrade senken somit auch die erforderliche Lösungsmittelmenge, verringern andererseits jedoch den Verdünnungseffekt an der festen Phase.

- **Chemische Stabilität**

Das verwendete Trägermaterial soll an der Reaktion nicht teilnehmen, es muss also gegenüber allen auftretenden Reagenzien und Substraten inert sein.

- **Mechanische Stabilität**

Das Trägermaterial soll allen auftretenden mechanischen Belastungen (Schütteln, Rühren, Durchflussreaktor etc.) gegenüber stabil sein, da ansonsten die Korngröße verringert wird, was erhöhte Anforderungen an die Filtrationstechnik stellt.

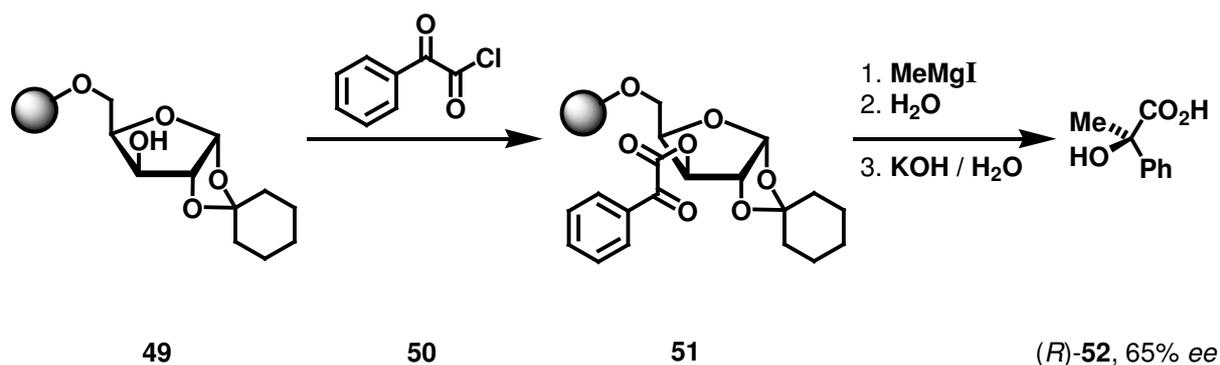
3.4 Festphasengebundene Reagenzien, Katalysatoren und Abfangreagenzien

Nicht nur Substrate können an polymeren Trägern immobilisiert werden, um so eine lineare Reaktionsfolge der festen Phase durchzuführen, auch andere, zur Reaktion benötigte Reagenzien und Katalysatoren lassen sich an Polymere anknüpfen, um nach erfolgter Reaktion einfach entfernt zu werden.^[74,85] Ein weiteres, jüngeres Forschungsgebiet stellt die Verwendung immobilisierter Abfangreagenzien (*scavenger*) dar, die nach einer erfolgten Reaktion überschüssige Edukte, Nebenprodukte^[86] oder das Produkt^[87] an ein Polymer binden und somit die Reinigung vereinfachen.

Die Anknüpfung von Katalysatoren an ein polymeres Trägermaterial empfiehlt sich aus mehreren Gründen: Zum Einen sind Katalysatoren oftmals sehr teuer und/oder toxisch, so dass ein Recyclingprozess für den Katalysator angestrebt werden sollte. Zum anderen bieten sich polymere Trägermaterialien gerade für die Anknüpfung von Katalysatoren an, da im Gegensatz zur Substratanknüpfung die Beladungsdichte eine untergeordnete Rolle spielt: Der Katalysator wird ohnehin nur in substöchiometrischen Mengen benötigt. So gelang etwa *Chan et al.* im Jahr 1982 die erste Michael-Reaktion an fester Phase mit an Polystyrol immobilisierten Nickel- und Eisenacetylacetonaten.^[88]

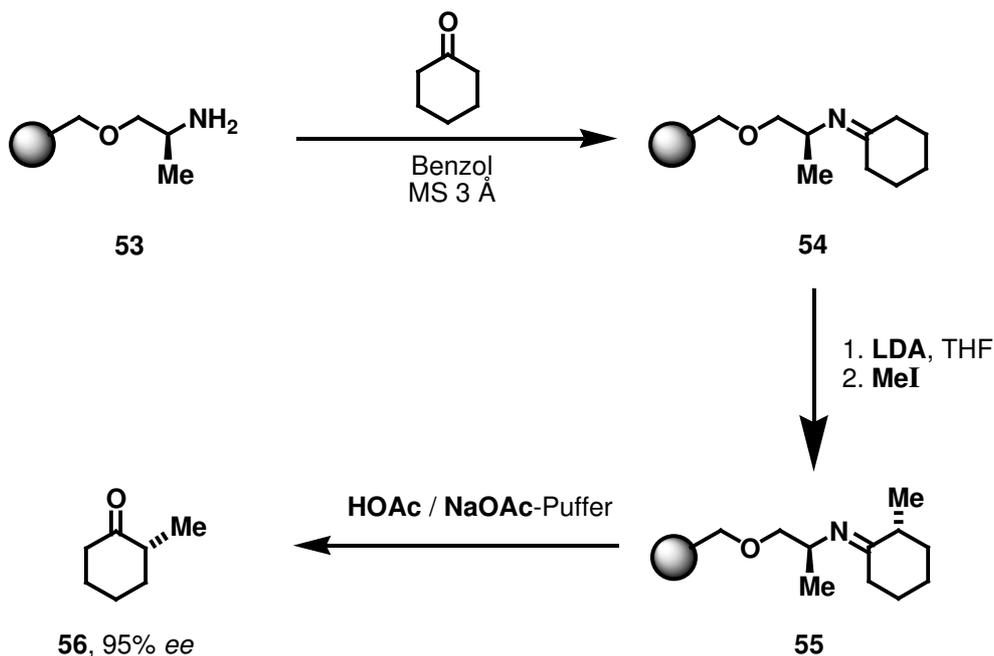
3.5 Immobilisierte chirale Auxiliare

Befindet sich zwischen immobilisiertem Substrat und Polymer ein chiraler Linkerbaustein, so stellt dieser ein polymergebundenes Auxiliar dar.^[89] Im Jahr 1972 publizierten *Kawana* und *Emoto* die erste asymmetrische Synthese mit einem immobilisierten Auxiliar: An ein polymergebundenes Xyloederivat **49** wurde Phenylglyoxylchlorid (**50**) gebunden und mit Methylmagnesiumiodid umgesetzt. Nach Hydrolyse des immobilisierten Esters **51** wurde Atrolactose (**52**) mit 65% *ee* erhalten (Schema II.20).^[90]



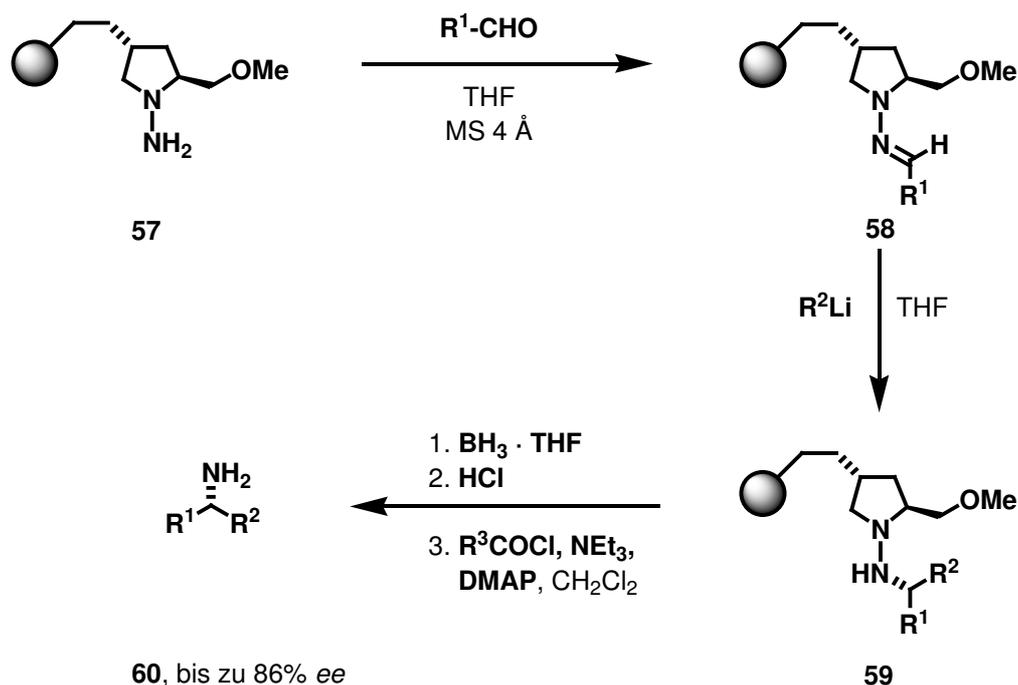
Schema II.20: Immobilisiertes Kohlenhydrat als Auxiliar

Ein immobilisiertes Aminosäurederivat als Auxiliar setzten erstmals *Leznoff et al.* im Jahr 1979 ein: Ketone wurden an ein polymergebundenes Alaninol **53** als Imin **54** gebunden und konnten mit bis zu 95% *ee* in α -Position alkyliert werden. Das Harz **53** konnte reisoliert und recycliert werden (Schema II.21).^[91]



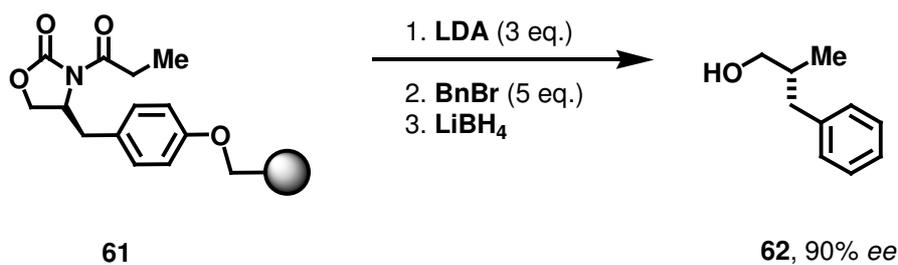
Schema II.21: Asymmetrische Alkylierung mit immobilisiertem L-Alanin-Auxiliar

Eine immobilisierte Variante **57** des SAMP-Hydrazone stellten *Enders et al.* im Jahr 2001 vor. An diesem konnten Aldehyde als Imin **58** immobilisiert und mit bis zu 86% *ee* alkyliert werden (Schema II.22).^[92]



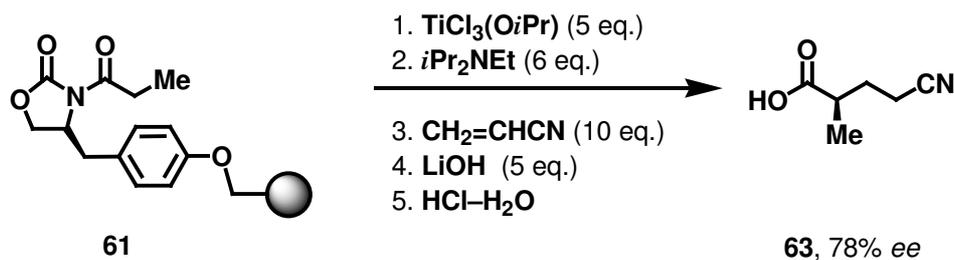
Schema II.22: Asymmetrische Alkylierung mit immobilisiertem SAMP-Auxiliar nach *Enders*

Von zahlreichen Gruppen wurden immobilisierte Derivate des *Evans*-Oxazolidinons veröffentlicht.^[93] So gelang es etwa *Burgess et al.*, Propionsäure mit Benzylbromid mit bis zu 90% *ee* in α -Position zu alkylieren (Schema II.23).^[94]



Schema II.23: Asymmetrische Alkylierung mit immobilisiertem *Evans*-Oxazolidinon

Erstmals über eine asymmetrische *Michael*-Reaktion an fester Phase berichteten im Jahr 1998 *Abell et al.*,^[95] die ebenfalls ein immobilisiertes *Evans*-Oxazolidinon einsetzten. Am asymmetrischen Linker immobilisierte Propionsäure **61** wurde mit *Hünig*-Base deprotoniert und mit Acrylnitril umgesetzt. Hydrolyse des Produktes lieferte das *Michael*-Produkt **63** mit einem tertiären Stereozentrum mit 78% *ee* (Schema II.24).



Schema II.24: Asymmetrische *Michael*-Reaktion an fester Phase mit *Evans*-Auxiliar

Im Jahr 2003 gelang es *Kunz et al.*,^[96] mit einem immobilisierten Galactoseauxiliar Domino-*Mannich-Michael*-Reaktionen mit annähernd quantitativen Diastereomerenüberschüssen durchzuführen. Das Auxiliar war hierbei allerdings über einen Silyloxylinker an Polystyrol fixiert und verblieb somit bei der Abspaltung mit Fluorid nicht am Träger, sondern das Produkt wurde einschließlich des Auxiliars abgetrennt.

Über einen enantioselektiven Aufbau quartärer Stereozentren durch asymmetrische *Michael*-Reaktionen mittels eines immobilisierten Auxiliars wurde bislang nach derzeitigem Kenntnisstand noch nicht berichtet.

3.6 Festphasensynthese auf Basis löslicher Polymere

Die Vorteile beider Systeme, der klassischen Flüssigphasensynthese und der Festphasensynthese, zu vereinen vermögen lösliche Polymere.^[97] Den klassischen Vertreter der löslichen Polymere stellt Polyethylenglykol (Polyethylenoxid, Polyoxiran, Polyoxyethylen) dar.^[98] Es ist nicht nur erheblich preiswerter als die marktüblichen Merrifield-Harze, sondern bietet auf Grund seiner Löslichkeit in zahlreichen Lösungsmitteln insbesondere die Möglichkeit, NMR-Analytik durchzuführen, zudem entsprechen die nasschemischen Vorgehensweisen im Regelfall denen der klassischen homogenen Synthese. Polyethylenglykol wird üblicherweise durch anionische Polymerisation von Ethylenoxid dargestellt.^[99] Es ist löslich in zahlreichen organischen Lösungsmitteln wie CH_2Cl_2 , DMF, Toluol, Acetonitril und Wasser. Hingegen ist es unlöslich in Diethylether, Hexan, MTBE und Isopropanol,^[100] so dass es aus diesen Lösungsmitteln ausgefällt oder zu helikalen Ketten umkristallisiert^[101] werden kann. Die im Vergleich

zu *Merrifield*-Harzen meistens geringeren Beladungsdichten können heutzutage durch die Verwendung von Polyglycerin-Dendrimeren kompensiert bzw. überkompensiert werden.^[102]

Als weiteres lösliches Polymer wurde von *Janda* im Jahr 1997 nicht quervernetztes, chlormethyliertes Polystyrol eingeführt.^[103] Es bietet sich insbesondere dann an, wenn wasserlösliche Verunreinigungen extraktiv entfernt werden sollen und daher Polyethylenglykol wegen seiner Wasserlöslichkeit weniger geeignet ist.

Anfang der Neunziger Jahre des letzten Jahrhunderts kam die Verwendung von Polystyrol-Polyethylenglykol-Propfpolymeren auf, bei welchen auf ein unlösliches Polystyrol-Divinylbenzol-Rückgrat Ethylenoxid aufpolymerisiert wird.^[104] Diese Polymere sind beispielsweise unter den Handelsnamen Tentagel[®] und Argogel[®] erhältlich. Ziel ist es hierbei, die Vorteile des heterogenen und des homogenen Systems noch mehr zu vereinen. Das PS-DVB-Rückgrat ermöglicht weiterhin die einfache Filtration, jedoch reichen die langen PEG-Ketten weit in das umgebende Lösungsmittel hinein, so dass Reaktionen am Ende des etwa 70 Ethylenoxideinheiten langen Arms weitgehend homogenanalog ablaufen.

3.7 Analytik festphasengebundener Reagenzien

Die wohl beste Methode, festphasengebundene Reagenzien zu charakterisieren, besteht in deren Abspaltung mit anschließender Analytik in homogener Phase. Da dies jedoch in vielen Fällen nicht möglich ist, wurden einige Verfahren etabliert, die die Analytik polymergebundener Substanzen ermöglichen, die jedoch zumeist, besonders bei geringen Beladungsdichten, nicht die sonst üblicherweise gewohnte Präzision besitzen.

- **Gravimetrie**

Beladungen können, quantitative Reisolierung des Polymers vorausgesetzt, durch Wägevorgang bestimmt werden, sofern die relative Änderung ausreichend signifikant ist.

- **Verbrennungsanalyse**

Durch Elementaranalyse lassen sich Kohlenstoff-, Wasserstoff-, Stickstoff-, Schwefel- und Halogengehalt von Harzen bestimmen, wobei die Beladung üblicherweise aus dem Stickstoff-, Schwefel- oder Halogengehalt bestimmt wird.^[105]

- **Farbreaktionen**

In der Festphasensynthese wird vor allem die Ninhydrinprobe auf primäre Amine angewendet. Vor allem in der Peptidsynthese kann so auf vollständige Acylierung geprüft werden.^[106] Weitere Farbreaktionen für Alkohole,^[107] Thiole^[108] und Aldehyde^[109] wurden in jüngerer Vergangenheit entwickelt.

- **IR-Spektroskopie**

Bei Vorhandensein funktioneller Gruppen mit charakteristischen Absorptionsbanden bietet die IR-Spektroskopie eine schnelle qualitative Bestimmungsmethode. Mit geeigneten Kalibrierbanden sind auch quantitative Aussagen möglich.^[110] Insbesondere die quantitative Analyse eines einzelnen Harzkorns (*single bead FTIR*) ist derzeit auf dem Vormarsch.^[111]

- **NMR-Spektroskopie**

Bei unlöslichen Polymeren gestaltet sich die NMR-Spektroskopie als schwierig. Gelphasen-NMR^[112] ist auf Grund von Linienverbreiterung lediglich bei Kernen mit großem chemischem Verschiebungsspektrum (¹³C, ¹⁹F, ³¹P) möglich, nicht jedoch bei Protonenspektren. Diese Einschränkung lässt sich teilweise durch Anwendung der MAS-Technik zurückdrängen.^[113]

- **Massenspektrometrie**

Massenspektrometrische Analysen von Polymeren sind im Allgemeinform nicht möglich. Spezielle Verfahren wie TOF-SIMS oder MALDI an Polymeren mit photolabilen Linkern^[114] erbrachten auf diesem Gebiet in den letzten Jahren jedoch gewisse Fortschritte.

- **UV/Vis-Spektroskopie**

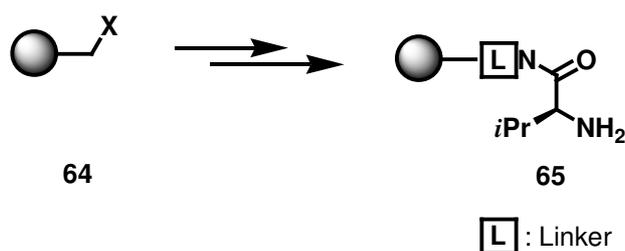
UV/Vis-Spektroskopie wird insbesondere in der Fmoc-Peptidsynthese zur Beladungsbestimmung eingesetzt. In anderen Bereichen kommt das Verfahren in Ermangelung UV-aktiver Substanzen erheblich seltener zum Einsatz.

III Durchführung und Diskussion

4 Aufgabenstellung und Zielsetzung

4.1 Aufbau eines Festphasen-gebundenen chiralen Auxiliars

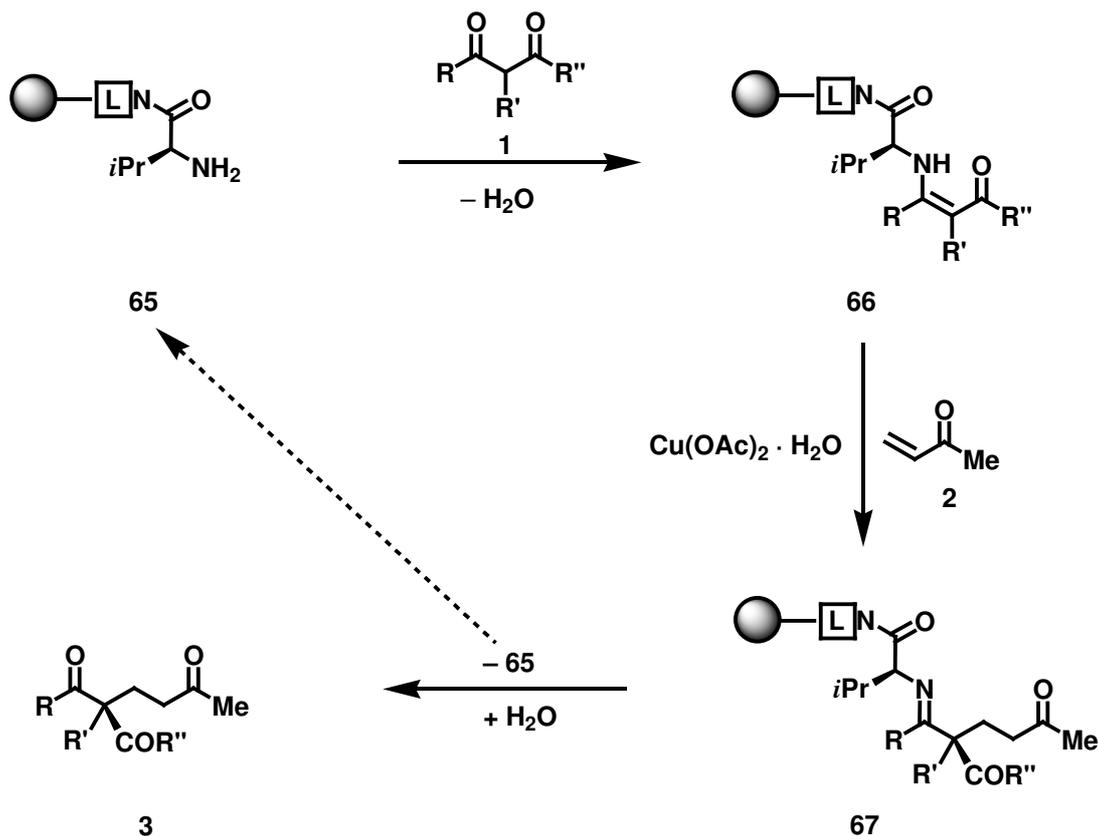
Die größte Schwäche aller auxiliär-vermittelten Reaktionen besteht in der Erfordernis, in molaren Mengen bezogen auf eingesetztes Substrat zur Verfügung stehen zu müssen. Dies bedeutet insbesondere auch, dass nach erfolgter Reaktion eine stöchiometrische Menge an Auxiliär abgetrennt werden muss. Daher bestand eine der Zielsetzungen der vorliegenden Arbeit darin, ein Derivat des von *Christoffers et al.* entwickelten L-Valinamid-Auxiliars an einem polymeren Träger **64** zu immobilisieren (Schema III.1), um es als festphasengebundenes Auxiliär **65** nach erfolgter Abspaltung durch möglichst einfache Prozesse, wie etwa Filtration oder Phasenseparation aus der Reaktionsmischung entfernen zu können.



Schema III.1: Aufbau eines Festphasen-gebundenen L-Valinamid-Auxiliars

4.2 Aufbau quartärer Stereozentren durch Michael-Reaktionen an fester Phase

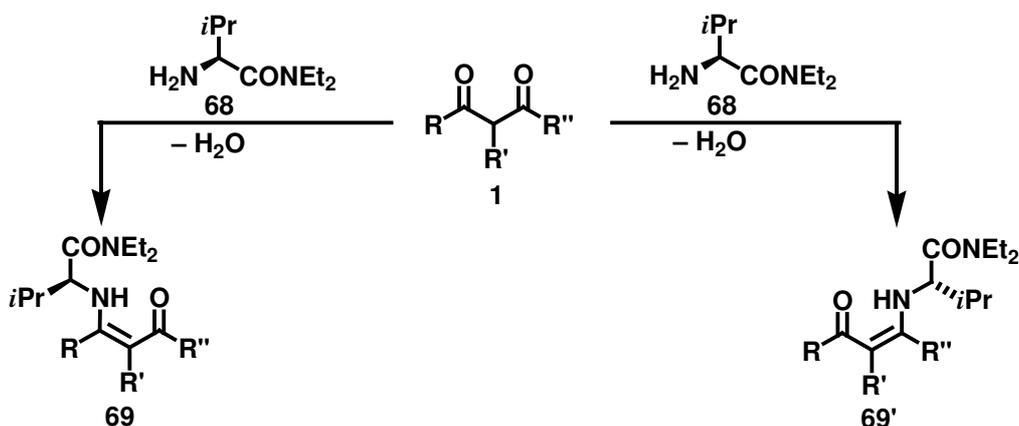
Dieses immobilisierte Auxiliär **65** sollte in einem zweiten Schritt zur Darstellung chiraler, festphasengebundener Enamine **66** mit möglichen *Michael*-Donoren **1** eingesetzt werden. Ziel war es, mit diesen immobilisierten Enaminen **66** kupferkatalysierte *Michael*-Reaktionen nach *Christoffers* mit MVK (**2**) durchzuführen, das festphasengebundene Auxiliär **65** nach erfolgter Reaktion aus Imin **67** abzuspalten und es zu reisolieren. Anschließend sollte dieses wiedergewonnene, polymergebundene Auxiliär **65** einem erneuten Cyclus aus Enaminbildung, *Michael*-Reaktion und Hydrolyse zugeführt werden (Schema III.2).



Schema III.2: Enaminbildung und *Michael*-Reaktion mit festphasengebundenem Auxiliar

4.3 Regioselektive Darstellung von Enaminen aus cyclischen β -Diketonen

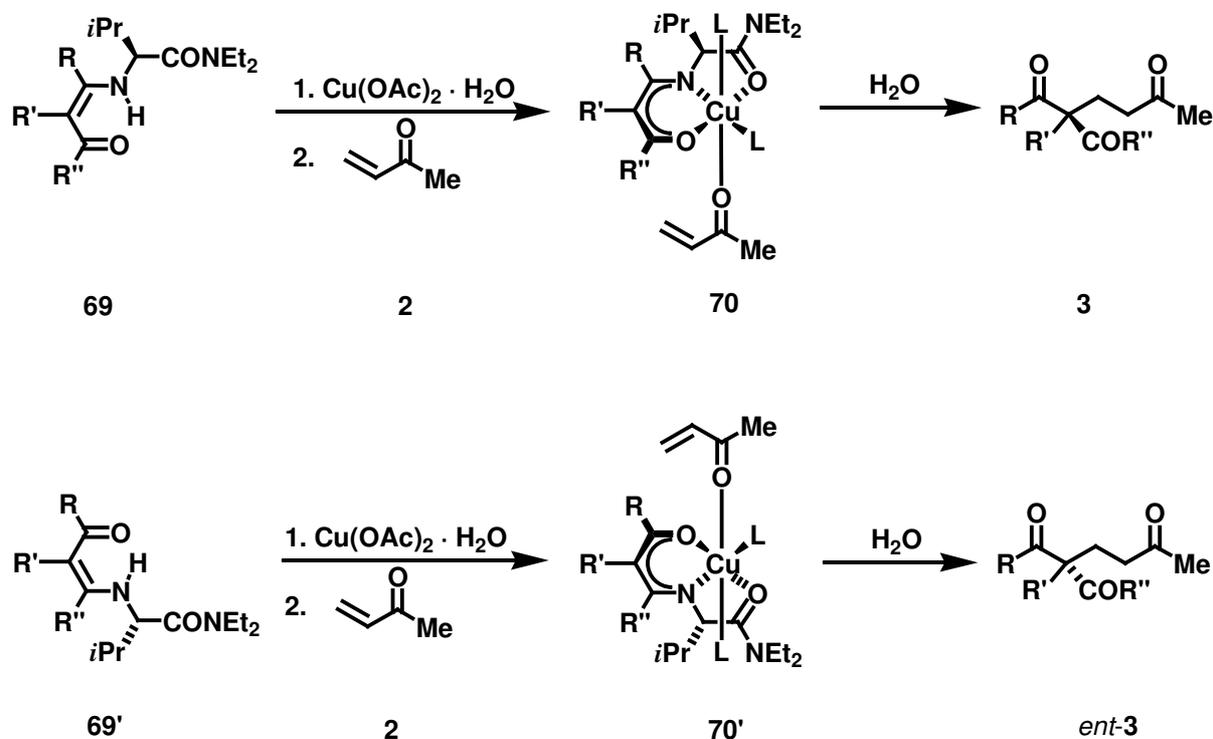
Bei der Verwendung unsymmetrischer 1,3-Diketone ergibt sich bei der Anbindung des Auxiliars ein Regioselektivitätsproblem: Im Regelfall sind Gemische beider regioisomerer Enamine **69** und **69'** zu erwarten (Schema III.3).



Schema III.3: Selektivitätsproblem bei unsymmetrischen 1,3-Diketonen

4.4 Enantioselektive Michael-Reaktionen regioisomerer Enamine

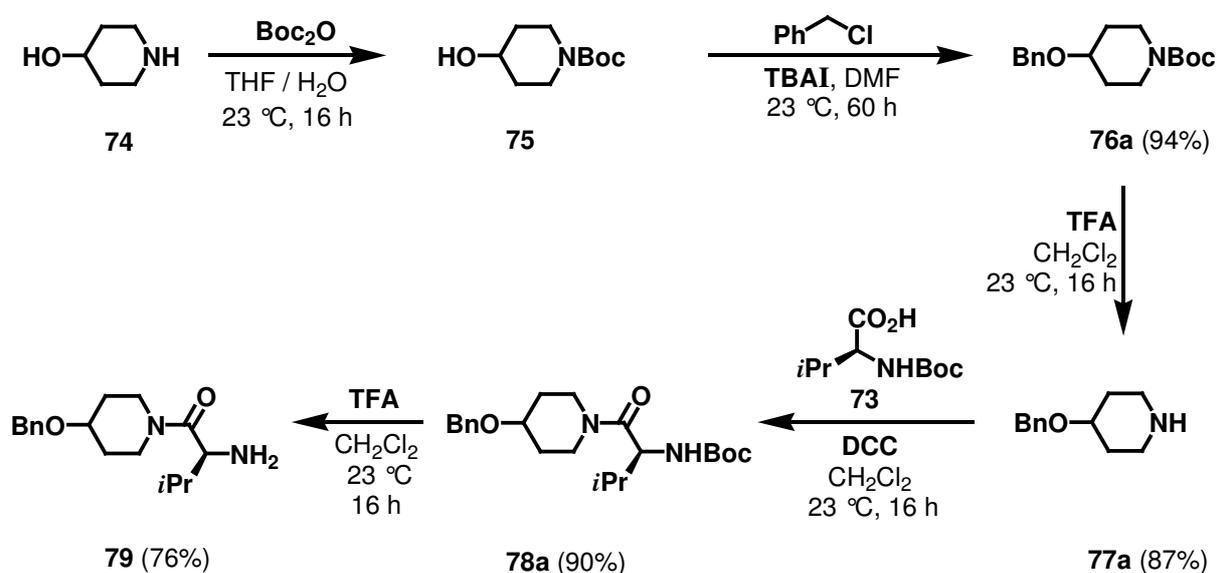
Die Gültigkeit des in Schema II.15 vorgeschlagenen Mechanismus annehmend, sollten *Michael*-Reaktionen der regioisomeren Enamine **69** und **69'** über die beiden konstitutionsisomeren und quasidiastereomeren Zwischenstufen **70** und **70'** jeweils zum gleichen *Michael*-Produkt **3** führen, allerdings mit entgegengesetzter Konfiguration. Somit wäre es möglich, durch regioselektive Wahl der Anknüpfungsposition beide Enantiomere desselben Produktes **3** mit dem dem *chiral pool* entnommenen, natürlich vorkommenden Stereoisomer des Auxiliars **68** stereoselektiv darzustellen, ohne in einem Fall auf das nicht natürlich vorkommende, ungleich teurere^[115] D-Enantiomer des Valins zurückgreifen zu müssen (Schema III.4).



Schema III.4: *Michael*-Reaktion regioisomerer Enamine führt zu enantiomeren Produkten

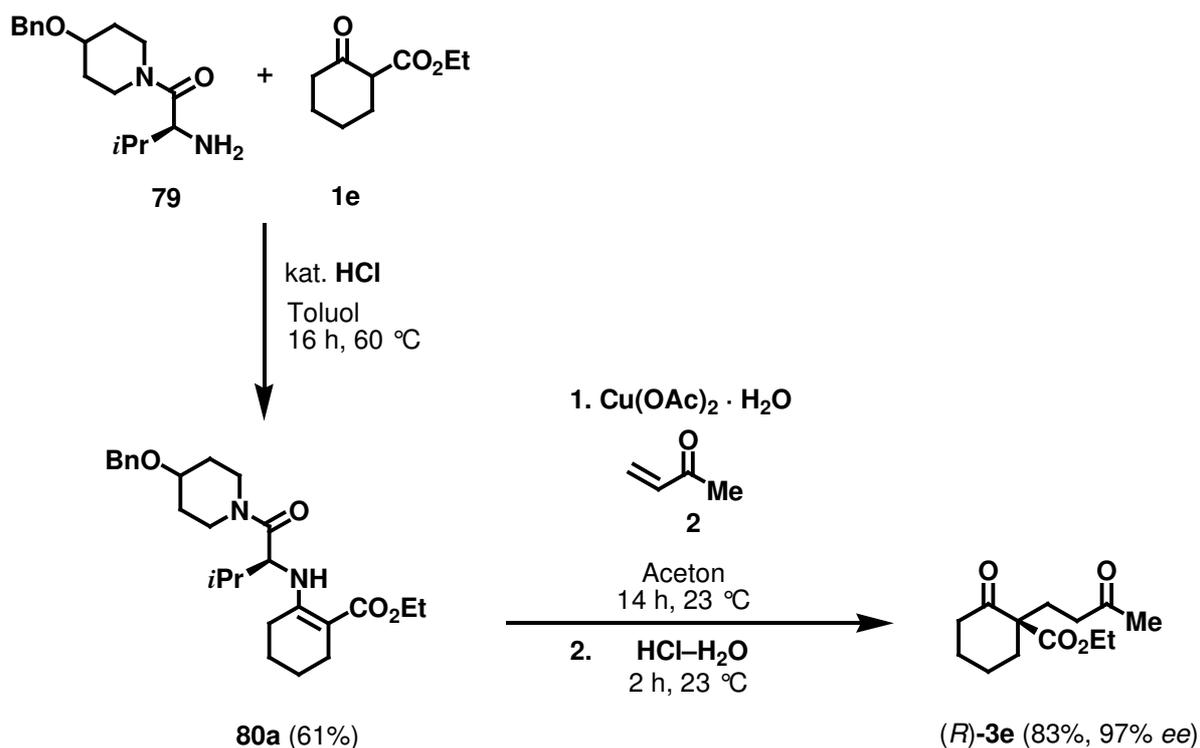
Eine solche Vorgehensweise ist in der Literatur nach derzeitigem Kenntnisstand bislang ohne Präzedenz. Es sollten daher im Rahmen dieser Arbeit Methoden zur regioselektiven Bildung von Enaminen cyclischer β -Diketone entwickelt werden. Mit diesen sollten anschließend asymmetrische *Michael*-Reaktionen durchgeführt werden, um die obige Hypothese zu prüfen und einen neuen Zugang zu beiden Enantiomeren desselben *Michael*-Produktes zu ermöglichen.

das tertiäre Amin gebildet würde, war es zuvor wiederum erforderlich, den Stickstoff zu schützen. Auch in diesem Fall wurde die Boc-Schutzgruppe gewählt. So wurde aus **74** zunächst das am Stickstoff mittels Boc_2O geschützte Derivat **75** synthetisiert, um anschließend die Benzylschutzgruppe in **76a** einzuführen. Hierbei wurde mit TBAI als nucleophilem Katalysator gearbeitet. Daraufhin wurde die Stickstoffschutzgruppe sauer abgespalten, was die Aminkomponente **77a** lieferte. Anschließende DCC-vermittelte Amidkupplung mit **73** zu **78a** und saures Entschützen führte zu Modellauxiliär **79** in insgesamt 55% Ausbeute über fünf Stufen (Schema III.6).



Schema III.6: Aufbau eines Modellauxiliärs

Diese Modellverbindung wurde anschließend säurekatalysiert mit *Michael*-Donor **1e** zu Enamin **80a** umgesetzt. In der anschließenden kupferkatalysierten *Michael*-Reaktion wurde nach Hydrolyse mit verdünnter Salzsäure das gewünschte Produkt (*R*)-**3e** in 83% Ausbeute und mit 97% *ee* erhalten (Schema III.7). Dieses Resultat zeigt, dass das verwendete Auxiliär geeignet ist, asymmetrische *Michael*-Reaktionen ohne Ausbeute- oder Selektivitätsverlust zu vermitteln.



Schema III.7: Kupferkatalysierte *Michael*-Reaktion mit Modellauxiliär **79**

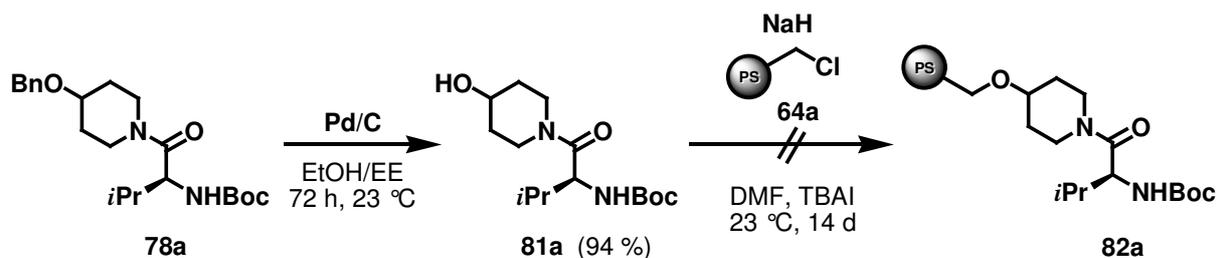
5.3 Aufbau des Auxiliärs an chlormethyliertem Polystyrol

Auf Grund des eingeschränkten analytischen Methodenarsenals zur Charakterisierung funktionalisierter Polymere (*vide supra* Kap 3.7) wurde angestrebt, das Auxiliär zunächst vollständig auf herkömmliche Art und Weise in Lösung zu synthetisieren. In der Tat liegt mit dem zweifach geschützten Auxiliär **78a** bereits ein Vorläufer vor, der durch einfache Transformationen zum festphasengebundenen Auxiliär führen sollte.

Als Trägermaterial wurde ein *Merrifield*-Harz (chlormethyliertes Polystyrol, 100–200 mesh, 3.0 mmol Cl g⁻¹) gewählt, da sich dieses gegenüber allen folgenden Reaktionsbedingungen gegenüber inert verhält. Die Anknüpfung sollte als Etherfunktionalität erfolgen, da auch diese allen verwendeten Konditionen gegenüber stabil sein sollte.

Hierzu wurde das *N*- und *O*-geschützte Auxiliär **78a** zunächst am Sauerstoff in 94% Ausbeute hydrogenolytisch zu **81a** entschützt (Schema III.8). Die Boc-Schutzgruppe kann hingegen erst nach erfolgter Anknüpfung abgespalten werden, da ansonsten bevorzugt *N*-Alkylierung erwartet würde.

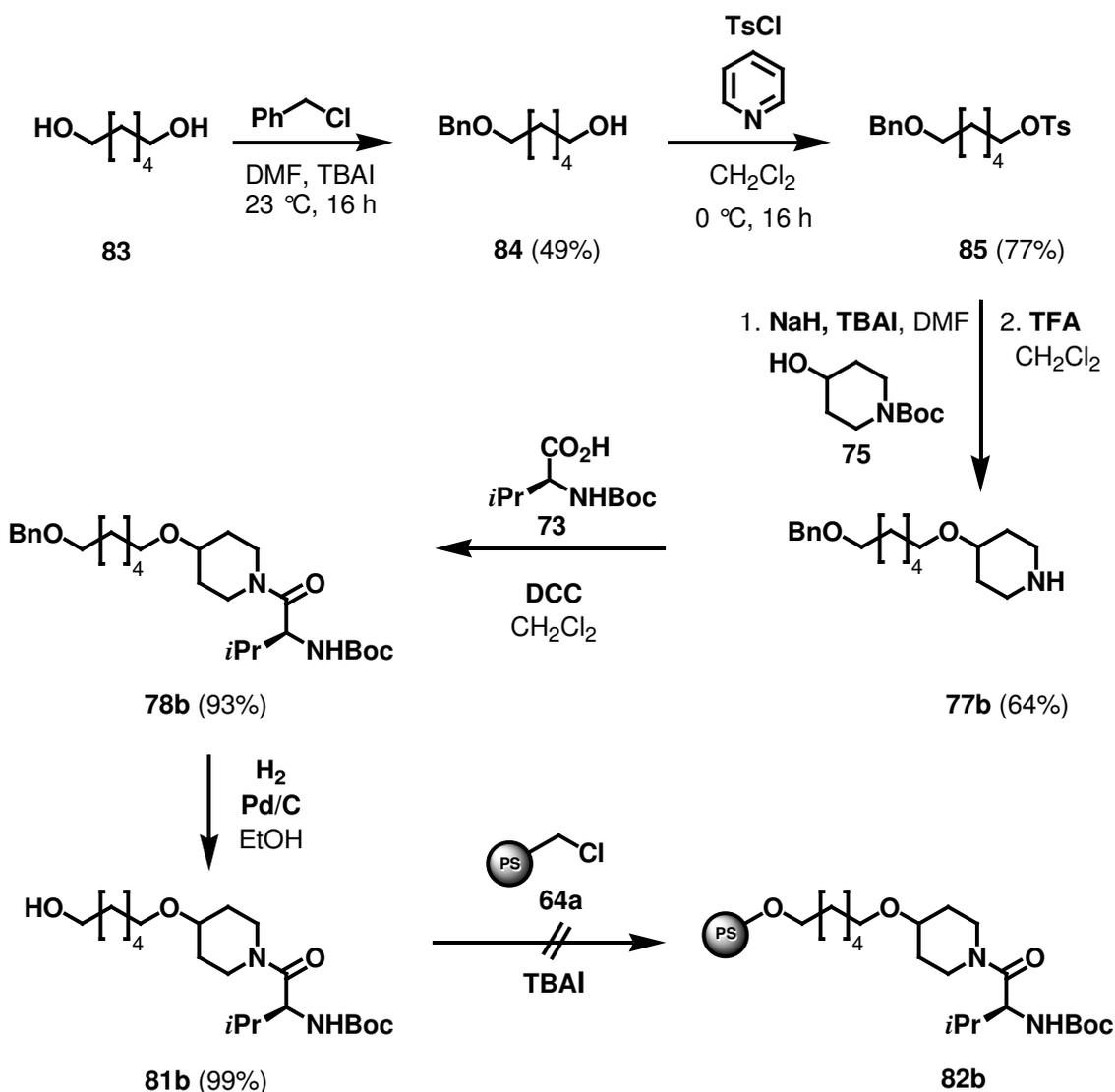
Die Anknüpfung an das *Merrifield*-Harz gestaltete sich als schwierig: Wegen der mechanischen Instabilität der *Merrifield*-Harze ist es nicht möglich, die Mischung klassisch zu rühren. Daher wurde auf eine Schüttelapparatur zurückgegriffen. Da solche Harze zudem als thermolabil bekannt sind und Chlorid eine erheblich schlechtere Austrittsgruppe ist als Bromid, wurde die *Williamson*-Reaktion mit TBAI als nucleophilem Katalysator^[118] bei Raumtemperatur durchgeführt (Schema III.8).



Schema III.8: Versuch der Anknüpfung des vollständigen, geschützten Auxiliärs **81a**

Wie die elementaranalytische Reaktionsverfolgung zeigte, war die Reaktionsgeschwindigkeit der Reaktion an der festen Phase sehr gering: Erst nach etwa 14 Tagen lag eine annähernd vollständige Substitution sowohl des Chlorids als auch des Iodids vor. Es wurde vermutet, dass der lokale sterische Anspruch des sekundären Alkohols in Verbindung mit einer Isopropyl- und einer *tert*-Butylgruppe in geringer räumlicher Entfernung die Diffusionsgeschwindigkeit des Substrates durch das gequollene Polymer erheblich verringert. Daher wurde das Auxiliär um einen Hexyloxy-Linker verlängert, der einerseits den Vorteil bietet, eine sterisch ungehinderte, primäre Alkoholfunktion zu besitzen und andererseits dem eher unbeweglichen Auxiliärgerüst einen flexiblen Arm verleiht.

Hierzu wurde 1,6-Hexandiol (**83**) in einer Ethersynthese monobenzilyliert, wobei auf Grund der Schwierigkeit der Abtrennung der dibenzilylierten Verbindung das Produkt **84** in lediglich 49% Ausbeute isoliert wurde. Anschließend wurde der verbleibende primäre Alkohol in 77% Ausbeute mit Tosylchlorid verestert und so aktiviert. Die übrigen Schritte erfolgten analog der Darstellung von **81a**, so dass Auxiliär **81b** ausgehend von **85** in 59% Gesamtausbeute über vier Stufen hinweg synthetisiert wurde (Schema III.9).



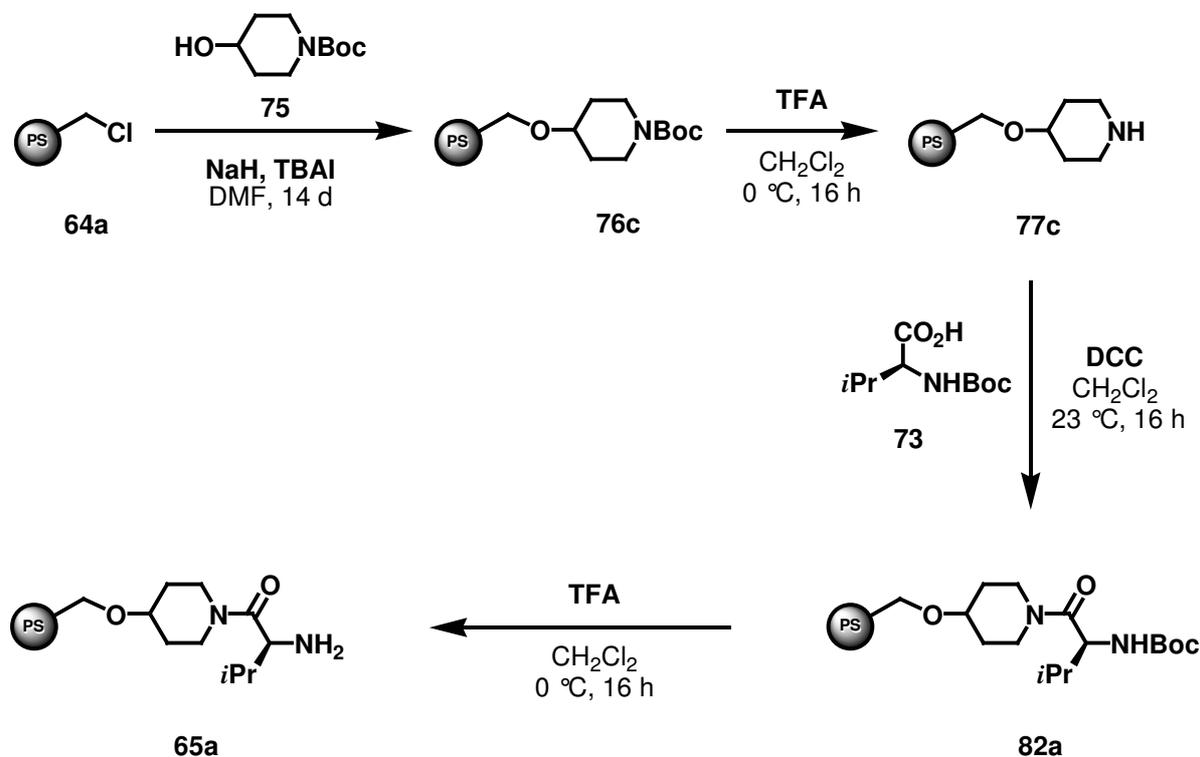
Schema III.9: Festphasen-Auxiliär mit Hexyloxy-Linker

Auxiliär **81b** sollte anschließend analog Auxiliär **81a** in einer Ethersynthese an *Merrifield*-Harz angebunden werden. Trotz des Hexyllinkers konnte jedoch weder ein Geschwindigkeits- noch ein Umsatzzuwachs bei der Reaktionskontrolle mittels Elementaranalyse festgestellt werden.

In beiden Fällen war trotz nahezu quantitativer Substitution des Chlors der Stickstoffgehalt in **82** erheblich unter dem theoretischen Wert. Ähnliches wurde bereits von *Sanders et al.* beobachtet.^[119] Daher wurde von dieser Strategie Abstand genommen und es wurde beschlossen, das Auxiliär trotz der eingeschränkten Analytikmöglichkeiten vollständig an der festen Phase aufzubauen.

Der Aufbau des Auxiliärs an der festen Phase erfolgte weitgehend nach demselben Prinzip wie im homogenen System: Der am Stickstoff geschützte sekundäre Alkohol **75** wurde in einer Ethersynthese nach *Williamson* unter nucleophiler Iodid-Katalyse an die feste Phase angeknüpft. Im Gegensatz zum Versuch, das Auxiliär vollständig anzuknüpfen, entsprach nun der Stickstoffgehalt der Verbrennungsanalyse im Rahmen der Messgenauigkeit dem erwarteten Wert. Das FTIR-Spektrum des Polymers **76c** wies Amidbanden auf. Jedoch auch in diesem Fall zeigte es sich, dass Reaktionszeiten von mindestens zwei Wochen erforderlich waren, um eine annähernd vollständige Substitution zu erzielen (Schema III.10)

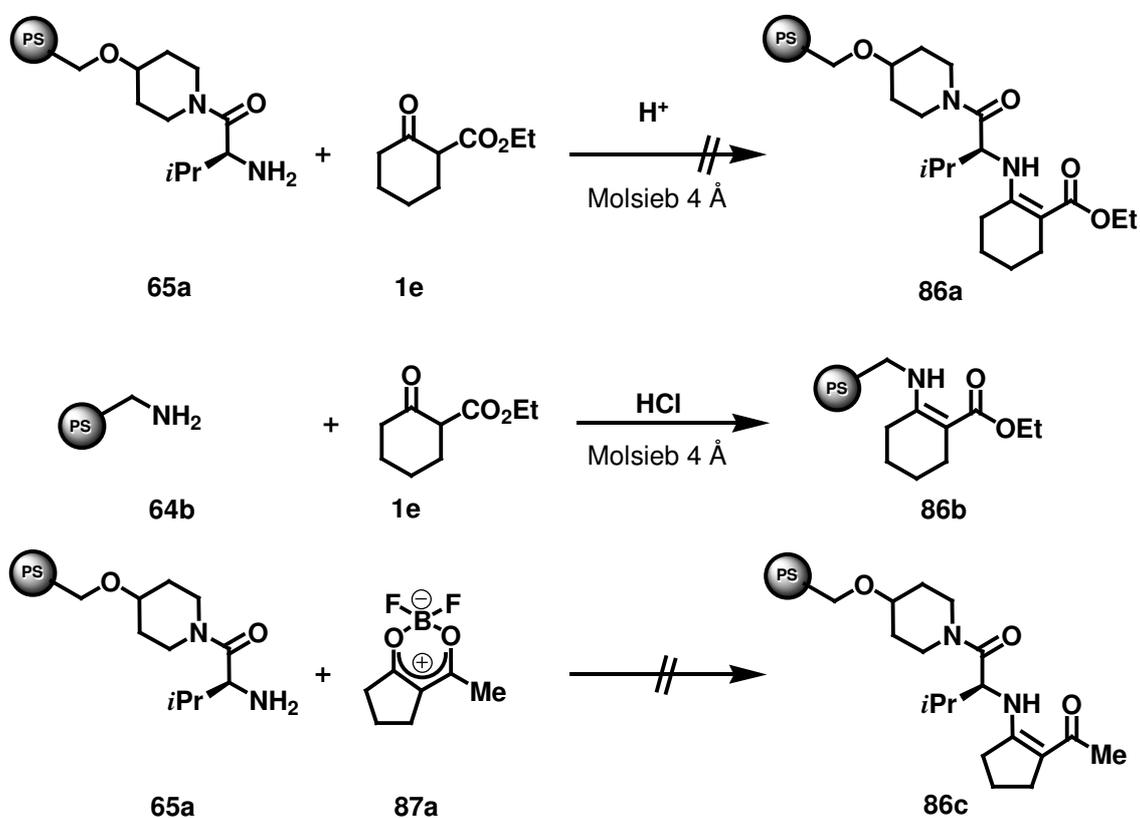
Wesentlich rascher hingegen erfolgte die Umsetzung des so immobilisierten Piperidins **76c** mit TFA, um das entschützte Amin **77c** zu erhalten, wie FTIR-spektroskopische Reaktionsverfolgung zeigte. Ebenso erfolgte die Amidkupplung zu **82a** und die Entschützung zum immobilisierten Auxiliär **65a** mit der aus dem homogenen System gewohnten Geschwindigkeit (Schema III.10).



Schema III.10: Aufbau eines Valinamid-Auxiliärs an chlormethyliertem Polystyrol

5.4 Versuche zur Darstellung eines Enaminoesters an chlormethyliertem Polystyrol

Mit dem so erhaltenen polymer gebundenen Auxiliär **65a** sollte nun das Enamin **86a** mit dem β -Ketoester **1e** dargestellt werden. Allerdings zeigte Reaktionskontrolle mit FTIR und Elementaranalysen, dass in keinem Fall das Enamin **86a** gebildet wurde. Hierbei wurden verschiedene Säuren (HCl, HCO₂H, HOAc, TFA, HOTf, HOTs, PPTS) in unterschiedlichen Konzentrationen, mit und ohne Zusatz von Molekularsieb getestet. Auch Reaktionsbedingungen, die an der Umsetzung von **1e** mit einem kommerziell erhältlichen aminomethylierten Polystyrolharz **64b** erfolgreich in der Synthese des festphasengebundenen Enamins **86b** optimiert wurden, ließen sich nicht auf die Enaminbildung mit **65a** übertragen (Schema III.11).

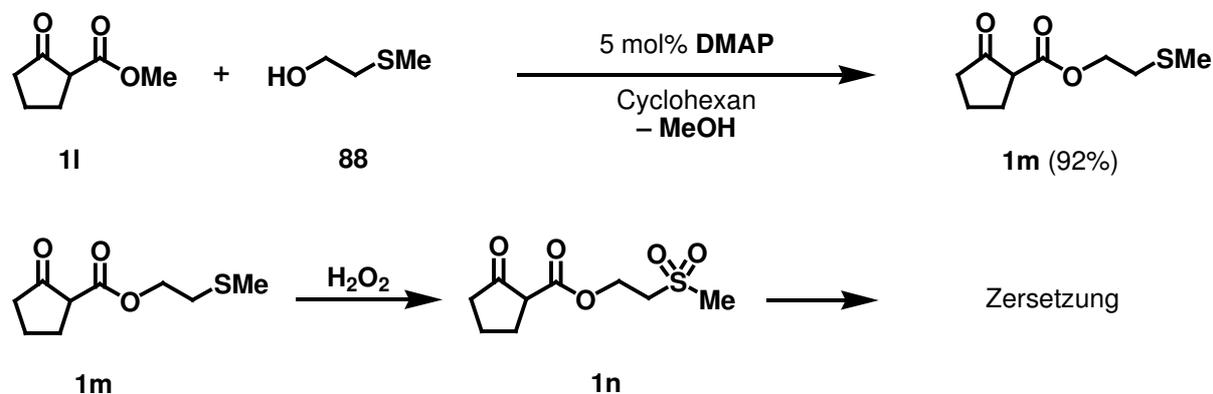


Schema III.11: Experimente zur Darstellung eines festphasengebundenen Enamins

Eine noch junge Methode stellt die Enaminbildung durch Umsetzung eines Amins mit BF₂-aktivierten β -Diketonen **87** dar (*vide infra*, Kapitel 7).^[120] Hierbei wird auf die klassischerweise verwendete Brønsted-Säure verzichtet, sondern die Dicarbonylverbindung mittels einer Lewis-Säure aktiviert. Jedoch auch bei der Umsetzung von **65a** mit **87a** konnte kein festphasengebundenes Enamin **86c** detektiert werden.

5.5 Versuche zur Enaminbildung mit einem schwefelfunktionalisierten Donor

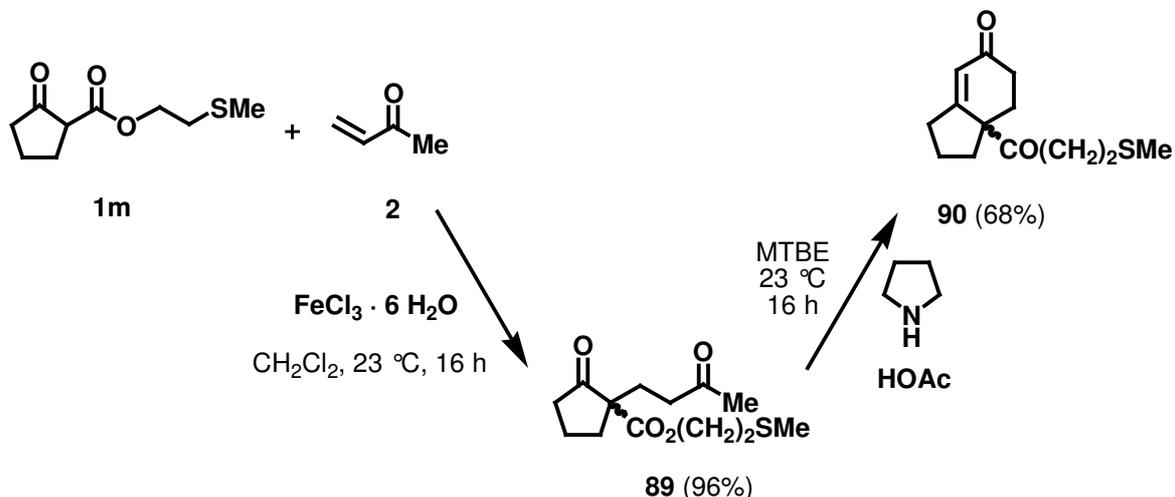
Ungleich etwa der Amidbildung, war die Detektion einer Enaminbildung erheblich schwieriger, da typische Enamin-Signale im FTIR-Spektrum durch Banden der Funktionalitäten von **65a** überlagert werden. Auch die Bestimmung des Stickstoffwertes mittels Verbrennungsanalyse erwies sich als wenig exakt, da bei den Messwerten, die typischerweise um ein Prozent liegen, große relative Messfehler auftreten. Lediglich die Kombination beider Verfahren gemeinsam mit der Gravimetrie ließ einigermaßen verlässliche Aussagen zu. Um über einen weiteren unabhängig zu bestimmenden Parameter zu verfügen, wurde der schwefelfunktionalisierte *Michael*-Donor **1m** dargestellt. Dieser ist in 92% Ausbeute zugänglich durch azeotrope DMAP-katalysierte Umesterung von Cyclopentanon-1-carbonsäuremethylester (**1l**) und 2-Methylmercaptoethanol (**88**) nach *Christoffers et al.*^[121] Man macht sich hierbei die gemeinhin wenig bekannte Tatsache zu Nutze, dass abgeschiedenes Methanol und Cyclohexan in der Kälte nicht mischbar sind, in der Siedehitze hingegen ein Azeotrop bilden (Schema III.12).



Schema III.12: Darstellung eines schwefelfunktionalisierten *Michael*-Donors **1m**

Da zahlreiche chemische Transformationen in Gegenwart potenzieller Schwefelnucleophile nicht ablaufen, sollte der Schwefel zum Sulfon oxidiert werden. Diese Oxidation misslang allerdings. Es ist anzunehmen, dass das intermediär gebildete Sulfon **1n**, unter Umständen aber auch bereits das korrespondierende Sulfoxid, unter den Reaktionsbedingungen eine Retro-thia-*Michael*-Reaktion mit anschließender Decarboxylierung einging. Daher wurde beschlossen zu prüfen, ob die Enaminbildung und *Michael*-Reaktion auch mit dem Sulfid **1m** möglich sind. Sehr ermutigend war, dass es möglich war, **1m** in einer $FeCl_3 \cdot 6 H_2O$ -katalysierten *Michael*-Reaktion in 96% Ausbeute zum racemischen 1,5-Diketon **89**

umzusetzen. Dieses konnte allerdings durch Gaschromatographie an chiraler Phase nicht in seine Enantiomeren getrennt werden, daher wurde es durch eine Aldolreaktion zum Bicyclus **90** anelliert, mit welchem eine Basislinientrennung erzielt werden konnte (Schema III.13).

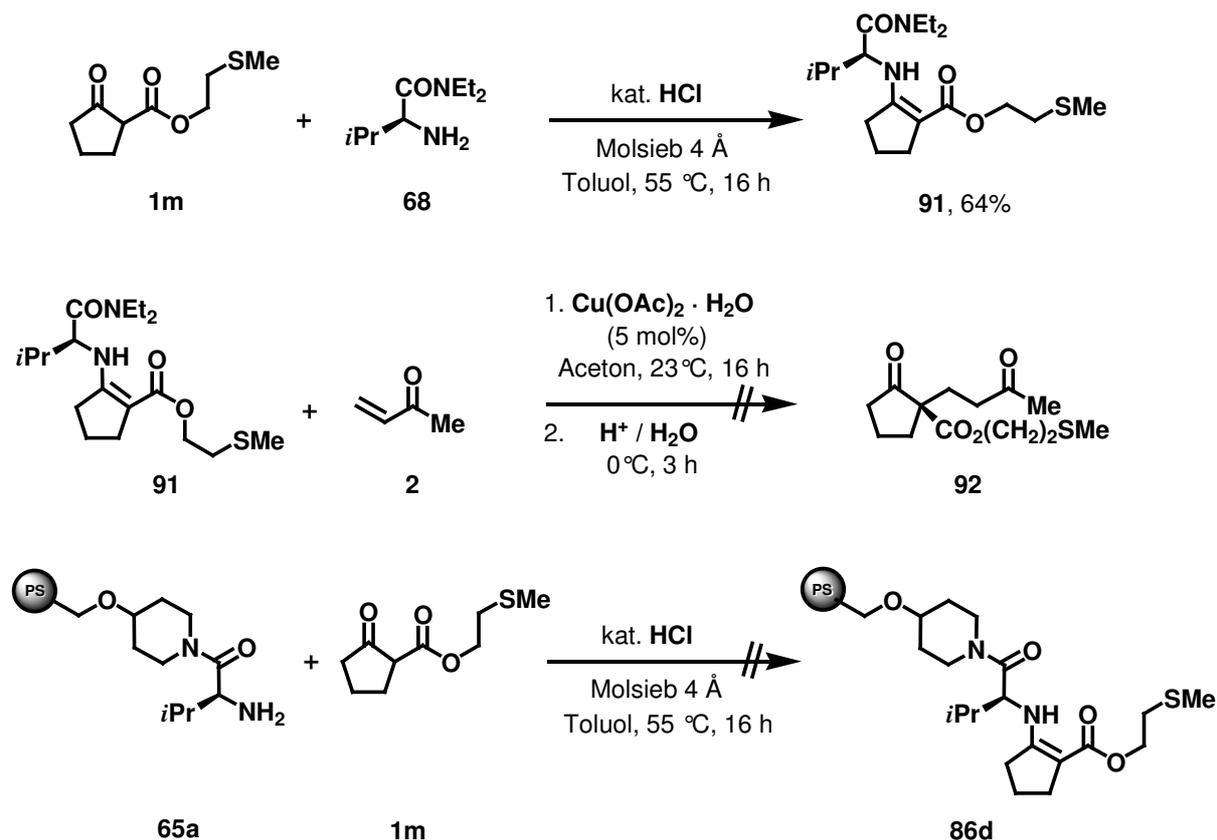


Schema III.13: *Michael*-Reaktion und Cyclisierung des schwefelhaltigen Donors **1m**

Die Darstellung des Enamins **91** aus **1m** und L-Valindiethylamid (**68**) war unter Standardbedingungen in 64% Ausbeute möglich (Schema III.14). Hingegen scheiterte die kupferkatalysierte *Michael*-Reaktion mit **2**, was nicht verwunderlich war, wirkt Schwefel doch in zahlreichen Fällen als Katalysatortgift. Nichtsdestotrotz ist auch bereits die gelungene Enamindarstellung von Wert, sie sollte im Folgenden auf das Festphasensystem übertragen werden, wobei der Erfolg nun mittels einer Schwefelanalyse überprüft werden konnte.

Jedoch lieferte auch die Umsetzung des mutmaßlichen festphasengebundenen Auxiliars **65a** mit **1m** in keinem Fall nennenswerte Schwefelanteile in der Elementaranalyse von **86d** oder einen signifikanten Massenzuwachs, so dass auch hier davon ausgegangen werden muss, dass keine Enaminbildung erfolgt war (Schema III.14).

Schließlich wurde an **65a** eine Ninhydrinprobe nach Kaiser^[122] durchgeführt. Diese zeigte kein freies primäres Amin an, woraus zu schließen ist, dass trotz der im homogenen System erfolgreich getesteten Reaktionsbedingungen und der Charakterisierungsversuche mittels FTIR und Elementaranalysen kein festphasengebundenes Auxiliar, wie es in Struktur **65a** abgebildet ist, vorlag.

Schema III.14: Enaminbildung und *Michael*-Reaktion des schwefelhaltigen Donors **1m**

5.6 Diskussion

Dieses sehr unbefriedigende Resultat spiegelt die Tatsache wieder, wie schwierig die Analytik an fester Phase ist. Da am Institut keine weitergehenden Möglichkeiten zur Polymeranalytik und damit zur näheren Ergründung der nicht gebildeten Enamine zur Verfügung standen, standen zwei alternative Vorgehensweisen zur Debatte: Einerseits bot es sich an, ein Trägermaterial zu verwenden, bei welchem sich mehr Möglichkeiten der Analytik bieten. Hierfür kommen insbesondere lösliche Polymere in Betracht. Andererseits war überlegenswert, eines der in der Festphasentechnik etablierten Linkersysteme^[123] zwischenzuschalten, die nach jeder Stufe abspaltbar sind und somit Möglichkeiten zur Analytik bieten. Diese Linker wurden zumeist für die Fmoc-Peptidsynthese entwickelt und sind somit basenstabil, jedoch meistens säurelabil und somit für den vorgesehenen Zweck ungeeignet. Zudem bewegen sich solche linkerfunktionalisierten Polystyrolharze oftmals in Preisregionen, die den Vorteil des heterogenen Systems schnell relativieren.

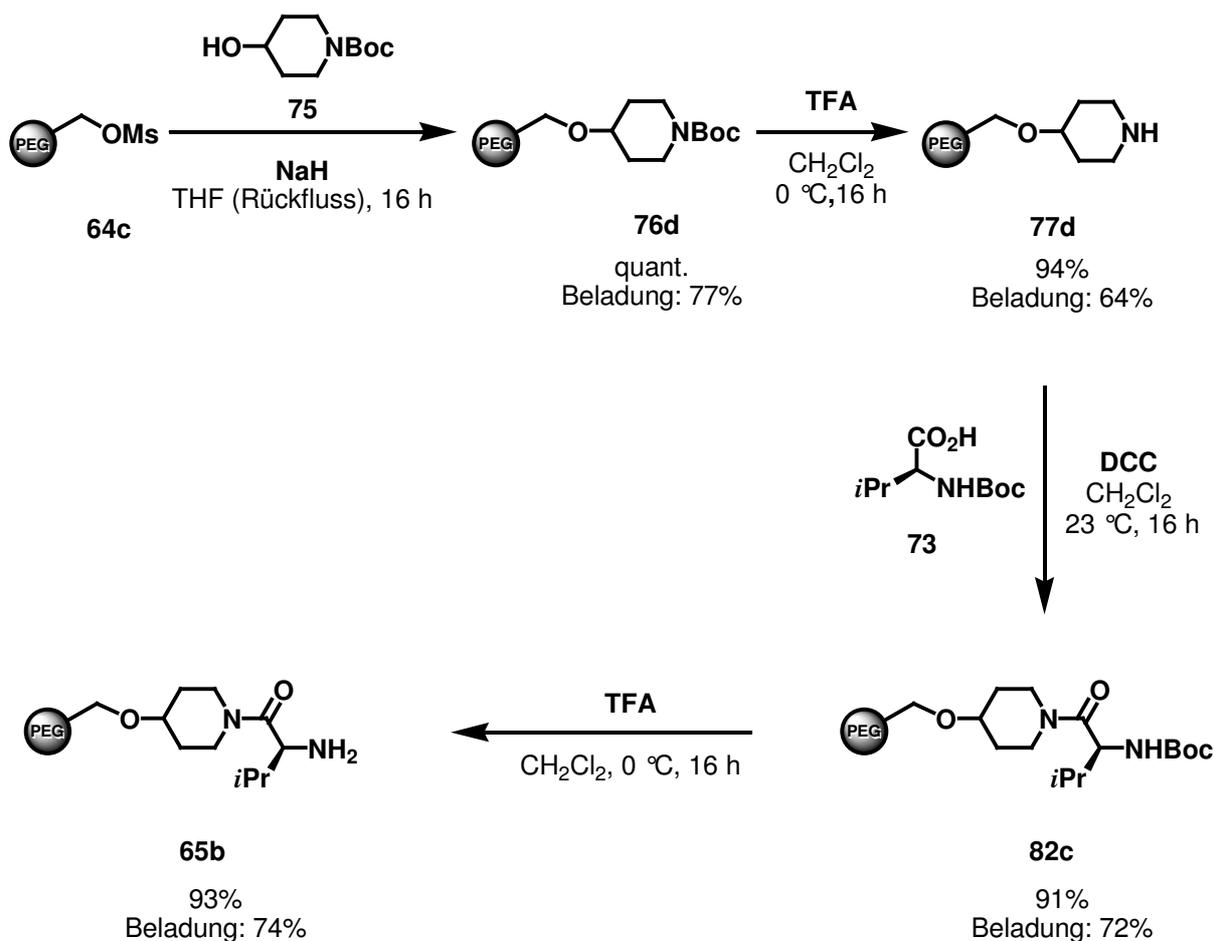
6 Aufbau quartärer Stereozentren durch Michael-Reaktionen an fester Phase

6.1 Aufbau des Auxiliärs an Polyethylenglykol

Als neues Basissystem wurde Polyethylenglykol mit einer durchschnittlichen Molekularmasse von 2000 Da gewählt. Bei diesem Polymerisationsgrad liegt das Polymer bei 23 °C in festem Aggregatzustand vor, bietet jedoch mit einem maximalen Beladungsgrad von 1 mmol g⁻¹ noch eine für die verwendeten analytischen Verfahren ausreichende relative Substanzmenge.

Da Versuche, gewöhnliches Polyethylenglykol im Labormaßstab mit Tosylchlorid und verschiedenen Basen zu verestern, stets nur zu unvollständigem Umsatz führten, wurde auf technisch dargestelltes Polyethylenglykol-dimesylat zurückgegriffen. Ausgehend von diesem Dimesylat **64c** des Polyethylenglykols wurde wie zuvor beim Polystyrolträger vorgegangen. Wiederum wurde das carbamatgeschützte Piperidin **75** in einer Ethersynthese am Träger zu **76d** fixiert, die Schutzgruppe mit TFA abgespalten und mit *N*-Boc-L-Valin DCC-vermittelt das Amid **82c** gebildet. Abschließendes Entschützen führte zum PEG-gebundenen Auxiliär **65b** (Schema III.15).

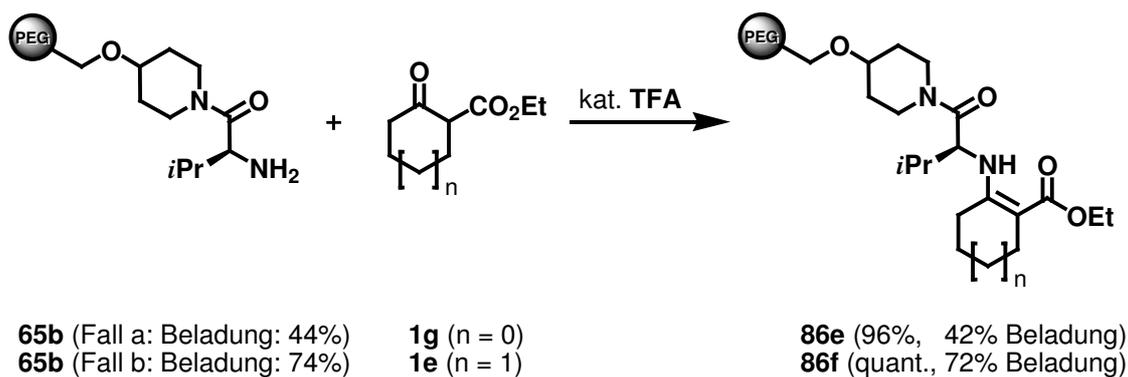
Die in Schema III.15 angegebenen Beladungsgrade wurden aus dem ¹H-NMR-Spektrum des funktionalisierten Polymers ermittelt. Hierbei wurde das Integralverhältnis der Signale des Polymer-Rückgrats zu einem bekannten, isolierten Signal der Endgruppe berechnet, wobei auf Grund der eingeschränkten Genauigkeit des Verfahrens mitunter relative Ausbeuten von etwas mehr als 100 Prozent auftraten. Abgesehen von der initialen Ethersynthese erfolgten alle Schritte in hervorragenden relativen wie isolierten Ausbeuten.



Schema III.15: Aufbau eines Valinamid-Auxiliars an Polyethylenglykol. Es ist nur eine der beiden äquivalenten Endgruppen angegeben.

6.2 Anbringen des festphasengebundenen Auxiliars an Michael-Donoren

Das PEG-gebundene Auxiliär **65b** in den Händen haltend, war es nun erfreulicherweise kein Problem mehr, hiermit ein Enamin **86** zu synthetisieren. Die Enamin-Synthese erfolgte durch klassische Säurekatalyse mit TFA. Auf ein wasserentziehendes Mittel wurde verzichtet. Wiederum waren die Umsätze praktisch quantitativ (Schema III.16). Beim Vergleich ist zu beachten, dass die Enaminbildung mit dem Fünfringdonor **1g** ausgehend von einer Polymercharge **65b** geringerer Beladung (Schema III.16, Fall a) durchgeführt wurde.

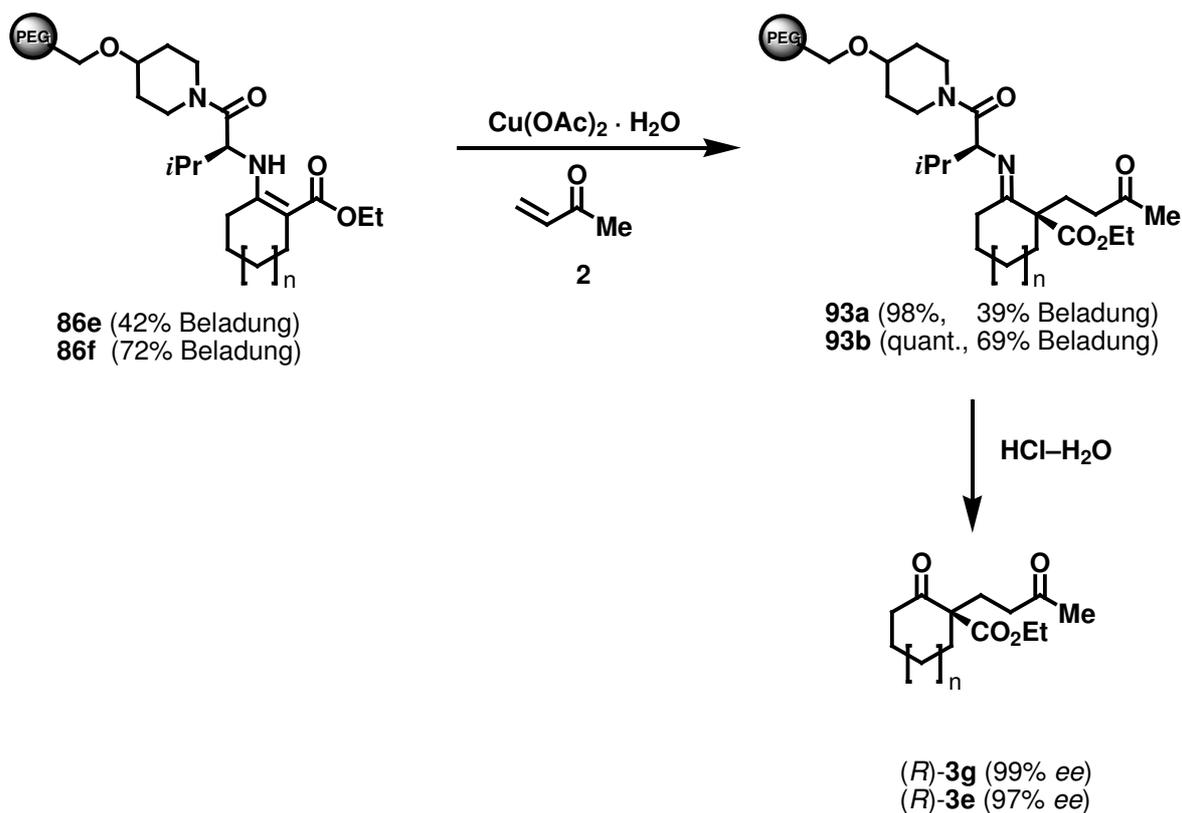


Schema III.16: Enaminbildung am Polyethylenglykol-Träger

6.3 Auxiliar-vermittelte, kupferkatalysierte Michael-Reaktionen an fester Phase

Diese Enamine **86** wurden in kupferkatalysierten *Michael*-Reaktionen mit Methylvinylketon (**2**) zu den Iminen **93** umgesetzt. Anschließende Hydrolyse des Imins **93b** lieferte das *Michael*-Produkt (*R*)-**3e**. Hierbei lieferte 1 g funktionalisierten Polymers 0.45 mmol des Produkts (*R*)-**3g** (Schema III.17). Berücksichtigt man die Tatsache, dass durch die vorangegangenen Funktionalisierungen des Polymers dessen Gesamtmasse um über 40% angestiegen war, entspricht die Ausbeute den zuvor ermittelten Beladungsgraden von knapp 70%, womit von einer annähernd quantitativen Ausbeute gesprochen werden kann. Ebenso erfreulich ist der Enantiomerenüberschuss von mehr als 97% *ee*.

Ein quantitativer Enantiomerenüberschuss wurde bei der Darstellung des Fünfring-*Michael*-Produkts (*R*)-**3g** erzielt. Hierbei wurden aus 1 g Harz 0.19 mmol des Produkts erhalten. Angesichts der von Vornherein geringeren Beladung des Polymers kann auch hier von einem annähernd quantitativen Umsatz gesprochen werden.

Schema III.17: Auxiliar-vermittelte *Michael*-Reaktionen an fester Phase

6.4 Recyclisierung des festphasengebundenen Auxiliars

Bereits die NMR-Spektren der Imine **93** zeigten erhebliche Verunreinigungen des Polymers. Ein ähnliches Bild ergab die Analyse des nach der *Michael*-Reaktion reisolierten Polymers. Waren die Polymere in den vorangegangenen Stufen zumeist farblos bis leicht gelb, so wurden die festphasengebundenen Imine sowie die reisolierten immobilisierten Auxiliare tiefbraun. Dennoch wurde das reisierte Auxiliar einem erneuten Cyclus von Enaminbildung mit **1e**, *Michael*-Reaktion mit **2** und Hydrolyse zu **3e** unterworfen. Auch in diesem Cyclus wurde **3e** isoliert, jedoch sank die Ausbeute auf 0.30 mmol je 1 g Polymer. Zudem lag das *Michael*-Produkt nach der Hydrolyse mit zwar 90% ee, jedoch lediglich noch in 44% Reinheit (GC) vor. Nach einem dritten Cyclus konnte kein *Michael*-Produkt mehr gefunden werden.

6.5 Diskussion

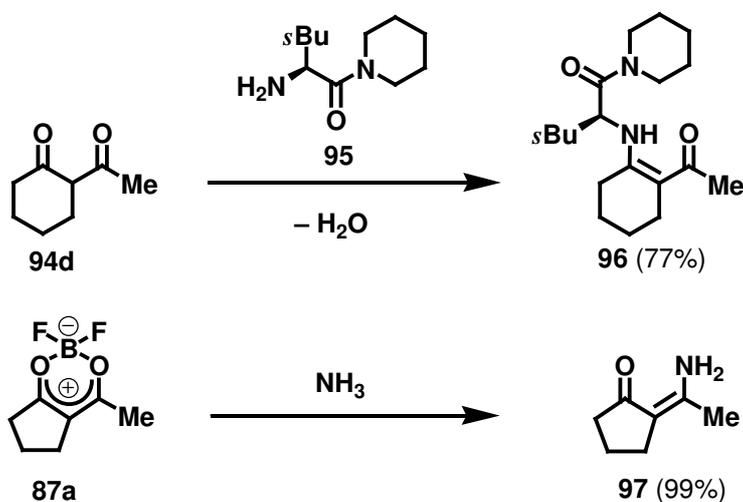
Nach erfolglosen Versuchen, ein an Polystyrol immobilisiertes Auxiliär aufzubauen, gelang dies an Polyethylenglykol als Trägermaterial. An diesem polymergebundenen Auxiliär konnten *Michael*-Donoren immobilisiert und asymmetrische *Michael*-Reaktionen in nahezu quantitativer Ausbeute und perfekter Enantioselektivität durchgeführt werden.

Allerdings degeneriert unter den Reaktionsbedingungen der *Michael*-Reaktion das Polymer. Dies ist nicht unbedingt verwunderlich, da die Polyether-Sauerstoffatome des Polymers eventuell als Liganden für Cu(II) auftreten können. Dies blockiert zwar nicht die *Michael*-Reaktion, da der Azadionatochelatlignand erheblich stärker bindet als die Ethersauerstoffe, jedoch besteht die Möglichkeit, dass letztere nach erfolgter Reaktion an das Cu-Atom koordinieren und anschließend Abbauprozesse auftreten. Dennoch stellt die entwickelte Festphasensynthese einen vielversprechenden Ausgangspunkt für die kombinatorische enantioselektive Synthese von *Michael*-Produkten mit quartären Stereozentren dar.

7 Regioselektive Darstellung von Enaminen aus cyclischen β -Diketonen

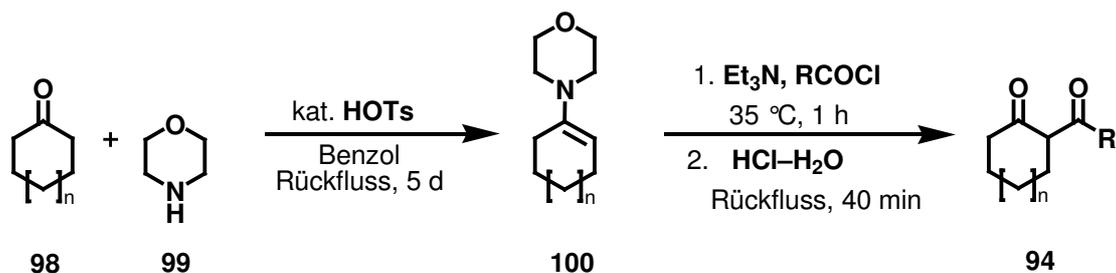
In Kapitel 4.3 wurde die Problematik diskutiert, die sich bei unsymmetrischen β -Diketonen bei der Enaminbildung ergeben. In einigen Fällen jedoch lässt sich ein Regioisomer dennoch in großem Überschuss gewinnen; so ist etwa für Sechsringdiketone wie **94d** bekannt, der Dieckmann-Kon-Regel^[124] zu gehorchen und in einer klassischen *Brønsted*-Säure-katalysierten Kondensation vorzugsweise das endocyclische Enamin **96** zu bilden.^[125] Andererseits konnten *Štefane et al.* zeigen, dass 2-Acetylcyclopentanon (**94a**) nach Aktivierung mit BF_3 selektiv ein exocyclisches Enamin **97** bildet (Schema III.18).^[120] Es sollte daher untersucht werden, ob sich diese Erkenntnisse in modifizierter Form auch auf andere Ringgrößen übertragen ließen.

Betaine der ungewöhnlichen Struktur **87** sind seit langem bekannt^[126] und rückten in jüngerer Vergangenheit in synthetisches Interesse, so etwa zur radikalischen α -Bromierung von β -Diketonen,^[127] für *Claisen*-Kondensationen^[128] oder, *in situ* gebildet, für Alkylierungen.^[129]



Schema III.18: Regioselektive Enaminbildung nach *Mann*^[130] bzw. *Štefane*^[120]

Während die Diketone 2-Acetylcyclopentanon (**94a**) und 2-Acetylcyclohexanon (**94d**) kommerziell erhältlich sind, war es erforderlich, die entsprechenden Propionyl- und Butyryl-derivate (**94b,c,e** und **f**) nach Lehrbuch-Standardvorschriften darzustellen.^[131] Auf die Syntheseanweisung und Charakterisierung dieser Verbindungen im experimentellen Teil wurde verzichtet. Die Synthese des 2-Acetylcycloheptanons (**94g**) erfolgte in Anlehnung an die Originalvorschrift von *Stork et al* (Schema III.19).^[132]

Schema III.19: Darstellung von β -Diketonen **94**Tabelle 1: Synthese der β -Diketone **94**, Ausbeuten (über 2 Stufen)

β -Diketon	n	R	Ausbeute [%]
94b	0	Et	45
94c	0	<i>n</i> -Pr	49
94e	1	Et	42
94f	1	<i>n</i> -Pr	39
94g	2	Me	59

7.1 Darstellung von Oxonia-Boranuida-Betainen ausgehend von β -Diketonen

Um exocyclische Enamine nach dem Verfahren von Štefane *et al.*^[120] darstellen zu können, war es erforderlich, die β -Diketone **94** unter Abspaltung von Fluorwasserstoff in die jeweiligen BF_2 -aktivierten Zwitterionen **87** zu überführen. Dies gelang in fast allen Fällen in zumeist 80–90% Ausbeute (Schema III.20). Die Produkte **87** sind im Regelfall aus Diethylether umkristallisierbare Feststoffe, von denen in einigen Fällen für die Röntgenstrukturanalyse geeignete Einkristalle gewonnen werden konnten.

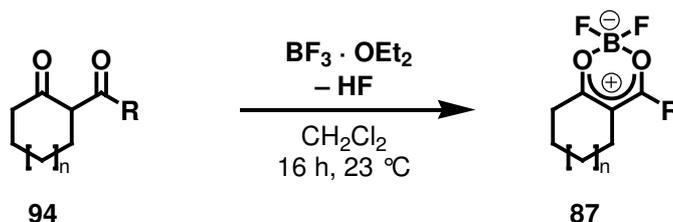
Schema 30: Darstellung der Oxonia-Boranuida-Komplexe **87** von β -Diketonen

Tabelle 2: Synthese der Betaine **87**, Ausbeuten

Betain	n	R	Ausbeute [%]
87a	0	Me	81
87b	0	Et	62
87c	0	<i>n</i> -Pr	91
87d	1	Me	85
87e	1	Et	90
87f	1	<i>n</i> -Pr	84
87g	2	Me	93

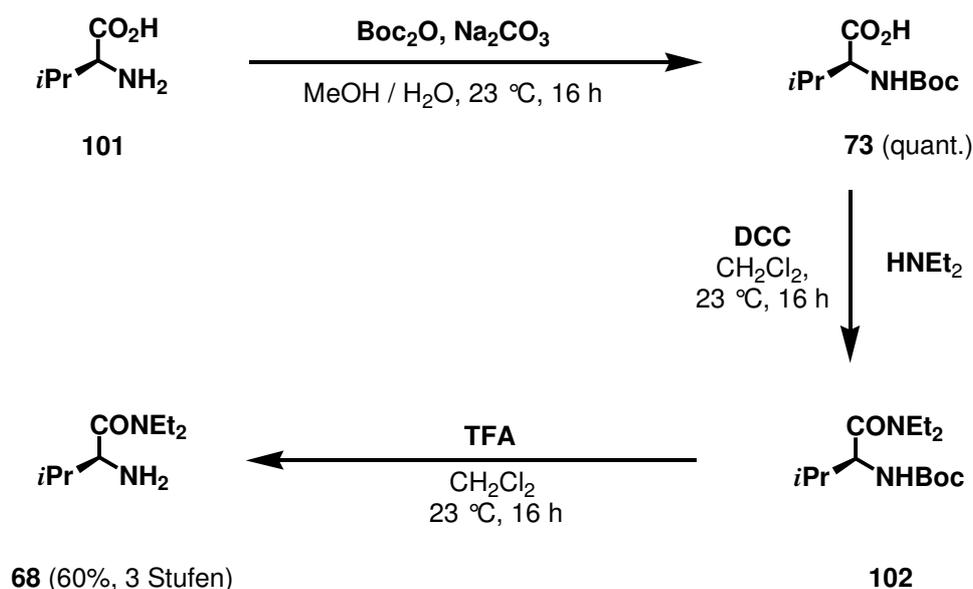
Die Konstitution von **87** erscheint zunächst etwas ungewöhnlich. Die Röntgenstrukturanalysen von **87d,f** und **g** zeigen jedoch, dass weder eine isolierte endo- noch eine exocyclische Doppelbindung, sondern ein perfekt delokalisiertes System vorliegt. Die Bindungslängen liegen jeweils bei 1.39 Å, somit liegt eine Bindungsordnung von jeweils 1.5 vor. Eine detaillierte Diskussion der Röntgenstrukturanalysen erfolgt in Kapitel 9.4.

7.2 Darstellung des Auxiliars

Als chirales Auxiliar sollte analog der Synthese des immobilisierten Auxiliars ein von der natürlich vorkommenden Aminosäure L-Valin abgeleitetes symmetrisches Dialkylamid dargestellt werden. Als einfachstes Derivat käme hierbei das Dimethylamid in Frage. Allerdings ist für die Darstellung von L-Valindimethylamid^[67] die Verwendung des bei Raumtemperatur gasförmigen Dimethylamins erforderlich. Um eine Reproduzierbarkeit der Ergebnisse auch unter einfachsten apparativen und sicherheitstechnischen Laborverhältnissen zu ermöglichen, wurde dem Dimethylamid daher die Darstellung des Diethylamids vorgezogen. Dies wird allerdings erkauft mit erheblich komplizierteren ¹H-NMR-Spektren, da alle vier NCH₂-Protonen auf der NMR-Zeitskala auf Grund von E/Z-Isomerie an der Amidgruppe sowie der Diastereotopie der geminalen Protonen Anisochronie zeigen. Hieraus resultieren zumeist Signale höherer Ordnung über nahezu ein halbes ppm hinweg.

Die Darstellung des Auxiliars erfolgte ebenso wie die Synthese des festphasengebundenen Auxiliars durch Standardoperationen: Enantiomerenreines L-Valin (**101**) wurde

am Stickstoff mit einer Boc-Schutzgruppe geschützt, dann erfolgte DCC-Kupplung mit Diethylamin zum Amid **73**. Zu beachten ist, dass auf die in der Literatur häufig anzutreffende Methode, DMAP als Katalysator zuzugeben,^[133] verzichtet wurde, da eine Deprotonierung des aciden α -Carboxy-Wasserstoffs unbedingt vermieden werden musste; dies hätte eine Racemisierung zur Folge gehabt. Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure führte zum Auxiliar **68** in 60% Gesamtausbeute über drei Stufen (Schema III.21). Diese Synthese ist auch in großem Maßstab durchführbar, da keine Chromatographie erforderlich ist.

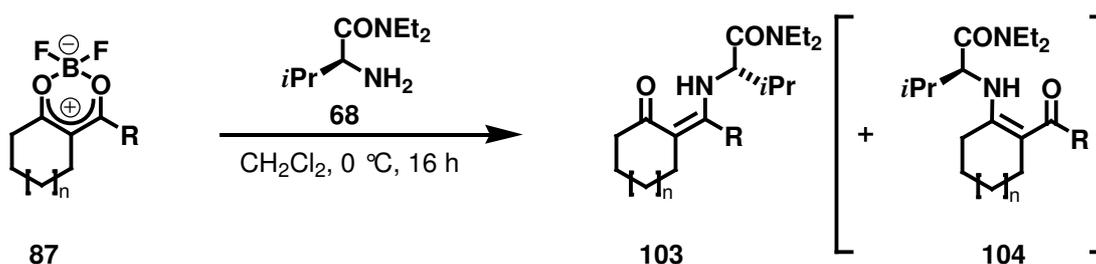


Schema III.21: Darstellung von L-Valindiethylamid (**68**)

7.3 Bildung exocyclischer Enamine aus Oxonia-Boranuida-Betainen

Die Bildung exocyclischer Enamine aus den Betainen **87** erfolgte durch Umsetzung mit L-Valindiethylamid (**68**) in Acetonitril oder Dichlormethan. Während bei den Fünfringbetainen **87a–c** in allen Fällen erwartungsgemäß ausschließlich das jeweilige exocyclische Enamin in hervorragenden Ausbeuten gebildet wurde, gestaltete sich die Regioselektivität bei den Sechsringen wesentlich schwieriger: Zunächst wurde **103d** im Isomerenverhältnis von 80 : 20 mit seinem Regioisomer **104d** erhalten. Temperaturabsenkung auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ erhöhte die Selektivität auf 97.5 : 2.5, wohingegen weitere Senkung der Temperatur keine signifikante Verbesserung mehr bewirkte (Schema III.22).

Umsetzungen von **87d** und **87f** führten jeweils zu beiden regioisomeren Produkten im Verhältnis von je etwa 2:1, Absenkung der Reaktionstemperatur brachte keinen Selektivitätszuwachs. Allerdings ließen sich diese Isomere durch langsame Chromatographie an Al_2O_3 trennen. Chromatographische Reinigung an SiO_2 führte hingegen wegen dessen hohen Wassergehalts und sauren Eigenschaften zur langsamen Zersetzung der Enamine zu den Edukten **94** und **68**. Der Siebenring führte zu einem säulenchromatographisch nicht trennbaren Isomerengemisch und wurde daher nicht weiter untersucht.



Schema III.22: Darstellung der exocyclischen Enamine **103**

Die *Z*-Geometrien an den exocyclischen Doppelbindungen werden auf Grund der chemischen Verschiebungen der NH-Protonen in den jeweiligen $^1\text{H-NMR}$ -Spektren postuliert. Diese befinden sich im Bereich von etwa 11–13 ppm und sind somit gegenüber der üblichen chemischen Verschiebung von NH-Protonen stark tieffeldverschoben. Eine solch drastische Verschiebung tritt gewöhnlicherweise nur bei starker elektronischer Entschirmung auf, wie sie bei Wasserstoffbrückenprotonen beobachtet wird. Ähnliche chemische NH-Verschiebungen treten bei den endocyclischen, in *Z*-Konfiguration fixierten Enaminen auf.

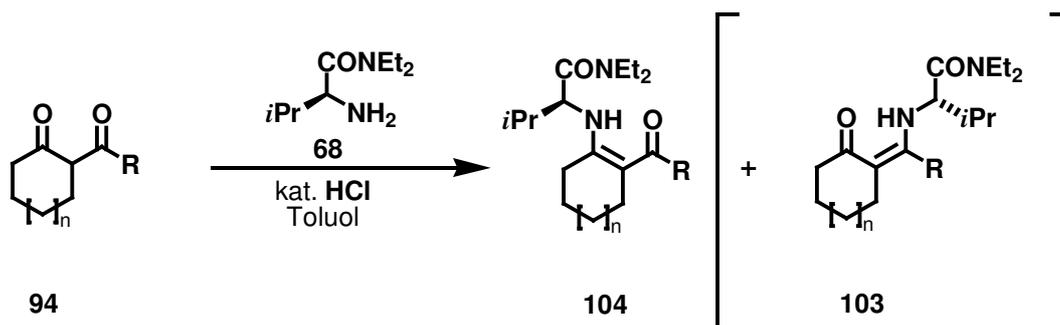
Tabelle 3: Synthese der exocyclischen Enamine **103**, Ausbeuten

Enamin	n	R	103 [%]	104 [%]	exo/endo
103a	0	Me	93	–	100 : 0
103b	0	Et	91	–	100 : 0
103c	0	<i>n</i> -Pr	82	–	100 : 0
103d	1	Me	87	–	97.5 : 2.5
103e	1	Et	52	30	63 : 37 ^[a]
103f	1	<i>n</i> -Pr	34	16	68 : 32 ^[a]
103g	2	Me	66	–	70 : 30

^[a] exo und endo durch Chromatographie getrennt

7.4 Bildung endocyclischer Enamine durch säurekatalysierte Kondensation

Umgekehrt wurden bei der klassischen, säurekatalysierten Enaminsynthese insbesondere die Sechsringenamine in isomerenreiner Form isoliert. Hingegen wurden bei den Fünfringen bei gaschromatographischer und $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischer Reaktionsverfolgung stets zuerst die exocyclischen Enamine detektiert, die offensichtlich kinetisch schneller gebildet werden. Es wurde jedoch beobachtet, dass diese im Laufe der Zeit bei erhöhten Temperaturen zu den entsprechenden endocyclischen Enaminen isomerisierten, was den Schluss nahelegt, dass zwischen den beiden Regioisomeren eine Konkurrenzsituation kinetischer vs. thermodynamischer Kontrolle vorliegt. Längeres Tempern bei den Umsetzungen der Fünfringdiketone führte folgerichtig in allen drei untersuchten Fällen zu einem großen Überschuss des endocyclischen Isomers, wobei dessen Anteil und Bildungsgeschwindigkeit mit steigender Größe des Substituenten **R** zunahm (Schema III.23).



Schema III.23: Bildung der endocyclischen Enamine **104**

Tabelle 4: Synthese der endocyclischen Enamine **104**, Ausbeuten

Enamin	n	R	Temp. [°C]	Dauer	Ausbeute [%]	endo/exo
104a	0	Me	100	5 d	65	87/13
104b	0	Et	65 ^[a]	14 d	62	97/3
104c	0	<i>n</i> -Pr	100	2 d	77	100/0
104d	1	Me	50	18 h	63	100/0
104e	1	Et	23	3 d	87	100/0
104f	1	<i>n</i> -Pr	55	16 h	88	100/0
104g	2	Me	100	14 d	Zersetzung	–

^[a] Lösungsmittel: CDCl_3 .

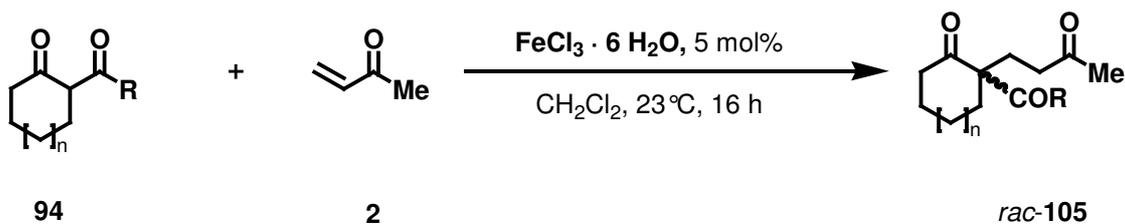
Bei Erhöhung der Reaktionszeit auf 14 Tage trat bei der Synthese von **104c** allerdings zu 11% ein weiteres Isomer auf, das jedoch nicht abgetrennt werden konnte. Auf Grund eines charakteristischen NH-Dubletts bei 6.15 ppm kann angenommen werden, dass es sich hierbei um das *E*-konfigurierte Isomer des exocyclischen Enamins **104c** handelte. Die Bildung einer solchen Spezies kann durch die Vermeidung einer Allyl-1,3-Spannung^[134] erklärt werden. Ein analoges Isomer wurde kurzzeitig auch beim Versuch der Darstellung von **104g** beobachtet, jedoch führte längeres Tempern nicht zu einem Überschuss an **104g**, sondern es trat Zersetzung ein. Daher wurde auch in diesem Fall der Siebenring nicht weiter untersucht.

Es bleibt anzumerken, dass auf ein Verfahren zum Wasserentzug, etwa durch Zugabe von Molekularsieb verzichtet wurde, da ausreichende Konzentrationen an Wasser erforderlich sind, um das jeweilige Gleichgewicht einzustellen. Ohne Wasser könnte die Rückreaktion zu **94** nicht erfolgen und die Reaktion bliebe im Fall der Fünfringdiketone auf Seiten der exocyclischen Enamine stehen.

8 Enantioselektive Michael-Reaktionen regioisomerer Enamine

8.1 Darstellung der Racemate

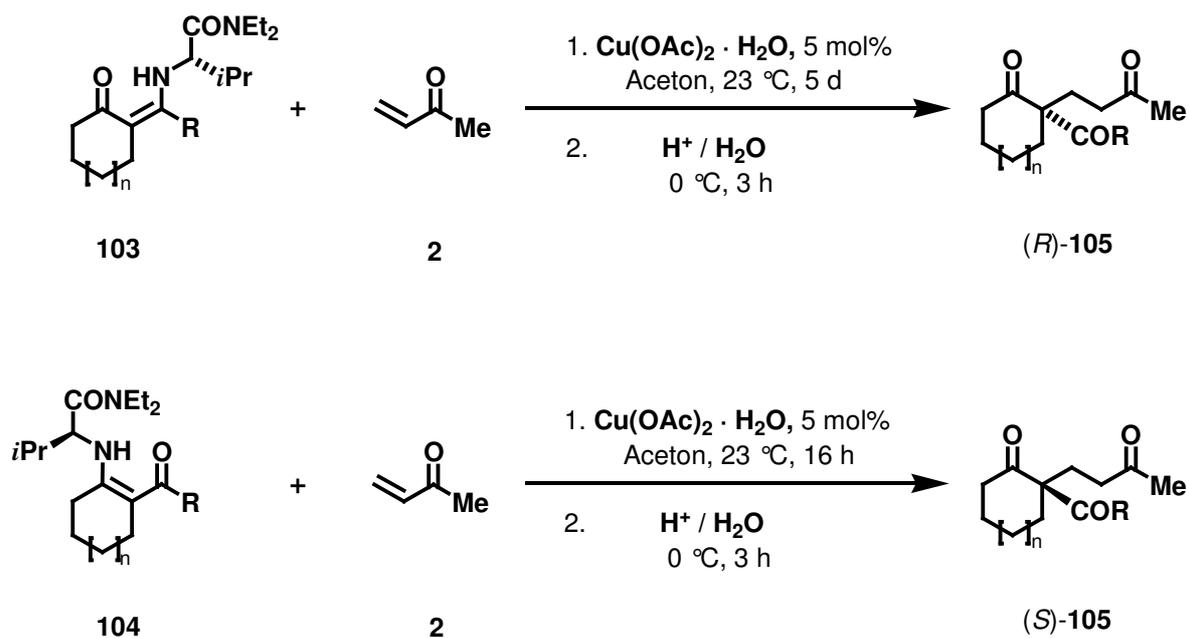
Zur Bestimmung der Enantioselektivität mittels Gaschromatographie an chiraler Phase ist es zunächst erforderlich, an Hand der Racemate die jeweiligen Trennparameter zu optimieren, um in allen Fällen eine vollständige Basislinientrennung zu erhalten. Nur so sind verlässliche Aussagen der Enantiomerenanalytik möglich. Es war infolgedessen nötig, von allen synthetisierten *Michael*-Produkten die jeweiligen Racemate darzustellen. Dazu war es nötig die *Michael*-Donoren **94**, in einer *Michael*-Reaktion mit MVK (**2**) umzusetzen. Die Wahl fiel dabei auf das von *Christoffers* entwickelte Verfahren der Fe(III)-katalysierten *Michael*-Reaktion,^[5b] die mit Ausnahme des Siebenrings, der sich lediglich in 54% Ausbeute zu *rac*-**105g** umsetzen ließ, in allen Fällen gute bis hervorragende Ausbeuten an *Michael*-Produkt *rac*-**105** lieferte (Schema III.24).

Schema III.24: Darstellung der Racemate *rac-105*Tabelle 5: Darstellung der Racemate *rac-105*, Ausbeuten

Triketon	n	R	Ausbeute [%]
105a	0	Me	86 ^[22a]
105b	0	Et	74
105c	0	<i>n</i> -Pr	92
105d	1	Me	79 ^[64a]
105e	1	Et	89
105f	1	<i>n</i> -Pr	94
105g	2	Me	54

8.2 Asymmetrische, kupferkatalysierte Michael-Reaktion regioisomerer Enamine

Sowohl die exocyclischen Enamine **103** als auch ihre endocyclischen Isomere **104** sollten darauf in asymmetrischen *Michael*-Reaktionen auf ihr Reaktionsverhalten hin untersucht werden. Dazu wurden diese jeweils mit 5 mol% $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ in trockenem Aceton für eine Stunde gerührt. In dieser Zeit wird das Kupfersalz gelöst und es bildet sich der tiefgrüne Azadionatokomplex. Anschließend wurde MVK (**2**) zugegeben und die Mischung bei 23 °C gerührt. Die Reaktion lässt sich recht zuverlässig mit dem bloßen Auge verfolgen, da nach vollständigem Umsatz die grüne Farbe einer bräunlichen weicht. Dies war bei allen verwendeten endocyclischen Enaminen **105** nach spätestens 16 h der Fall. Keinen vollständigen Umsatz zeigten nach dieser Zeit die exocyclischen Enamine **103**. Für diese Reaktionen waren erhöhte Reaktionszeiten von etwa fünf Tagen erforderlich, um diesem visuellen Kriterium zufolge vollständigen Umsatz zu erzielen. Die Hydrolyse der zunächst entstandenen Imine erfolgte jeweils durch dreistündiges Rühren mit verdünnter Salzsäure bei 0 °C (Schema III.25).

Schema III.25: Asymmetrische *Michael*-Reaktionen regioisomerer Enamine.Tabelle 6: Asymmetrische *Michael*-Reaktionen, Ausbeuten und Enantioselektivitäten

Triketon	n	R	(S) [%]	ee (S) [%]	(R) [%]	ee (R) [%]
105a	0	Me	46	87	5	61
105b	0	Et	85	88	30	13
105c	0	<i>n</i> -Pr	69	82	73	39
105d	1	Me	67	96	[a]	[a]
105e	1	Et	76	97	72	67
105f	1	<i>n</i> -Pr	73	98	23	83

^[a] Es wurde ein spirocyclisches Anellierungsprodukt erhalten, *vide infra*, S. 64

Tabelle 6 zeigt, dass bei den Umsetzungen der regioisomeren Enamine äußerst unterschiedliche Resultate erzielt wurden. Erfreuliche Ausbeuten bei gleichzeitig akzeptablen Enantiomerenüberschüssen bei beiden Regioisomeren wurden lediglich bei **105e** erzielt. Die *ee*-Werte wurden jeweils durch Gaschromatographie an chiraler Phase ermittelt. Auch polarimetrische Messungen bewiesen die entgegengesetzten Stereokonfigurationen: Während die aus den endocyclischen Enaminen synthetisierten *S*-konfigurierten *Michael*-Produkte allesamt einen positiven Drehsinn zeigten, wiesen alle *R*-konfigurierten, aus den exocyclischen

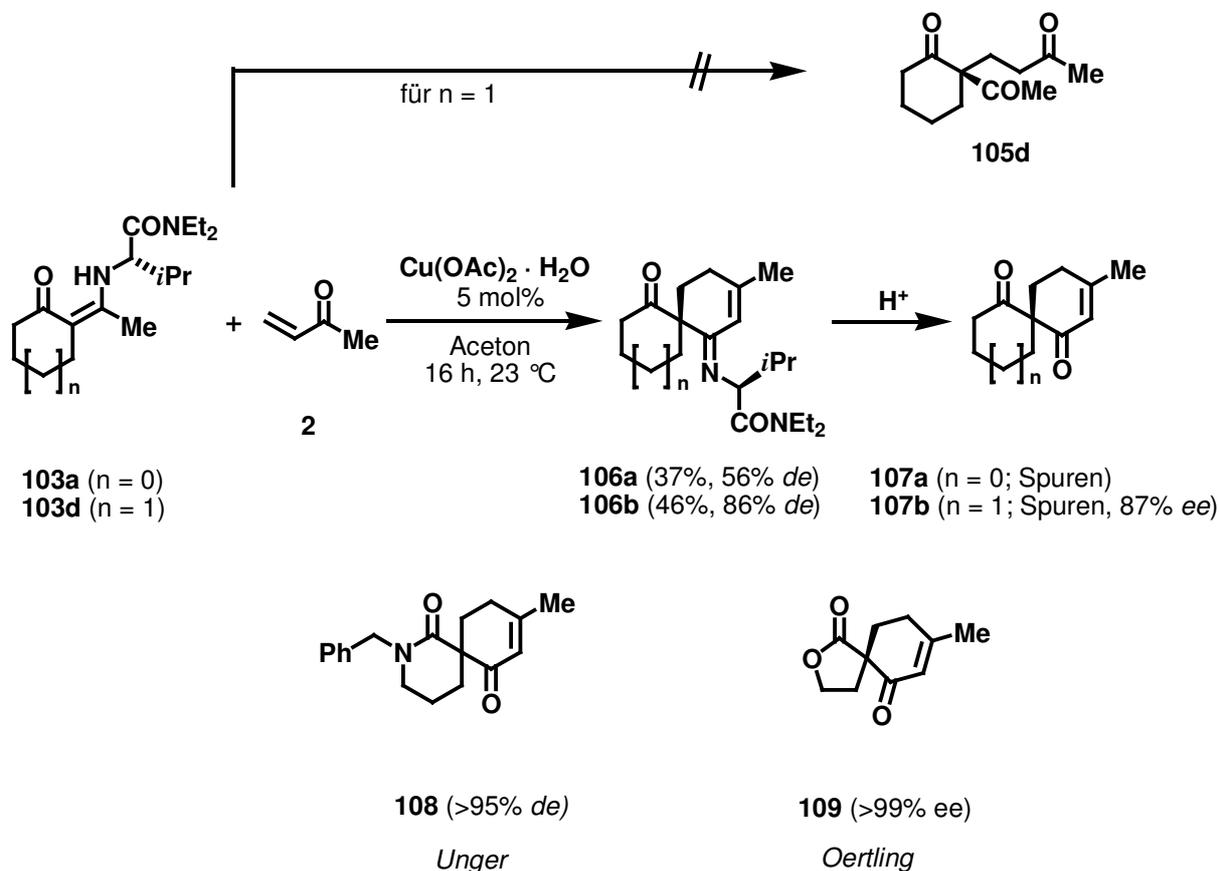
Enaminen synthetisierten *Michael*-Produkte einen negativen Drehwert auf. Es ist wichtig anzumerken, dass im Rahmen dieser Arbeit keine Bestimmung der absoluten Konfiguration erfolgte. Die angegebenen Konfigurationen ergeben sich ausschließlich aus dem vorgeschlagenen Mechanismus. In anderen Arbeiten wurden jedoch literaturbekannte *Michael*-Produkte synthetisiert, deren absolute Konfiguration bekannt war, beziehungsweise von welcher die Absolutkonfiguration durch Kristallstrukturanalyse nach Schweratomeinbau ermittelt wurde.^[68b] In allen bislang in der Arbeitsgruppe *Christoffers* untersuchten Fällen stimmten die Konfigurationen mit dem vorgeschlagenen Mechanismus überein, so dass eine Postulierung der absoluten Konfigurationen als gerechtfertigt erscheint.

Bei der Betrachtung von Tabelle 6 fällt auf, dass die Enantioselektivitäten bei den Umsetzungen der thermodynamisch weniger begünstigten exocyclischen Enamine signifikant unterhalb derjenigen der endocyclischen Enamine liegt. Dramatisch fallen die Unterschiede bei der Reaktion der Fünfringenamine aus. Während ausgehend von den endocyclischen Enaminen **104** die *S*-Enantiomeren von **105** mit Ausnahme von **105a** in erfreulichen Ausbeuten und Enantioselektivitäten erhalten wurden, brachen die Enantioselektivitäten bei der Umsetzung der endocyclischen Enamine **104b** und **104c** mit 13% und 39% *ee* weitgehend ein. Zwei Gründe können für dieses Verhalten diskutiert werden: Angesichts der erheblich längeren Reaktionszeiten, die die exocyclischen Enamine zur Reaktion erfordern, erscheint es plausibel, dass unter dem Einfluss des *Lewis*-sauen Kupferatoms in Gegenwart des Kristallwassers des Monohydrats teilweise eine Isomerisierung zum thermodynamisch begünstigten endocyclischen Enamin erfolgt. Dieses reagiert anschließend erheblich schneller in der Enamin-*Michael*-Reaktion ab. Andererseits wäre es möglich, dass die beiden in der *Michael*-Reaktion entstehenden diastereomeren Imine unterschiedliches Hydrolyseverhalten an den Tag legen, dass also das Nebendiastereomer leichter hydrolytisch gespalten wird als das Hauptdiastereomer. Ein solches Verhalten eingeschränkter Hydrolysebereitschaft wird weiter unten noch diskutiert werden. Dies würde zudem auch die geringen Ausbeuten im Falle von **105a** und **105b** erklären.

Bei der Umsetzung von **103d** wurde nicht das erwartete *Michael*-Produkt **105d**, sondern der Spirocyclus **107b** in Spuren mit 87% *ee* isoliert. Es trat folglich eine Robinson-Spiroanellierung auf. Ähnliches wurde bereits von *Pfau*^[135] sowie von *Oertling* und *Unger* bei der Umsetzung exocyclischer Enamine cyclischer α -Acetyllactone und -lactame beobachtet.^[69a] Um zu prüfen, ob diese Aldolreaktion bereits unter den Bedingungen der

Michael-Reaktion oder erst während der sauren Aufarbeitung entsteht, wurde **103d** mit **2** ohne nachfolgende Hydrolyse umgesetzt. Hierbei konnte das Imin **106b** in 46% Ausbeute isoliert werden (Schema III.26). Der Diastereomerenüberschuss des Imins **106b** von 86% entspricht dabei dem Enantiomerenüberschuss des Spirodiketons **107b** in Höhe von 87%.

Bei der Umsetzung von **103a** konnte das *Michael*-Produkt **105a** lediglich in einem Fall isoliert werden, Versuche das Ergebnis zu reproduzieren, schlugen indes fehl. Auch hier wurde das Imin **106a** gebildet, welches in 37% Ausbeute und mit 56% *de* isoliert werden konnte. Der Diastereomerenüberschuss entspricht auch in diesem Fall nahezu dem *ee* des Triketons **105a** (61% *ee*). Wiederum gelang die Hydrolyse zu dem Sesquiterpen **107a** lediglich in Spuren.



Schema III.26: Asymmetrische *Michael*-Reaktion mit nachfolgender Spirocyclisierung

Auch **106** besitzt bereits die spirocyclische Struktur, womit gezeigt ist, dass die Cyclisierung unter den Bedingungen der *Michael*-Reaktion und nicht erst bei der Aufarbeitung erfolgt: Das Acetatanion deprotoniert das zum Imin α -ständige H-Atom der Methylgruppe, die daraufhin mit der Carbonylgruppe des Oxobutylfragments eine *Robinson-*

Anellierung eingeht. Dies ist zunächst erstaunlich, da ein Ketonenolat erheblich stabiler ist als ein Azaenolat und somit die zum Keton α -ständigen Wasserstoffe saurer sein sollten.^[136] Im Basischen ist es jedoch nicht möglich, mit einem Imin als Akzeptor eine Aldolkondensation durchzuführen, die Anellierung wäre hier reversibel. Einen letztendlichen Strukturbeweis für den hydrolysierten Spirocyclus **107b** erbrachte eine Kristallstrukturanalyse des aus dem Racemat erhaltenen Spirocyclus (*rac*)-**107b**.

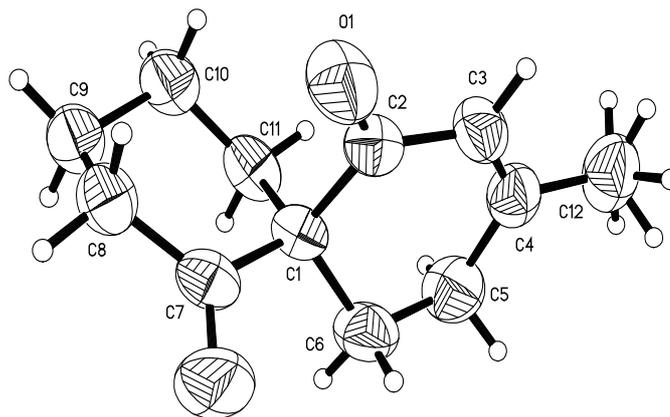


Abb. 1: Kristallstruktur von *rac*-**107b**; Bindungslänge C3-C4: 1.327(3) Å (ORTEP Plot)

Interessanterweise gelang im Gegensatz zu Berichten von *Pfau et al.*^[135a] die Hydrolyse auch mit weiteren Säuren, veränderten Säurekonzentrationen, Reaktionsdauern und -temperaturen nicht in besseren Ausbeuten. Die sowohl in Neopentylstellung als auch in Konjugation zu einer Doppelbindung befindliche Imingruppe in **106** ist sterisch zu sehr abgeschirmt und zu energiearm, um Wasser den nucleophilen Angriff an den Iminkohlenstoff zu ermöglichen.

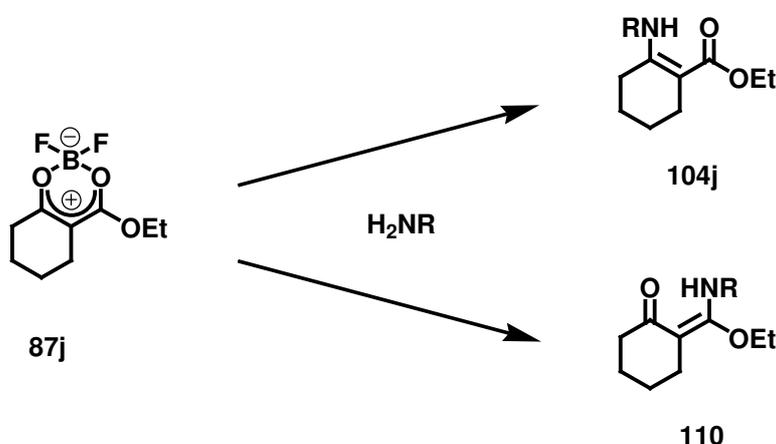
8.3 Diskussion

Es konnte gezeigt werden, dass es möglich ist, durch regioselektive Wahl der Enaminknüpfung die Stereoselektivität der asymmetrischen, kupferkatalysierten *Michael*-Reaktion zu beeinflussen. Somit ist es möglich, mit dem vom in der Natur vorkommenden L-Enantiomer des von Valin abgeleiteten Diethylamids selektiv beide Stereoisomere darzustellen. Einziger Wermutstropfen bei diesem Resultat sind die teilweise geringen Enantioselectivitäten, die sich bei der Umsetzung exocyclischer Enamine ergeben. Zudem tritt bei der

Umsetzung von **103d** eine Spiroanellierung auf, wobei sich die Imine **106** auf Grund sterischer und elektronischer Effekte nicht mehr zu den jeweiligen Ketonen hydrolysieren lassen. Hingegen vermeidet der zusätzliche +I-Effekt der Substituenten in **103e** und **f** die Deprotonierung in α -Stellung zum Imin, so dass in diesen Fällen keine Spiroanellierung eintritt.

9 Aminolyse von β -Ketoestern

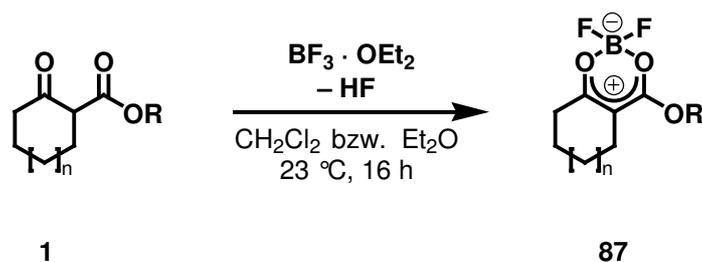
Bei der Darstellung der exocyclischen Enamine **103** aus den Oxonia-Boranuida-Betainen **87** stellte sich die Frage, welches Ergebnis eine analoge Vorgehensweise bei der Umsetzung eines von einem β -Ketoester abgeleiteten Betain **87j** zur Folge hätte. Hierfür waren zunächst zwei Szenarien denkbar: Einerseits könnte sich dasselbe Enamin **104j** bilden, welches durch *Brønsted*-Säure-katalysierte Kondensation erhalten wird. Andererseits, wenn sich analog der Umsetzung der Diketon-Betaine **87a–g** ein exocyclisches „Enamin“ bilden würde, wäre dies ein neuer Zugang zur Klasse der *O,N*-Ketenacetale **110** (Schema III.27).



Schema III.27: Mögliche Produkte einer Umsetzung von **87j** mit einem Amin

9.1 Oxonia-Boranuida-Betaine von β -Ketoestern

Hierzu war es zunächst erforderlich, die entsprechenden Oxonia-Boranuida-Betaine der β -Ketoester **1** darzustellen. Analog der Vorgehensweise für die Umsetzung der Diketone **94** wurden die β -Ketoester mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ in Dichlormethan oder Diethylether umgesetzt. Im Falle der Sechs- und Siebenringketoester **1e** und **1k** konnten die Betaine **87j** und **87k** nach Umkristallisation als Feststoffe erhalten werden (Tabelle 7). Dies gelang jedoch nicht bei der Umsetzung von Fünfringketoestern, von denen hier lediglich **87h** aufgeführt werden soll. Dieses erwies sich als instabil sowohl gegenüber SiO_2 als auch gegenüber Al_2O_3 , so dass eine chromatographische Reinigung nicht möglich war, wie wenig später *Štefane et al.* ebenfalls feststellen mussten.^[138] Dieses Produkt wurde als braunes Öl erhalten, das jedoch in den ^1H -NMR-Spektren keine Verunreinigungen zeigte (Schema III.28).

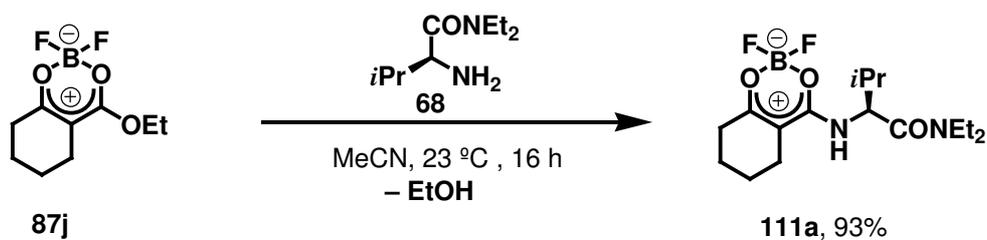
Schema III.28: Darstellung der Oxonia-Boranuida-Betaine von β -KetoesternTabelle 7: Darstellung der Oxonia-Boranuida-Betaine von β -Ketoestern, Ausbeuten

Betain	n	R	Ausbeute [%]
87h	0	Menthyl	97 ^[a]
87j	1	Et	63
87k	2	Me	70

^[a] ohne Reinigung

9.2 Aminolyse der aktivierten β -Ketoester

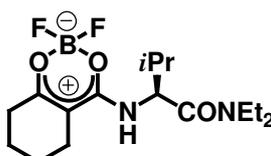
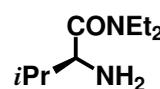
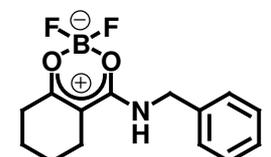
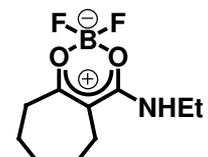
Die Umsetzung des β -Ketoester-Betains **87j** mit L-Valindiethylamid (**68**) brachte Überraschendes: Es wurde weder das Enamin **104j** noch das Ketenacetal **110** erhalten, statt dessen lieferte die Reaktion das entsprechende Säureamid **111a**, wobei die BF_2 -Gruppe erhalten blieb. Wie im Fall der Diketon-Betaine erfolgte die Reaktion am exocyclischen Carbonylkohlenstoff, allerdings wurde bei der Reaktion von Betain **87j** kein Boronat, sondern der Esteralkohol substituiert (Schema III.29).

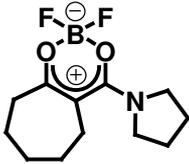
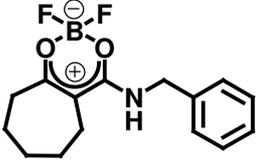
Schema III.29: Aminolyse des β -Ketoester-Betains **87j**

Dieses überraschende Resultat stellt eine durchaus nützliche Reaktion dar, da die Bildung von β -Ketoamiden auf direktem Wege nicht möglich ist, weil die entsprechenden β -Ketosäuren thermisch nicht stabil sind und zumeist bereits bei Raumtemperatur decarboxylieren. Die Amidbildung aus einem β -Ketoester hingegen ist zwar in Gegenwart eines nucleophilen Katalysators wie DMAP möglich, hierzu ist es allerdings oftmals erforderlich, die Reaktionsmischung für mehrere Tage zum Rückfluss zu erhitzen.^[139] Die Ausbeuten sind nach diesem Verfahren häufig miserabel.^[140] Lediglich die von *Bandgar et al.*^[141] im Jahr 2001 vorgestellte NBS-katalysierte Umsetzung von β -Ketoestern mit Anilinen stellt ein synthetisch praktikables Verfahren dar, ist jedoch ebenfalls auf hohe Temperaturen angewiesen. Ein bei Raumtemperatur ablaufendes Verfahren setzt Amine in Gegenwart von Silbertrifluoracetat mit β -Ketothioestern um,^[142] die jedoch selbst nicht uneingeschränkt zugänglich sind.^[143]

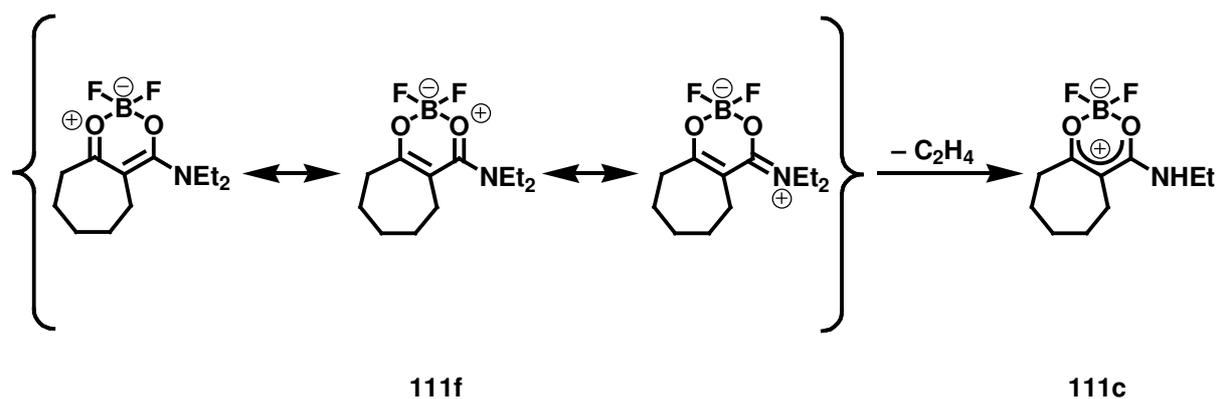
Das neue Verfahren wurde daher auch auf andere primäre sowie ein sekundäres Amin angewendet sowie neben dem Sechsring **87j** auch das Betain des Siebenrings **87k** eingesetzt. Mit Ausnahme von **111c** ließen sich in allen Fällen die entsprechenden BF_2 -überkappten β -Ketoamide **111** in guten Ausbeuten isolieren (Tabelle 8).

Tabelle 8: Aminolyse von Oxonia-Boranuida-Betainen, Ausbeuten

Nr.	Produkt	Amin	Ausbeute [%]
111a			93
111b		BnNH_2	75
111c		Et_2NH	23

Nr.	Produkt	Amin	Ausbeute [%]
111d			78
111e		BnNH ₂	75

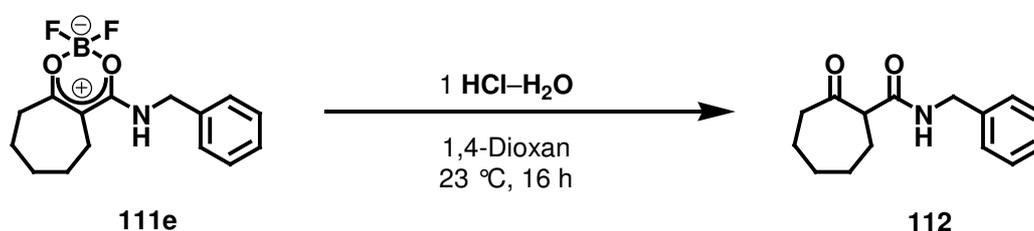
Eine Besonderheit stellt die Umsetzung des Siebenringbetains mit Diethylamin zu **111c** dar. Dabei wurde Diethylamin als Lösungsmittel eingesetzt und nach beendeter Reaktion bei Normaldruck abdestilliert. Unter diesen Bedingungen erfolgte allerdings eine *Hofmann*-artige Eliminierung, so dass nicht das Diethylamid **111f**, sondern das Monoethylamid **111c** in 23% Ausbeute isoliert wurde. Diese ungewöhnliche Eliminierungsreaktion kann durch den starken elektronenziehenden Effekt des Betains erklärt werden, der sich durch die Grenzstrukturen in Schema III.30 widerspiegeln lässt. Die Iminiumion-Grenzstruktur rechts erklärt am Besten die *Hofmann*-Eliminierung



Schema III.30: *Hofmann*-Eliminierung aus dem Betain **111f**

9.3 Hydrolyse der Betaine

Da die β -Ketoamide als BF_2 -überkappte Betaine **111** erhalten wurden, war es erforderlich, die BF_2 -Gruppe abzuspalten. Hierzu sind in der Literatur mehrere Verfahren bekannt. Zumeist erfolgt eine basische Hydrolyse,^[144] aber auch über den Einsatz von *Lewis*-Säuren wie $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ wurde berichtet.^[145] Lediglich über die Hydrolyse von Siebenringbetainen wie **111c–e** ist bislang nichts bekannt, daher sollte diese an einem Beispiel gezeigt werden. Hierzu wurde das aktivierte β -Ketoamid **111e** für 16 h bei 23 °C in einem 1:1-Gemisch von 1,4-Dioxan und einmolarer Salzsäure gerührt. Extraktion und Chromatographie des Produktes lieferte das freie β -Ketoamid **112** in 81% Ausbeute (Schema III.31).



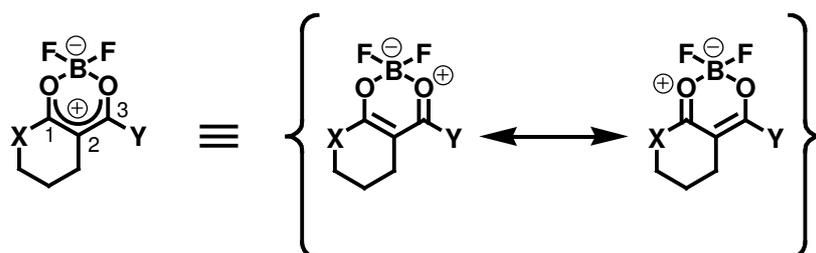
Schema 39: Hydrolyse des Betains **111e**

9.4 Diskussion

Aus β -Ketoestern lassen sich β -Ketoamide synthetisieren, wenn man die β -Ketoester zuvor mit BF_3 aktiviert. Dies ermöglicht den Zugang zu β -Ketoamiden insbesondere auch dann, wenn erhöhte Temperaturen unerwünscht sind. In einem Fall (**111c**) wurde eine β -Eliminierung eines am Amid gebundenen Restes beobachtet, die durch die große positive Partialladung am Amidstickstoff erklärbar ist.

Die Hydrolyse der zunächst entstehenden, BF_2 -überkappten β -Ketoamide gelang im Fall der Umsetzung des Siebenrings **111e** problemlos. Einige Zeit nach Publikation der Resultate dieser Arbeit^[69b] griffen *Štefane et al.* diese Methode auf und veröffentlichten die Darstellung zahlreicher weiterer β -Ketoamide nach dem vorliegenden Protokoll.^[138] Über ein verwandtes Verfahren zur Aminolyse von Carbonsäuren berichteten vor erst wenigen Wochen *Yamamoto et al.*, die katalytische Mengen Boronsäure zur Aktivierung der Carbonsäure verwendeten.^[146]

Das unterschiedliche Reaktionsverhalten der aktivierten β -Diketone und β -Ketoester erscheint zunächst erstaunlich. Während im Fall der β -Diketone bei der Aminolyse die Substitution eines Boronates erfolgt, wird bei den β -Ketoestern ein Alkoholmolekül substituiert, die Betainstruktur bleibt erhalten. Offensichtlich wird es vermieden, eine ketenacetalartige Struktur **110** zu bilden. Ähnliches zeigen die Röntgenstrukturanalysen von BF_2 -aktivierten β -Diketonen, β -Ketoestern und β -Ketoamiden, von denen im Folgenden einige Charakteristika verglichen werden sollen:



Schema III.32: Mesomere Grenzstrukturen BF_2 -aktivierter β -Dicarbonyle (ohne Berücksichtigung einer eventuellen Mesomeriebeitragsung von X oder Y)

Die Bindungsverhältnisse in den Betainen **87** und **111** wurden bislang durch die delokalisierte Schreibweise der linken Struktur in Schema III.32 dargestellt. Eine grenzstrukturelle Betrachtung liefern die mittlere und die rechts dargestellte Struktur. Anhand der Kristallstrukturdaten einiger Betaine ist es möglich, die tatsächlich vorliegenden Bindungsverhältnisse zu bestimmen. Hierzu sind die Bindungsabstände zwischen den in Schema III.32 in der linken Struktur als C1, C2 und C3 bezeichneten Kohlenstoffatomen in Tabelle 9 wiedergegeben. Die Kristalldaten und Abbildungen sind im Anhang, Kapitel 14 abgedruckt.

Tabelle 9: Bindungslängen in Betainen.

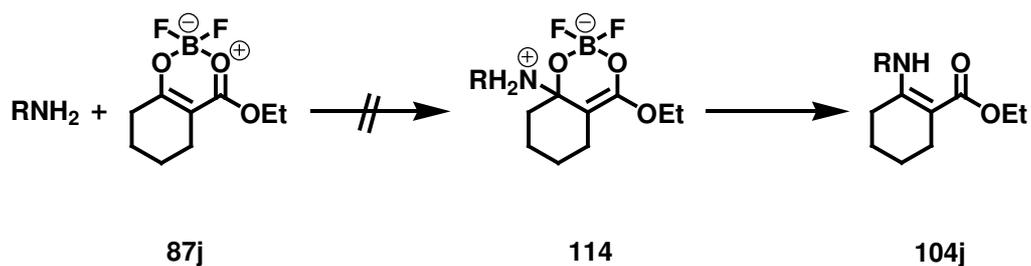
Betain	X	Y	d(C1–C2) [Å]	d(C2–C3) [Å]
87d	CH ₂	Me	1.376 (4)	1.379 (4)
87f	CH ₂	<i>n</i> -Pr	1.368 (5)	1.380 (6)
87j	CH ₂	OEt	1.357 (4)	1.407 (4)
113 ^[69a]	PhCH ₂ N	Me	1.423 (4)	1.351 (4)
111a	CH ₂	NHCH(<i>i</i> -Pr)CONEt ₂	1.324 (9)	1.424 (8)
87g	(CH ₂) ₂	Me	1.393 (2)	1.386 (2)

Tabelle 9 zeigt, dass die Bindungsverhältnisse innerhalb des experimentellen Fehlers nicht in allen Fällen durch die delokalisierte Schreibweise in Schema III.32 links wiedergegeben werden können. Bei den β -Diketonderivaten **87d**, **f** und **g** liegt ein perfekt delokalisiertes π -System mit Bindungslängen von 1.38–1.39 Å vor. Die Bindungsordnung liegt bei beiden Bindungen bei $1\frac{1}{2}$. Dies gilt selbst für den Siebenring, bei welchem üblicherweise Ringdoppelbindungen vermieden werden.^[147] Bei diesen Betainen ist die delokalisierte Schreibweise gerechtfertigt.

Ein anderes Bild ergibt sich jedoch bei den heteroatoms substituierten Betainen, die sich von einem β -Ketoester (**87j**), einem β -Ketoamid (**111a**) und einem β -Ketolactam (**113**) ableiten. Hier liegen weitgehend isolierte Einfach- und Doppelbindungen vor. Hierbei befinden sich die Einfachbindungen jeweils zwischen dem Ester- bzw. Amidkohlenstoff und dem Brückenkopfatom. Die Doppelbindungen befinden sich hingegen stets zwischen Brückenkopfatom und Ketonkohlenstoff. Dies ist unabhängig davon, ob die Ketogruppe endo- oder exocyclisch positioniert ist. Bei **87j** und **111a** werden die Bindungsverhältnisse folglich am ehesten durch die in Schema III.32 in der Mitte dargestellte Grenzstruktur wiedergegeben, bei dem Lactam **113** am geeignetsten durch die rechts abgebildete Grenzstruktur.

Auch die Kristallstrukturen dieser Betaine zeigen folglich, dass ketenacetalartige Strukturen in den Oxonia-Boranuida-Betainen stets, auch um den Preis geringerer Mesomeriestabilisierung, vermieden werden. Insofern überrascht es nicht, dass die Reaktion der von β -Ketoestern abgeleiteten Betaine mit Aminen nicht zu einem *O,N*-Ketenacetal, sondern nach Eliminierung eines Alkohols zu einem Säureamidderivat **111** als stabilerer Spezies führt.

Betrachtet man die überwiegende, in Schema III.33 dargestellte Grenzstruktur, so könnte Verbindung **87j** als *Michael*-Akzeptor fungieren und eine 1,4-Addition eines Amins ermöglichen. So wäre nach Eliminierung von $\text{HOB}(\text{O})\text{F}_2$ die Bildung des endocyclischen Enamins **104j** denkbar. Jedoch scheitert auch eine solche Reaktion an der Vermeidung der Ketenacetal-Zwischenstufe **114**, so dass nur derjenige Reaktionsweg übrigbleibt, der schließlich zu den BF_2 -überkappten β -Ketoamiden **111** führt.

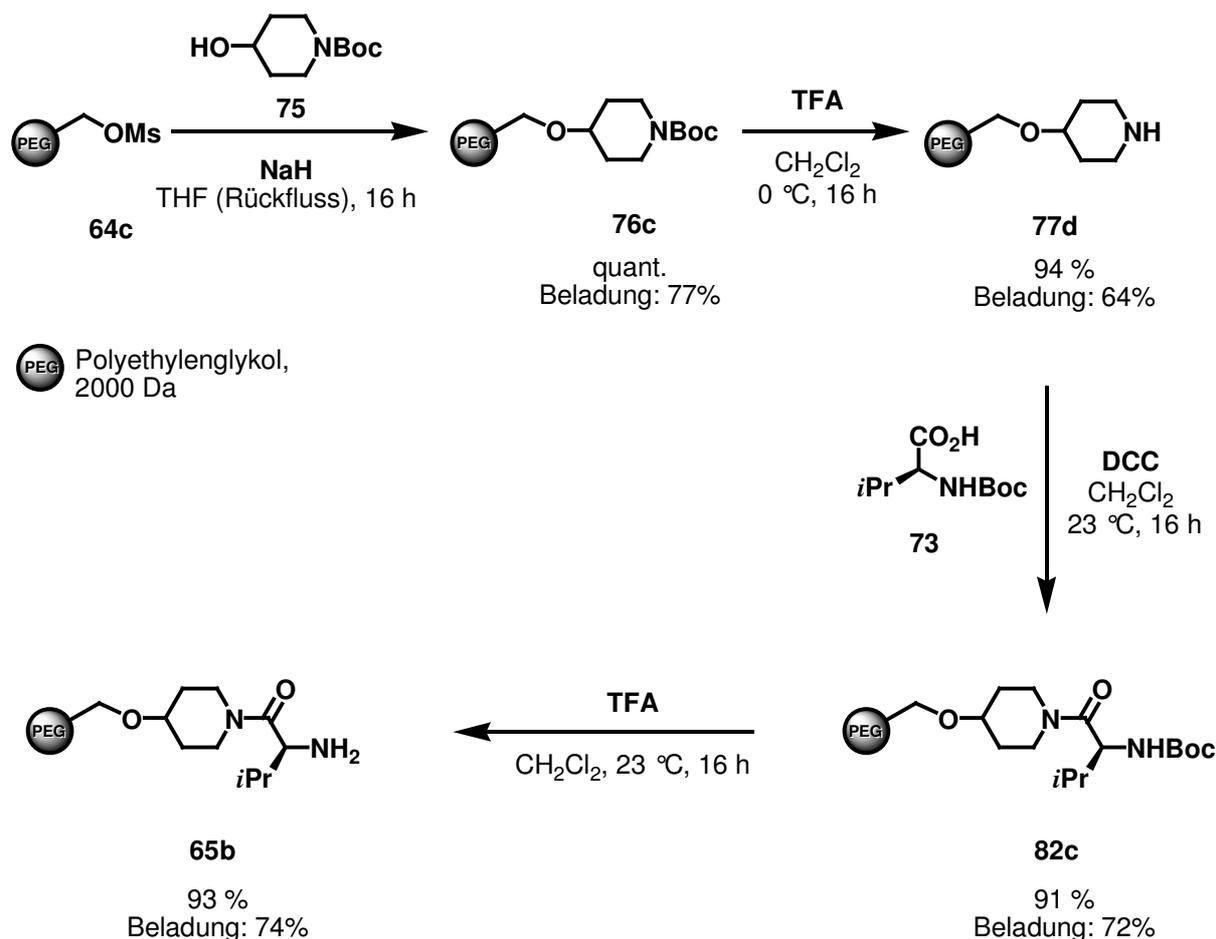


Schema III.33: Unterbleibende 1,4-Addition an einen BF_2 -aktivierten β -Ketoester

10 Zusammenfassung und Ausblick

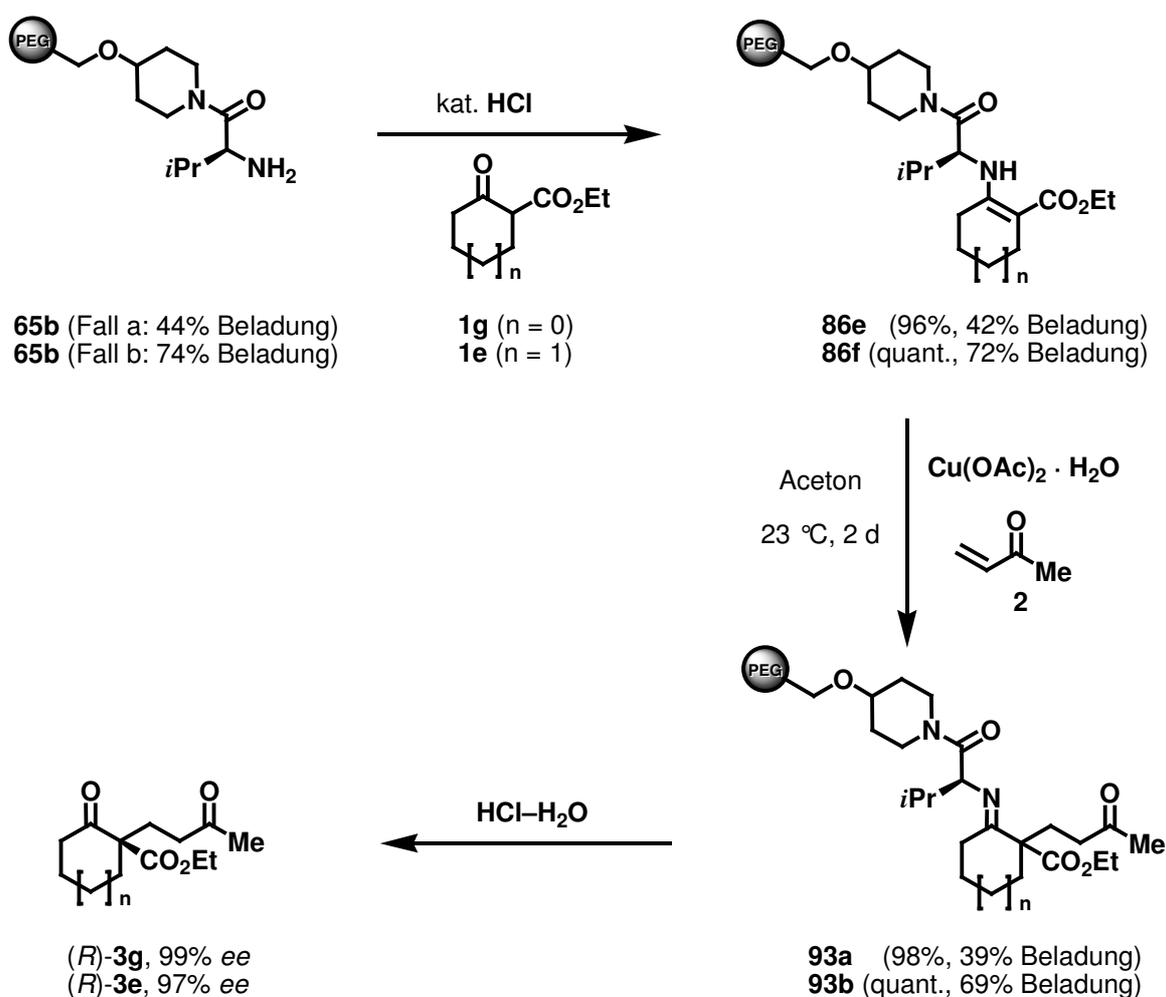
In der vorliegenden Arbeit wurden zwei Hauptziele verfolgt: Einerseits sollte ein an einem polymeren Träger immobilisiertes Auxiliar für asymmetrische *Michael*-Reaktionen aufgebaut werden, andererseits wurde untersucht, ob es möglich ist, mittels regioselektiver Anbindung des Auxiliars an β -Diketone beide Enantiomere eines *Michael*-Produktes selektiv darzustellen.

Nach zunächst erfolglosen Bemühungen, das Auxiliar an chlormethyliertem Polystyrol aufzubauen, gelang es, ein chirales L-Valinamidauxiliar an Polyethylenglykol zu fixieren. Hierzu waren ausschließlich Standardreaktionen erforderlich (Schema III.34).



Schema III.34: Aufbau eines immobilisierten Auxiliars an Polyethylenglykol
Es ist nur eine der beiden äquivalenten Endgruppen angegeben.

Mit dem so immobilisierten Auxiliar wurden daraufhin die entsprechenden Enamine des Cyclopentanon- und Cyclohexanon-2-carbonsäureethylesters (**1g** und **1e**) dargestellt, die ihrerseits in einer kupferkatalysierten *Michael*-Reaktion mit MVK (**2**) umgesetzt wurden. Anschließende Hydrolyse führte zu den jeweiligen *Michael*-Produkten **3e** und **3g** in jeweils hervorragenden Enantioselektivitäten und Ausbeuten (Schema III.35).

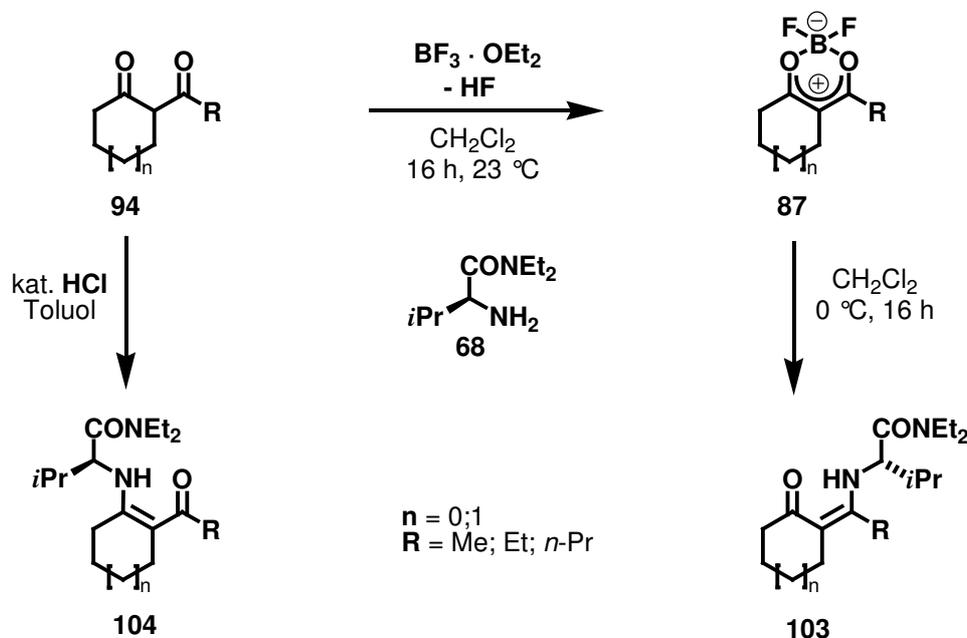


Schema III.35: Asymmetrische *Michael*-Reaktionen an fester Phase

Allerdings degeneriert unter den Reaktionsbedingungen das Polymerharz, so dass in einem zweiten Cyclus von Enaminbildung mit **1e** und kupferkatalysierter *Michael*-Reaktion Produkt **3e** nur noch in lediglich 44% Reinheit und 90% Enantiomerenüberschuss isoliert werden konnte. In einem dritten Cyclus konnte kein *Michael*-Produkt mehr erhalten werden. Dennoch erscheint auch ein nur einmal verwendbares, polymer gebundenes Auxiliar von synthetischem Wert, nicht zufällig sind zahlreiche, nicht-recyclisierungsfähige Reagenzien, beispielsweise polymergebundenes DEAD,^[148] seit langem auf dem Markt.

Nichtsdestotrotz sollten sich zukünftige Arbeiten auf die Recyclisierbarkeit des immobilisierten Auxiliars konzentrieren. Zunächst sollte untersucht werden, welcher Art die Reaktionen sind, die zur Degeneration führen. Es wird vermutet, dass Polyethylenglykol als Ligand für Kupfer(II) in der Ligandensphäre des Zentralmetalls Reaktionen eingeht. Daher wäre es empfehlenswert, die für Polyethylenglykol ausgearbeiteten Reaktionsbedingungen auf ein anderes, nichtkoordinierendes lösliches Polymer zu übertragen. Hierfür käme am ehesten nicht quervernetztes, chlormethyliertes Polystyrol in Frage.^[103]

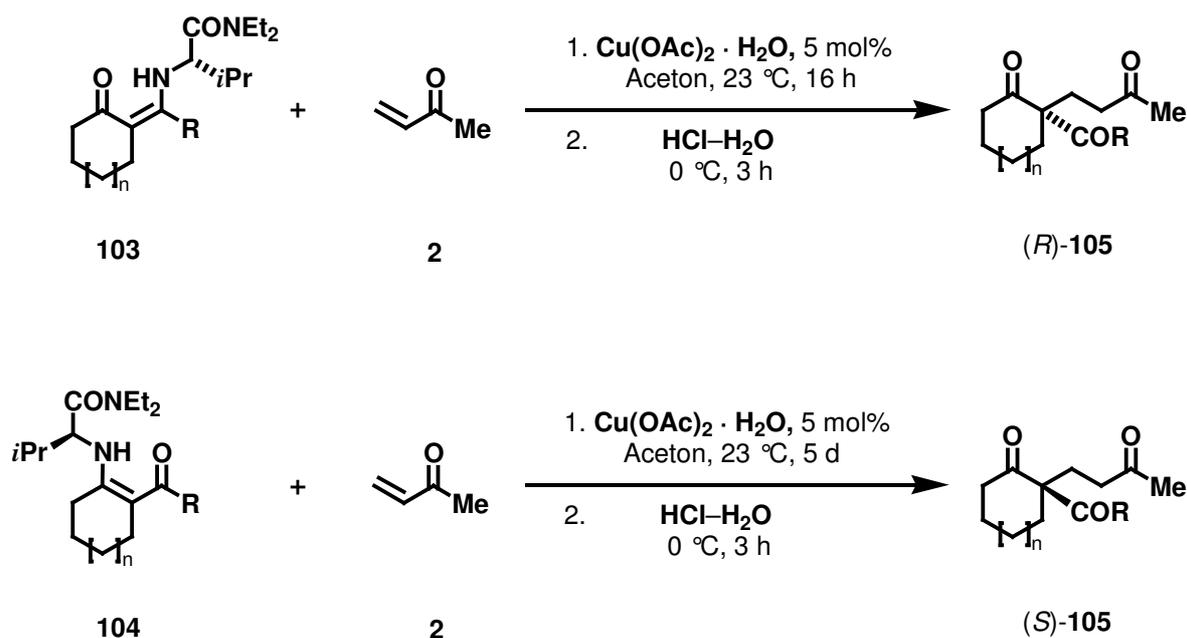
Im zweiten Teil der Arbeit wurde die Stereokontrolle von *Michael*-Reaktionen durch regioselektive Anknüpfung des Auxiliars untersucht. Um exocyclische Enamine zu synthetisieren, wurden zahlreiche cyclische β -Diketone mit Bortrifluorid-Etherat zu den jeweiligen Oxonia-Boranuida-Betainen **87** umgesetzt, die alle in guten Ausbeuten zugänglich waren (Schema III.36). Die Umsetzung der Betaine **87** mit *L*-Valindiethylamid (**68**) führte bei den Fünfringbetainen ausschließlich und in guten Ausbeuten zu den jeweiligen exocyclischen Enaminen **103**. Auch die Reaktion der Sechsringbetaine führte jeweils überwiegend zum kinetisch schneller gebildeten exocyclischen Enamin **104**, allerdings wurden auch signifikante Mengen der thermodynamisch günstigeren endocyclischen Enamine isoliert, die sich jedoch chromatographisch an Al_2O_3 abtrennen ließen.



Schema III.36: Selektive Darstellung regioisomerer Enamine

Während die Bildung exocyclischer Enamine nach Aktivierung des Diketons durch *Lewis*-Säure gelang, wurden die endocyclischen Enamine durch klassische *Brønsted*-säurekatalysierte Kondensation erhalten. Die Bildung der Sechsringenamine erfolgte dabei ausschließlich und in zumeist guten Ausbeuten teilweise bereits bei Raumtemperatur. Hingegen entstand bei den Fünfringenaminen unter den Reaktionsbedingungen ein Gemisch aus endo- und exocyclischen Enaminen, wobei letztere überwogen. Mehrtägiges Tempern führte allerdings größtenteils zur Isomerisierung zu den thermodynamisch stabileren, endocyclischen Enaminen **104**.

Sowohl die *exo*- als auch die endocyclischen Enamine **103** und **104** wurden in asymmetrischen, kupferkatalysierten *Michael*-Reaktionen mit Methylvinylketon (**2**) umgesetzt. Der Vergleich der Gaschromatogramme an chiraler Phase sowie der Drehwerte zeigte, dass die Reaktion der exocyclischen Enamine jeweils zu den *Michael*-Produkten **105** mit negativem Drehwert führten, die Reaktion der exocyclischen Enamine hingegen dieselben Produkte **105**, jedoch mit positivem Drehwert ergab (Schema III.37). Mitunter gelang die Synthese beider Enantiomere in guten Ausbeuten und akzeptablen Enantioselektivitäten. Somit ist es durch regioselektive Anknüpfung des chiralen Auxiliars möglich, beide Enantiomere ein und desselben *Michael*-Produktes mit dem natürlich vorkommenden Enantiomer des Auxiliars darzustellen, ohne auf das nicht natürliche, erheblich teurere *D*-Valin zurückgreifen zu müssen.



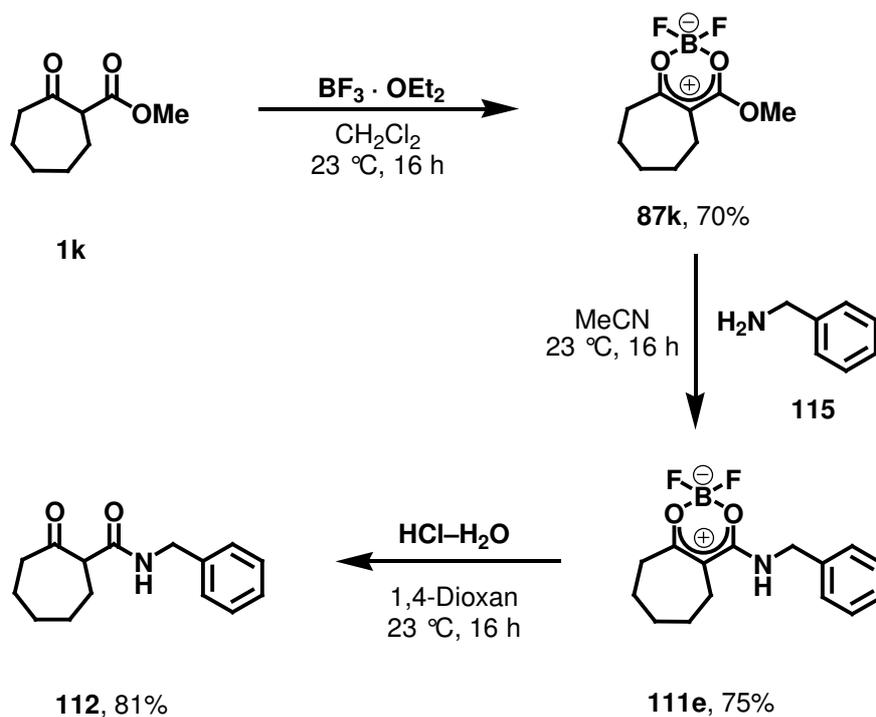
Schema III.37: *Michael*-Reaktion regioisomerer Enamine

Die regioselektive Enaminbildung erfolgt allerdings nur im Fall der Fünfringdiketone selektiv zu den exocyclischen sowie nur im Fall der Sechsringdiketone selektiv zum endocyclischen Enamin. In den übrigen Fällen werden Gemische erhalten, die zwar chromatographisch trennbar sind, jedoch den präparativen Nutzen einschränken. Im Zuge dieser Arbeit wurden möglichst einfache Wege gesucht, die selektiv zu den jeweiligen Enaminen führen. Um eine breite Anwendbarkeit zu finden, ist es jedoch wohl erforderlich, einen Zugang mit größerer Selektivität zu den regioisomeren Enaminen zu wählen, der sich vermutlich nur auf indirektem Wege durch Anbringen einer Schutzgruppe an die zunächst bevorzugte Position bewerkstelligen lässt. Weiterhin wünschenswert sind Untersuchungen, die den Grund der teilweise sehr geringen Enantiomerenüberschüsse, die bei der Umsetzung exocyclischer Enamine erzielt werden, erforschen. Denkbar sind Isomerisierungsreaktionen oder die kinetische Bevorzugung der Hydrolyse eines Imins gegenüber seinem Diastereomer.

Da gezeigt wurde, dass die exocyclischen Propionyl- und Butyrylimine im Gegensatz zum Acetylimin keine Spiroanellierung eingehen und sich einer Hydrolyse nicht entziehen, sollte dieses Erkenntnis auf die von *Oertling* und *Unger* bearbeiteten 2-Acetyllactone und -lactame übertragen werden,^[69a] die alle nach Enaminbildung bei der *Michael*-Reaktion eine solche Spiroanellierung zeigen. Es ist anzunehmen, dass die α -Deprotonierung und damit der Ringschluss bei höheren homologen Resten unterbleibt.

Schließlich wurde im Rahmen dieser Arbeit ein neuer Zugang zu β -Ketoamiden gefunden. Diese Amide sind auf direktem Wege üblicherweise nicht zugänglich, sondern werden durch Aminolyse von β -Ketoestern bei hohen Temperaturen und langen Reaktionsdauern erhalten.

Bei der aufgefundenen Methode wird ein von einem β -Ketoester abgeleitetes Oxonia-Boranuida-Betain bei Raumtemperatur mit einem primären oder sekundären Amin umgesetzt. Es kommt zur nucleophilen Substitution des Esteralkohols und zur Bildung des BF_2 -aktivierten β -Ketoamids. Die Hydrolyse dieses Betains gelingt mit verdünnter Salzsäure bei Raumtemperatur (Schema III.38).

Schema III.38: Aminolyse von β -Ketoester **1k**

Somit wurde eine Methode gefunden, in drei Stufen aus β -Ketoestern 2-Oxocarboxamide **112** darzustellen, wobei alle Reaktionsstufen bei Raumtemperatur erfolgen. Von Interesse ist bei dieser Reaktion insbesondere die Frage, ob sich das Verfahren auf weitere Nucleophile, etwa Schwefel-, Phosphor- oder gar Kohlenstoff- und Wasserstoffnucleophile übertragen lässt, wodurch eine große Zahl von Substanzklassen zugänglich werden würde.

IV Experimenteller Teil

11 Allgemeines

11.1 Analytik

NMR-Spektroskopie: ^1H -NMR-Spektren wurden mit den Geräten *Bruker AC 250 F* (250 MHz), *Bruker ARX 300* (300 MHz) und *Bruker ARX 500* (500 MHz) gemessen. ^1H -Breitband-entkoppelte ^{13}C -NMR-Spektren wurden mit den Spektrometern *Bruker AC 250 F* (63 MHz), *Bruker ARX 300* (75 MHz) und *Bruker ARX 500* (126 MHz) aufgenommen. Die Signalzuordnung erfolgte an Hand von DEPT-Spektren, durch Inkrementabschätzungen sowie durch Korrelationsexperimente (COLOC). ^{19}F -Spektren wurden mit einem *Bruker ARX 300* (282 MHz) oder einem *Bruker AC 250* (235 MHz) gemessen.

Die Messungen wurden mit CDCl_3 als Lösungsmittel durchgeführt. Hierbei wurde bei ^1H - und ^{13}C -Messungen Tetramethylsilan, bei ^{19}F -Messungen wurde TFA als interner Standard ($\delta^{19}\text{F} = -77.00$ ppm) verwendet. Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm sowie die Kopplungskonstanten J als Frequenzen in Hertz (Hz) angegeben. Die Signalmultiplizitäten werden wie folgt abgekürzt: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), quint (Quintett), sex (Sextett), oct (Octett) sowie m (Multipllett). Breite Signale werden zusätzlich durch (br) gekennzeichnet.

^1H -NMR-Messungen von Polymeren wurden mit verlängerten Relaxationszeiten von 6–8 s gemessen.

Infrarotspektroskopie: IR-Spektren wurden in abgeschwächter Totalreflexion (ATR) in Substanz mittels eines *Bruker Vector 22* mit Diamant-ATR-Kristall aufgenommen. Die Steuerung des Gerätes und die Auswertung erfolgte mit dem Programm OPUS 3.1 (Fa. Bruker).

Die Lage der Absorptionsbanden ist in Wellenzahlen (cm^{-1}) angegeben. Die Intensität der Banden wird durch folgende Abkürzungen charakterisiert: vs (sehr stark), s (stark), m (mittel) sowie w (schwach).

Massenspektrometrie: Massenspektren und Feinmassenbestimmungen wurden an einem *Varian MAT 711* oder einem *Finnigan MAT 711* bei einer Ionisierungsenergie von 70 eV aufgenommen. Die Messungen erfolgten im Direkteinlass. Messungen mit chemischer

Ionisation wurden mit CH_4 als Reaktandgas durchgeführt. FAB-Messungen wurden durch Beschuss mit Cs^+ -Ionen durchgeführt, die jeweilige Substanzmatrix ist angegeben. Feinmassenbestimmungen erfolgten im Peakmatchingverfahren.

GC/MS-Kopplung erfolgte auf einem *GC HP 5890 II* der Firma *Hewlett-Packard* mit nachgeschaltetem Massendetektor *MAT 95* der Firma *Finnigan*. Als Glaskapillare diente eine *HP-5MS* (Länge 30 m, innerer Durchmesser 0.25 mm) mit Helium als Trägergas. Die Intensitäten wurden jeweils in Prozent des jeweiligen Basispeaks angegeben.

Elementaranalysen: CHN-Analysen wurden mit einem *Carlo Erba Strumentazione Elemental Analyzer Model 1106* gemessen.

Schmelzpunkte: Die Schmelzpunkte wurden mit einem *Büchi Melting Point 510* gemessen. Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Polarimetrie: Die spezifischen Drehwerte $[\alpha]$ (in $\text{kg grad}^{-1} \text{dm}^{-3}$) wurden an einem Polarimeter *241 LC* der Firma *Perkin Elmer* unter Verwendung der Natrium-D-Linie (589 nm) bei Raumtemperatur gemessen. Lösungsmittel und Konzentrationen (in g dm^{-3}) sind jeweils angegeben.

Einkristall-Röntgenstrukturanalyse: Die Daten wurden entweder mit einem *Nicolet P3* Diffraktometer mit Mo-K_α Strahlung ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) oder mit einem *Siemens P4* Diffraktometer mit Cu-K_α Strahlung ($\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$) aufgenommen. Die Strukturen wurden mittels direkter Methoden gelöst und durch Linearregression gegen F^2 verfeinert.

11.2 Berechnung von Polymerbeladungen:

Bei Polyethylenglykol-Polymeren wird der Beladungsgrad aus den Elementaranalysen (angenommene Summenformel des Polyethylenglykols mit Nominalmasse von 2000 g mol^{-1} : $\text{C}_{90}\text{H}_{180}\text{O}_{45}$) sowie aus dem Integralverhältnis der CH_2 -Signale der PEG-Ketten zu einem bekannten Signal ermittelt. Beide Methoden sind mit großem Fehler behaftet, so dass nur die Kombination beider Messungen eine erträglich genaue Aussage ermöglicht. In Einzelfällen

kann es vorkommen, dass der berechnete Beladungsgrad nach einer Umsetzung größer ist als zuvor. Dies liegt an den genannten Messfehlern.

11.3 Chromatographische Methoden:

Säulenchromatographie: Säulenchromatographische Trennungen erfolgten unter Verwendung von Kieselgel der Firma *Merck* (Typ 60, Korndurchmesser 0.040 bis 0.063 mm) bzw. an basischem Aluminiumoxid der Firma *Merck* [Al_2O_3 90, Korndurchmesser 0.063 bis 0.200 mm, Aktivitätsstufe 1 (0% H_2O)] oder neutralem Aluminiumoxid der Firma *Fluka* (Typ 507C, neutral, Korndurchmesser 0.05 bis 0.15 mm, $\text{pH} = 7.0 \pm 0.5$). Die jeweils verwendeten Laufmittelgemische sind angegeben.

Dünnschichtchromatographie: Dünnschichtchromatogramme wurden an DC-Fertigfolien der Firma *Merck* mit Fluoreszenzindikator (Kieselgel Typ 60, F 254) oder DC-Fertigfolien der Firma *Fluka* (Aluminiumoxid auf PET-Folien) jeweils mit Fluoreszenzindikator 254 nm, Schichtdicke 0.2 mm, durchschnittlicher Porendurchmesser 60 Å) entwickelt. Das jeweils verwendete Laufmittel wird mit dem R_f -Wert der entsprechenden Verbindung angegeben. Die Detektion erfolgte mittels UV-Licht (Ultraviolettstrahler NU-15 KL der Firma *Benda* Laborgeräte) der Wellenlängen 254 nm bzw. 366 nm. Alternativ geschah die Detektion durch Aufsprühen eines Molybdato-phosphorsäure-Reagenzes, das durch achtzehnstündiges Rühren an Luft von 4.0 g Molybdato-phosphorsäure-Hydrat (*Aldrich*) in 8.0 ml konzentrierter Schwefelsäure und 92 ml Essigsäure hergestellt wurde. Nach der Entwicklung erfolgte die Visualisierung durch Erhitzen mittels einer Heißluftpistole.

Gaschromatographie: Für die Gaschromatographie wurde ein *Hewlett Packard HP 5890 Series II* sowie ein *Carlo Erba HRGC 5300 mega series* verwendet. Als stationäre Phase wurde eine *DB5* (30 m, 95% Dimethylpolysiloxan, 5% Diphenylpolysiloxan) eingesetzt. Trägergas war Wasserstoff (0.5 bar). Alle Messungen erfolgten durch Direkteinspritzung, die Detektion erfolgte mittels Flammenionisation bei 300 °C.

Enantiomerenanalytik:

Die Enantiomerenanalytik wurde gaschromatographisch auf einem *HRGC Mega 2 Series* der Firma *Carlo Erba* mit FID, einem *SP4270* Integrator und einer Säule *Bondex un β* [20 m \times

0.3 mm, Trägergas Wasserstoff (0.4 bar)]^[149] durchgeführt. Alternativ wurde ein *GC HP 5890 II* der Firma *Hewlett Packard* mit FID und *Shimadzu C-R6A*-Integrator unter Verwendung einer Säule *Lipodex E*, 25 m, 0.25 mm der Firma *Macherey-Nagel* verwendet.

12 Lösungsmittel und Chemikalien

Lösungsmittel:

Die verwendeten Lösungsmittel wurden nach Standardvorschriften gereinigt und getrocknet.^[131,150] Die Lösungsmittel für die Chromatographie [Petrolether (Sdp 30–75 °C), Essigsäureethylester, *tert*-Butylmethylether, Methanol, Dichlormethan] wurden vor Verwendung destilliert. Toluol, Dichlormethan und Tetrahydrofuran wurden bei der Firma *Fluka* absolutiert erworben und ohne weitere Reinigung eingesetzt. DMF wurde über Calciumhydrid, Diethylether über Natrium unter Verwendung von Benzophenon als Indikator getrocknet und jeweils frisch destilliert.

Chemikalien:

Die folgenden Chemikalien wurden bei den angegebenen Firmen käuflich erworben und ohne weitere Reinigung eingesetzt:

2-Acetylcyclopentanon (98%, *Lancaster*), 2-Acetylcyclohexanon (98%, *Lancaster*), Cycloheptanon (97%, *Lancaster*), Bortrifluorid-Diethylether-Komplex (*Aldrich*), DCC (99%, *Fluka*), Methylvinylketon (99%, *Aldrich*), L-Valin (99%, *Degussa*), TFA (98%, *Fluka*), Cyclopentanon-2-carbonsäureethylester (95%, *Aldrich*), Cyclohexanon-2-carbonsäureethylester (95%, *Fluka*), Cycloheptanon-2-carbonsäuremethylester (99 %, *Aldrich*), Boc₂O (97%, *Acros*), 4-Hydroxypiperidin (99%, *Acros*).

Des Weiteren wurden folgende Polymere eingesetzt: Polyethylenglykol (2000 Da) (*Aldrich*), chlormethyliertes Polystyrol-Divinylbenzol-Copolymer (*Acros*). Säurechloride, Enamine und β -Diketone wurden nach etablierten Vorschriften synthetisiert.^[131]

Nicht aufgeführte Chemikalien wurden von der Chemikalienausgabe des Institutes für Organische Chemie der Universität Stuttgart bezogen.

Arbeitstechniken:

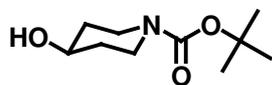
Experimente mit luft- oder wasserempfindlichen Substanzen wurden in im Hochvakuum ausgeheizten und mit trockenem Stickstoff befüllten *Schlenk*-Gefäßen durchgeführt.

Die Destillation kleiner Substanzmengen wurde in einer Kugelrohrdestillationsapparatur *Büchi GKR-50* durchgeführt. Die hierbei angegebenen Siedepunkte entsprechen der Ofentemperatur. Die Destillation größerer Substanzmengen erfolgte über eine Vigreux-kolonnen bei Normal- oder bei vermindertem Druck.

13 Versuchsvorschriften und analytische Daten

13.1 Vorschriften zu Kapitel 5

13.1.1 4-Hydroxypiperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester (**75**)^[151]



Zu einer eisgekühlten Lösung von 5.06 g (50.0 mmol) 4-Hydroxypiperidin in 100 ml eines 1:1-Gemisches von THF und Wasser wurde langsam eine Lösung von 10.9 g (50.0 mmol) Boc_2O in 50 ml THF getropft. Man entfernte das Kühlbad und rührte die Mischung anschließend 16 h bei 23 °C. Es wurden weitere 100 ml Wasser zugegeben und die Mischung anschließend dreimal mit je 50 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und vom Trockenmittel abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde im Rotationsverdampfer abdestilliert. Man erhielt **75** als farblosen Feststoff (9.90 g, 49.2 mmol, 98%).



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 1.39\text{--}1.54$ (m, 2 H; 3- H_{ax}), 1.46 (s, 9 H; 1-H), 1.67 (s, br, 1 H; OH), 1.83–1.88 (m, 2 H; 2- H_{eq}), 3.03 [dtd, $^2J = (-)23.3$, $^3J = 9.8$, $^3J = 3.4$ Hz, 2 H; 3- H_{eq}], 3.80–3.88 (m, 3 H; 2- H_{eq} und 4-H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz): $\delta = 28.42$ (CH_3), 34.09 (CH_2 ; C-3), 40.96 (CH_2 ; C-2) 41.53 (CH_2 ; C-2), 67.51 (CH), 79.59 (C), 154.87 (C; C=O) ppm.

Auf Grund von *E/Z*-Isomerie der Carbamatgruppe wird bei C-2 eine Signalverdopplung beobachtet. Die Signale von C-3 und C-4 erscheinen verbreitert.

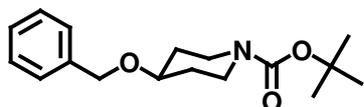
IR (ATR): $1/\lambda = 3455$ (s), 2952 (m), 2929 (w), 2860 (w), 1655 (vs), 1422 (vs), 1367 (s), 1298 (s), 1167 (s), 1120 (s), 1091 (m), 1020 (s), 1009 (m), 972 (m), 941 (m), 862 (m), 770 (m) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): 201 (10) [M^+], 145 (17) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$], 128 (16) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9\text{O}$], 127 (16) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9\text{OH}$], 100 (8) [$\text{C}_4\text{H}_{10}\text{NO}^+$], 83 (8) ($\text{C}_5\text{H}_9\text{N}^+$), 57 (100) [C_4H_9^+].

Elementaranalyse:	ber.	C: 59.68	H: 9.52	N: 6.96
($\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_3$)	gef.	C: 59.47	H: 9.53	N: 6.98

Schmelzpunkt: 68 °C

13.1.2 4-Benzyloxypiperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester (76a)



In einer Vakuumschutzgasfritte wurden 9.77 g (224 mmol) NaH (60%, in Mineralöl) zweimal mit je 10 ml Petrolether ölfrei gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Hydrid wurde in 75 ml DMF suspendiert. Zu dieser Suspension wurde eine Lösung von 15.0 g (74.5 mmol) des Alkohols **75** in 75 ml DMF unter Rühren und Eiskühlung getropft. Man entfernte das Kühlbad, gab 14.2 g (112 mmol) Benzylchlorid und TBAI (2.75 g, 7.50 mmol) hinzu und rührte das Gemisch für 60 h bei 23 °C. Anschließend wurden 80 ml H_2O zugegeben und die Mischung dreimal mit je 50 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten Phasen wurden mit 50 ml Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und vom Trockenmittel abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde im Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand an SiO_2 chromatographisch gereinigt (PE/EE 5/1). Man erhielt **76a** (20.5 g, 70.4 mmol, 94%) als farbloses Öl.

$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ $M = 291.39 \text{ g mol}^{-1}$

R_f (PE/EE 5/1) = 0.32.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 1.46$ (s, 9 H; CH_3), 1.53–1.64 (m, 2 H; 3- H_{ax}), 1.83–1.88 (m, 2 H; 2- H_{ax}), 3.76–3.80 (m, 2 H; 3- H_{eq}), 3.56 (tt, $^3J = 8.2$, $^3J = 3.7$ Hz, 1 H; OCH), 3.78 [dt,

$^2J = (-)13.0$, $^3J = 5.1$ Hz, 2 H; 2- H_{eq}], 4.56 (s, 2 H; Ph- CH_2), 7.26–7.29 (m, 1 H; p-H), 7.33–7.35 (m, 4 H; Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 126 MHz): $\delta = 28.41$ (CH_3), 40.86 (CH_2 ; C-2), 41.67 (CH_2 ; C-2), 69.80 (CH_2 ; C-3), 73.93 (CH; C-4), 79.39 (C), 127.43 (CH; o-CH), 127.50 (CH; p-CH), 128.18 (CH; m-CH), 138.67 (C; i-C), 154.82 (C; C=O) ppm.

Auf Grund von *E/Z*-Isomerie der Carbamatgruppe wird bei C-2 Signalverdopplung beobachtet.

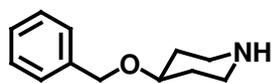
IR (ATR): $1/\lambda = 2927$ (w), 2930 (m), 2865 (w), 1693 (vs), 1423 (m), 1366 (m), 1274 (s), 1238 (m), 1170 (s), 1027 (m) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 291 (4) [M^+], 235 (49) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$], 185 (11), 144 (12), 129 (47) [$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_2^+$], 91 (82) [C_7H_7^+], 57 (100) [C_4H_9^+].

HRMS: ber. 291.1834 (für $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_3$)
gef. 291.1834 (M^+)

Elementaranalyse: ber. C: 70.07 H: 8.65 N: 4.81
($\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_3$) gef. C: 70.03 H: 8.77 N: 4.83

13.1.3 4-Benzoyloxypiperidin (**77a**)^[152]



In 10 ml CH_2Cl_2 wurden 6.68 g (22.9 mmol) des Boc-geschützten Amins **76a** vorgelegt. Unter Eiskühlung und Rühren wurden 14.9 g (131 mmol) TFA langsam zugetropft. Man ließ 3 d bei 23 °C rühren. Anschließend wurden 80 ml einer 20%igen wässrigen KOH-Lösung zugegeben und die Mischung dreimal mit je 30 ml EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, anschließend vom Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abdestilliert. Nach Kugelrohrdestillation (170 °C, 12 mbar) erhielt man **77a** (3.80 g, 19.9 mmol, 87%) als farblosen Feststoff.

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}$ M = 191.28 g mol^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 1.42\text{--}1.57$ (m, 2 H; 3- H_{ax}), 1.61 (s, 1 H; NH), 1.97 [dtd, $^2J = (-)12.8$, $^3J = 5.6$, $^3J = 3.9$ Hz, 2 H; 2- H_{ax}], 2.60 [dtd, $^2J = (-)23.1$, $^3J = 10.3$, $^3J = 2.9$ Hz, 2H; 3- H_{eq}], 3.11 [dt, $^2J = (-)12.9$, $^3J = 4.3$ Hz, 2 H, 2- H_{eq}], 3.47 (tt, $^3J = 12.9$, $^3J = 4.0$ Hz, 1 H; OCH), 4.57 (s, 2 H; Ph- CH_2), 7.25–7.38 (m, 5 H; Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz): $\delta = 33.34$ (CH_2 ; C-3), 44.83 (CH_2 ; C-2), 69.91 (CH_2 ; Ph- CH_2), 75.34 (CH; C-4), 127.83 (CH; p-CH), 127.90 (CH; o-CH), 128.75 (CH; m-CH), 139.34 (C; i-C) ppm.

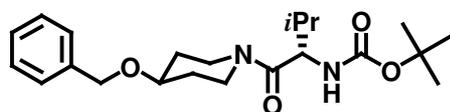
IR (ATR): $1/\lambda = 3397$ (w), 3029 (w), 2943 (w), 2853 (m), 1621 (w), 1475 (s), 1417 (vs), 1318 (s), 1276 (s), 1092 (s), 1071 (s), 1028 (m), 959 (s) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 191 (2) [M^+], 100 (25) [$\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7$], 91 (62) [C_7H_7^+], 85 (100) [C_5H_1^+].

HRMS: ber.: 191.1310 (für $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}$)
gef.: 191.1309 (M^+)

Schmelzpunkt: 64–65 °C.

13.1.4 *N-tert-Butyloxycarbonyl-L-valin(4-benzyloxypiperidid)* (**78a**)



N-Boc-L-Valin (**73**) (682 mg, 3.14 mmol) wurde in 2.5 ml CH_2Cl_2 gelöst. Unter Eiskühlung und Rühren wurden 648 mg (3.14 mmol) DCC portionsweise zugegeben. Man entfernte das Eisbad und rührte das Gemisch noch weitere 30 Minuten. Anschließend wurden 500 mg (2.62 mmol) 4-Benzyloxypiperidin (**77a**) zugegeben und 16 h bei 23 °C gerührt. Man filtrierte die Mischung mit EE über 4 cm Kieselgel und reinigte das im Rotationsverdampfer eingegangene Filtrat anschließend chromatographisch an SiO_2 (PE/EE 3/1). Es wurde **78a** (925 mg, 2.37 mmol, 90%) als farbloses Harz erhalten.

$\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$ $M = 390.52 \text{ g mol}^{-1}$

R_f (PE/EE 3/1) = 0.28.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 0.89 (d, 3J = 6.7 Hz, 3 H; CH_3), 0.96 (d, 2J = 6.8 Hz, 3 H; CH_3), 1.43 (s, 9 H; Boc- CH_3), 1.69 [dtd, 2J = (-)16.6, 3J = 9.7, 3J = 3.8 Hz, 2 H; 3- H_{ax}], 1.65–1.74 (m, 3 H, 2- H_{ax} und CH_3 - CH), 3.35–3.44 (m, 2 H; 3- H_{eq}), 3.66–3.80 (m, 2 H; 2- H_{eq}), 3.82–3.98 (m, 1 H; OCH), 4.49 (dd, 3J = 8.9, 3J = 5.4 Hz, 1 H, CHNH), 4.54 [A-Teil eines AB-Systems, 2J = (-)14.5 Hz, 1 H; Ph- CH_2], 4.57 [B-Teil eines AB-Systems, 2J = (-)14.5 Hz, 1 H; Ph- CH_2], 5.35 (d, br, 3J = 8.9 Hz, 1 H; NH), 7.28–7.38 (m, 5 H; Ar-H) ppm.

Auf Grund von *E/Z*-Isomerie an der Carbamatgruppe erscheint das Signal bei 0.96 ppm verdoppelt im Abstand von 0.07 ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 126 MHz): δ = 14.20 (CH_3), 17.02 (CH_3), 28.35 (CH_3 ; Boc), 30.64 (CH_2 ; C-3), 31.56 (CH_2 ; C-3), 31.63 (CH_3 - CH), 39.14 (CH_2 ; C-2), 42.85 (CH_2 ; C-2), 54.65 (CHNH), 70.10 (CH_2 ; Ph- CH_2), 73.05 (CH; C-4), 79.35 (C; Boc), 127.46 (CH; o-CH), 127.62 (CH; p-CH), 128.45 (CH; m-CH), 138.42 (C; i-C), 155.93 (C; OCON), 170.37 (C; CON) ppm.

Auf Grund von *E/Z*-Isomerie der Carbamat- sowie der Amidgruppe treten bis zu vier Signalsätze auf.

IR (ATR): $1/\lambda$ = 3302 (w), 2964 (m), 2930 (m), 2871 (w), 1707 (s), 1636 (vs), 1797 (m), 1452 (s), 1366 (m), 1171 (s), 1090 (m), 734 (m) cm^{-1} .

MS (FAB, Matrix: NBA), m/z (%): 391 (100) [MH^+], 335 (31) [$\text{MH}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$], 317 (7) [$\text{MH}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$], 291 (48) [$\text{MH}^+ - \text{C}_4\text{H}_8 - \text{CO}_2$], 190 (18) [$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}^+$], 116 (16) [$\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NO}_2^+$], 91 (49) [C_7H_7^+], 72 (23) [$\text{C}_4\text{H}_8\text{O}^+$], 57 (27) [C_4H_9^+].

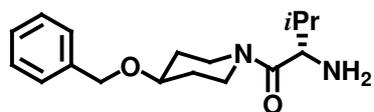
HRMS (FAB, Matrix: NBA)

ber.: 391.2597 (für $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_4$)
gef.: 391.2591 (MH^+)

Elementaranalyse: ber. C: 67.66 H: 8.78 N: 7.17
($\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$) gef. C: 67.60 H: 8.75 N: 7.04

$[\alpha]_D^{20} = +25$ ($c = 7.3$ in CHCl_3).

13.1.5 L-Valin(4-benzyloxypiperidid) (79)



846 mg (2.17 mmol) des Boc-geschützten Amins **78a** wurden in 2 ml CH_2Cl_2 vorgelegt. Unter Eiskühlung und Rühren wurden 3 ml TFA zugetropft. Das Kühlbad wurde entfernt und die Mischung für 16 h bei 23 °C gerührt. Anschließend wurden 10 ml einer 20%igen wässrigen KOH-Lösung zugegeben und die Mischung dreimal mit je 10 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 10 ml H_2O gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, vom Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abdestilliert. Chromatographie an SiO_2 (EE/MeOH 20/1) lieferte **79** (477 mg, 1.64 mmol, 76%) als braunes Harz.



R_f (EE/MeOH 20/1) = 0.04.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 0.90$ (d, $^3J = 7.0$ Hz, 3 H; CH_3), 0.98 (d, $^3J = 6.5$ Hz, 3 H; CH_3), 1.61–1.72 (m, 2 H; 3H_{ax}), 1.73–1.93 (m, 3 H; 2-H_{ax} und $\text{CH}_3\text{-CH}$), 3.23–3.32 (m, 1 H; 3-H_{eq}), 3.35–3.43 (m, 1 H; 3-H_{eq}), 3.53 (t, $^3J = 5.0$ Hz, 1 H, CHNH_2), 3.65–3.73 (m, 2 H; 2-H_{eq}), 3.94–3.99 (m, 1 H; OCH), 4.56 [A-Teil eines AB-Systems, d, $^2J = (-)21.0$ Hz, 1 H; Ph- CH_2], 4.58 [B-Teil eines AB-Systems, d, $^2J = (-)21.0$ Hz, 1 H; Ph- CH_2], 7.27–7.31 (m, 1 H; Ar-H), 7.33–7.37 (m, 4 H; Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 16.51$ (CH_3), 20.12 (CH_3), 30.70 (CH_2 ; C-3), 31.73 (CH; CH_3CH), 31.70 (CH_2 ; C-3), 39.21 (CH_2 ; C-2), 42.53 (CH_2 ; C-2), 56.00 (CH; CHNH_2), 70.01 (CH_2 ; Ph- CH_2), 73.29 (CH; C-4), 127.43 (CH; o-CH), 127.46 (CH; p-CH), 128.41 (CH; m-CH), 138.47 (C; i-C), 173.51 (C; CON) ppm.

IR (ATR): $1/\lambda = 3369$ (w, br), 2956 (s), 2869 (m), 1712 (w), 1636 (vs), 1452 (s), 1360 (w), 1219 (w), 1097 (m), 740 (w), 700 (w) cm^{-1} .

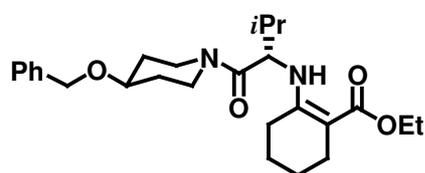
MS (EI, 70 eV), m/z (%): 290 (1) [M^+], 273 (5) [$\text{M}^+ - \text{NH}_3$], 247 (2) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 190 (2) [$\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{10}\text{NO}$], 91 (27) [$\text{C}_7\text{H}_7\text{O}^+$], 72 (100) [$\text{C}_4\text{H}_{10}\text{N}^+$].

HRMS: ber.: 290.1994 (für C₁₇H₂₆N₂O₂)
gef.: 290.1994 (M⁺)

Elementaranalyse: ber.: C: 70.31 H: 9.02 N: 9.65
(C₁₇H₂₆N₂O₂) gef.: C: 70.57 H: 8.89 N: 9.07

[α]_D²⁰ = + 12.9 (c = 11.5 in CHCl₃).

13.1.6 N-(2-Ethoxycarbonyl-1-cyclohexenyl)-L-valin(4-benzyloxypiperidid) (**80a**)



Unter Ausschluss von Luft und Feuchtigkeit wurden in Gegenwart von 1.42 g Molekularsieb (4 Å) 250 mg (0.86 mmol) Amin **79** und 220 mg (1.30 mmol) Cyclohexanon-2-carbonsäureethylester (**1e**) sowie 1 Tropfen konz. Salzsäure in 1 ml abs. Toluol für 16 h bei 60 °C gerührt. Chromatographische Reinigung an Al₂O₃ (PE/EE 3/1) lieferte **81a** (232 mg, 0.52 mmol, 61%) als gelbes Harz.

C₂₆H₃₈N₂O₄ M = 442.59 g mol⁻¹

R_f (Al₂O₃, PE/EE 3/1) = 0.17.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.99 (d, ³J = 6.8 Hz, 3 H; CH₃), 1.03 (d, ³J = 6.8 Hz, 3 H; CH₃), 1.26 (t, ³J = 8.9 Hz, 3 H; CH₂CH₃), 1.51–1.68 (m, 7 H), 1.83–1.89 (m, 2 H; 3-H), 2.01–2.12 (m, 2 H; CH₂), 2.18–2.32 (m, 2 H; CH₂), 3.26–3.42 (m, 2 H; 3-H_{eq}), 3.66 (tt, ³J = 7.4, ³J = 3.7 Hz, 1 H; OCH), 3.70–3.84 (m, 1 H; 2-H_{eq}), 3.88–4.03 (m, 1 H; 2-H_{eq}), 4.12 (d, ³J = 7.1 Hz, 1 H; CHNH), 4.13 (q, ³J = 6.9 Hz, 2 H; OCH₂), 4.55 [A-Teil eines AB-Systems, d, ²J = (-)25.7 Hz, 1 H; Ph-CH₂], 4.57 [B-Teil eines AB-Systems, d, ²J = (-)25.7 Hz, 1 H; Ph-CH₂], 7.28–7.36 (m, 5 H; Ar-H), 9.31 (d, br, ³J = 8.8 Hz, 1 H; NH) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 14.65$ (CH_3), 18.47 (CH_3), 19.89 (CH_2CH_3), 22.35 (CH_2), 22.57 (CH_2), 23.91 (CH_2), 26.77 (CH_2), 30.73 (CH_2 ; C-3), 31.97 (CH_2 ; C-3), 39.43 (CH_2 ; C-2), 42.66 (CH_2 ; C-2), 58.54 (CHNH), 58.77 (OCH_2), 70.07 (Ph-CH_2), 73.21 (CH ; C-4), 91.50 (C), 127.51 (CH ; o-CH), 127.68 (CH ; p-CH), 128.46 (CH ; m-CH). 138.41 (C; i-C), 157.48 (C, br; CNH), 170.54 (C), 170.67 (C) ppm.

IR (ATR): $1/\lambda = 3267$ (w), 2930 (m), 2866 (w), 1723 (w), 1640 (s), 1588 (s), 1496 (s), 1361 (m), 1227 (vs), 1164 (s), 1085 (s), 1059 (s), 776 (m), 736 (m), 698 (s) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 442 (5) [M^+], 397 (2) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}$], 354 (1), 314 (5), 275 (2) [$\text{M}^+ - \text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_2$], 224 (100) [$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NO}_2^+$], 186 (6), 178 (46), 124 (9), 106 (23), 91 (57) [$\text{C}_7\text{H}_7\text{O}^+$], 72 (53) [$\text{C}_4\text{H}_{10}\text{N}^+$].

HRMS: ber.: 442.2832 (für $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$)
gef.: 442.2833 (M^+)

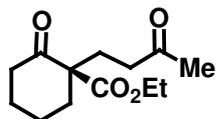
Elementaranalyse: ber. C: 70.56 H: 8.65 N: 6.33
($\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$) gef. C: 70.24 H: 8.73 N: 6.10

$[\alpha]_D^{20} = +154$ (c = 6.5 in CHCl_3)

13.1.7 Allgemeine Arbeitsvorschrift 1 zur asymmetrischen Synthese der Michael-Produkte 3 und 105

$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.05 eq.) und Enamin **80**, **103** oder **104** (1 eq.) wurden 1 h in Aceton bei 23 °C gerührt. Anschließend wurde MVK (**2**) (2–5 eq.) zugegeben und die Mischung für die angegebene Dauer bei 23 °C gerührt. Nach Entfernen aller flüchtigen Bestandteile im Hochvakuum wurde die jeweils angegebene Menge an Salzsäure (1–2 mol dm^{-3}) zugegeben und die Mischung für 3 h bei 0 °C gerührt und daraufhin dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit H_2O gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, vom Trockenmittel abfiltriert und schließlich das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde an SiO_2 chromatographisch gereinigt.

13.1.8 (*R*)-2-Oxo-1-(3-oxobutyl)cyclohexancarbonsäureethylester (**3e**)^[22a]



Gemäß AAV 1 wurden $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1.1 mg, 0.060 mmol), Enamin **80a** (50 mg, 0.11 mmol) und MVK (**2**) (16 mg, 0.22 mmol) in 0.5 ml Aceton bei einer Reaktionsdauer von 14 h umgesetzt. Chromatographische Reinigung mit PE/EE (2/1) an SiO_2 lieferte **3e** (22 mg, 0.09 mmol, 83%) als farbloses Öl.

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_4$ $M = 240.30 \text{ g mol}^{-1}$

R_f (SiO_2 , PE/EE 2/1) = 0.32.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 1.28$ (t, $^3J = 7.3$ Hz, 3 H; OCH_2CH_3), 1.42–1.54 (m, 1 H), 1.59–1.92 (m, 4 H), 1.1.96–2.11 (m, 2 H), 2.13 (s, 3 H; CH_3), 2.30–2.64 (m, 5 H), 4.20 [A-Teil eines ABX_3 -Systems, $^2J = (-)13.3$, $^3J = 7.0$ Hz, 1 H; OCH_2], 4.21 [B-Teil eines ABX_3 -Systems, $^2J = (-)12.5$, $^3J = 7.1$ Hz, 1 H; OCH_2] ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz): $\delta = 14.10$ (CH_3 ; CH_2CH_3), 22.51 (CH_2), 27.48 (CH_2), 28.37 (CH_2), 29.87 (CH_3 ; COCH_3), 36.64 (CH_2), 38.79 (CH_2), 40.97 (CH_2), 41.08 (CH_2), 59.96 (C; C-2), 61.36 (CH_2 ; OCH_2), 172.00 (C; COO), 207.74 (C), 207.95 (C) ppm.

IR (ATR): $1/\lambda = 2939$ (w), 2867 (w), 1973 (w), 1706 (vs), 1146 (m), 1366 (m), 1213 (m), 1188 (s), 1168 (m), 1096 (m), 1021 (w), 860 (w) cm^{-1} .

GC/MS (CI), m/z (%): 241 (38) [MH^+], 223 (100), 212 (3) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4$], 194 (5), 171 (18), 151 (33), 142 (4), 123 (5), 111 (3), 99 (8), 85 (8), 71 (2), 55 (5).

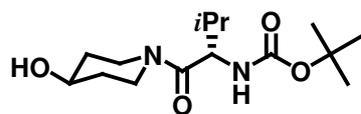
Elementaranalyse: ber. C: 64.98 H: 8.39
($\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_4$) gef. C: 65.02 H: 8.39

GC: Bondex un β , 3 min isotherm bei 80 °C, dann Gradient 2.5 °C min^{-1}

$t_R(R) = 30.01$ min; $t_R(S) = 30.29$ min, 97% *ee*.

(vgl. Racemat[Lit.^[22a]]: $t_R(R) = 30.02$ min; $t_R(S) = 30.21$ min).

13.1.9 *N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-L-valin(4-hydroxypiperidid) (**81a**)



In einen Schlenk-Kolben wurden 7.88 g (20.2 mmol) des Benzylethers **78a**, 2.50 g Palladiumschwarz (5% Pd/C), 18 ml EtOH und 2 ml EE gegeben. Die Mischung wurde durch zwei Cyclen Einfrieren in Flüssigstickstoff, Evakuieren und Auftauen entgast („freeze, pump, thaw“). Anschließend wurde ein mit Wasserstoff befüllter Ballon aufgesetzt und der Kolben damit befüllt. Man rührte 18 h bei 23 °C. DC-Kontrolle zeigte noch Edukt, daraufhin wurden 2 Tropfen konz. Salzsäure zugegeben und das Reaktionsgemisch weitere 2 d bei 23 °C gerührt. Anschließend wurde mit Methanol über 3 cm SiO₂ filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Rotationsverdampfer abdestilliert. Zurück blieb **81a** (5.69 g, 18.9 mmol, 94%) als farbloser, analysenreiner Feststoff.



¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.87 (d, ³J = 6.7 Hz, 3 H; CH₃), 0.96 (d, ³J = 6.7 Hz, 3 H; CH₃), 1.43 (s, 9 H; Boc-CH₃), 1.46–1.64 (m, 2 H; 3-H_{ax}), 1.86–1.95 (m, 3 H; 2-H_{ax} und CH₃-CH), 2.22 (s, br; OH), 3.18–3.37 (m, 2 H; 3-H_{eq}), 3.82 (tt, ³J = 12.1, ³J = 4.7 Hz, 1 H; OCH), 3.88–4.11 (m, 2 H; 2_{eq}-H), 4.48 (dd, ³J = 9.1, ³J = 5.6 Hz, 1 H; CHNH), 5.39 (d, br, ³J = 9.0 Hz; NH) ppm.

Auf Grund von *E/Z*-Isomerie an der Carbamatgruppe erscheinen die Signale bei 0.87 ppm und 0.96 ppm verdoppelt im Abstand von 0.06 bzw. 0.10 ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 126 MHz): δ = 17.50 (CH₃), 20.00 (CH₃), 28.69 (CH₃; Boc), 31.92 (CH; OCH), 34.10 (CH₂; C-3), 34.98 (CH₂; C-3), 39.58 (CH₂; C-2), 43.22 (CH₂; C-2), 55.07 (CHNH), 66.78 (OCH), 79.77 (C; Boc), 156.27 (C; OCON), 170.89 (C; CON) ppm.

Auf Grund von *E/Z*-Isomerie an der Carbamat- sowie der Amidgruppe treten bis zu vier Signalsätze auf.

IR (ATR): 1/λ = 3345 (w), 3264 (m), 2963 (m), 2926 (m), 2874 (m), 2204 (w), 1976 (m), 1680 (s), 1632 (vs), 1536 (s), 1440 (s), 1364 (s), 1269 (s), 1252 (s), 1217 (s), 1159 (vs), 1115 (m), 1012 (vs), 940 (s), 869 (m) cm⁻¹.

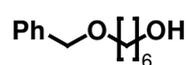
MS (EI, 70 eV), m/z (%): 300 (11) [M^+], 227 (9), 172 (27), 128 (12), 116 (73), 72 (100) [NEt_2^+], 57 (60).

Elementaranalyse: ber. C: 59.97 H: 9.40 N: 9.33
 ($C_{15}H_{28}N_2O_4$) gef. C: 59.91 H: 9.35 N: 9.11

Schmelzpunkt: 111–112 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +29.9$ ($c = 10.2$ in $CHCl_3$)

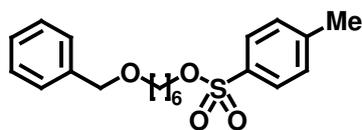
13.1.10 6-(Benzyloxy)hexan-1-ol (**84**)^[153]



NaH (55% in Mineralöl, 12.3 g, 282 mmol) wurde in DMF (100 ml) vorgelegt und die Mischung im Eisbad gekühlt. Unter Rühren wurde 1,6-Hexandiol (50.0 g, 423 mmol) in DMF (50 ml) langsam zugetropft und die Mischung anschließend noch 1 h bei 23 °C gerührt. Daraufhin wurden Benzylchlorid (35.7 g, 282 mmol) und TBAI (4.8 g, 12.9 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung für 16 h bei 23 °C gerührt. Diese wurde in 100 ml Eiswasser aufgenommen und viermal mit je 50 ml EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 30 ml H_2O gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Destillation bei 0.3 Torr (Siedetemp.: 130 °C) ergab 28.5 g (137 mmol, 49%) von **84** als farbloses Öl.

$C_{13}H_{20}O_2$ M = 208.30 g mol⁻¹

¹H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): $\delta = 1.25$ – 1.44 (m, 5 H), 1.50 – 1.67 (m, 4 H), 3.47 (t, $^3J = 6.5$ Hz, 2 H; OCH_2), 3.63 (q, $^3J = 5.8$ Hz, 2 H; $HOCH_2$), 4.50 (s, 2 H; Ph- CH_2), 7.27 – 7.35 (m, 5 H; Ph-H).

13.1.11 4-Toluolsulfonsäure-(6-benzyloxy)hexylester (**85**)

Zu einer eisgekühlten Lösung von 6-(Benzyloxy)hexan-1-ol (**84**) (18.2 g, 87.1 mmol) und Tosylchlorid (25.0 g, 131 mmol) in CH_2Cl_2 (60 ml) wurde langsam unter Rühren Pyridin (20.0 g, 131 mmol) innerhalb von 40 min getropft. Man ließ die Mischung langsam auf 23 °C erwärmen und rührte für weitere 16 h. Daraufhin wurde auf eine Mischung von 100 g Eis und 30 ml konz. Salzsäure gegeben und die Mischung 30 min gerührt. Anschließend wurden die Phasen getrennt, zweimal mit je 50 ml CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 50 ml H_2O gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abdestilliert. Chromatographische Reinigung an SiO_2 mit PE/EE (5/1) lieferte **85** (24.4 g, 67.2 mmol, 77%) als farbloses Öl.



R_f (SiO_2 , PE/EE 3/1) = 0.41.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 1.29\text{--}1.32$ (m, 4 H), 1.56 (quint, $^3J = 6.7$ Hz, 2 H), 1.62 (quint, $^3J = 6.8$ Hz, 2 H), 2.42 (s, 3 H; CH_3), 3.42 (t, $^3J = 6.5$ Hz, 2 H; OCH_2), 4.00 (t, $^3J = 6.5$ Hz, 2 H; OCH_2), 4.47 (s, 2 H; Ph-CH_2), 7.30–7.33 (m, 7 H; Ar-H), 7.76–7.78 (m, 2 H; Ar-H) ppm.

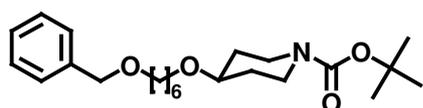
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 21.58$ (CH_3), 25.16 (CH_2), 25.54 (CH_2), 28.73 (CH_2), 29.48 (CH_2), 70.07 (CH_2 ; OCH_2), 70.57 (CH_2 ; OCH_2), 72.82 (CH_2 ; Ph-CH_2), 127.47 (CH; p-CH), 127.57 (CH), 127.82 (CH), 128.32 (CH), 129.80 (CH), 133.14 (C), 138.57 (C), 144.65 (C) ppm.

IR (ATR): $1/\lambda = 3013$ (w), 3031 (w), 2936 (s), 2860 (s), 1598 (w), 1495 (w), 1454 (w), 1360 (s), 1307 (w), 1189 (m), 1176 (vs), 1097 (m), 961 (w), 926 (w) cm^{-1} .

MS (CI), m/z (%): 363 (79) [MH^+], 344 (5), 271 (4) [$\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7$], 191 (10), 181 (9), 173 (27) [H_2OTs^+], 155 (3), 119 (3), 107 (25) [$\text{C}_7\text{H}_7\text{O}^+$], 99 (30), 91 (100) [C_7H_7^+], 83 (6), 65 (3).

Elementaranalyse:	ber.	C: 66.27	H: 7.23	S: 8.84
(C ₂₀ H ₂₆ O ₄ S)	gef.	C: 66.23	H: 7.22	S: 8.94

13.1.12 4-(6-Benzyloxyhexyloxy)piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester (76b)



Zu einer eisgekühlten Suspension von NaH (55% in Mineralöl, 4.34 g, 99.4 mmol) in DMF (20 ml) wurde unter Rühren eine Lösung von Alkohol **75** (10.0 g, 49.7 mmol) in DMF (40 ml) getropft. Man erwärmte die Mischung auf 23 °C und rührte für weitere 15 min. Anschließend wurde das Tosylat **85** (18.0 g, 49.7 mmol) zugegeben und die Mischung für 16 h unter Rühren auf 70 °C erhitzt. Daraufhin gab man die Mischung auf 100 g Eis, extrahierte dreimal mit je 50 ml EE, wusch die vereinigten organischen Phasen mit 50 ml H₂O und trocknete sie über MgSO₄. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer wurde der verbleibende Rückstand an SiO₂ mit PE/EE (5/1) chromatographisch gereinigt. Es wurde **76b** (12.6 g, 32.1 mmol, 64 %) als farbloses Öl erhalten.



R_f (SiO₂, PE/EE 5/1) = 0.23.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.36–1.39 (m, 4 H), 1.45 (s, 9 H; CH₃), 1.48–1.64 (m, 6 H), 1.75–1.84 (m, 2 H), 3.02–3.11 (m, 2 H), 3.39–3.48 (m, 5 H), 3.69–3.81 (m, 2 H), 4.49 (s, 2 H; Ph-CH₂), 7.27–7.33 (m, 5 H; Ar-H) ppm.

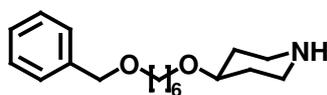
¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 26.03 (CH₂), 26.07 (CH₂), 28.42 (CH₃), 29.69 (CH₂), 30.01 (CH₂), 31.09 (CH₂), 41.24 (s, br, NCH₂), 67.89 (CH₂; OCH₂), 60.33 (CH₂; OCH₂), 72.81 (CH₂; OCH₂), 74.38 (CH; C-4), 79.28 (C; CCH₃), 127.42 (CH; p-CH), 127.55 (CH; o-CH), 128.3 (CH; m-CH), 138.65 (C; i-C), 154.81 (C; NCOO) ppm.

IR (ATR): 1/λ = 3300 (w), 2933 (s), 2859 (s), 1694 (vs), 1453 (w), 1423 (m), 1366 (m), 1314 (w), 1275 (m), 1238 (m), 1171 (m), 1099 (s), 1029 (w), 867 (w) cm⁻¹.

MS (CI), m/z (%): 392 (37) $[\text{MH}^+]$, 382 (4), 334 (43) $[\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9]$, 318 (11) $[\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9\text{O}]$, 290 (100) $[\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_9\text{O}_2]$, 228 (8), 200 (6), 185 (4), 145 (3), 127 (15), 101 (8) $[\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_2^+]$, 91 (28) $[\text{C}_7\text{H}_7^+]$, 82 (33), 57 (18) $[\text{C}_4\text{H}_9^+]$.

Elementaranalyse:	ber.	C: 70.55	H: 9.53	N: 3.58
$(\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{NO}_4)$	gef.	C: 70.44	H: 9.58	N: 3.52

13.1.13 4-(6-Benzyloxyhexyloxy)piperidin (**77b**)



Zu einer eisgekühlten Lösung des geschützten Amins **76b** (11.5 g, 29.4 mmol) in CH_2Cl_2 (35 ml) wurde unter Rühren innerhalb von 15 min TFA (35 ml) getropft. Man ließ die Mischung auf 23 °C erwärmen und rührte sie noch für weitere 18 h. Anschließend wurden langsam 100 ml einer 20%igen Kalilauge zugegeben. Man trennte die Phasen und extrahierte noch viermal mit je 30 ml CH_2Cl_2 . Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 50 ml H_2O gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Hochvakuum wurde **77b** (8.57 g, 29.4 mmol, 100%) als schwach gelbes Öl erhalten, das laut ^1H und ^{13}C NMR keine Verunreinigungen aufwies.

$\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_2$ $M = 291.43 \text{ g mol}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 1.34\text{--}1.57$ (m, 7 H), 1.54–1.68 (m, 4 H), 1.88–1.94 (m, 2 H), 2.55–2.64 (m, 2 H), 3.05–3.11 (m 2 H), 3.27–3.36 (m, 1 H; OCH), 3.42–3.49 (m, 4 H), 4.50 (s, 2 H; Ph- CH_2), 7.24–7.37 (m, 5 H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 25.62$ (CH_2), 25.77 (CH_2), 27.32 (CH_2), 27.61 (CH_2), 28.69 (CH_2), 29.40 (CH_2), 42.03 (NCH_2), 69.09 (CH_2), 70.07 (CH_2), 70.46 (CH_2), 72.99 (CH), 128.68 (CH), 128.85 (CH), 135.7 (C; i-C) ppm.

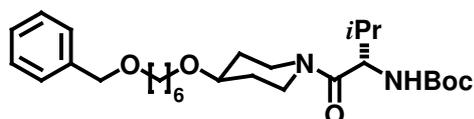
Unter dem Signal bei 126.68 ppm befindet sich eine Schulter, bei der es sich vermutlich um das fehlende p-CH-Signal handelt.

IR (ATR): $1/\lambda = 3294$ (m, br), 2933 (vs), 2854 (s), 1453 (w), 1363 (w), 1316 (w), 1269 (w), 1103 (m), 894 (w) cm^{-1} .

MS (CI), m/z (%): 292 (100) $[\text{MH}^+]$, 200 (25) $[\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7]$, 185 (14), 100 (31), 91 (35) $[\text{C}_7\text{H}_7^+]$, 85 (67), 68 (10).

HRMS: ber.: 291.2198 (für $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_2$)
gef.: 291.2193 (M^+)

13.1.14 *N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-L-valin[4-(6-benzyloxy)hexyloxypiperidid] (**78b**)



Zu einer eisgekühlten Lösung von *N*-Boc-L-Valin (**73**) (7.00 g, 32.3 mmol) in CH_2Cl_2 (60 ml) wurde unter Rühren portionsweise DCC (8.00 g, 38.8

mmol) gegeben. Man ließ die Reaktionsmischung innerhalb von 30 min auf 23 °C erwärmen und gab anschließend das Piperidinderivat **77b** (9.40 g, 32.3 mmol) hinzu. Anschließend wurde die Mischung für 16 h bei 23 °C gerührt. Man filtrierte das Gemisch mit EE über 10 cm SiO_2 , destillierte alle flüchtigen Bestandteile im Rotationsverdampfer ab und reinigte den Rückstand chromatographisch mit einem Gradienten von PE/EE (4/1) bis PE/EE (2/1) an SiO_2 . Es wurde **78b** (14.81 g, 30.2 mmol, 93%) als farbloses Öl erhalten.

$\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_5$ $M = 490.68 \text{ g mol}^{-1}$

R_f (SiO_2 , PE/EE 3/1) = 0.16.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 0.87$ (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3 H; CH_3), 0.96 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3 H; CH_3), 1.37–1.39 (m, 4 H), 1.43 (s, 9 H; Boc- CH_3), 1.55–1.65 (m, 6 H), 1.72–1.96 (m, 3 H; 2- H_{ax} und $\text{CH}_3\text{-CH}$), 3.23–3.52 (m, 5 H), 3.47 (t, $^3J = 6.5$ Hz, 2 H), 3.17–3.29 (m, 1 H), 3.32–3.42 (m, 1 H), 4.46–4.50 (m, 1 H), 4.50 (s, 2 H; Ph- CH_2), 5.36 (d, br, $3J = 8.9$ Hz, 1 H; NH), 7.27–7.34 (m, 5 H; Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 14.20$ (CH_3), 17.02 (CH_3), 26.07 (CH_2), 26.10 (CH_2), 28.36 (CH_3 ; Boc), 29.72 (CH_2), 30.01 (CH_2), 30.64 (CH_2 ; C-3), 31.68 (CH_2 ; C-3), 31.63 ($\text{CH}_3\text{-CH}$), 39.25 (CH_2 ; C-2), 42.93 (CH_2 ; C-2), 54.65 (CHNH), 68.15 (CH_2), 70.36 (CH_2 ; Ph- CH_2), 72.87 (CH_2), 73.57 (CH; C-4), 79.32 (C; Boc), 127.48 (CH; o-CH), 127.60 (CH; p-CH), 128.34 (CH; m-CH), 138.67 (C; i-C), 155.93 (C; OCON), 170.32 (C; CON) ppm.

Unter dem Signal bei 31.68 ppm befindet sich eine Schulter, die vermutlich von dem fehlenden CH-Signal stammt.

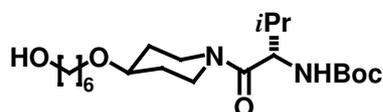
IR (ATR): $1/\lambda = 3302$ (w), 2931 (m), 2861 (m), 1705 (vs), 1634 (vs), 1497 (m), 1451 (s), 1390 (w), 1366 (m), 1251 (m), 1169 (s), 1092 (m), 1017 (w) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 490 (15) $[\text{M}^+]$, 434 (3) $[\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8]$, 417 (5), 389 (3), 373 (3) $[\text{M}^+ - \text{NH}_3 - \text{CO}_2 - \text{C}_4\text{H}_8]$, 347 (2), 320 (3), 290 (4) $[\text{M}^+ - \text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NO}_3^+]$, 172 (33) $[\text{C}_9\text{H}_{18}\text{NO}_2^+]$, 128 (3), 116 (100) $[\text{NHBoc}^+]$, 91 (49) $[\text{C}_7\text{H}_7^+]$, 84 (11), 72 (86), 57 (33) $[\text{C}_4\text{H}_9^+]$.

Elementaranalyse:	ber.	C: 68.54	H: 9.45	N: 5.71
($\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_5$)	gef.	C: 68.47	H: 9.45	N: 5.66

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +21$ ($c = 5.2$ in CHCl_3).

13.1.15 *N*-tert-Butyloxycarbonyl-L-valin[4-(6-hydroxy)hexyloxypiperidid] (**81b**)



Eine in einem Schlenk-Gefäß befindliche Suspension von Benzylether **78b** (13.9 g, 28.3 mmol) und Palladiumschwarz (1.5 g Pd/C, 5%) in Ethanol (18 ml) und EE (2.5 ml) wurde evakuiert ("freeze, pump, thaw", *vide supra*, Kapitel 13.1.9) und mittels eines Ballons mit Wasserstoff befüllt. Man rührte die Mischung bei 23 °C für 5 d. Nach Filtration der Reaktionsmischung mit MeOH über 5 cm SiO_2 und anschließendem Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wurde **81b** (11.3 g, 28.3 mmol, 100%) als analysenreiner farbloser Feststoff erhalten.

$\text{C}_{21}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5$ $M = 400.55 \text{ g mol}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 0.87$ (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3 H; CHCH_3), 0.96 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3 H; CHCH_3), 1.26 (s, 1 H; OH), 1.24–1.41 (m, 3 H), 1.43 (s, 9 H; CH_3), 1.50–1.65 (m, 7 H), 1.74–1.96 (m, 3 H), 3.24–3.57 (m, 5 H), 3.64 (t, $^3J = 6.5$ Hz, 2 H), 3.69–3.81 (m, 1 H), 3.83–3.94 (m, 1 H), 4.48 (dd, $^3J = 8.6$, $^3J = 5.3$ Hz, 1 H; CHNH), 5.37 (d, br, $^3J = 8.9$ Hz, 1 H; NH) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 17.04 (CH_3), 19.70 (CH_3), 25.61 (CH_2), 26.07 (CH_2), 28.36 (CH_3 ; Boc- CH_3), 30.02 (CH_2), 30.75 (CH_2), 31.59 (CH_2), 31.64 (CH ; CHCH_3), 32.70 (CH_2), 39.27 (CH_2), 42.96 (CH_2), 54.65 (CH ; CHNH), 62.85 (CH_2), 68.01 (CH ; OCH), 73.63 (CH_2), 79.36 (C ; CCH_3), 155.94 (C ; OCON), 170.38 (CON) ppm.

IR (ATR): $1/\lambda$ = 3409 (w), 3299 (w), 2930 (s), 2860 (m), 1703 (s), 1633 (vs), 1522 (m), 1500 (m), 1451 (s), 1390 (w), 1365 (m), 1328 (w), 1251 (w), 1221 (w), 1171 (s), 1107 (m), 1089 (m), 1043 (m), 1017 (w), 969 (w) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 400 (9) [M^+], 327 (6), 283 (5), 200 (5) [$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NO}_3^+$], 172 (32) [$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{NO}_2^+$], 128 (7), 116 (99) [$\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NO}_2^+$], 101 (10) [$\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_2^+$], 84 (17), 72 (100) [$\text{C}_4\text{H}_8\text{O}^+$], 57 (51) [C_4H_9^+], 43 (54) [C_3H_7^+].

HRMS: ber.: 400.2937 (für $\text{C}_{21}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5$)
gef.: 291.2946 (M^+)

Elementaranalyse: ber. C: 62.97 H: 10.07 N: 7.00
($\text{C}_{21}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5$) gef. C: 62.77 H: 9.98 N: 6.79

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +26$ ($c = 9.2$ in CDCl_3).

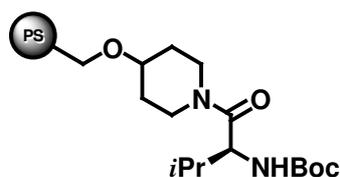
13.1.16 Allgemeine Arbeitsvorschrift 2 zur Reinigung von Polystyrolharzen:

Die Reaktionsmischung wurde, sofern erforderlich, mit Wasser hydrolysiert und in eine Saugfritte der Porengröße 4 (bei der Darstellung polymergebundener Enamine in eine Schutzgasfritte) gegeben. Flüssige Bestandteile wurden abgesaugt. Anschließend wurde jeweils fünf- bis zehnmal mit den jeweils angegebenen Lösungsmitteln alternierend gewaschen und die flüssige Phase abgesaugt. Schließlich wurde das Harz je fünfmal in CH_2Cl_2 gequollen, das Lösungsmittel abgesaugt und mit Petrolether gewaschen ("swell and shrink"). Daraufhin wurde das Harz im Hochvakuum für mindestens 12 h getrocknet und zur Elementaranalyse gegeben.

13.1.17 Allgemeine Arbeitsvorschrift 3 zur Anknüpfung von Alkoholaten an chlor-methylierte Polystyrolharze

NaH (55% in Mineralöl) wurde dreimal mit je 5–10 ml PE in einer Schutzgasfritte ölfrei gewaschen und im Hochvakuum getrocknet, und daraufhin in 10–20 ml THF suspendiert. Unter Eiskühlung und Rühren wurde der jeweilige Alkohol portionsweise zugegeben. Man rührte für 1 h bei 23 °C. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer wurden DMF sowie TBAI und Merrifield-Harz (100–200 mesh, 2.5 mmol Cl g⁻¹) zugegeben. Man schüttelte für 14 d in einer Schüttelapparatur mit 500–1000 Umdrehungen pro Minute bei 23 °C. Anschließend wurde mit H₂O hydrolysiert und nach AAV 2 mit H₂O, DMF, MeOH und CH₂Cl₂ gewaschen.

13.1.18 Umsetzung von quervernetztem, chlormethyliertem Polystyrol mit *N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-L-valin(4-hydroxypiperidid) zu **82a**

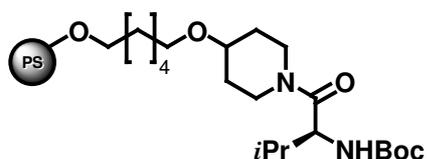


NaH (1.1 g, 25 mmol), Alkohol **81a** (4.50 g, 15 mmol), TBAI (370 mg, 1.00 mmol) und Merrifield-Harz (2.00 g, ca. 5 mmol) wurden gemäß AAV 3 in 20 ml DMF umgesetzt. Es wurden 2.39 g des funktionalisierten Polymers **82a** erhalten.

IR (ATR): $1/\lambda = 3325$ (w, br), 3058 (w), 3024 (w), 2923 (s), 2855 (m), 1685 (s), 1643 (s), 1602 (m), 1510 (w), 1493 (m), 1450 (vs), 1403 (m), 1365 (s), 1323 (m), 1296 (m), 1250 (m), 1220 (m), 1160 (s), 1089 (s), 1019 (m), 968 (m), 943 (m), 882 (w), 844 (w) cm⁻¹.

Elementaranalyse: gef. C: 83.96 H: 7.91 N: 2.83

13.1.19 Umsetzung von quervernetztem, chlormethyliertem Polystyrol mit *N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-L-valin[4-(6-hydroxy)hexyloxy-piperidid] zu **82b**

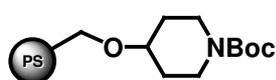


NaH (436 mg, 10.0 mmol), Alkohol **81b** (1.88 g, 4.7 mmol), TBAI (129 mg, 0.35 mmol) und Merrifield-Harz (1.30 g, ca. 3.25 mmol) wurden gemäß AAV 3 in 20 ml DMF umgesetzt. Es wurden 2.46 g des funktionalisierten Polymers **82b** erhalten.

IR (ATR): $1/\lambda = 3315$ (w, br), 3024 (m), 2921 (s), 2853 (m), 2571 (w), 2193 (w), 1964 (w), 1715 (w), 1637 (s), 1601 (s), 1509 (m), 1492 (s), 1451 (vs), 1360 (m), 1214 (m), 1093 (s), 1028 (s) cm^{-1} .

Elementaranalyse: gef. C: 85.41 H: 8.59 N: 1.72

13.1.20 Umsetzung von quervernetztem, chlormethyliertem Polystyrol mit 4-Hydroxypiperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester zu **76c**

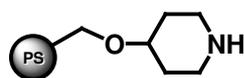


NaH (260 mg, 10.8 mmol), Alkohol **75** (2.17 g, 10.8 mmol) und Merrifield-Harz (1.00 g, ca. 3.00 mmol Cl) wurden gemäß AAV 3 mit TBAI (100 mg, 0.269 mmol) in 20 ml DMF bei 23 °C umgesetzt. Es wurden 1.27 g des funktionalisierten Polymers **76c** erhalten.

IR (ATR): $1/\lambda = 3057$ (w), 3024 (w), 2920 (s), 2852 (m), 2562 (w), 2196 (w), 1961 (w), 1694 (s), 1601 (s), 1492 (vs), 1451 (vs), 1419 (s), 1364 (m), 1236 (m), 1169 (m), 1074 (m), 1028 (m) cm^{-1} .

Elementaranalyse: gef. C: 80.70 H: 8.23 N: 2.90

13.1.21 Entschützen von Polystyrol-gebundenem 4-Hydroxypiperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester zu **77c**

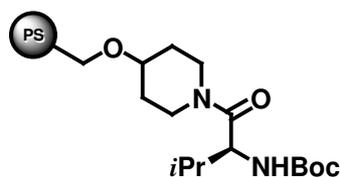


Das Harz **76c** (300 mg) wurde in einer Mischung von je 5 ml CH_2Cl_2 und TFA für 16 h bei 23 °C in einer Schüttelapparatur bei 500 Umdrehungen pro Minute geschüttelt. Anschließend wurden alle flüchtigen Bestandteile im Hochvakuum entfernt und der Rückstand gemäß AAV 2 mit 20% Kalilauge, Wasser, MeOH, einer 10%igen Lösung von DBU in CH_2Cl_2 und CH_2Cl_2 gewaschen. Es wurden 286 mg des funktionalisierten Polymers **77c** erhalten.

IR (ATR): $1/\lambda = 3330$ (w), 3024 (w), 2920 (s), 2851 (w), 2563 (w), 2192 (w), 1969 (w), 1601 (m), 1492 (s), 1451 (vs), 1420 (m), 1069 (m), 1028 (m) cm^{-1} .

Elementaranalyse: gef. C: 79.34 H: 7.58 N: 2.30

13.1.22 Amidbildung von *N*-Boc-L-Valin mit Polystyrol-gebundenem 4-Hydroxypiperidin zu **82a**

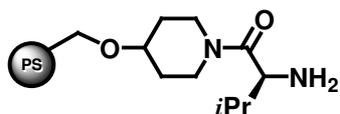


Zu einer eisgekühlten Lösung von *N*-Boc-L-Valin (**73**) (2.50 g, 11.5 mmol) in 15 ml CH₂Cl₂ wurde unter Rühren portionsweise DCC (2.37 g, 11.5 mmol) gegeben. Man rührte für 30 min bei 23 °C und gab daraufhin das aminfunktionalisierte Harz **77c** (1.00 g) zu. Man schüttelte für 16 h in einer Schüttelapparatur bei 500 Umdrehungen min⁻¹ und arbeitete nach AAV 2 mit MeOH und CH₂Cl₂ auf. Es wurden 1.06 g des funktionalisierten Polymers **82a** erhalten.

IR (ATR): 1/λ = 3316 (w, br), 3024 (w), 2922 (w), 2188 (w), 1962 (m), 1684 (s), 1643 (s), 1493 (s), 1450 (vs), 1365 (s), 1250 (m), 1219 (m), 1160 (s), 1088 (s), 1019 (m) cm⁻¹.

Elementaranalyse: gef. C: 80.13 H: 8.02 N: 3.59

13.1.23 Entschützen des an Polystyrol immobilisierten Auxiliars (**65a**)



Zu einer eisgekühlten Mischung von je 10 ml CH₂Cl₂ und TFA wurde das Harz **82a** (2.49 g) gegeben. Man ließ auf 23 °C erwärmen und schüttelte für 16 h. Man reinigte gemäß AAV 2 mit CH₂Cl₂/DBU (1/1), Wasser, MeOH, und schüttelte nochmals für 16 h in CH₂Cl₂, welches man daraufhin absaugte. Der Rückstand wurde im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 2.24 g des funktionalisierten Polymers **65a** erhalten.

IR (ATR): 1/λ: 3343 (w, br), 3024 (w), 2920 (s), 2852 (m), 2571 (w), 2188 (w), 1962 (m), 1684 (m), 1632 (s), 1602 (s), 1492 (s), 1451 (vs), 1363 (m), 1200 (m), 1176 (m), 1078 (m), 1017 (m) cm⁻¹.

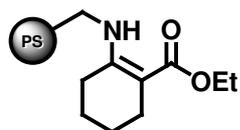
Elementaranalyse: gef. C: 81.82 H: 8.02 N: 3.89

13.1.24 Versuche zur Enaminbildung an fester Phase

Zu einer Suspension des Harzes **65a** (100 mg) und Molekularsieb 4 Å (1.00 g) in absolutem Chloroform, Benzol oder Toluol wurden 5 g des jeweiligen β -Ketoesters sowie 2 Tropfen bzw. 10 mg der jeweiligen Mineral- oder Carbonsäure gegeben und die Mischung bei 55 °C für 16 h gerührt oder bei einer Frequenz von 500 Umdrehungen pro Minute in einer Schüttelapparatur geschüttelt. Man filtrierte das Molekularsieb über einen Büchner-Trichter ab und reinigte das Harz nach AAV 2 in einer Schutzgasfritte mit abs. CH_2Cl_2 und PE.

Die IR-Spektren zeigten jeweils keine Veränderungen gegenüber dem Ausgangsmaterial.

13.1.25 Enaminbildung aus Aminomethylpolystyrolharz (**64b**) und β -Ketoester **1e** zu **86b**



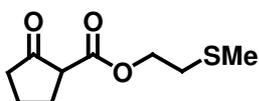
Eine Mischung von Aminomethylpolystyrolharz (100 mg, ca. 0.13 mmol), **1e** (1.00 g, 5.88 mmol), Molekularsieb (4 Å, 1.00 g) und 1 μl konz. HCl in 2 ml abs. Toluol wurde für 14 h bei 60 °C gerührt.

Anschließend entfernte man das Molekularsieb mit einer Pinzette und reinigte das Harz in einer Schutzgasfritte mit DMF, MeOH, THF und CH_2Cl_2 (jeweils absolut) gemäß AAV 2.

IR (ATR): $1/\lambda = 3270$ (w), 3023 (w), 2921 (m), 2849 (w), 1727 (w), 1645 (s), 1596 (s), 1492 (m), 1450 (s), 1419 (w), 1362 (w), 1221 (vs), 1176 (s), 1154 (m), 1087 (s), 1059 (s), 1018 (s) cm^{-1} .

Elementaranalyse: gef. C: 83.48 H: 7.52 N: 1.50

13.1.26 Cyclopentanon-2-carbonsäure(2-methylmercapto)ethylester (**1m**)



Eine Lösung von Cyclopentanon-2-carbonsäuremethylester (**11**) (10.0 g, 70.3 mmol), 2-Methylmercaptoethanol (**88**) (6.48 g, 70.3 mmol) und DMAP (433 mg, 3.52 mmol) in 50 ml Cyclohexan wurde für 18 h am Wasserabscheider zum Sieden erhitzt. Anschließend wurden alle

flüchtigen Bestandteile im Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand an SiO₂ chromatographisch mit PE/EE (3/1) gereinigt. Es wurden 13.1 g (64.8 mmol, 92%) von **1m** als schwach rosafarbenes Öl erhalten.



R_f (SiO₂, PE/EE 3/1) = 0.29.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.83–1.95 (m, 1 H), 2.11–2.21 (m, 1 H), 2.17 (s, 3 H; CH₃), 2.28–2.36 (m, 4 H), 2.75 (t, ³J = 7.0 Hz, 2 H; SCH₂), 3.18 (t, ³J = 9.0 Hz, 1 H; 2-H), 3.11 [A-Teil eines ABXY-Systems, t, ²J = (–)15.6, ³J = 6.9 Hz, 1 H; OCH₂], 3.11 [B-Teil eines ABXY-Systems, t, ²J = (–)15.6, ³J = 6.8 Hz, 1 H; OCH₂] ppm.

Es wird ausschließlich das Keto-Tautomer beobachtet.

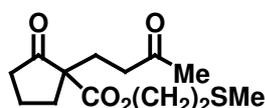
¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 15.76 (CH₃), 20.96 (CH₂), 27.40 (CH₂), 32.36 (CH₂), 38.07 (CH₂), 54.71 (CH; C-2), 63.79 (CH₂; OCH₂), 169.21 (C; COO), 212.13 (C; C-1) ppm.

IR (ATR): $1/\lambda$ = 2966 (w), 2919 (w), 2884 (w), 1752 (s), 1720 (vs), 1660 (w), 1619 (w), 1453 (w), 1405 (w), 1381 (w), 1337 (m), 1296 (m), 1252 (m), 1181 (m), 1109 (s), 1073 (w), 1005 (w), 946 (w), 835 (w) cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 202 (3) [M⁺], 111 (13) [M⁺ – C₃H₈OS], 92 (2) [C₃H₈OS⁺], 74 (100) [C₃H₆S⁺], 61 (9) [C₂H₅S⁺], 55 (9).

Elementaranalyse:	ber.	C: 53.44	H: 6.98	S: 15.85
(C ₉ H ₁₄ O ₃ S)	gef.	C: 53.20	H: 6.75	S: 15.73

13.1.27 2-(3-Oxobutyl)-2-(2-methylmercaptoethyloxycarbonyl)cyclopentanon (**89**)



Zu einer Lösung von β -Ketoester **1m** (500 mg, 2.47 mmol) und FeCl₃ · 6 H₂O (67 mg, 0.25 mmol) wurde MVK (**2**) (519 mg, 7.42 mmol) gegeben und 16 h bei 23 °C gerührt. Anschließend wurden alle flüchtigen Bestandteile im Hochvakuum entfernt und der Rückstand an SiO₂

chromatographisch mit PE/EE (1/1) gereinigt. Es wurde **89** (645 mg, 2.37 mmol, 96%) als farbloses Öl erhalten.



R_f (SiO₂, PE/EE 1/1) = 0.53.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.84–2.17 (m, 5 H), 2.13 (s, 3 H; CH₃), 2.14 (s, 3 H; CH₃), 2.26–2.53 (m, 4 H), 2.67–2.78 (m, 1 H), 2.71 (t, ³*J* = 6.8 Hz, 2 H; SCH₂), 4.27 [A-Teil eines ABXY-Systems, ²*J* = (–)14.5, ³*J* = 6.9 Hz, 1 H; OCH₂], 4.28 [B-Teil eines ABXY-Systems, ²*J* = (–)14.5, ³*J* = 6.9 Hz, 1 H; OCH₂] ppm.

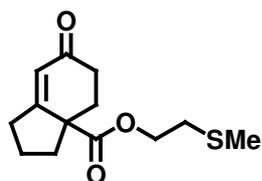
¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 126 MHz): δ = 15.59 (CH₃; SCH₃), 19.57 (CH₂), 26.99 (CH₂), 29.95 (CH₂), 32.45 (CH₂), 34.25 (CH₂), 37.96 (CH₂), 38.38 (CH₂), 59.02 (C; C-2), 63.43 (CH₂; OCH₂), 171.18 (C; COO), 207.67 (C; COMe), 214.6 (C; C-1) ppm.

IR (ATR): $1/\lambda$ = 2963 (w), 2920 (w), 1747 (s), 1711 (vs), 1427 (w), 1370 (w), 1318 (w), 1258 (m), 1227 (m), 1161 (s), 1116 (m), 1065 (w), 1013 (w) cm^{–1}.

MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 272 (3) [M⁺], 137 (2), 111 (2), 74 (100) [C₃H₆S⁺], 61 (2), 47 (4) [SMe⁺], 43 (17) [COMe⁺].

Elementaranalyse:	ber.	C: 57.33	H: 7.40	S: 11.77
(C ₁₃ H ₂₀ O ₄ S)	gef.	C: 57.35	H: 7.40	S: 11.44

13.1.28 4-Oxobicyclo[4.3.0]-5-nonen-1-carbonsäure(2-methylmercapto)ethylester (**90**)



Zu einer Lösung von **89** (372 mg, 1.37 mmol) in MTBE (5 ml) wurden Pyrrolidin (83 mg, 1.2 mmol) und konz. Essigsäure (70 mg, 1.2 mmol) gegeben und die Reaktionsmischung 3 d bei 23 °C gerührt. Nach Entfernen aller flüchtigen Bestandteile im Rotationsverdampfer wurde der Rückstand in 5 ml ges. NaHCO₃-Lösung aufgenommen und dreimal mit je 5 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 10 ml

H₂O gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abdestilliert. Chromatographische Reinigung an SiO₂ mit PE/EE (3/1) lieferte **90** (237 mg, 0.93 mmol, 68%) als gelbes Öl.



R_f (SiO₂, PE/EE 3/1) = 0.24.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.62–1.66 (m, 1 H), 1.79–1.91 (m, 3 H), 2.13 (s, 3 H; CH₃), 2.39–2.44 (m, 3 H), 2.49–2.67 (m, 2 H), 2.72 (t, ³*J* = 6.6 Hz, 2 H; SCH₂), 2.76–2.88 (m, 1 H), 4.29 [A-Teil eines ABXY-Systems, ²*J* = (–)19.5, ³*J* = 6.5 Hz, 1 H; OCH₂], 4.32 [B-Teil eines ABXY-Systems, ²*J* = (–)19.5, ³*J* = 6.7 Hz, 1 H; OCH₂], 5.95 (t, ³*J* = 1.9 Hz, 1 H; 5-H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 15.56 (CH₃), 22.09 (CH₂), 31.89 (CH₂), 32.65 (CH₂), 33.31 (CH₂), 34.80 (CH₂), 38.38 (CH₂), 54.44 (C; C-1), 63.25 (CH₂; OCH₂), 123.62 (CH; C-5), 170.08 (C), 173.34 (C), 198.82 (C; C-4) ppm.

IR (ATR): $1/\lambda$ = 2970 (m), 2867 (m), 1727 (vs), 1671 (s), 1455 (m), 1366 (m), 1227 (s), 1217 (s) cm^{–1}.

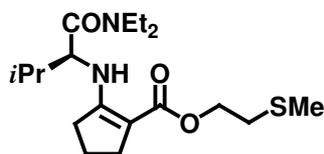
GC: Bondex un α / β , isotherme Elution bei 140 °C.

t_1 = 68.33 min; t_2 = 69.75 min.

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 254 (25) [M⁺], 179 (2), 135 (12) [M⁺ – C₄H₇O₂S], 107 (5), 91 (5), 75 (100) [C₃H₇S⁺], 60 (5) [C₂H₄S⁺].

Elementaranalyse:	ber.	C: 61.39	H: 7.13	S: 12.60
(C ₁₃ H ₁₈ O ₃ S)	gef.	C: 61.17	H: 7.11	S: 12.75

13.1.29 N-[2-(2-Methylmercaptoethoxycarbonyl)-1-cyclopentenyl]-L-valindiethylamid (91)



Eine Lösung von β -Ketoester **1m** (200 mg, 0.99 mmol), und L-Valindiethylamid (**68**) (272 mg, 0.99 mmol) in Toluol (3 ml) wurde in Gegenwart von Molekularsieb 4 Å (1.00 g) und einem Tropfen konz. Salzsäure für 16 h bei 55 °C gerührt.

Anschließend wurden alle flüchtigen Bestandteile im Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand an Al₂O₃ mit PE/EE (3/1) chromatographisch gereinigt. Es wurden 226 mg (0.63 mmol, 64%) des Enamins **91** als gelbes Harz erhalten.

C₁₈H₃₂N₂O₃S M = 356.53 g mol⁻¹

R_f (SiO₂, PE/EE 3/1) = 0.27.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.98 (d, ³J = 6.9 Hz, 3 H; CHCH₃), 0.98 (d, ³J = 6.9 Hz, 3 H; CHCH₃), 1.12 (t, ³J = 7.1 Hz, 3 H; NCH₂CH₃), 1.20 (t, ³J = 7.1 Hz, 3 H; NCH₂CH₃), 1.82 (quint, ³J = 7.3 Hz, 2 H; 4'-H), 2.03 (oct, ³J = 6.6 Hz, 1 H; CHCH₃), 2.17 (s, 3 H; SCH₃), 2.38–2.59 (m, 4 H; 3'-H und 5'-H), 2.76 (t, ³J = 6.9 Hz, 2 H; SCH₂), 3.14 [dq, ²J = (-)13.4, ³J = 6.9 Hz, 1 H; NCH₂], 3.26 [dq, ²J = (-)14.9, ³J = 7.2 Hz, 1 H; NCH₂], 3.42 [dq, ²J = (-)14.9, ³J = 7.2 Hz, 1 H; NCH₂], 3.64 [dq, ²J = (-)13.4, ³J = 6.9 Hz, 1 H; NCH₂], 3.92 (dd, ³J = 9.9, ³J = 6.1 Hz, 1 H; CHNH), 4.28 [A-Teil eines ABXY-Systems, ²J = (-)19.5, ³J = 6.9 Hz, 1 H; OCH₂], 4.31 [B-Teil eines ABXY-Systems, ²J = (-)19.5, ³J = 6.9 Hz, 1 H; OCH₂], 7.80 (d, br, ³J = 9.9 Hz, 1 H; NH) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 12.91 (CH₃; CH₂CH₃), 14.72 (CH₃; CH₂CH₃), 17.48 (CH₃; SCH₃), 19.79 (CH₃; CHCH₃), 20.95 (CH₃; CHCH₃), 20.95 (CH₂; C-4'), 29.23 (CH₂), 32.68 (CH; CHCH₃), 32.78 (CH₂), 32.94 (CH₂), 40.21 (CH₂; NCH₂), 41.64 (CH₂; NCH₂), 59.82 (CH; CHNH), 61.75 (CH₂; OCH₂), 93.56 (C; C-2'), 162.76 (C), 167.38 (C), 170.47 (C) ppm.

IR (ATR): 1/λ = 3315 (w), 2965 (s), 2876 (m), 1655 (s), 1597 (vs), 1463 (m), 1373 (m), 1263 (s), 1113 (m), 895 (m), 674 (w), 637 (m) cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 356 (8) [M^+], 256 (35) [$M^+ - \text{CONEt}_2$], 164 (15), 100 (3) [CONEt_2^+], 75 (100) [$\text{C}_3\text{H}_7\text{S}^+$].

HRMS: ber.: 356.2133 (für $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$)
gef.: 356.2132 (M^+)

13.2 Vorschriften zu Kapitel 6

13.2.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift 4 zur Reinigung funktionalisierter Polyethylenglykol-Harze

Das jeweils angegebene Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in 20 ml H_2O je 1 g Polymer aufgenommen. Diese Mischung wurde dreimal mit jeweils 20 ml Diethylether je 1 g Polymer gewaschen und die vereinigten organischen Phasen mit 20 ml H_2O je 1 g Polymer nachextrahiert. Die wässrigen Phasen wurden vereinigt und dreimal mit jeweils 20 ml CH_2Cl_2 je 1 g Polymer extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 15 bis 60 ml H_2O je 1 g Polymer gewaschen und die wässrige Phase mit wenig CH_2Cl_2 nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, vom Trockenmittel abfiltriert und im Rotationsverdampfer auf etwa 2 ml je 1 g Polymer eingengt. Der ölige Rückstand wurde in 50 ml Diethylether je 1 g Polymer getropft, wobei das Polymer ausfiel. Dieses wurde abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet.

13.2.2 PEG-gebundener Piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester (76d)



N-Boc-4-hydroxypiperidin (**75**) (8.60 g, 50.0 mmol) wurde bei 0 °C zu einer Suspension von NaH (2.73 g, 62.5 mmol, 55%ig in Mineralöl) in 50 ml abs. THF portionsweise zugegeben. Anschließend wurde Polyethylenglykoldimesylat (**64c**) (5.00 g, ca. 5 mmol) zugegeben und die Mischung 16 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reinigung erfolgte gemäß AAV 4. Es wurden 5.02 g des farblosen Polymers **76d** erhalten.

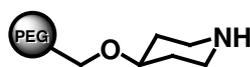
Beladungsgrad gemäß $^1\text{H-NMR}$: 77%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 1.43\text{--}1.54$ (m, 2 H; 3- H_{ax}), 1.46 (s, 9 H; 1-H), 1.81–1.89 (m, 2 H; 2- H_{eq}), 3.03 (ddd, $^3J = 13.4$, $^3J = 9.5$, $^3J = 3.4$ Hz, 2 H; 3- H_{eq}), 3.58–3.66 (m, 115 H), 3.78–3.90 (m, 3 H; 2- H_{eq} und 4-H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 28.81$ (CH_3), 34.55 (CH_2 ; C-3), 41.63 (CH_2 ; C-2), 67.74 (CH), 70.94–71.20 (m, CH_2 ; PEG- CH_2), 79.87 (C), 155.19 (C; C=O) ppm.

IR (ATR): $1/\lambda = 3511$ (w, br), 2882 (s), 2741 (w), 1963 (w), 1691 (w), 1466 (w), 1466 (m), 1359 (w), 1341 (s), 1279 (m), 1240 (m), 1200 (w), 1146 (m), 1102 (vs), 947 (s), 841 (s), 799 (w), 719 (w) cm^{-1} .

13.2.3 PEG-gebundenes 4-Hydroxypiperidin (77d)



Zu einer Lösung des Polymers **76d** (4.80 g, ca. 4.8 mmol) in 20 ml CH_2Cl_2 wurden bei 0 °C 20 ml TFA gegeben. Anschließend wurde noch 16 h bei 23 °C weitergerührt. Anschließend wurden alle flüchtigen Bestandteile im Hochvakuum entfernt und der Rückstand in 30 ml 20%iger Kalilauge aufgenommen. Nach dreimaliger Extraktion mit je 50 ml CH_2Cl_2 erfolgte die weitere Reinigung gemäß AAV 4. Es wurden 4.52 g des farblosen Polymers **77d** erhalten.

Beladungsgrad gemäß $^1\text{H-NMR}$: 64%.

Beladungsgrad gemäß Elementaranalyse: 74%

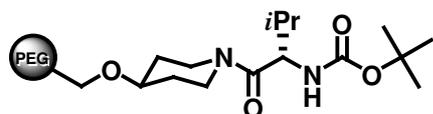
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 1.40\text{--}1.50$ (m 2 H; 3- H_{ax}), 1.63–1.74 (m, 2 H; 2- H_{ax}), 1.93 (dd, $^3J = 12.5$, $^3J = 3.6$ Hz, 1 H; NH), 2.61 (ddd, $^3J = 13.0$, $^3J = 10.3$, $^3J = 2.9$ Hz, 2H; 3- H_{eq}), 3.09 (dt, $^3J = 12.9$, $^3J = 4.1$ Hz, 2 H; 2- H_{eq}), 3.35–3.37 (m, 1 H; 4-H), 3.58–3.77 (m, 137 H; PEG-H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz): $\delta = 32.89$ (CH_2 ; C-3), 44.46 (CH_2 ; C-2), 67.00–70.85 (m, CH_2 ; PEG- CH_2), 75.97 (CH; C-4) ppm.

IR (ATR): $1/\lambda = 3458$ (w), 3146 (w), 2882 (s), 2740 (w), 1669 (w), 1629 (w), 1603 (w), 1558 (w), 1530 (w), 1466 (m), 1359 (m), 1341 (s), 1279 (s), 1240 (m), 12009 (w), 1146 (m), 1098 (vs), 1060 (s), 1032 (s), 958 (s), 876 (m), 841 (s) cm^{-1} .

Elementaranalyse: gef. C: 53.91 H: 9.11 N: 0.94

13.2.4 PEG-gebundenes *N-tert*-Butyloxycarbonyl-L-valin(4-hydroxypiperidid) (**82c**)



Zu einer Lösung von *N*-Boc-L-Valin (**73**) (9.12 g, 42.0 mmol) in 30 ml CH_2Cl_2 wurde bei 0 °C unter Rühren portionsweise DCC (8.67 g, 42.0 mmol) gegeben. Nach

15 min wurde das Polymer **77d** (4.20 g, ca. 4.2 mmol) hinzugegeben und die Mischung weitere 16 h bei 23 °C gerührt. Anschließend wurde der ausgefallene Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und der Filterkuchen mit 20 ml CH_2Cl_2 nachgewaschen. Das Filtrat wurde gemäß AAV 4 gereinigt. Es wurden 3.81 g des farblosen Polymers **82c** erhalten.

Beladungsgrad gemäß $^1\text{H-NMR}$: 72%.

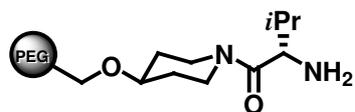
Beladungsgrad gemäß Elementaranalyse: 89%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 0.87$ (d, $^3J = 6.5$ Hz, 3 H; CH_3), 0.96 (d, $^2J = 6.9$ Hz, 3 H; CH_3), 1.43 (s, 9 H; Boc- CH_3), 1.55-1.68 (m, 2 H; 3'- H_{ax}), 1.78-1.94 (m, 3H; 2'- H_{ax} und $\text{CH}_3\text{-CH}$), 3.26-3.38 (m, 2 H; 3'- H_{eq}), 3.58-3.71 (m, 123 H; PEG-H und 4'-H), 4.48 (dd, $^3J = 8.8$, $^3J = 5.3$ Hz, 1 H; CHNH), 5.35 (d, br, $^3J = 9.2$ Hz, 1 H; NH) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 16.72$ (CH_3), 19.69 (CH_3), 28.35 (CH_3 ; CCH_3), 30.66 (CH_2 ; C-3'), 31.56 (CH_2 ; C-3'), 31.60 ($\text{CH}_3\text{-CH}$), 39.23 (CH_2 ; C-2'), 42.91 (CH_2 ; C-2'), 54.47 (CHNH), 70.04-71.32 (m, CH_2 ; PEG- CH_2), 74.13 (CH ; C-4'), 79.34 (C; CCH_3), 155.91 (C; OCON), 170.37 (C; CON) ppm.

Elementaranalyse: gef. C: 55.43 H: 9.39 N: 1.93

13.2.5 PEG-gebundenes L-Valin(4-hydroxypiperidid) (65b)



Zu einer Lösung von Polymer **82c** (3.30 g, ca. 3.3 mmol) in 15 ml CH₂Cl₂ wurde bei 0 °C 20 ml TFA gegeben. Anschließend wurde noch 16 h bei 23 °C weitergerührt.

Daraufhin wurden das Lösungsmittel sowie überschüssige TFA im Hochvakuum abgezogen und der Rückstand in 20 ml 20%iger Kalilauge aufgenommen. Nach dreimaliger Extraktion mit je 50 ml CH₂Cl₂ erfolgte die weitere Reinigung gemäß AAV 4. Es wurden 3.08 g des farblosen Polymers **65b** erhalten.

Beladungsgrad gemäß ¹H-NMR: 74%.

Beladungsgrad gemäß Elementaranalyse: 71%.

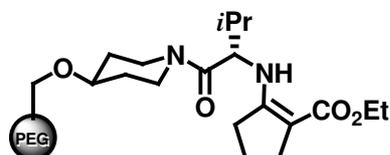
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.89 (d, ³J = 6.6 Hz, 3 H; CH₃), 0.98 (d, ³J = 6.9 Hz, 3 H; CH₃), 1.52–1.67 (m, 2 H; 3'-H_{ax}), 1.75–1.95 (m, 3 H; 2'-H_{ax} und CH₃-CH), 2.27 (s, br, 2 H; NH), 3.20–3.36 (m, 1 H; 3'-H_{eq}), 3.35–3.43 (m, 1 H; 3'-H_{eq}), 3.57–3.72 (m, 123 H; PEG-H und CHNH), 3.91–4.01 (m, 1 H; OCH) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 16.60 (CH₃), 20.06 (CH₃), 30.72 (CH₂; C-3), 31.68 (CH₃-CH), 31.74 (CH₂; C-3'), 39.28 (CH₂; C-2'), 42.63 (CH₂; C-2'), 55.93 (CHNH₂), 70.32–70.81 (m, CH₂; PEG-CH₂), 74.34 (CH; C-4'), 172.95 (C; CON) ppm.

IR (ATR): 1/λ = 3512 (w, br), 2882 (s), 2740 (w), 2165 (w), 1996 (w), 1634 (m), 1466 (m), 1359 (m), 1340 (s), 1279 (m), 1240 (m), 1146 (m), 1101 (vs), 1060 (vs), 958 (s), 842 (s) cm⁻¹.

Elementaranalyse: gef. C: 55.05 H: 9.21 N: 1.67

13.2.6 PEG-gebundenes N-(2-Ethoxycarbonyl-1-cyclopentenyl)-L-valin(4-hydroxypiperidid) (86e)



Das Polymer **65b** (0.50 g, ca. 0.5 mmol) und Cyclopentanon-2-carbonsäureethylester (**1g**) (1.00 g, 6.40 mmol) wurden in 5 ml abs. Toluol vorgelegt. Nach

Zugabe eines Tropfens TFA wurde die Reaktionsmischung 16 h auf 55 °C erhitzt. Nach Abkühlen der Mischung wurde diese zweimal aus je 30 ml abs. Diethylether ausgefällt, unter Schutzgasatmosphäre abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 0.48 g des schwach gelben Polymers **86e** erhalten.

Beladungsgrad gemäß $^1\text{H-NMR}$: 42%.

Beladungsgrad gemäß Elementaranalyse: 48%.

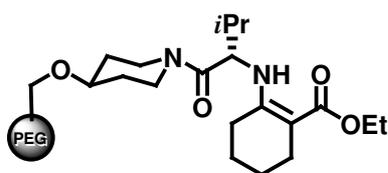
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 0.98 (d, 3J = 6.0 Hz, 3 H; CHCH_3), 1.28 (t, 3J = 6.0 Hz, 3H; CH_2CH_3), 1.51–1.68 (m, 2 H), 1.75–1.85 (m, 5 H), 2.26–2.45 (m, 2 H), 2.52 (t, 3J = 7.5 Hz, 4 H), 3.17–3.38 (m, 2 H), 3.54–3.76 (m, 213 H; PEG-H), 3.88 (dd, 3J = 6.0 Hz, 3J = 3.0 Hz, 1 H; CHNH), 4.16 (q, 3J = 6.0 Hz, 1 H; CH_2Me), 4.17 (q, 3J = 6.0 Hz, 1 H; CH_2Me), 7.75 (d, br, 3J = 9.0 Hz, 1 H; NH) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 14.73 (CH_3), 19.81 (CH_3), 20.80 (CH_2), 22.06 (CH_3), 27.42 (CH_2), 29.26 (CH_2), 30.57 (CH_2), 32.12 (CH; CHCH_3), 32.64 (CH_2), 39.25 (CH_2 ; C-2'), 42.66 (CH_2 ; C-2'), 58.54 (OCH_2), 59.77 (CHNH), 67.36–74.12 (m, CH_2 ; PEG- CH_2), 161.91 (C, br; CNH), 167.92 (C; CON), 170.03 (C; COO) ppm.

IR (ATR): $1/\lambda$ = 3502 (w, br), 2882 (s), 2741 (w), 1963 (w), 1734 (w), 1637 (m), 1466 (m), 1359 (m), 1341 (s), 1279 (m), 1240 (m), 1146 (s), 1102 (vs), 947 (s), 841 (s) cm^{-1} .

Elementaranalyse: gef. C: 55.70 H: 9.06 N: 1.05

13.2.7 PEG-gebundenes *N*-(2-Ethoxycarbonyl-1-cyclohexenyl)-*L*-valin(4-hydroxypiperidid) (**86f**)



Das Polymer **65b** (2.50 g, ca. 2.5 mmol) und Cyclohexanon-2-carbonsäureethylester (**1e**) (3.00 g, 17.6 mmol) wurden in 8 ml abs. Toluol vorgelegt. Nach Zugabe eines Tropfens TFA wurde die Reaktions-

mischung 16 h auf 55 °C erhitzt. Nach Abkühlen der Mischung wurde diese zweimal aus je 80 ml abs. Diethylether ausgefällt, unter Schutzgasatmosphäre abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 2.58 g des schwach gelben Polymers **86f** erhalten.

Beladungsgrad gemäß $^1\text{H-NMR}$: 65%.

Beladungsgrad gemäß Elementaranalyse: 72%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 1.00$ (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3 H; CH_3), 1.03 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3 H; CH_3), 1.26 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H; CH_2CH_3), 1.47–1.68 (m, 6 H), 1.77–1.92 (m, 2 H), 1.95–2.14 (m, 2 H), 2.21–2.32 (m, 3 H), 3.23–3.36 (m, 2 H), 3.50–3.74 (m, 140 H; PEG-H), 3.91–4.01 (m, 1 H), 4.13 (q, $^3J = 7.2$ Hz, 2 H; OCH_2), 9.31 (d, br, $^3J = 8.8$ Hz, 1 H; NH) ppm.

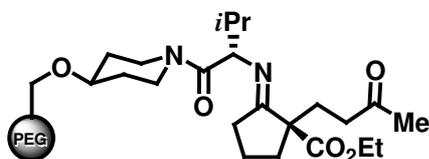
Die fehlenden Signale werden durch die CH_2 -Resonanzen des Polyethylenglykol-Rückgrates überlagert.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 14.65$ (CH_3), 18.42 (CH_3), 19.90 (CH_2CH_3), 22.35 (CH_2), 22.57 (CH_2), 23.91 (CH_2), 26.75 (CH_2), 30.74 (CH_2 , br; C-3'), 31.81 (CH_2 , br; C-3'), 31.98 (CH; CHCH_3), 39.45 (CH_2 , br; C-2'), 42.69 (CH_2 , br; C-2'), 58.38 (CH; CHNH), 58.74 (CH_2 ; OCH_2), 74.36 (CH; OCH), 91.47 (C; C-2''), 157.51 (C, br; CNH), 170.48 (C; CON); 170.62 (C; COO) ppm.

IR (ATR): $1/\lambda = 3483$ (w, br), 2882 (s), 1741 (w), 1957 (w), 1645 (m), 1592 (m), 1466 (m), 1359 (m), 1341 (s), 1279 (m), 1233 (s), 1146 (m), 1103 (vs), 1063 (vs), 948 (s), 841 (s), 776 (m) cm^{-1} .

Elementaranalyse: gef. C: 56.42 H: 9.18 N: 1.57

13.2.8 PEG-gebundenes (*R*)-*N*-[2-Ethoxycarbonyl-2-(3-oxobutyl)-1-cyclopentyliden)-*L*-valin(4-hydroxypiperidid)] (**93a**)



Das Polymer **86e** (0.40 g, ca. 0.4 mmol) wurde in 2 ml Aceton gelöst und $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (4.0 mg, 0.02 mmol) zugegeben. Nachdem man die Mischung für 1 h bei 23 °C gerührt hatte, wurde MVK (**2**) (1.00 g,

14.3 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung 2 d bei 23 °C gerührt. Nach Ausfällen aus 50 ml abs. Diethylether wurden 0.39 g des braunen Polymers **93a** erhalten.

Beladungsgrad gemäß $^1\text{H-NMR}$: 39%.

Beladungsgrad gemäß Elementaranalyse: 52%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 0.82 (d, 3J = 6.1 Hz, 3 H; CHCH_3), 0.97 (d, 3J = 6.3 Hz, 3 H; CHCH_3), 1.22 (t, 3J = 7.1 Hz, 3 H; CH_2CH_3), 1.40–1.66 (m, 4 H), 1.67–1.89 (m, 7 H), 2.13 (s, 3 H; CH_3), 2.13–2.19 (m, 2 H), 2.20–2.37 (m, 4 H), 2.37–2.48 (m, 2 H), 2.62–2.76 (m, 1 H), 2.86–3.09 (m, 1 H), 3.32 (ddd, 3J = 12.3, 3J = 8.6, 3J = 2.1 Hz, 1 H), 3.35–3.69 (m, 233 H; PEG–H), 4.11 (q, 3J = 7.2 Hz, 3 H; OCH_2) ppm.

Alle Signale erscheinen sehr breit, teilweise sind mehrere Signalsätze erkennbar.

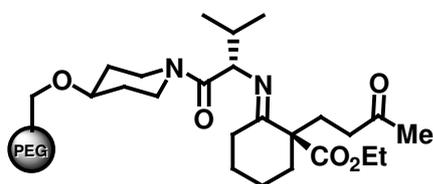
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 75 MHz):

Auf Grund zahlreicher Signalsätze ist eine Zuordnung nicht möglich.

IR (ATR): $1/\lambda$ = 2882 (s), 2741 (w), 1721 (w), 1638 (m), 1466 (m), 1359 (m), 1341 (s), 1279 (s), 1240 (m), 1146 (s), 1102 (vs), 947 (s), 841 (s) cm^{-1} .

Elementaranalyse: gef. C: 55.84 H: 8.91 N: 1.05

13.2.9 PEG-gebundenes (*R*)-*N*-[2-Ethoxycarbonyl-2-(3-oxobutyl)-1-cyclohexyliden-L-valin(4-hydroxypiperidid)] (**93b**)



Das Polymer **86f** (2.00 g, ca. 2.0 mmol) wurde in 5 ml Aceton gelöst und $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (20.0 mg, 0.10 mmol) zugegeben. Nachdem die Mischung für 1 h bei 23 °C gerührt wurde, gab man MVK (**2**) (3.00 g, 42.8 mmol) zu und rührte die Reaktionsmischung 2 d bei

23 °C. Nach Ausfällen aus 80 ml abs. Diethylether wurden 2.08 g des braunen Polymers **93b** erhalten.

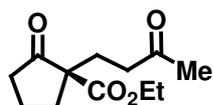
Beladungsgrad gemäß $^1\text{H-NMR}$: 69%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 0.88$ (d, $^3J = 6.2$ Hz, 3 H; CHCH_3), 0.92–1.02 (m, 3 H; CHCH_3), 1.25 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H; CH_2CH_3), 1.41–1.90 (m, 8 H), 2.09–1.16 (m, 7 H), 1.22 (s, 3 H; COCH_3), 2.31–2.70 (m, 2 H), 2.51 (t, 2 H), 2.72–3.38 (m, 2 H), 3.44–3.81 (m, 131 H; PEG-H), 3.98–4.23 (m, 2 H), 4.11–4.21 (m, 2 H; OCH_2) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 18.92$ (CH_3), 25.19 (CH_2), 28.40 (CH_2), 29.96 (CH_2), 32.58 (CH_2), 38.87 (CH_2 ; NCH_2), 42.87 (CH_2 ; NCH_2), 60.82 (CH ; CHN), 67.55 (CH ; OCH), 141.78 (C; CN), 173.91 (C; COO), 208.46 (C; CO) ppm.

Es treten mehrere Signalsätze auf, angegeben ist jeweils das intensivste Signal. Die fehlenden Signale sind im Untergrundrauschen nicht zu erkennen.

13.2.10 Abspaltung des Michaelprodukts (*R*)-2-Oxo-1-(3-oxobutyl)cyclopentan-carbonsäureethylester (**3g**)^[64a] vom PEG-Polymer



Das Polymer **93a** (1.00 g, ca. 1 mmol) wurde bei 23 °C in 8 ml Salzsäure (1 mol dm^{-3}) für 40 h gerührt. Zur Wiedergewinnung des polymer gebundenen Auxiliars wurde wie nach AAV 4 verfahren. Die vereinigten Etherphasen aus AAV 4 wurden über MgSO_4 getrocknet, vom Trockenmittel abfiltriert, das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Es wurde **3g** (44 mg, 0.19 mmol) als schwach gelbes Öl isoliert. Des Weiteren wurden aus der Methylenchloridphase 732 mg eines braunen Polymers reisoliert, dessen $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erhebliche Verunreinigungen aufwies.



$$M = 226.27 \text{ g mol}^{-1}$$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 1.52$ (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3 H; CH_2CH_3), 1.86–2.03 (m, 4 H), 2.11 (dt, $^3J = 9.7$, $^3J = 5.6$ Hz, 1 H), 2.14 (s, 3 H; COCH_3), 2.33 (dd, $^3J = 8.2$, $^3J = 7.4$ Hz, 1 H), 2.39 (dd, $^3J = 8.3$, $^3J = 7.4$ Hz, 1 H), 2.43–2.47 (m, 2 H), 2.49 (dd, $^3J = 9.7$, $^3J = 5.2$ Hz, 1 H), 2.70 [ddd, $^2J = (-)17.9$, $^3J = 9.7$, $^3J = 5.7$ Hz, 1 H], 4.17 [A-Teil eines ABX_3 -Systems, $^2J = (-)23.8$, $^3J = 7.1$ Hz, 1 H; CH_2Me], 4.17 [B-Teil eines ABX_3 -Systems, $^2J = (-)20.2$, $^3J = 7.1$ Hz, 1 H; CH_2Me] ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 126 MHz): $\delta = 13.97$ (CH_3 ; CH_2CH_3), 19.46 (CH_2), 26.90 (CH_2), 29.79 (CH_3), 31.29 (CH_3), 34.24 (CH_2), 37.87 (CH_2), 38.77 (CH_2), 58.87 (C; C-2), 61.32 (CH_2 ; OCH_2), 171.30 (C; COO), 207.71 (C; COMe), 211.89 (C; C-1) ppm.

IR (ATR): $1/\lambda = 2967$ (w), 1747 (s), 1718 (vs), 1449 (w), 1407 (w), 1367 (m), 1258 (w), 1232 (w), 1166 (m), 1117 (w), 1028 (w) cm^{-1} .

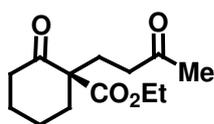
GC/MS (EI, 70 eV), m/z (%): 226 (15) [M^+], 208 (17), 198 (85), 180 (11), 169 (17), 156 (48), 152 (47), 141 (22), 137 (64), 125 (91), 111 (61), 97 (35), 95 (26), 81 (17), 67 (19), 55 (26), 43 (100) [COMe^+].

GC: (Bondex un γ) Anfangstemperatur 60 °C, dann Gradient 0.5 °C min^{-1} bis 130 °C.

$t_{\text{R}}(\text{S}) =$ nicht bestimmbar; $t_{\text{R}}(\text{R}) = 129.59$ min, >99% *ee*.

[vgl. Racemat:^[130] $t_{\text{R}}(\text{S}) = 125.76$ min; $t_{\text{R}}(\text{R}) = 129.53$ min].

13.2.11 Abspaltung des Michaelprodukts (*R*)-2-Oxo-1-(3-oxobutyl)cyclohexan-carbonsäureethylester (**1e**)^[64a] vom PEG-Polymer



Das Polymer **93b** (1.00 g, ca. 1 mmol) wurde bei 0 °C in 2 ml Salzsäure (1 mol dm^{-3}) für 3 h gerührt. Zur Wiedergewinnung des polymer gebundenen Auxiliars wurde wie nach AAV 4 verfahren. Die vereinigten Etherphasen aus AAV 4 wurden über MgSO_4 getrocknet, vom Trockenmittel abfiltriert, das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 108 mg (0.45 mmol) eines schwach gelben Öls isoliert. Des Weiteren wurden aus der Methylenchloridphase 867 mg eines braunen Polymers reisoliert, dessen ^1H -NMR-Spektrum erhebliche Verunreinigungen aufwies.

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_4$

$M = 240.30$ g mol^{-1}

übrige Daten siehe Kapitel 13.1.8

Reinheit (GC): 85%

Elementaranalyse: ber. C: 64.98 H: 8.39
 ($C_{13}H_{20}O_4$) gef. C: 63.63 H: 8.38

GC: Bondex un β , 120 °C isotherm.

$t_R(R) = 29.75$ min; $t_R(S) = 30.88$ min, 97% *ee*.

[vgl. Racemat:^[22a] $t_R(R) = 29.84$ min; $t_R(S) = 31.01$ min].

$[\alpha]_D^{20} = +57$ ($c = 15.2$ in $CDCl_3$, 97% *ee*.)

Lit.:^[130] $[\alpha]_D^{20} = +161$ ($c = 13.0$ in $CHCl_3$, 95% *ee*.)

Lit.:^[64a] $[\alpha]_D^{20} = +66$ ($c = 12.2$ in $CHCl_3$, 41% *ee*.)

Auf Grund des Literaturvergleichs ist anzunehmen, dass chirale Verunreinigungen vorhanden sind, die einen negativen Drehwert besitzen.

In einem zweiten Cyclus von Enaminbildung, Michael-Reaktion und Abspaltung wurden folgende Resultate erzielt:

Ausbeute: 37 mg (0.15 mmol) ausgehend von 500 mg Polymer.

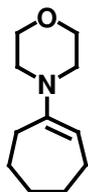
Reinheit (GC): 44%

GC: Bondex un β , 120 °C isotherm.

$t_R(R) = 30.15$ min; $t_R(S) = 31.34$ min, 90% *ee*.

13.3 Vorschriften zu Kapitel 7

13.3.1 1-Morpholinocyclohept-1-en^[132] (100g)

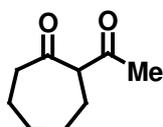


Eine Mischung von Cycloheptanon (**98g**) (20.0 g, 178 mmol), Morpholin (**99**) (35.0 g, 402 mmol) und 4-Toluolsulfonsäure (150 mg, 0.58 mmol) in 76 ml abs. Benzol wurde für 5 d unter Rückfluss am Wasserabscheider erhitzt. Nach Abdestillieren aller flüchtigen Bestandteile im Rotationsverdampfer wurde das erhaltene rohe Enamin **100g** erhalten, welches NMR-spektroskopisch rein war.

$C_{17}H_{19}NO$ $M = 181.27 \text{ g mol}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$ (100g): (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 1.38\text{--}1.49$ (m, 2 H), $1.67\text{--}1.74$ (m, 1 H), $2.05\text{--}2.11$ (m, 2 H), $2.22\text{--}2.25$ (m, 2 H), 2.71 (dd, $^3J = 4.8$, $^3J = 4.7$ Hz, 4 H, NCH_2), 3.73 (dd, $^3J = 4.8$, $^3J = 4.6$ Hz, 4 H; OCH_2), 4.87 (t, $^3J = 6.9$ Hz, 1 H; CH) ppm.

13.3.2 2-Acetylcycloheptanon^[154] (94g)



Das gesamte **100g** wurde mit Triethylamin (21.7 g, 214 mmol) in 100 ml abs. Benzol unter Rühren auf $35 \text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt. Anschließend wurde über einen Zeitraum von 30 min Acetylchlorid (16.8 g, 214 mmol) zugetropft und danach noch weitere 30 min bei $35 \text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Man ließ auf $23 \text{ }^\circ\text{C}$ abkühlen und rührte weitere 16 h. Anschließend gab man 40 ml halbkonzentrierter Salzsäure zu und erhitzte die Mischung für 40 min zum Rückfluss. Man trennte die Phasen und wusch die organische Phase mit Wasser neutral. Die Wasserphase wurde mit Natronlauge neutralisiert und viermal mit je 50 ml EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 50 ml gesättigter wässriger Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen aller flüchtigen Bestandteile wurde der Rückstand im Hochvakuum destilliert ($58\text{--}62 \text{ }^\circ\text{C}$, 10^{-3} Torr). Es wurden 16.2 g (10.5 mmol, 59% über zwei Stufen) des β -Diketons **94g** erhalten.

$C_9H_{14}O_2$ $M = 154.21 \text{ g mol}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 1.53\text{--}1.59$ (m, 2 H), $1.63\text{--}1.71$ (m, 2 H), $1.71\text{--}1.79$ (m, 2 H), 2.11 (s, 3 H; CH_3), $2.35\text{--}2.38$ (m, 2 H), $2.52\text{--}2.55$ (m, 2 H), 16.47 (s, 1 H) ppm.

Es sind lediglich die Signale der Enolform angegeben, die zu mehr als 75% vorliegt.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 22.12$ (CH_3), 24.39 (CH_2), 24.80 (CH_2), 28.82 (CH_2), 31.66 (CH_2), 40.45 (CH_2 ; COCH_2), 111.68 (C; C-2), 185.57 (C; COMe), 200.28 (C; C-1) ppm.

Es sind lediglich die Signale der Enolform angegeben, die zu mehr als 75% vorliegt.

IR (ATR): $1/\lambda = 2925$ (vs), 2854 (m), 1759 (s), 1720 (s), 1616 (m), 1444 (m), 1177 (m) cm^{-1} .

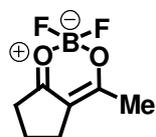
MS (EI, 70 eV), m/z (%): 154 (86) [M^+], 139 (56) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 136 (23), 126 (13) [$\text{M}^+ - \text{CO}$], 111 (53) [$\text{M}^+ - \text{COMe}$], 97 (23), 93 (27), 84 (31) [$\text{C}_5\text{H}_8\text{O}^+$], 79 (24), 69 (23), 55 (37), 43 (100) [COMe^+].

HRMS: ber.: 154.0994 (für $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2$)
gef.: 154.0995 (M^+)

13.3.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift 5 zur Darstellung der Oxonia-boranuidabetaine (87)

Zu einer Lösung der jeweiligen β -Dicarbonylverbindung (1 eq.) in CH_2Cl_2 wurde langsam Bortrifluorid-Etherat (1–1.2 eq.) bei 23 °C getropft und, wo nicht anders angegeben, die Mischung 16 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurden alle flüchtigen Bestandteile im Hochvakuum entfernt und der Rückstand zweifach aus Diethylether umkristallisiert oder an SiO_2 chromatographisch gereinigt.

13.3.4 3,3-Difluor-5-methyl-4-oxa-2-oxonia-3-boranuidabicyclo[4.3.0]nona-1,5-dien^[120] (87a)



Gemäß AAV 5 wurden 2-Acetylcyclopentanon (**94a**) (2.00 g, 15.8 mmol) und $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2.70 g, 19.0 mmol) in 5 ml CH_2Cl_2 umgesetzt. Es wurden 2.22 g (12.7 mmol, 81%) von **87a** als farblose Kristalle erhalten.

$\text{C}_7\text{H}_9\text{BF}_2\text{O}_2$ $M = 173.95 \text{ g mol}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 2.08$ (q, $^3J = 7.2$ Hz, 1 H; 8-H), 2.14 (q, $^3J = 8.0$ Hz, 1 H; 8-H), 2.27 (s, 3 H), 2.68 (dd, $^3J = 7.6$ Hz, $^3J = 7.1$ Hz, 2 H; 7-H), 2.76 (t, $^3J = 8.0$ Hz, 2 H; 9-H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 126 MHz): $\delta = 20.44$ (CH_2 ; C-8), 22.72 (CH_3), 25.58 (CH_2 ; C-9), 34.90 (CH_2 ; C-7), 113.09 (C; C-6), 187.36 (C; C-1), 199.55 (C, C-5) ppm.

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 282 MHz): $\delta = -141.32$ (s) ppm.

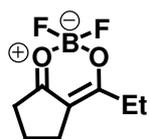
IR (ATR): $1/\lambda = 2920$ (m), 2880 (m), 1706 (m), 1600 (s), 1526 (vs), 1380 (s), 1345 (s), 1310 (s), 1191 (s), 1150 (s) cm^{-1} .

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 174 (36) [M^+], 159 (100) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 131 (13) [$\text{M}^+ - \text{COCH}_3$], 118 (11), 43 (29) [COCH_3^+].

Elementaranalyse: ber. C: 48.33 H: 5.22
($\text{C}_7\text{H}_9\text{BF}_2\text{O}_2$) gef. C: 48.31 H: 5.15

Schmelzpunkt: 64 °C (Lit.:^[120] 58–60°C)

13.3.5 5-Ethyl-3,3-difluor-4-oxa-2-oxonia-3-boranuidabicyclo[4.3.0]nona-1,5-dien (87b)



2-Propionylcyclopentanon (**94b**) (6.00 g, 4.19 mmol) und $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (7.10 g, 50.3 mmol) wurden in 8 ml CH_2Cl_2 90 h bei 23 °C gerührt. Anschließend wurde die Mischung in 20 ml Eiswasser gegeben und dreimal mit je 20 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Nach Trocknen über MgSO_4 , Abfiltrieren vom Trockenmittel und Abdestillieren des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer wurde der Rückstand chromatographisch an SiO_2 mit PE/EE (3/1) gereinigt. Es wurden 4.86 g (25.9 mmol, 62%) des analysenreinen, braunen Öls **87b** erhalten.

$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{BF}_2\text{O}_2$ M = 187.98 g mol^{-1}

R_f (SiO_2 , PE/EE 3/1) = 0.24.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 1.25$ (t, $^3J = 7.5$ Hz, 3 H; CH_3), 2.10 (tt, $^3J = 5.7$, $^3J = 5.1$ Hz, 2 H; 8-H), 2.54 (q, $^3J = 7.2$ Hz, 2 H; CH_2Me), 2.67 (dd, $^3J = 7.8$, $^3J = 6.9$ Hz, 2 H), 2.75 (t, $^3J = 7.8$ Hz, 2 H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz): $\delta = 8.92$ (CH_3), 20.45 (CH_2), 25.25 (CH_2), 29.25 (CH_2), 34.78 (CH_2), 112.42 (C; C-6), 191.11 (C; CO), 199.29 (C; CO) ppm.

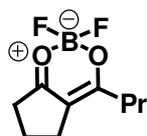
$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 235 MHz): $\delta = -139.76$ (s) ppm.

IR (ATR): $1/\lambda = 2987$ (w), 2946 (w), 1607 (s), 1538 (vs), 1462 (w), 1404 (w), 1383 (w), 1361 (w), 1311 (w), 1187 (m), 1088 (w), 1037 (m) cm^{-1} .

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 188 (18) [M^+], 169 (4) [$\text{M}^+ - \text{F}$], 159 (100) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$], 131 (4), 103 (3), 79 (3), 65 (6) [BF_2O^+].

Elementaranalyse: ber. C: 51.11 H: 5.90
 ($\text{C}_8\text{H}_{11}\text{BF}_2\text{O}_2$) gef. C: 51.21 H: 5.95

13.3.6 3,3-Difluor-5-propyl-4-oxa-2-oxonia-3-boranuidabicyclo[4.3.0]nona-1,5-dien (87c)



2-Butyrylcyclopentanon (**94c**) (3.00 g, 19.5 mmol) und $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (4.14 g, 29.2 mmol) wurden 16 h bei 23 °C in 5 ml CH_2Cl_2 unter Rühren umgesetzt. Anschließend wurde die Mischung auf 10 ml H_2O gegeben und dreimal mit je 10 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, vom Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abdestilliert. Chromatographische Reinigung des Rückstands an SiO_2 mit PE/EE (3/1) lieferte **87c** (3.57 g, 17.7 mmol, 91%) als braunes, analysenreines Öl.

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{BF}_2\text{O}_2$ M = 202.01 g mol^{-1}

R_f (SiO_2 , PE/EE 3/1) = 0.32.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 1.00$ (t, $^3J = 7.5$ Hz, 3 H; CH_3), 1.76 (sex, $^3J = 7.5$ Hz, 2 H; CH_2Me), 2.09 (tt, $^3J = 7.8$, $^3J = 6.6$ Hz, 2 H; 8-H), 2.48 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 2 H; CH_2Et), 2.67 (dd, $^3J = 7.5$, $^3J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.75 (t, $^3J = 7.8$ Hz, 2 H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 13.74$ (CH_3), 18.19 (CH_2), 18.59 (CH_2), 20.12 (CH_2), 25.10 (CH_2), 34.48 (CH_2), 37.33 (CH_2), 112.36 (C; C-6), 190.00 (C; CO), 199.00 (C; CO) ppm.

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 235 MHz): $\delta = -137.99$ (s) ppm.

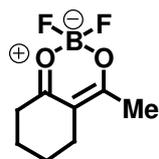
IR (ATR): $1/\lambda = 2966$ (w), 2877 (w), 1970 (w), 1708 (m), 1601 (s), 1529 (vs), 1464 (w), 1405 (m), 1366 (m), 1311 (m), 1184 (s), 1100 (w), 1073 (m), 1033 (s) cm^{-1} .

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 202 (16) [M^+], 187 [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 183 (5) [$\text{M}^+ - \text{F}$], 174 (9), 159 (100) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 131 (4), 121 (4), 103 (3), 91 (2) [HBF_2O_2^+], 79 (4), 65 (9) [BF_2O^+], 55 (3), 39 (5).

HRMS: ber. 202.0977 (für $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{BF}_2\text{O}_2$)
gef. 202.0977 (M^+)

Elementaranalyse: ber. C: 53.51 H: 6.49
($\text{C}_9\text{H}_{13}\text{BF}_2\text{O}_2$) gef. C: 53.97 H: 6.60

13.3.7 3,3-Difluor-5-methyl-4-oxa-2-oxonia-3-boranuidabicyclo[4.4.0]deca-1,5-dien (87d)



Gemäß AAV 5 wurde 2-Acetylcyclohexanon (**94d**) (10.0 g, 71.3 mmol) und $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (12.2 g, 85.6 mmol) in 10 ml CH_2Cl_2 umgesetzt. Es wurden 11.4 g (61.0 mmol, 85%) des Betains **87d** als farblose Kristalle erhalten.

$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{BF}_2\text{O}_2$ M = 187.98 g mol^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 1.75\text{--}1.85$ (m, 4 H; 8-H und 9-H), 2.30 (s, 3 H), 2.38–2.41 (m, 2 H; 7-H), 2.55–2.59 (m, 2 H; 10-H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz): $\delta = 20.88$ (CH_2 ; C-8), 21.90 (CH_2 ; C-9), 22.24 (CH_3), 23.12 (CH_2 ; C-7), 32.42 (CH_2 ; C-10), 108.92 (C; C-6), 190.01 (C; C-1), 191.86 (C; C-5) ppm.

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 282 MHz): $\delta = -140.03$ (s) ppm.

IR (ATR): $1/\lambda = 1583$ (s), 1507 (vs), 1462 (m), 1405 (m), 1364 (s), 1350 (s), 1331 (s), 1304 (m), 1201 (m), 1138 (s), 1089 (m), 1041 (vs) cm^{-1} .

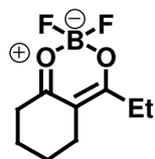
MS (70 eV, EI): m/z (%) = 188 (55) [M^+], 173 (100) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 145 (30) [$\text{M}^+ - \text{COCH}_3$], 79 (37), 49 (29), 43 (73) [COCH_3^+].

HRMS: ber. 188.0820 (für $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{BF}_2\text{O}_2$)
gef. 188.0820 (M^+)

Elementaranalyse: ber. C: 51.11 H: 5.90
($\text{C}_8\text{H}_{11}\text{BF}_2\text{O}_2$) gef. C: 51.08 H: 5.84

Schmelzpunkt: 79 °C (Lit.:^[156] 79–79.6 °C)

13.3.8 5-Ethyl-3,3-difluor-4-oxa-2-oxonia-3-boranuidabicyclo[4.4.0]deca-1,5-dien (**87e**)



Gemäß AAV 5 wurde 2-Propionylcyclohexanon (**94e**) (10.0 g, 64.8 mmol) und $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (11.0 g, 77.8 mmol) in 10 ml CH_2Cl_2 umgesetzt. Es wurden 11.8 g (58.4.0 mmol, 90%) des Betains **87e** als farblose Kristalle erhalten

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{BF}_2\text{O}_2$ M = 202.01 g mol^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 1.24$ (t, $^3J = 7.5$ Hz, 3 H; CH_3), 1.74–1.81 (m, 4 H; 8-H und 9-H), 2.39 (t, $^3J = 6.0$ Hz, 2 H; 7-H), 2.57 (t, $^3J = 6.2$ Hz, 2 H; 10-H), 2.60 (q, $^3J = 7.4$ Hz, 2 H; CH_2Me) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 126 MHz): $\delta = 8.45$ (CH_3), 20.95 (CH_2), 21.96 (CH_2), 22.65 (CH_2), 28.24 (CH_2 ; COCH_2), 32.45 (CH_2 ; COCH_2), 108.24 (C; C-6), 189 (C; CO), 195 (C; CO) ppm.

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 235 MHz): $\delta = -140.76$ (s) ppm.

IR (ATR): $1/\lambda = 2945$ (w), 1583 (s), 1516 (vs), 1385 (w), 1202 (m), 1050 (m) cm^{-1} .

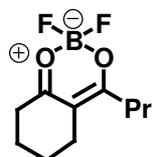
MS (70 eV, EI): m/z (%) = 202 (21) [M^+], 183 (5) [$\text{M}^+ - \text{F}$], 173 (100) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$], 125 (3), 79 (8), 57 (5) [$\text{C}_3\text{H}_5\text{O}^+$].

HRMS: ber. 201.1012 (für $\text{C}_9\text{H}_{13}^{10}\text{BF}_2\text{O}_2$)
gef. 201.1012 (M^+)

Elementaranalyse: ber. C: 53.51 H: 6.49
($\text{C}_9\text{H}_{13}\text{BF}_2\text{O}_2$) gef. C: 53.97 H: 6.65

Schmelzpunkt: 32 °C

13.3.9 3,3-Difluor-5-propyl-4-oxa-2-oxonia-3-boranuidabicyclo[4.4.0]deca-1,5-dien (87f)



Gemäß AAV 5 wurden 2-Butyrylcyclohexanon (**94e**) (1.50 g, 8.92 mmol) und $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2.53 g, 17.8 mmol) in 2 ml CH_2Cl_2 umgesetzt. Nach Chromatographie an SiO_2 mit PE/EE (3/1) und anschließendem zweifachen Umkristallisieren aus Et_2O wurden 1.62 g (7.50 mmol, 84%) des Betains **87f** als farbloses Öl erhalten.

$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{BF}_2\text{O}_2$ M = 216.03 g mol^{-1}

R_f (PE/EE 3/1) = 0.32.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 1.01$ (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3 H; CH_3), 1.71–1.81 (m, 6 H; 8-H, 9-H und CH_2Me), 2.40 (t, br, $^3J = 6.1$ Hz, 2 H; 7-H), 2.53 (t, $^3J = 7.6$ Hz, 2 H; CH_2Et), 2.57 (t, br, $^3J = 5.7$ Hz; 10-H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 13.75$ (CH_3), 18.34 (CH_2), 20.89 (CH_2), 21.97 (CH_2), 22.79 (CH_2), 32.50 (CH_2 ; COCH_2), 36.46 (CH_2 ; COCH_2), 108.65 (C; C-6), 189.83 (C; CO), 194.53 (C; CO) ppm.

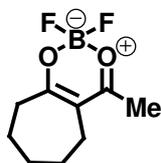
$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 235 MHz): $\delta = -140.95$ (s) ppm.

IR (ATR): $1/\lambda = 2967$ (m), 2938 (m), 2878 (w), 1739 (w), 1572 (s), 1511 (vs), 1457 (m), 1385 (s), 1368 (s), 1340 (s), 1306 (m), 1200 (s), 1181 (m), 1154 (s), 1141 (s), 1101 (w), 1076 (m), 1045 (vs), 1029 (vs), 1010 (s) cm^{-1} .

MS (70 eV, ED): m/z (%) = 216 (16) [M^+], 197 (5) [$\text{M}^+ - \text{F}$], 173 (100) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 79 (8).

Elementaranalyse: ber. C: 55.60 H: 7.00
($\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{BF}_2\text{O}_2$) gef. C: 55.47 H: 6.89

13.3.10 9,9-Difluor-11-methyl-10-oxa-8-oxonia-9-boranidabicyclo[5.4.0]undeca-1(7),10-dien (87g)



Gemäß AAV 5 wurden 2-Acetylcycloheptanon (**94g**) (5.00 g, 32.4 mmol) und $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (5.00 g, 35.6 mmol) in CH_2Cl_2 (5 ml) umgesetzt. Es wurden nach Umkristallisation aus $\text{Et}_2\text{O}/\text{EE}$ (20/1) 6.09 g (30.0 mmol, 93%) des Betains **87g** als farblose Kristalle erhalten.

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{BF}_2\text{O}_2$ M = 202.01 g mol^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 1.62$ (quint, $^3J = 5.5$ Hz, 2 H; 4-H), 1.75 (quint, $^3J = 5.0$ Hz, 2H; 3-H), 1.83 (quint, $^3J = 5.9$ Hz, 2 H; 5-H), 2.33 (s, 3 H), 2.45–2.49 (m, 2 H; 2-H), 2.70–2.74 (m, 2 H; 6-H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 126 MHz): $\delta = 22.51$ (CH_3), 24.30 (CH_2 ; C-5), 26.05 (CH_2 ; C-4), 27.90 (CH_2 ; C-3), 31.24 (CH_2 ; C-2), 38.53 (CH_2 ; C-6), 113.73 (C; C-1), 188.71 (C; C-11), 196.71 (C; C-7) ppm.

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 282 MHz): $\delta = -141.45$ (s) ppm.

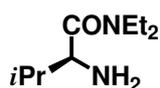
IR (ATR): $1/\lambda = 2939$ (m), 2914 (w), 2856 (w), 1574 (s), 1510 (vs), 1440 (s), 1370 (s), 1349 (s), 1308 (m), 1216 (m), 1179 (s), 1149 (vs), 1055 (s), 1028 (vs), 957 (s), 842 (m) cm^{-1} .

MS (70 eV, ED): m/z (%) = 202 (100) [M^+], 187 (80) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 183 (47) [$\text{M}^+ - \text{F}$], 174 (30), 159 (71) [$\text{M}^+ - \text{COCH}_3$], 132 (28), 118 (11), 93 (29), 43 (94) [COCH_3^+].

Elementaranalyse: ber. C: 53.51 H: 6.49
($\text{C}_9\text{H}_{13}\text{BF}_2\text{O}_2$) gef. C: 53.28 H: 6.45

Schmelzpunkt: 86 °C (Lit.:^[156] 84–86 °C).

13.3.11 L-Valindiethylamid^[67] (68)



N-Boc-geschütztes L-Valin (**73**) (50.0 g, 230 mmol) wurde in 100 ml CH_2Cl_2 vorgelegt. Unter Rühren und Eiskühlung wurde portionsweise DCC (47.5 g, 230 mmol) zugegeben und die Mischung für 1 h bei 0 °C gerührt. Daraufhin wurde unter Eiskühlung und Rühren Diethylamin (25.0 g, 342 mmol) zugetropft. Man ließ auf 23 °C erwärmen und rührte die Reaktionsmischung für weitere 16 h. Anschließend wurden unlösliche Bestandteile über einen Faltenfilter abfiltriert und das Filtrat im Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde in 30 ml CH_2Cl_2 gelöst und unter Rühren sowie Eiskühlung wurden 30 ml TFA zugetropft. Man ließ auf 23 °C erwärmen und rührte die Reaktionsmischung für weitere 16 h. Nach Entfernen aller flüchtigen Bestandteile im Hochvakuum wurde die Mischung mit 200 ml 20%iger Kalilauge alkalisch gemacht und dreimal mit je 100 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H_2O neutral gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Anschließend wurden alle flüchtigen Bestandteile im Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand im Hochvakuum fraktionierend destilliert. Es wurden 23.6 g (137 mmol, 60%) des farblosen Öls **68** erhalten.

$C_9H_{20}N_2O$ $M = 172.27 \text{ g mol}^{-1}$

1H -NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): $\delta = 0.94$ (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3 H; $CHCH_3$), 0.95 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3 H; $CHCH_3$), 1.13 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3 H; CH_2CH_3), 1.20 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3 H; CH_2CH_3), 1.44 (s, br, 2 H; NH_2), 1.85 (oct, $^3J = 6.6$ Hz, 1 H; $CHCH_3$), 3.19 [dq, $^2J = (-)13.8$, $^3J = 6.8$ Hz, 1 H; NCH_2], 3.26 [dq, $^2J = (-)14.7$, $^3J = 7.2$ Hz, 1 H; NCH_2], 3.34 (d, $^3J = 6.1$ Hz, 1 H; $CHNH_2$), 3.43 [dq, $^2J = (-)14.7$, $^3J = 7.3$ Hz, 1 H; NCH_2], 3.60 [dq, $^2J = (-)13.6$, $^3J = 7.0$ Hz, 1 H; NCH_2] ppm.

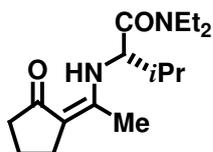
$^{13}C\{^1H\}$ -NMR ($CDCl_3$, 126 MHz): $\delta = 13.33$ (CH_3 ; CH_2CH_3), 15.07 (CH_3 ; CH_2CH_3), 17.50 (CH_3 ; $CHCH_3$), 20.37 (CH_3 ; $CHCH_3$), 32.85 (CH; $CHCH_3$), 40.62 (CH_2 ; NCH_2), 41.93 (CH_2 ; NCH_2), 56.85 (CH; $CHNH_2$), 174.74 (C; CON) ppm.

IR (ATR): $1/\lambda = 3243$ (w, br), 2972 (s), 2870 (w), 1716 (s), 1635 (vs), 1453 (m), 1381 (w), 1185 (m), 1153 (m) cm^{-1} .

MS (70eV, ED): m/z (%) = 172 (1) [M^+], 166 (1), 152 (38), 139 (6), 126 (6), 114 (16), 82 (100), 72 (58) [NEt_2^+], 67 (41), 55 (21), 41 (16).

13.3.12 Allgemeine Arbeitsvorschrift 6 zur Synthese exocyclischer Enamine:

Zu einer Lösung des jeweiligen Oxonia-boranuida-Betains in Acetonitril wurde bei 0 °C unter Rühren L-Valindiethylamid getropft. Die Mischung wurde auf 23 °C erwärmt und weitere 16 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand chromatographisch mit dem jeweils angegebenen Lösungsmittel an basischem oder neutralem Al_2O_3 gereinigt.

13.3.13 *N*-[1-(2-Oxocyclopentyliden)ethyl]-*L*-valindiethylamid (**103a**)

Gemäß AAV 6 wurden das Betain **87a** (100 mg, 0.57 mmol) und *L*-Valindiethylamid (**68**) (295 mg, 1.71 mmol) in MeCN (2 ml) umgesetzt. Chromatographie an Al₂O₃ (PE/EE 1/1) lieferte **103a** als farblose Kristalle (149 mg, 0.53 mmol, 93%).

C₁₆H₂₈N₂O₂ M = 280.41 g mol⁻¹

R_f (PE/EE 1/1; SiO₂) = 0.11.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.02 (d, ³J = 7.0 Hz, 3 H; CHCH₃), 1.04 (d, ³J = 7.0 Hz, 3 H; CHCH₃), 1.12 (t, ³J = 7.0 Hz, 3 H; CH₂CH₃), 1.22 (t, ³J = 7.0 Hz, 3 H; CH₂CH₃), 1.83 (quint, ³J = 7.0 Hz, 2 H; 4'-H), 1.88 (s, 3H; CH₃), 2.10 (oct, ³J = 6.4 Hz, 1 H; CH₃CH), 2.33 (t, ³J = 7.9 Hz, 2 H; 5'-H), 2.52 (t, ³J = 7.1 Hz, 2 H; 3'-H), 3.21 [dq, ²J = (-)14.0, ³J = 7.1 Hz, 1 H; NCH₂], 3.31 [dq, ²J = (-)14.5, ³J = 7.2 Hz, 1 H; NCH₂], 3.43 [dq, ²J = (-)14.3, ³J = 7.1 Hz, 1 H; NCH₂], 3.56 [dq, ²J = (-)14.1, ³J = 7.1 Hz, 1 H; NCH₂], 4.16 (dd, ³J = 8.9 Hz, ³J = 6.4 Hz, 1 H; CHNH), 10.67 (d, br., ³J = 8.4 Hz, 1 H; NH) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 12.88 (CH₃; CH₂CH₃), 14.62 (CH; CH₂CH₃), 16.39 (CH₃), 17.81 (CH₃; CHCH₃), 19.87 (CH₃; CHCH₃), 20.36 (CH₂; C-2'), 28.00 (CH₂; C-3'), 32.20 (CH; CHCH₃), 39.15 (CH₂; C-4'), 40.35 (CH₂; NCH₂), 41.61 (CH₂; NCH₂), 59.15 (CH; CHNH), 103.25 (C; C-1'), 156.38 (C; CNH), 170.06 (C; CON), 202.14 (C; C-5') ppm.

IR (ATR): 1/λ = 2961 (s), 2874 (m), 1628 (vs), 1572 (vs), 1432 (s), 1379 (m), 1339 (m), 1247 (vs), 1216 (m), 1181 (m), 1125 (m), 1097 (m), 1070 (m) cm⁻¹.

MS (CI): *m/z* (%) = 281 (73) [MH⁺], 237 (2) [MH⁺ - C₃H₈], 180 (100) [MH⁺ - CONEt₂].

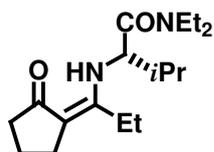
HRMS: ber. 280.2151 (für C₁₆H₂₈N₂O₂)
 gef. 280.2153 (M⁺)

Elementaranalyse: ber. C: 68.53 H: 10.06 N: 9.99
 (C₁₆H₂₈N₂O₂) gef. C: 68.53 H: 10.00 N: 9.87

Schmelzpunkt: 72 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +220$ ($c = 7.7$ in CDCl_3).

13.3.14 *N*-[1-(2-Oxocyclopentyliden)propyl]-*L*-valindiethylamid (**103b**)



Gemäß AAV 6 wurden das Betain **87b** (500 mg, 2.66 mmol) und *L*-Valindiethylamid (**68**) (600 mg, 3.48 mmol) in CH_2Cl_2 (2 ml) umgesetzt. Chromatographie an Al_2O_3 (PE/EE 1/1) lieferte **103b** als schwach gelbes Öl (710 mg, 2.41 mmol, 91%).

$\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$ $M = 294.43 \text{ g mol}^{-1}$

R_f (PE/EE 1/1; SiO_2) = 0.14.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 1.03$ (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3 H; CHCH_3), 1.06 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3 H; CHCH_3), 1.09 (t, $^3J = 7.7$ Hz, 3 H; CH_3), 1.12 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H; NCH_2CH_3), 1.20 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H; NCH_2CH_3), 1.84 (quint, $^3J = 7.8$ Hz, 2 H, 4'-H), 2.04–2.13 (m, 1 H; CHCH_3), 2.16–2.23 (m, 2 H; CH_2CH_3), 2.33 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 2 H; 5'-H); 2.53 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 2 H; 3'-H), 3.20–3.56 (m, 4 H; NCH_2), 4.14 (dd, $^3J = 8.8$, $^3J = 5.7$ Hz, 1 H; NHCH), 10.69 (d, br, $^3J = 9.2$ Hz, 1 H; NH) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 11.49$ (CH_3 ; CH_2CH_3), 12.78 (CH_3 ; NCH_2CH_3), 14.37 (CH_3 ; NCH_2CH_3), 17.84 (CH_3 ; CHCH_3), 19.95 (CH_2 ; CHCH_3), 20.47 (CH_2 ; C-5'), 22.98 (CH_2 ; CH_2Me), 27.27 (CH_2 ; C-4'), 31.96 (CH; CHCH_3), 39.05 (CH_2 ; C-3'), 40.19 (CH_2 ; NCH_2), 41.39 (CH_2 ; NCH_2), 59.42 (CH; CHNH), 102.36 (C; C-1'), 161.59 (C; CNH), 170.19 (C; CON), 202.95 (C; C-2') ppm.

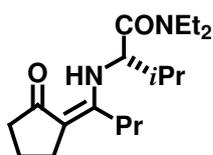
IR (ATR): $1/\lambda = 2969$ (s), 2936 (m), 2876 (m), 1713 (m), 1620 (vs), 1548 (m), 1464 (s), 1382 (m), 1250 (w), 1216 (w) cm^{-1} .

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 294 (35) [M^+], 251 (9) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 194 (100) [$\text{MH}^+ - \text{CONEt}_2$], 154 (6), 138 (2) [$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NO}^+$], 129 (3); 107 (4) [$\text{C}_8\text{H}_{11}^+$], 100 (30) [CONEt_2^+], 93 (7), 82 (8), 72 (49) [NEt_2^+], 63 (16), 57 (32).

HRMS: ber. 294.2307 (für C₁₇H₃₀N₂O₂)
gef. 294.2306 (M⁺)

[α]_D²⁰ = +230 (c = 8.7 in CDCl₃).

13.3.15 N-[1-(2-Oxocyclopentyliden)butyl]-L-valindiethylamid (**103c**)



Gemäß AAV 6 wurden das Betain **87c** (210 mg, 1.03 mmol) und L-Valindiethylamid (**68**) (580 mg, 3.38 mmol) in CH₂Cl₂ (1 ml) umgesetzt. Chromatographie an Al₂O₃ (PE/EE 1/1) lieferte **103c** als schwach gelben Feststoff (263 mg, 0.85 mmol, 82%).

C₁₈H₃₂N₂O₂ M = 308.46 g mol⁻¹

R_f (PE/EE 1/1; Al₂O₃) = 0.41.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.99 (t, ³J = 7.4 Hz, 3 H; CH₃), 1.03 (d, ³J = 6.9 Hz, 3 H; CHCH₃), 1.05 (d, ³J = 6.8 Hz, 3 H; CHCH₃), 1.12 (t, ³J = 7.1 Hz, 3 H; NCH₂CH₃), 1.21 (t, ³J = 7.1 Hz, 3 H; NCH₂CH₃), 1.42–1.57 (m, 2 H), 1.77–1.91 (m, 2 H), 2.03–2.22 (m, 3 H), 2.32 (t, ³J = 7.8 Hz, 2 H; 5'-H), 2.52 (dd, ³J = 7.3, ³J = 6.9 Hz, 2 H; 3'-H), 3.18–3.58 (m, 4 H; NCH₂), 4.12 (m, 1 H; NHCH), 10.71 (d, br, ³J = 9.2 Hz, 1 H; NH) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 13.11 (CH₃), 14.72 (CH₃; NCH₂CH₃), 14.73 (CH₃; NCH₂CH₃), 18.14 (CH₃; CHCH₃), 20.32 (CH₃; CHCH₃), 20.87 (CH₂), 21.18 (CH₂), 27.98 (CH₂; C-4'), 32.25 (CH₂; CH₂Et), 32.29 (CH; CHCH₃), 39.45 (CH₂; C-3'), 40.51 (CH₂; NCH₂), 41.71 (CH₂; NCH₂), 59.91 (CH; CHNH), 103.32 (C-1'), 160.74 (C; CNH), 170.56 (C; CON), 203.21 (C; C-2') ppm.

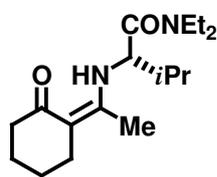
IR (ATR): 1/ λ = 2961 (m), 2935 (m), 2894 (m), 2838 (w), 2184 (w, br), 1965 (w, br), 1624 (vs), 1571 (vs), 1486 (m), 1453 (s), 1430 (s), 1379 (m), 1365 (m), 1341 (m), 1311 (m), 1289 (m), 1279 (m), 1250 (s), 1214 (s), 1179 (m), 1141 (m), 1123 (m), 1097 (s), 1067 (m), 1025 (m), 1007 (m), 947 (w), 877 (w), 835 (w), 778 (m), 756 (m), 726 (m), 683 (w) cm⁻¹.

MS (70 eV, ED): m/z (%) = 308 (5) [M^+], 265 (1) [$M^+ - C_3H_7$], 208 (100) [$M^+ - CONEt_2$], 164 (3); 152 (1) [$C_9H_{14}NO^+$], 100 (3) [$CONEt_2^+$], 79 (1), 72 (5) [NEt_2^+], 55 (3).

Elementaranalyse: ber. C: 70.09 H: 10.46 N: 9.08
($C_{18}H_{32}N_2O_2$) gef. C: 69.85 H: 10.45 N: 9.21

$[\alpha]_D^{20} = +257$ (c = 10.0 in $CDCl_3$).

13.3.16 N-[1-(2-Oxocyclohexyliden)ethyl]-L-valindiethylamid (**103d**)



Gemäß AAV 6 wurden das Betain **87d** (150 mg, 0.79 mmol) und L-Valindiethylamid (**68**) (408 mg, 2.38 mmol) in MeCN (1 ml) umgesetzt. Chromatographie an Al_2O_3 (PE/EE 1/3) lieferte die Titelsubstanz als farbloses Öl (202 mg, 0.69 mmol, 87%). GC-Analyse zeigte, dass das Produkt als Regioisomerengemisch von **103d** mit 2.5% **104d** vorlag.

$C_{17}H_{30}N_2O_2$ M = 294.43 g mol⁻¹

R_f (PE/EE 1/3; SiO_2) = 0.14.

¹H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 1.04 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3 H; $CHCH_3$), 1.06 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3 H; $CHCH_3$), 1.12 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H; CH_2CH_3), 1.20 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H; CH_2CH_3), 1.65–1.69 (m, 4 H; 4'-H und 5'-H), 1.89 (s, 3 H; CH_3), 2.13 (oct, $^3J = 7.3$ Hz, 1 H; CH_3CH), 2.31–2.33 (m, 4 H; 3'-H und 6'-H), 3.23 (dq, $^2J = 13.5$, $^3J = 6.9$ Hz, 1 H; NCH_2), 3.37 (dq, $^2J = 14.6$, $^3J = 7.5$ Hz, 1 H; NCH_2), 3.45 (dq, $^2J = 14.7$, $^3J = 7.2$ Hz, 1 H; NCH_2), 3.54 (dq, $^2J = 13.6$, $^3J = 6.9$ Hz, 1 H; NCH_2), 4.16 (t, $^3J = 8.1$, $^3J = 8.0$ Hz, 1 H; $CHNH$), 12.90 (d, br, $^3J = 7.7$ Hz, 1 H; NH) ppm.

¹³C{¹H}-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ = 12.85 (CH_3 ; CH_2CH_3), 14.50 (CH_3 ; CH_2CH_3), 14.94 (CH_3), 18.02 (CH_3 ; $CHCH_3$), 19.98 (CH_3 ; $CHCH_3$), 22.77 (CH_2 ; C-6'), 24.09 (CH_2 ; C-4'), 26.57 (CH_2 ; C-5'), 31.93 (CH; $CHCH_3$), 38.01 (CH_2 ; C-3'), 40.40 (CH_2 ; NCH_2), 41.59 (CH_2 ; NCH_2), 60.45 (CH; $CHNH$), 100.97 (C; C-1'), 162.51 (C; CNH), 169.94 (C; CON), 194.76 (C; C-2') ppm.

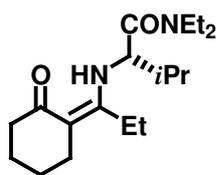
IR (ATR): $1/\lambda = 2966$ (m), 2931 (s), 2873 (m), 1642 (vs), 1590 (vs), 1557 (s), 1461 (m), 1272 (m) cm^{-1} .

MS (70 eV, ED): m/z (%) = 294 (9) [M^+], 194 (100) [$\text{M}^+ - \text{CONEt}_2$], 150 (5), 72 (9) [NEt_2^+].

HRMS: ber. 294.2307 (für $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$)
gef. 294.2307 (M^+)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +180$ (c = 4.1 in CHCl_3).

13.3.17 N-[1-(2-Oxocyclohexylden)propyl]-L-valindiethylamid (**103e**)



Gemäß AAV 6 wurden das Betain **87e** (1.00 g, 4.95 mmol) und L-Valindiethylamid (**68**) (1.00 g, 5.80 mmol) in MeCN (3 ml) umgesetzt. Chromatographie an Al_2O_3 (PE/EE 1/2) lieferte in einer zweiten Fraktion **103e** als farblosen Feststoff (789 mg, 2.56 mmol, 52%). Als erste Fraktion wurden 451 mg (1.46 mmol, 30%) des endocyclischen Isomers **104e** [R_f (PE/EE 1/2; SiO_2) = 0.38] erhalten.

$\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$ $M = 308.46 \text{ g mol}^{-1}$

R_f (PE/EE 1/2; SiO_2) = 0.14.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 1.05$ (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3 H; CHCH_3), 1.08 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3 H; CHCH_3), 1.09 (t, $^3J = 7.7$ Hz, 3 H; CH_3), 1.12 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H; NCH_2CH_3), 1.19 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H; NCH_2CH_3), 1.63–1.73 (m, 4 H; 4'-H und 5'-H), 2.11 (oct, $^3J = 6.5$ Hz, 1 H; CHCH_3), 2.33–2.49 (m, 6 H; 3'-H, 6'-H und CH_2Me), 3.21–3.54 (m, 4 H; NCH_2), 4.19 (dd, $^3J = 8.5$, $^3J = 6.0$ Hz, 1 H; CHNH), 12.80 (s, br, 1 H; NH) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 12.26$ (CH_3), 12.61 (CH_3 ; NCH_2CH_3), 14.15 (CH_3 ; NCH_2CH_3), 17.94 (CH_3 ; CHCH_3), 19.87 (CH_3 ; CHCH_3), 20.94 (CH_3), 22.71 (8CH_2), 24.02 (CH_2), 25.42 (CH_2), 31.63 (CH ; CHCH_3), 37.94 (CH_2 ; $\text{C-3}'$), 40.14 (CH_2 ; NCH_2), 41.28 (CH_2 ; NCH_2), 60.53 (CH ; CHNH), 99.95 (C ; $\text{C-1}'$), 166.64 (C ; CNH), 170.03 (C ; CON), 195.50 ($\text{C-2}'$) ppm.

IR (ATR): $1/\lambda = 2962$ (m), 2930 (s), 2874 (m), 1633 (s), 1584 (vs), 1560 (vs), 1452 (s), 1377 (m), 1343 (m), 1320 (m), 1274 (s), 1237 (s), 1217 (m), 1158 (m), 1082 (m), 1053 (m), 971 (m), 825 (s) cm^{-1} .

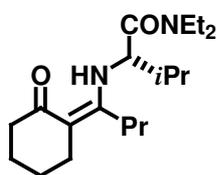
MS (70 eV, EI): m/z (%) = 308 (8) [M^+], 265 (1) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 208 (100) [$\text{M}^+ - \text{CONEt}_2$], 190 (2), 164 (4), 150 (4), 72 (4) [NEt_2^+].

Elementaranalyse:	ber.	C: 70.09	H: 10.46	N: 9.08
($\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$)	gef.	C: 70.15	H: 10.52	N: 9.04

Schmelzpunkt: 95 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +268$ ($c = 12.2$ in CHCl_3).

13.3.18 *N*-[1-(2-Oxocyclohexyliden)butyl]-*L*-valindiethylamid (**103f**)



Gemäß AAV 6 wurden das Betain **87f** (500 mg, 2.31 mmol) und *L*-Valindiethylamid (**68**) (400 mg, 2.32 mmol) in CH_2Cl_2 (2 ml) umgesetzt. Chromatographie an Al_2O_3 (PE/EE 1/2) lieferte in einer zweiten Fraktion **103f** als farblosen Feststoff (253 mg, 0.79 mmol, 34%). Als erste Fraktion wurden 117 mg (0.36 mmol, 16%) des endocyclischen Isomers **104f** [R_f (PE/EE 1/1; SiO_2) = 0.29] isoliert.

$\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$ $M = 322.49 \text{ g mol}^{-1}$

R_f (PE/EE 1/1; SiO_2) = 0.11.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 0.99$ (t, $^3J = 7.3$ Hz, 3 H; CH_3), 1.04 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3 H; CHCH_3), 1.08 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3 H; CHCH_3), 1.11 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3 H; NCH_2CH_3), 1.19 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H; NCH_2CH_3), 1.42–1.51 (m, 2 H), 1.63–1.69 (m, 4 H), 2.06–2.15 (m, 2 H), 2.21–2.27 (m, 1 H; CHCH_3), 2.35 (t, $^3J = 6.2$ Hz, 4 H; 3'-H und CH_2Et), 3.27 [dt, $^2J = (-)13.9$, $^3J = 6.6$ Hz, 1 H; NCH_2], 3.34–4.3 (m, 4 H; NCH), 3.45 [dt, $^2J = (-)13.6$, $^3J = 7.0$ Hz, 1 H; NCH_2], 4.16 (dd, $^3J = 8.4$, $^3J = 6.0$ Hz, 1 H; CHNH), 12.89 (d, br, $^3J = 8.3$ Hz, 1 H; NH) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 63 MHz): $\delta = 12.73$ (CH_3 ; CHCH_3), 14.31 (CH_3 ; CHCH_3), 14.52 (CH_3), 18.05 (CH_3 ; NCH_2CH_3), 20.06 (CH_3 ; NCH_2CH_3), 20.72 (CH_2), 22.86 (CH_2), 24.17 (CH_2), 25.75 (CH_2), 30.16 (CH_2), 31.70 (CH ; CHCH_3), 38.07 (CH_2 ; CH_2CO), 40.21 (CH_2 ; NCH_2), 41.34 (CH_2 ; NCH_2), 60.85 (CH ; CHNH), 100.47 (C; C-1'), 165.71 (C; CNH), 170.15 (C; CON), 195.59 (C; C-2') ppm.

IR (ATR): $1/\lambda = 2964$ (m), 2931 (s), 2870 (m), 2826 (w), 1737 (w), 1638 (s), 1588 (s), 1554 (vs), 1485 (m), 1451 (s), 1427 (m), 1376 (m), 1342 (m), 1319 (m), 1293 (s), 1270 (s), 1215 (m), 1157 (m), 1126 (s), 1104 (m), 1086 (s), 1066 (m), 1048 (w).

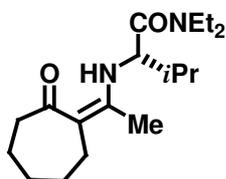
MS (70 eV, ED): m/z (%) = 322 (8) [M^+], 279 (1) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 222 (100) [$\text{M}^+ - \text{CONEt}_2$], 178 (3), 156 (2) [$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}^+$], 124 (1), 72 (4) [NEt_2^+], 55 (3).

HRMS: ber. 322.2620 (für $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$)
gef. 308.2620 (M^+)

Schmelzpunkt: 69 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +25$ (c = 0.5 in CDCl_3).

13.3.19 N-[1-(2-Oxocycloheptyliden)ethyl]-L-valindiethylamid (103g)



Gemäß AAV 6 wurden das Betain **87g** (1.00 g, 4.95 mmol) und L-Valindiethylamid (**68**) (850 mg, 4.95 mmol) in MeCN (4 ml)

umgesetzt. Chromatographie an Al_2O_3 (PE/EE 2/1) lieferte die regioisomeren Enamine **103g** und **104g** (1.01 g, 3.29 mmol, 66%) im Verhältnis 7:3 (berechnet aus den Integralen der NH-Protonen im ^1H NMR-Spektrum).



R_f (PE/EE 2/1; SiO_2) = 0.11.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 1.01 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3 H; CHCH_3), 1.03 (d, $^3J = 7.8$ Hz, 3 H; CHCH_3), 1.11 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H; CH_2CH_3), 1.20 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H; CH_2CH_3), 1.58–1.85 (m, 6 H; 4'-H, 5'-H und 6'-H), 2.05–2.12 (m, 1 H; CHCH_3), 2.35 (s, 3 H; CH_3), 2.46–2.52 (m, 2 H; 7'-H), 2.70–2.74 (m, 2 H; 3'-H), 3.13–3.58 (m, 4 H; NCH_2), 4.11 (t, $^3J = 8.0$ Hz, 1 H; CHNH), 12.42 (d, br., $^3J = 8.0$ Hz, 1 H; NH) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 12.86 (CH_3 ; CH_2CH_3), 14.49 (CH_3 ; CH_2CH_3), 15.85 (CH_3), 18.00 (CH_3 ; CHCH_3), 19.84 (CH_3 ; CHCH_3), 22.53 (CH_2), 25.10 (CH_2), 28.27 (CH_2), 28.31 (CH_2), 31.33 (CH_2 ; C-6'), 31.67 (CH; CHCH_3), 40.43 (CH_2 ; NCH_2'), 44.08 (CH_2 ; C-3'), 60.12 (CH; CHNH), 105.88 (C), 159.61 (C; CNH), 170.23 (C; CON), 200.81 (C; C-2') ppm.

Trotz *E/Z*-Isomerie an der Amidgruppe ist nur ein Signal für die NCH_2 -Kohlenstoffe erkennbar.

Die nachfolgenden Angaben beziehen sich auf das Isomerengemisch von **103g** und **104g**.

IR (ATR): $1/\lambda = 3310$ (m, br.), 2969 (s), 2930 (vs), 2856 (m), 1643 (s), 1584 (vs), 1512 (vs), 1438 (m), 1372 (m) cm^{-1} .

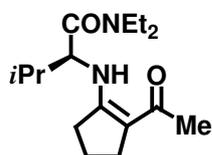
MS (70 eV, EI): m/z (%) = 308 (22) [M^+], 208 (74) [$\text{M}^+ - \text{CONEt}_2$], 137 (84) [$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}^+$], 72 (100) [NEt_2^+].

HRMS: ber. 308.2464 (für $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$)
gef. 308.2461 (M^+)

13.3.20 Allgemeine Arbeitsvorschrift 7 zur Darstellung der endocyclischen Enamine

Zu einer Mischung der jeweiligen β -Dicarbonylverbindung (1 eq) und L-Valindiethylamid (1.0–1.5 eq.) in Toluol wurde ein Tropfen konz. Salzsäure gegeben und, wo nicht anders angegeben, die Mischung 16 h bei 55 °C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand an Al_2O_3 chromatographisch gereinigt.

13.3.21 N-(2-Acetyl-1-cyclopentenyl)-L-valindiethylamid (104a)



Gemäß AAV 7 wurden 2-Acetylcyclopentanon (**94a**) (1.00 g, 7.90 mmol), L-Valindiethylamid (**68**) (1.40 g, 8.20 mmol) und zwei Tropfen konz. Salzsäure in 3 ml Toluol 5 d bei 100 °C gerührt. GC-Kontrolle zeigte nach dieser Zeit keinen weiteren Umsatz. Nach Chromatographie an Al_2O_3 mit PE/EE (3/1) wurden 1.45 g (5.14 mmol, 65%) eines Isomerengemischs von **104a** und **103a** im Verhältnis 87:13 als gelbes Öl erhalten.

$\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ $M = 280.41 \text{ g mol}^{-1}$

R_f (PE/EE 3/1; SiO_2) = 0.18.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 0.98$ (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3 H; CHCH_3), 1.00 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3 H; CHCH_3), 1.12 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H; CH_2CH_3), 1.19 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3 H; CH_2CH_3), 1.85 (dt, $^3J = 7.4$ Hz, $^3J = 7.1$ Hz, 2 H; 4'-H), 2.04 (s, 3 H; COCH_3), 2.06–2.13 (m, 1 H; CHCH_3), 2.42–2.54 (m, 2 H), 2.59 (dd, $^3J = 7.3$ Hz, $^3J = 5.9$ Hz, 2 H), 3.11–3.62 (m, 4 H; NCH_2), 3.95 (dd, $^3J = 9.6$ Hz, $^3J = 3.2$ Hz, 1 H; NHCH), 9.78 (d, br., $J = 9.5$ Hz, 1 H; NH) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 12.90$ (CH_3 ; CH_2CH_3), 14.70 (CH_3 ; CH_2CH_3), 17.64 (CH_3 ; CHCH_3), 19.80 (CH_3 ; CHCH_3), 21.38 (CH_2 ; C-4'), 28.09 (CH_3 ; COCH_3), 30.15 (CH_2 ; C-5'), 32.19 (CH_2 ; C-3'), 32.47 (CH; CHCH_3), 40.33 (CH_2 ; NCH_2), 41.68 (CH_2 ; NCH_2), 60.56 (CH; CHNH), 105.35 (C), 164.48 (C; CNH), 170.01 (C; CON), 193.67 (C; COMe) ppm.

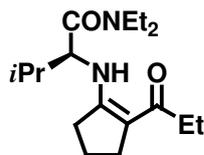
IR (ATR): $1/\lambda = 3290$ (w, br), 2966 (s), 2936 (m), 2873 (m), 1714 (w), 1624 (vs), 1555 (s), 1465 (m), 1360 (w), 1282 (m) cm^{-1} .

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 208 (8) [M^+], 207 (31) [$\text{M}^+ - \text{HNEt}_2$], 180 (100) [$\text{M}^+ - \text{CONEt}_2$], 164 (18), 124 (12) [$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{NO}^+$], 114 (27), 91 (30), 72 (77) [NEt_2^+], 56 (17), 43 (16) [$\text{C}_2\text{H}_3\text{O}^+$].

HRMS: ber. 208.2151 (für $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$)
gef. 208.2154 (M^+)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +110$ (c = 3.1 in CDCl_3)

13.3.22 *N*-(2-Propionyl-1-cyclopentenyl)-*L*-valindiethylamid (**104b**)



Gemäß AAV 7 wurden 2-Propionylcyclopentanon (**94b**) (500 mg, 3.57 mmol), *L*-Valindiethylamid (**68**) (500 mg, 2.90 mmol) und ein Tropfen konz. Salzsäure in 3 ml CDCl_3 14 d bei 65 °C gerührt. ^1H NMR-Kontrolle zeigte nach dieser Zeit keinen weiteren Umsatz. Nach Chromatographie an Al_2O_3 mit PE/EE (1/2) wurden 530 mg (1.80 mmol, 62%) eines Regioisomerengemischs von **104b** und **103b** im Verhältnis 93:7 (ermittelt aus den Integralen der NH-Protonen im ^1H NMR-Spektrum) als schwach gelben Feststoff erhalten.

$\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$ $M = 294.43 \text{ g mol}^{-1}$

R_f (PE/EE 1/2; SiO_2) = 0.28.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 0.98$ (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3 H; CHCH_3), 1.01 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3 H; CHCH_3), 1.10 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3 H; CH_3), 1.12 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H; NCH_2CH_3), 1.19 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H; NCH_2CH_3), 1.85 (quint, $^3J = 7.5$ Hz, 2 H; 4'-H), 2.08 (oct, $^3J = 6.7$ Hz, 1 H; CHCH_3), 2.35 (q, $^3J = 7.4$ Hz, 2 H; CH_2Me), 2.56 (t, $^3J = 5.9$ Hz, 2 H), 2.59 (t, $^3J = 6.8$ Hz, 2 H), 3.17 [dt, $^2J = (-)13.7$, $^3J = 6.9$ Hz, 1 H; NCH_2], 3.30 [dt, $^2J = (-)14.5$, $^3J = 7.2$ Hz, 1 H; NCH_2], 3.38 [dt, $^2J = (-)14.5$, $^3J = 7.2$ Hz, 1 H; NCH_2], 3.58 [dt, $^2J = (-)13.7$, $^3J = 6.9$ Hz, 1 H; NCH_2], 3.96 (dd, $^3J = 9.5$, $^3J = 6.5$ Hz, 1 H), 9.75 (d, br, $^3J = 9.5$ Hz, 1 H; NH) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 126 MHz): $\delta = 8.14$ (CH_3), 12.72 (CH_3 ; CH_2CH_3), 14.46 (CH_3 ; CH_2CH_3), 17.72 (CH_3 ; CHCH_3), 19.68 (CH_3 ; CHCH_3), 21.25 (C-4'), 29.52 (CH_2 ; C-5'), 31.97 (CH_2 ; CH_2Me), 32.23 (CH; CHCH_3), 33.22 (CH_2 ; C-3'), 40.14 (CH_2 ; NCH_2), 41.44 (CH_2 ; NCH_2), 60.78 (CH; CHNH), 104.67 (C; C-2'), 168.86 (C; C-1'), 169.97 (C; CON), 196.65 (C; COEt) ppm.

IR (ATR): $1/\lambda = 3248$ (m), 2965 (m), 2934 (m), 1714 (m), 1622 (vs), 1553 (s), 1460 (m), 2357 (m), 1278 (w), 1244 (m), 1216 (m), 1184 (m), 1153 (m), 1097 (w), 1035 (m), 893 (m), 867 (w), 851 (w), 786 (m), 723 (w), 631 (vs) cm^{-1} .

MS (70 eV, ED): m/z (%) = 294 (7) [M^+], 251 (1), 228 (1), 194 (100) [$\text{M}^+ - \text{CONEt}_2$], 150 (4), 128 (3), 100 (3) [CONEt_2^+], 72 (12) [NEt_2^+], 57 (4) [$\text{C}_3\text{H}_5\text{O}^+$].

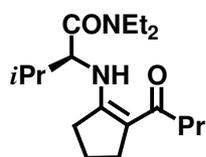
HRMS: ber. 294.2307 (für $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$)
gef. 294.2308 (M^+)

Elementaranalyse: ber. C: 69.35 H: 10.27 N: 9.52
($\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$) gef. C: 68.79 H: 10.26 N: 9.43

Schmelzpunkt: 67–69 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +150$ (c = 9.1 in CDCl_3)

13.3.23 *N*-(2-Butyryl-1-cyclopentenyl)-*L*-valindiethylamid (**104c**)



Gemäß AAV 7 wurden 2-Butyrylcyclopentanon (**94c**) (1.00 g, 6.48 mmol), *L*-Valindiethylamid (**68**) (1.11 g, 6.48 mmol) und vier Tropfen konz. Salzsäure in 2 ml Toluol 2 d bei 100 °C gerührt. Nach Chromatographie an Al_2O_3 mit PE/EE (1/1) wurden 1.53 g (4.96 mmol, 77%) des schwach gelben Feststoffs **104c** erhalten.

$\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$ M = 308.46 g mol^{-1}

R_f (PE/EE 1/1; SiO₂) = 0.24.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.94 (t, ³J = 7.4 Hz, 3 H; CH₃), 0.98 (d, ³J = 6.8 Hz, 3 H; CHCH₃), 1.00 (d, ³J = 6.9 Hz, 3 H; CHCH₃), 1.11 (t, ³J = 7.2 Hz, 3 H; NCH₂CH₃), 1.19 (t, ³J = 7.2 Hz, 3 H; NCH₂CH₃), 1.64 (sex, ³J = 7.4 Hz, 2 H; CH₂Me), 1.84 (quint, ³J = 7.6 Hz, 2 H; 4'-H), 2.07 (oct, ³J = 6.9 Hz, 1 H; CHCH₃), 2.28 (t, ³J = 7.4 Hz, 2 H), 2.44–2.54 (m, 2 H), 2.59 (t, ³J = 7.2 Hz, 2 H; CH₂Et), 3.18 [dq, ²J = (-)13.7, ³J = 6.9 Hz, 1 H; NCH₂], 3.25–3.47 (m, 2 H; NCH₂), 3.58 [dq, ²J = (-)13.7, ³J = 6.9 Hz, 1 H; NCH₂], 3.95 (dd, ³J = 9.5, ³J = 6.5 Hz, 1 H; CHNH), 9.79 (d, br, ³J = 9.2 Hz, 1 H; NH) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 126 MHz): δ = 12.90 (NCH₂CH₃), 14.24 (CH₃), 14.64 (NCH₂CH₃), 17.81 (CHCH₃), 17.91 (CH₂), 19.85 (CHCH₃), 21.41 (CH₂), 29.78 (CH₂), 32.15 (CH₂), 32.37 (CH; CHCH₃), 40.29 (CH₂; NCH₂), 41.59 (CH₂; NCH₂), 42.53 (CH₂; CH₂Et), 61.00 (CH; CHNH), 105.12 (C; C-2'), 164.22 (C; C-1'), 170.09 (C; CON), 196.34 (C; COPr) ppm.

IR (ATR): $1/\lambda$ = 3262 (w, br), 2959 (m), 2324 (w), 2872 (w), 2839 (w), 1714 (w), 1614 (vs), 1545 (s), 1449 (s), 1430 (s), 1360 (m), 1328 (m), 1314 (m), 1276 (s), 1237 (s), 1216 (s), 1176 (w), 1132 (m), 1119 (m), 1087 (m), 1034 (m), 949 (w), 824 (w), 702 (m) cm⁻¹.

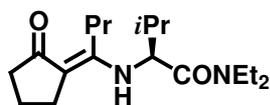
MS (70 eV, ED): m/z (%) = 308 (3) [M⁺], 242 (4), 208 (39) [M⁺ - CONEt₂], 164 (2), 142 (20), 129 (4), 100 (17) [CONEt₂⁺], 72 (100) [NEt₂⁺], 55 (5), 43 (11) [C₃H₇⁺].

HRMS: ber. 308.2464 (für C₁₈H₃₂N₂O₂)
gef. 308.2464 (M⁺)

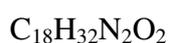
Schmelzpunkt: 67–68 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ = +131 (c = 25.0 in CDCl₃)

13.3.24 (*IE*)-*N*-[1-(2-Oxocyclopentyliden)butyl]-*L*-valindiethylamid (**104c'**)



Dieses Isomer entsteht bei der Darstellung von **104c** (*vide supra* Kapitel 13.3.23) bei längerer Reaktionsdauer. Nach 14 d Rühren bei 100 °C liegt das exocyclische, *E*-konfigurierte Enamin **104c'** zu 11% (berechnet aus den Integralen der NH-Protonen im ¹H NMR-Spektrum) vor.

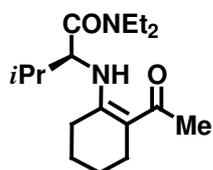


$$M = 308.46 \text{ g mol}^{-1}$$

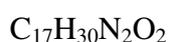
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.12 (t, ³J = 7.1 Hz, 3 H; NCH₂CH₃), 1.23 (t, ³J = 7.1 Hz, 3 H; NCH₂CH₃), 2.19 (t, ³J = 7.1 Hz, 2 H), 4.77 (dd, ³J = 9.1, ³J = 6.7 Hz, 1 H; CHNH), 6.15 (d, br, ³J = 8.8 Hz, 1 H; NH) ppm.

Alle übrigen Signale werden von den Resonanzen des Hauptisomeren überlagert.

13.3.25 *N*-(2-Acetyl-1-cyclohexenyl)-*L*-valindiethylamid^[67] (**104d**)



Gemäß AAV 7 wurden 2-Acetylcyclohexanon (**94d**) (1.20 g, 8.56 mmol), *L*-Valindiethylamid (68) (1.47 g, 8.56 mmol) und ein Tropfen konz. Salzsäure sowie 3 g Molekularsieb (4 Å) in 8 ml Toluol 18 h bei 50 °C gerührt. Nach Chromatographie an Al₂O₃ mit PE/EE (1/1) wurden 1.58 g (5.37 mmol, 63%) von **104d** als schwach gelber Feststoff erhalten.



$$M = 294.45 \text{ g mol}^{-1}$$

R_f (PE/EE 1/1; Al₂O₃) = 0.14.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.01 (d, ³J = 6.8 Hz, 3 H; CHCH₃), 1.05 (d, ³J = 6.8 Hz, 3 H; CHCH₃), 1.11 (t, ³J = 7.1 Hz, 3 H; NCH₂CH₃), 1.14 (t, ³J = 7.1 Hz, NCH₂CH₃), 1.60–1.63 (m, 4 H; 4'-H und 5'-H), 2.09 (s, 3 H; CH₃), 2.12–2.18 (m, 1 H; CHCH₃), 2.32–2.35 (m, 4 H), 3.17–3.56 (m, 4 H; NCH₂), 4.13 (dd, ³J = 8.5, ³J = 6.2 Hz, 1 H; CHNH), 11.81 (d, ³J = 8.1 Hz, 1 H; NH) ppm.

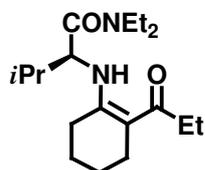
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 126 MHz): 12.84 (CH_3 ; NCH_2CH_3), 14.54 (CH_3 ; NCH_2CH_3), 17.97 (CH_3 ; CHCH_3), 20.00 (CH_3 ; CHCH_3), 21.94 (CH_2), 23.00 (CH_2), 26.18 (CH_2), 26.73 (CH_2 ; C-6'), 27.77 (CH_3), 32.02 (CH ; CHCH_3), 40.29 (CH_2 ; NCH_2), 41.53 (CH_2 ; NCH_2), 58.90 (CH ; CHNH), 101.02 (C; C-2'), 159.82 (C; C-1'), 170.29 (C; CON), 196.53 (COMe) ppm.

IR (ATR): $1/\lambda = 2965$ (s), 2932 (s), 2872 (m), 1717 (w), 1641 (s), 1600 (vs), 1563 (s), 1459 (m), 1432 (m), 1364 (m), 1351 (m), 1262 (s), 1218 (w), 1165 (w), 1129 (m), 1026 (w), 955 (w) cm^{-1} .

Elementaranalyse: ber. C: 69.35 H: 10.27 N: 9.52
($\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$) gef. C: 69.19 H: 10.42 N: 9.34

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +200$ (c = 2.9 in CDCl_3)

13.3.26 N-(2-Propionyl-1-cyclohexenyl)-L-valindiethylamid (104e)



Gemäß AAV 7 wurden 2-Propionylcyclohexanon (**94e**) (800 mg, 5.19 mmol), L-Valindiethylamid (**68**) (1.00 g, 5.80 mmol) und ein Tropfen konz. Salzsäure sowie 4 g Molekularsieb (4 Å) in 5 ml Toluol 3 d bei 23 °C gerührt. Nach Chromatographie an Al_2O_3 mit PE/EE (1/2) wurden 1.40 g (1.80 mmol, 87%) von **104e** als schwach gelber Feststoff erhalten.

$\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$ M = 308.46 g mol^{-1}

R_f (PE/EE 1/2; SiO_2) = 0.42.

^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 1.05$ (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3 H; CHCH_3), 1.10 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3 H; CHCH_3), 1.12 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 3 H; CH_3), 1.14 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H; NCH_2CH_3), 1.19 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H; NCH_2CH_3), 1.59–1.69 (m, 4 H; 4'-H und 5'-H), 2.12 (oct, $^3J = 6.8$ Hz, 1 H; CHCH_3), 2.20 [dt, $^2J = (-)17.7$, $^3J = 5.8$ Hz, 1 H], 2.35–2.39 (m, 3 H), 2.43 (q, $^3J = 7.3$ Hz, 1 H; CH_2Me), 2.44 (q, $^3J = 7.3$ Hz, 1 H; CH_2Me), 3.27 [dq, $^2J = (-)14.1$, $^3J = 7.0$ Hz, 1 H; NCH_2], 3.41 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 1 H; NCH_2), 3.41 (q, $^3J = 7.2$ Hz, 1 H; NCH_2), 3.53 [dq, $^2J =$

(-)-14.1 Hz, $^3J = 7.0$ Hz, 1 H; NCH₂], 4.14 (dd, $^3J = 8.4$, $^3J = 6.8$ Hz, 1 H; CHNH), 11.80 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 1 H; NH) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 126 MHz): δ = 8.81 (CH₃), 12.81 (CH₃; NCH₂CH₃), 14.43 (CH₃; NCH₂CH₃), 18.60 (CH₃; CHCH₃), 19.99 (CH₃; CHCH₃), 22.01 (CH₂), 23.04 (CH₂), 25.38 (CH₂), 26.84 (CH₂; C-6'), 32.06 (CH; CHCH₃), 32.07 (CH₂; CH₂Me), 40.33 (CH₂; NCH₂), 41.56 (CH₂; NCH₂), 60.01 (CH; CHNH), 100.76 (C; C-2'), 159.42 (C; C-1'), 170.48 (C; CON), 199.55 (COEt) ppm.

IR (ATR): $1/\lambda = 2967$ (m), 2931 (m), 2871 (w), 2831 (m), 1714 (w), 1628 (s), 1595 (s), 1557 (s), 1455 (s), 1425 (s), 1367 (m), 1328 (m), 1276 (m), 1215 (vs), 1160 (m), 1138 (m), 1119 (s), 1097 (m), 1064 (m), 1040 (m), 1013 (w), 960 (m), 829 (m), 813 (m), 776 (w), 718 (w), 701 (w) cm⁻¹.

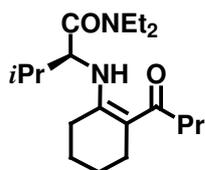
MS (70 eV, ED): m/z (%) = 308 (5) [M⁺], 208 (100) [M⁺ - CONEt₂], 190 (4), 164 (4), 152 (11) [C₉H₁₄NO⁺], 125 (11), 110 (11), 82 (27), 72 (52) [NEt₂⁺], 57 (15) [COEt⁺].

HRMS: ber. 308.2464 (für C₁₈H₃₂N₂O₂)
gef. 308.2463 (M⁺)

Schmelzpunkt: 53 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +255$ (c = 10.1 in CHCl₃)

13.3.27 N-(2-Butyryl-1-cyclohexenyl)-L-valindiethylamid (104f)



Gemäß AAV 7 wurden 2-Butyrylcyclohexanon (**94f**) (1.00 g, 6.16 mmol), L-Valindiethylamid (**68**) (1.27 g, 7.40 mmol) und ein Tropfen konz. Salzsäure in 5 ml Toluol 16 h bei 55 °C gerührt. Nach Chromatographie an Al₂O₃ mit PE/EE (1/2) wurden 1.75 g (5.43 mmol, 88%) von **104f** als gelbes Öl erhalten.

C₁₉H₃₄N₂O₂ M = 322.49 g mol⁻¹

R_f (PE/EE 1/2; SiO₂) = 0.47.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 0.94 (t, ³*J* = 7.5 Hz, 3 H; CH₃), 1.01 (d, ³*J* = 6.8 Hz, 3 H; CHCH₃), 1.06 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 3 H; CHCH₃), 1.11 (t, ³*J* = 7.0 Hz, 3 H; NCH₂CH₃), 1.16 (t, ³*J* = 7.0 Hz, 3 H; NCH₂CH₃), 1.61–1.67 (m, 6 H; 4'-H, 5'-H und CH₂Me), 2.08 (oct, ³*J* = 6.7 Hz, 1 H; CHCH₃), 2.17 [dt, ²*J* = (-)17.4, ³*J* = 6.3 Hz, 1 H], 2.32–2.38 (m, 5 H), 3.24 [dq, ²*J* = (-)13.6, ³*J* = 6.7 Hz, 1 H; NCH₂], 3.38 (q, ³*J* = 7.1 Hz, 2 H; NCH₂), 3.49 [dq, ²*J* = (-)13.9, ³*J* = 6.7 Hz, 1 H; NCH₂], 4.10 (dd, ³*J* = 7.9, ³*J* = 7.1 Hz, 1 H; CHNH), 11.84 (d, br, ³*J* = 8.0 Hz, 1 H; NH) ppm.

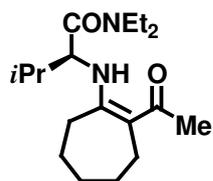
¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 126 MHz): δ = 12.74 (CH₃; NCH₂CH₃), 14.19 (CH₃), 14.35 (CH₃; NCH₂CH₃), 18.16 (CH₂; CH₂Me), 18.58 (CH₃; CHCH₃), 19.92 (CH₃; CHCH₃), 21.96 (CH₂), 23.03 (CH₂), 25.49 (CH₂), 26.79 (CH₂; C-6'), 31.97 (CH; CHCH₃), 40.28 (CH₂; NCH₂), 41.09 (CH₂; CH₂Et), 41.40 (CH₂; NCH₂), 60.18 (CH; CHNH), 100.88 (C; C-2'), 159.60 (C; CON), 170.41 (C; C-1'), 198.93 (C; COPr) ppm.

IR (ATR): $1/\lambda$ = 2970 (w), 2926 (m), 2866 (w), 2834 (w), 1714 (w), 1630 (s), 1598 (s), 1558 (vs), 1486 (s), 1367 (m), 1338 (m), 1297 (m), 1276 (s), 1237 (m), 1207 (vs), 1168 (s), 1158 (s), 1134 (s), 1107 (m), 1096 (m), 1063 (s), 973 (w), 823 (m), 779 (m), 740 (w) cm⁻¹.

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 322 (6) [M⁺], 279 (1) [M⁺ - C₃H₇], 222 (100) [M⁺ - CONEt₂], 178 (5), 152 (8), 100 (5) [CONEt₂⁺], 82 (15), 72 (14) [NEt₂⁺], 67 (7), 55 (6), 43 (8) [C₃H₇⁺].

HRMS: ber. 322.2620 (für C₁₉H₃₄N₂O₂)
gef. 322.2619 (M⁺)

$[\alpha]_D^{20}$ = +238 (c = 19.2 in CDCl₃)

13.3.28 N-(2-Acetyl-1-cycloheptenyl)-L-valindiethylamid (104g)

Synthesevorschrift siehe Kapitel 13.3.19 (*vide supra*).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 0.92 (d, 3J = 6.7 Hz, 3 H), 0.95 (d, 3J = 6.8 Hz, 3 H), 1.13 (t, 3J = 7.0 Hz, 3 H), 1.22 (t, 3J = 7.1 Hz, 3 H), 1.49–1.55 (m, 2 H), 1.60–1.75 (m, 4 H), 1.97 (q, 3J = 6.9 Hz, 1 H), 2.02 (s, 3 H), 2.09–2.14 (m, 2 H), 2.48–2.52 (m, 2 H), 3.37–3.52 (m, 2 H; NCH_2), 4.76 (dd, 3J = 9.2 Hz, 3J = 6.9 Hz, 1 H; CHNH), 12.14 (d, br., 3J = 7.7 Hz, 1 H; NH) ppm.

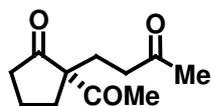
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 12.86 (CH_3 ; CH_2CH_3), 14.49 (CH_3 ; CH_2CH_3), 18.01 (CH_3 ; COCH_3), 19.79 (CH_3 ; CHCH_3), 19.80 (CH_3 ; CHCH_3), 24.35 (CH_2), 25.95 (CH_2), 27.30 (CH_2), 28.27 (CH_2), 31.17 (CH_2), 32.08 (CH ; CHCH_3), 38.48 (CH_2 ; NCH_2), 41.65 (CH_2 ; NCH_2), 59.68 (CH ; CHNH), 106.47 (C), 167.93 (C; CNH), 170.18 (C; CON), 193.86 (C; COMe) ppm.

Alle weiteren Daten siehe Kapitel 13.3.19 (*vide supra*).

13.4 Vorschriften zu Kapitel 8**13.4.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift 8 zur racemischen Synthese der Michaelprodukte**

Das jeweilige Diketon **94** (1 eq) $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ (0.05 eq.) und MVK (**2**) (2 eq) wurden in CH_2Cl_2 16 h bei 23 °C gerührt. Anschließend wurden alle flüchtigen Bestandteile im Hochvakuum entfernt und der Rückstand mit PE/EE an SiO_2 chromatographisch gereinigt.

13.4.2 (*R*)-2-Acetyl-2-(3-oxobutyl)cyclopentanon^[157] [(*R*)-**105a**]



Gemäß AAV 1 wurden $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10 mg, 0.050 mmol), Enamin **103a** (113 mg, 0.400 mmol) und MVK (**2**) (112 mg, 1.60 mmol) in 2 ml Aceton bei einer Reaktionsdauer von 20 h umgesetzt. Chromatographie an SiO_2 mit PE/EE (1/1) lieferte das Triketon (*R*)-**105a** (36 mg, 0.18 mmol, 46%) als schwach gelbes Öl.

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3$ $M = 196.24 \text{ g mol}^{-1}$

R_f (PE/EE 1/1; SiO_2) = 0.24.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 1.62\text{--}1.69$ (m, 1 H), $1.79\text{--}1.98$ (m, 4 H), 2.13 (s, 3 H; CH_3), 2.15 (s, 3 H; CH_3), $2.28\text{--}2.38$ (m, 4 H), $2.01\text{--}2.58$ (m, 1 H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz): $\delta = 19.42$ (CH_2), 26.21 (CH_3), 27.60 (CH_2), 30.03 (CH_3), 31.62 (CH_2), 38.45 (CH_2), 38.66 (CH_2), 67.46 (C), 207.24 (C), 204.74 (C), 216.13 (C) ppm.

IR (ATR): $1/\lambda = 2930$ (w), 1735 (s), 1700 (vs), 1658 (s), 1422 (w), 1379 (m), 1357 (m), 1313 (m), 1276 (m), 1243 (m), 1205 (m), 1162 (m), 1087 (w), 1010 (w), 960 (w), 931 (m) cm^{-1} .

GC/MS (CI): m/z (%) = 196 (15) [M^+], 179 (27), 154 (100) [$\text{MH}^+ - \text{COMe}$], 137 (34), 127 (64), 121 (8), 111 (12), 97 (30), 93 (10), 84 (13), 71 (11) [$\text{C}_4\text{H}_7\text{O}^+$], 55 (12).

HRMS: ber. 196.1099 (für $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3$)
 gef. 196.1095 (M^+)

GC: Lipodex E, Gradient 20 K min^{-1} von 40°C bis 100°C , dann 120 min isotherm, schließlich mit 1 K min^{-1} Gradienten bis 120°C .

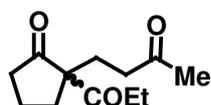
$t_R(S) = 156.22 \text{ min}$; $t_R(R) = 157.46 \text{ min}$, 87% *ee*.

13.4.3 (S)-2-Acetyl-2-(3-oxobutyl)cyclopentanon [(S)-105a]

Gemäß AAV 1 wurden $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (4.0 mg, 0.02 mmol), Enamin **104a** (56 mg, 0.20 mmol) und MVK (**2**) (47 mg, 0.67 mmol) in 0.5 ml Aceton bei einer Reaktionsdauer von 16 h umgesetzt. Hydrolyse mit halbmoлярer Salzsäure und Chromatographie an SiO_2 mit PE/EE (1/1) lieferte 2 mg (5%) des Triketons (S)-**105a** als gelbes Öl.

GC (vide supra): 61% ee.

13.4.4 rac-2-(3-Oxobutyl)-2-propionylcyclopentanon (rac-105b)



Gemäß AAV 8 wurden $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ (48 mg, 0.02 mmol), Diketon **94b** (500 mg, 3.57 mmol) und MVK (**2**) (500 mg, 7.13 mmol) in 3 ml CH_2Cl_2 umgesetzt. Chromatographie an SiO_2 (PE/EE = 2/1) lieferte 557 mg (2.65 mmol, 74%) des Triketons **105b** als farbloses Öl.

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3$ $M = 210.27 \text{ g mol}^{-1}$

R_f (PE/EE = 2/1; SiO_2) = 0.37.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 1.01$ (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3 H; CH_2CH_3), 1.68 [dt, $^2J = (-)13.1$, $^3J = 7.3$ Hz, 1 H; 4-H), 1.81–2.02 (m, 3 H), 2.12 (s, 3 H; COCH_3), 2.13–2.23 (m, 1 H), 2.28–2.40 (m, 4 H), 2.52 (q, $^3J = 7.2$ Hz, 2 H; CH_2Me), 2.51–2.60 (m, 1 H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 7.87$ (CH_3 ; CH_2CH_3), 19.44 (CH_2), 27.63 (CH_2), 29.99 (CH_3), 31.75 (CH_2), 32.08 (CH_2), 38.49 (CH_2), 38.74 (CH_2), 66.99 (C; C-2), 207.30 (C), 207.43 (C), 216.45 (C) ppm.

IR (ATR): $1/\lambda = 2970$ (m), 1732 (s), 1699 (vs), 1456 (m), 1406 (m), 1354 (m), 1317 (w), 1274 (w), 1143 (s), 1099 (m), 1073 (m), 930 (m) cm^{-1} .

MS (70 eV, ED): m/z (%) = 210 (5) [M^+], 154 (79) [$\text{M}^+ - \text{CO} - \text{C}_2\text{H}_4$], 136 (47), 121 (12), 111 (17), 97 (100), 84 (31), 67 (5), 57 (92) [COEt^+], 43 (62) [COMe^+].

Elementaranalyse: ber. C: 68.54 H: 8.63
(C₁₂H₁₈O₃) gef. C: 68.60 H: 8.71

13.4.5 (S)-2-(3-Oxobutyl)-2-propionylcyclopentanon [(S)-105b]

Gemäß AAV 1 wurden Cu(OAc)₂ · H₂O (3.4 mg, 0.02 mmol), Enamin **104b** (100 mg, 0.34 mmol) und MVK (**2**) (48 mg, 0.68 mmol) in 1 ml Aceton bei einer Reaktionsdauer von 16 h umgesetzt. Chromatographie an SiO₂ mit PE/EE (2/1) lieferte 61 mg (0.28 mmol, 85%) des Triketons (S)-**105b**.

GC: Bondex unß, 3 min isotherm bei 80 °C, dann Gradientenelution mit 2.5 K min⁻¹.
t_R(S) = 26.60 min; t_R(R) = 26.90 min, 88% ee.

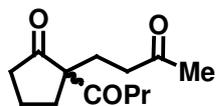
[α]_D²⁰ = +95 (c = 7.7 in CHCl₃, 88% ee).

13.4.6 (R)-2-(3-Oxobutyl)-2-propionylcyclopentanon [(R)-105b]

Gemäß AAV 1 wurden Cu(OAc)₂ · H₂O (12 mg, 0.06 mmol), Enamin **103b** (360 mg, 1.22 mmol) sowie MVK (**2**) (171 mg, 2.45 mmol) in 2 ml Aceton bei einer Reaktionsdauer von 48 h umgesetzt, woraufhin erneut MVK (**2**) (200 mg, 2.85 mmol) zugegeben und die Mischung weitere 48 h bei 23 °C gerührt wurde. Die weitere Aufarbeitung erfolgte nach AAV 1. Chromatographie an SiO₂ mit PE/EE (2/1) lieferte 78 mg (0.37 mmol, 30%) des Triketons (R)-**105b**.

GC-Analyse (*vide supra* Kapitel 13.4.5): 13% ee.

[α]_D²⁰ = -22 (c = 12.5 in CDCl₃, 13% ee)

13.4.7 rac-2-Butyryl-2-(3-oxobutyl)cyclopentanon (rac-105c)

Gemäß AAV 8 wurden $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ (44 mg, 0.16 mmol), Diketon **94c** (500 mg, 3.24 mmol) und MVK (**2**) (454 mg, 6.48 mmol) in 0.5 ml CH_2Cl_2 umgesetzt. Chromatographie mit PE/EE (3/1) an SiO_2 lieferte 668 mg (2.98 mmol, 92%) des Triketons **105c** als farbloses Öl.

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3$ $M = 224.30 \text{ g mol}^{-1}$

R_f (PE/EE = 3/1; SiO_2) = 0.24.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 0.88$ (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3 H; CH_2CH_3), 1.50 (sex, $^3J = 7.3$ Hz, 2 H; CH_2Me), 1.67 [dt, $^2J = (-)13.1$, $^3J = 7.6$ Hz, 1 H; 4-H], 1.80–2.02 (m, 3 H), 2.12 (s, 3 H; COCH_3), 2.14–2.22 (m, 1 H), 2.27–2.40 (m, 4 H), 2.43–2.49 (m, 2 H; CH_2Et), 2.50–2.59 (m, 1 H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 13.81$ (CH_3), 17.29 (CH_2), 19.68 (CH_2), 27.68 (CH_2), 30.20 (CH_3 ; COCH_3), 32.06 (CH_2), 38.70 (CH_2), 38.88 (CH_2), 40.39 (CH_2), 67.36 (C; C-2), 206.86 (C), 207.43 (C), 216.54 (C; C-1) ppm.

IR (ATR): $1/\lambda = 2965$ (s), 1735 (s), 1704 (vs), 1407 (w), 1367 (m), 1277 (w), 1146 (m), 895 (m) cm^{-1} .

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 224 (2) [M^+], 154 (100) [$\text{M}^+ - \text{CO} - \text{C}_3\text{H}_6$], 136 (45), 121 (14), 111 (18), 108 (10), 97 (100), 84 (43), 71 (90) [COPr^+], 55 (18), 43 (96) [COMe^+].

Elementaranalyse: ber. C: 69.61 H: 8.99
($\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3$) gef. C: 69.42 H: 9.12

13.4.8 (S)-2-Butyryl-2-(3-oxobutyl)cyclopentanon [(S)-105c]

Gemäß AAV 1 wurden $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (6.5 mg, 0.03 mmol) und Enamin **104c** (200 mg, 0.65 mmol) sowie MVK (**2**) (91.0 mg, 1.30 mmol) in 1 ml Aceton bei einer Reaktionsdauer von 16 h umgesetzt. Chromatographie an SiO_2 mit PE/EE (3/1) lieferte 100 mg (0.45 mmol, 69%) des Triketons (S)-**105c**.

GC: Bondex un β , 5 min isotherm bei 80 °C, dann Gradientenelution mit 1 K min^{-1} .

$t_{\text{R}}(\text{S}) = 53.15$ min; $t_{\text{R}}(\text{R}) = 53.69$ min, 82% *ee*.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +120$ ($c = 22.9$ in CDCl_3 , 82% *ee*).

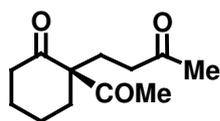
13.4.9 (R)-2-Butyryl-2-(3-oxobutyl)cyclopentanon [(R)-105c]

Gemäß AAV 1 wurden $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (12.9 mg, 0.0646 mmol) und Enamin **103c** (100 mg, 0.32 mmol) sowie MVK (**2**) (45.0 mg, 0.63 mmol) in 1 ml Aceton bei einer Reaktionsdauer von 5 d umgesetzt. Chromatographie an SiO_2 mit PE/EE (3/1) lieferte 53 mg (0.24 mmol, 73%) des Triketons (R)-**105c**.

GC (vide supra): 39% *ee*.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -64$ ($c = 7.3$ in CDCl_3 , 39% *ee*).

13.4.10 (S)-2-Acetyl-2-(3-oxobutyl)cyclohexanon^[67] [(S)-105d]



Gemäß AAV 1 wurden $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (13 mg, 0.067 mmol) und Enamin **104d** (395 mg, 1.34 mmol) sowie MVK (**2**) (212 mg, 2.68 mmol) in Aceton (5 ml) bei einer Reaktionsdauer von 16 h umgesetzt.

Chromatographie an SiO_2 mit PE/EE (1/1) lieferte 188 mg (0.894 mmol, 67%) des farblosen Öls (S)-**105d**.

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3$

$M = 210.27$ g mol^{-1}

R_f (PE/EE = 1/1; SiO₂) = 0.49.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.47–1.82 (m, 4 H), 1.87–1.98 (m, 3 H), 2.05–2.16 (m, 1 H), 2.11 (s, 3 H; CH₃), 2.13 (s, 3 H; CH₃), 2.29–2.39 (m, 3 H), 2.41–2.48 (m, 2 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 22.15 (CH₂), 26.23 (CH₃), 27.08 (CH₂), 27.25 (CH₂), 30.00 (CH₃), 34.97 (CH₂), 38.32 (CH₂), 41.33 (CH₂), 66.67 (C), 207.68 (C), 207.77 (C), 210.14 (C) ppm.

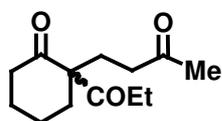
IR (ATR): $1/\lambda$ = 2940 (w), 2866 (w), 1710 (s), 1692 (vs), 1427 (m), 1357 (s), 1310 (w), 1272 (w), 1243 (w), 1208 (w), 1165 (m), 1128 (m), 1096 (w), 1080 (w), 968 (w), 942 (w), 732 (m) cm⁻¹.

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 210 (5) [M⁺], 192 (2), 168 (25) [MH⁺ – COMe], 150 (32), 140 (6), 135 (8), 125 (8), 111 (70), 98 (30), 81 (6), 67 (6), 55 (8), 43 (100) [COMe⁺].

Elementaranalyse: ber. C: 68.53 H: 8.71
(C₁₂H₁₈O₃) gef. C: 68.54 H: 8.63

ee: 96% (gaschromatographisch ermittelt nach Derivatisierung zu **107b**, vgl. Kapitel 13.4.23)

13.4.11 *rac*-2-(3-Oxobutyl)-2-propionylcyclohexanon (*rac*-**105e**)



Gemäß AAV 8 wurde Diketon **95e** (2.00 g, 13.0 mmol), FeCl₃ · 6 H₂O (129 mg, 0.65 mmol) und MVK (**2**) (1.80 g, 25.7 mmol) in 2 ml CH₂Cl₂ umgesetzt. Chromatographie mit PE/EE (2/1) an SiO₂ lieferte 2.60 g (11.6 mmol, 89%) des Triketons **105e** als farbloses Öl.

C₁₃H₂₀O₃ M = 224.30 g mol⁻¹

R_f (PE/EE = 2/1; SiO₂) = 0.33.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 1.04 (t, 3J = 7.2 Hz, 3 H; CH_3), 1.42–1.57 (m, 2 H), 1.58–1.83 (m, 3 H), 1.86–2.01 (m, 2 H), 2.11 (s, 3 H; COCH_3), 2.23–2.55 (m, 7 H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 8.22 (CH_3 ; CH_2CH_3), 22.57 (CH_2), 27.44 (CH_2), 27.94 (CH_2), 30.35 (CH_3), 31.87 (CH_2), 35.19 (CH_2), 38.72 (CH_2), 41.77 (CH_2), 66.78 (C; C-2), 208.08 (C; COMe), 210.50 (C; CO), 210.61 (C; CO) ppm.

IR (ATR): $1/\lambda$ = 2941 (s), 2870 (m), 1716 (vs), 1696 (s), 1453 (w), 1356 (w), 1169 (w), 1131 (w), 902 (w) cm^{-1} .

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 224 (5) [M^+], 206 (2), 168 (42) [$\text{M}^+ - \text{CO} - \text{C}_2\text{H}_4$], 150 (56), 135 (12), 125 (12), 121 (7), 111 (100), 98 (50), 81 (7), 67 (8), 57 (73) [COEt^+], 43 (76) [COMe^+].

HRMS: ber. 224.1412 (für $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_3$)
gef. 224.1413 (M^+)

Elementaranalyse: ber. C: 69.61 H: 8.99
($\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3$) gef. C: 69.18 H: 9.04

13.4.12 (S)-2-(3-Oxobutyl)-2-propionylcyclohexanon [(S)-105e]

Gemäß AAV 1 wurden $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3.2 mg, 0.016 mmol), Enamin **104e** (100 mg, 0.32 mmol) sowie MVK (**2**) (45 mg, 0.65 mmol) in 0.5 ml Aceton bei einer Reaktionsdauer von 16 h umgesetzt. Chromatographie an SiO_2 mit PE/EE (3/1) lieferte 55 mg (0.25 mmol, 76%) des Triketons (S)-**105e**.

GC: Bondex un β , 3 min isotherm bei 80 °C, dann Gradientenelution mit 2 K min^{-1} .

$t_{\text{R}}(\text{S})$ = 34.82 min; $t_{\text{R}}(\text{R})$ = 35.18 min, 97% ee.

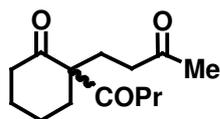
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +150 (c = 6.4 in CDCl_3 , 97% ee).

13.4.13 (R)-2-(3-Oxobutyl)-2-propionylcyclohexanon [(R)-105e]

Gemäß AAV 1 wurden $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3.2 mg, 0.016 mmol) und Enamin **103e** (100 mg, 0.32 mmol) sowie MVK (**2**) (45 mg, 0.65 mmol) in 1 ml Aceton bei einer Reaktionsdauer von 5 d umgesetzt. Chromatographie an SiO_2 mit PE/EE (3/1) lieferte 52 mg (0.23 mmol, 72%) des Triketons (R)-**105e**.

GC: (vide supra): 67% ee

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -83$ (c = 6.5 in CDCl_3 , 67% ee).

13.4.14 rac-2-Butyryl-2-(3-oxobutyl)cyclohexanon (rac-105f)

Gemäß AAV 8 wurden $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ (13.5 mg, 0.050 mmol), Diketon **94f** (168 mg, 1.00 mmol) und MVK (**2**) (120 mg, 2.00 mmol) in 0.5 ml CH_2Cl_2 umgesetzt. Chromatographie mit PE/EE (2/1) an SiO_2 lieferte 224 mg (0.94 mmol, 94%) des Triketons **105f** als farbloses Öl.

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_3$ $M = 238.32 \text{ g mol}^{-1}$

R_f (PE/EE = 2/1; SiO_2) = 0.40.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 0.90$ (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3 H; CH_3), 1.40–1.82 (m, 6 H), 1.84–1.97 (m, 2 H), 2.03–2.09 (m, 1 H), 2.11 (s, 3 H; COCH_3), 2.23–2.37 (m, 4 H), 2.38–2.54 (m, 3 H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz): $\delta = 13.55$ (CH_3), 16.86 (CH_2), 22.06 (CH_2), 26.91 (CH_2), 27.40 (CH_2), 29.81 (CH_3 ; COCH_3), 34.48 (CH_2), 38.19 (CH_2), 40.04 (CH_2), 41.37 (CH_2), 66.38 (C; C-2), 207.46 (C), 209.15 (C), 210.00 (C) ppm.

IR (ATR): $1/\lambda = 2937$ (m), 2872 (w), 1713 (s), 1692 (vs), 1452 (m), 1358 (s), 1310 (w), 1272 (w), 1237 (w), 1168 (m), 1129 (m), 1030 (w), 1011 (w), 954 (w) cm^{-1} .

MS (70 eV, ED): m/z (%) = 238 (3) [M^+], 168 (74) [$M^+ - CO - C_3H_6$], 150 (75), 135 (10), 125 (7), 121 (5), 111 (100), 98 (53), 81 (5), 71 (56) [$COPr^+$], 55 (8), 43 (38) [$COMe^+$].

Elementaranalyse: ber. C: 70.56 H: 9.30
($C_{14}H_{22}O_3$) gef. C: 70.56 H: 9.29

13.4.15 (*S*)-2-Butyryl-2-(3-oxobutyl)cyclohexanon [(*S*)-105f]

Gemäß AAV 1 wurden $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ (15 mg, 0.077 mmol), Enamin **104f** (500 mg, 1.55 mmol) und MVK (**2**) (217 mg, 3.10 mmol) in 3 ml Aceton bei einer Reaktionsdauer von 16 h umgesetzt. Chromatographie an SiO_2 mit PE/EE (2/1) lieferte 268 mg (1.12 mmol, 73%) des Triketons (*S*)-**105f**.

GC: Bondex un β , 3 min isotherm bei 80 °C, dann Gradientenelution mit 2 K min^{-1} .
 $t_R(S)$ = 38.06 min; $t_R(R)$ = 38.31 min, 98% *ee*.

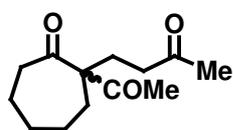
$[\alpha]_D^{20} = +141$ ($c = 16.2$ in $CDCl_3$, 98% *ee*).

13.4.16 (*R*)-2-Butyryl-2-(3-oxobutyl)cyclohexanon [(*R*)-105f]

Gemäß AAV 1 wurden $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ (0.9 mg, 0.01 mmol), Enamin **103f** (30.0 mg, 0.09 mmol) und MVK (**2**) (13.0 mg, 0.19 mmol) in 1 ml Aceton bei einer Reaktionsdauer von 5 d umgesetzt. Chromatographie an SiO_2 mit PE/EE (2/1) lieferte 5 mg (0.02 mmol, 23%) des Triketons (*R*)-**105f**.

GC: (*vide supra* Kapitel 13.4.15): 83% *ee*

13.4.17 *rac*-2-Acetyl-2-(3-oxobutyl)cycloheptanon (*rac*-105g)



Gemäß AAV 8 wurden $FeCl_3 \cdot 6 H_2O$ (90 mg, 0.33 mmol), Diketon **94g** (1.00 g, 6.48 mmol) und MVK (**2**) (1.36 g, 19.5 mmol) in 10 ml CH_2Cl_2 umgesetzt. Chromatographie mit PE/EE (1/1) an SiO_2 lieferte 783 mg (3.49 mmol, 54%) des Triketons **105g** als farbloses Öl.

$C_{13}H_{20}O_3$ $M = 224.30 \text{ g mol}^{-1}$

R_f (PE/EE = 1/1; SiO_2) = 0.43.

1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): $\delta = 1.24$ – 1.58 (m, 2 H), 1.58 – 1.80 (m, 5 H), 1.88 – 1.97 (m, 1 H), 2.04 – 2.10 (m, 1 H), 2.12 (s, 3 H; CH_3), 2.13 (s, 3 H; CH_3), 2.18 – 2.27 (m, 1 H), 2.32 – 2.38 (m, 1 H), 2.41 – 2.47 (m, 1 H), 2.48 – 2.53 (m, 2 H) ppm.

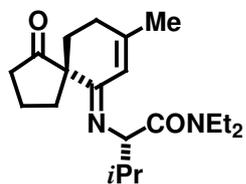
$^{13}C\{^1H\}$ -NMR ($CDCl_3$, 126 MHz): $\delta = 25.05$ (CH_2), 26.42 (CH_2), 27.33 (CH_3), 28.34 (CH_2), 30.36 (CH_3), 30.56 (CH_2), 32.61 (CH_2), 39.10 (CH_2), 42.82 (CH_2), 68.99 (C; C-2), 207.94 (C), 208.28 (C), 212.15 (C; C-1) ppm.

IR (ATR): $1/\lambda$ 3288 (w), 2932 (vs), 2861 (s), 1716 (vs), 1695 (s), 1445 (w), 1359 (m), 1161 (m), 896 (w) cm^{-1} .

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 224 (4) [M^+], 206 (11), 182 (27) [$MH^+ - COMe$], 164 (46), 149 (8), 139 (18), 125 (100) [$C_8H_{13}O^+$], 112 (18), 95 (9), 81 (8), 67 (6), 55 (10), 43 (73) [$COMe^+$].

Elementaranalyse:	ber.	C: 69.61	H: 8.99
($C_{13}H_{20}O_3$)	gef.	C: 69.44	H: 8.99

13.4.18 (*R*)-*N*-(8-Methyl-1-oxospiro[4.5]dec-7-en-6-yliden)-*L*-valindiethylamid (106a)



Eine Mischung von Enamin **103a** (200 mg, 0.71 mmol) und $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ (14 mg, 0.070 mmol) in Aceton (1 ml) wurde 1 h bei $23^\circ C$ gerührt. Nach Zugabe von MVK (**2**) (100 mg, 1.43 mmol), wurde die Reaktionsmischung weitere 16 h gerührt. Nach Entfernen aller flüchtiger Bestandteile im Hochvakuum wurde der Rückstand chromatographisch mit EE an Al_2O_3 gereinigt. Es wurden 91 mg (0.27 mmol, 37%) eines schwach gelben Öls mit einem Diastereomerenüberschuss von $de = 56\%$ (berechnet aus den Integralen der Olefinprotonen 7-H im 1H NMR-Spektrum) erhalten.

$C_{20}H_{32}N_2O_2$ $M = 332.48 \text{ g mol}^{-1}$

R_f (EE; Al_2O_3) = 0.50.

de: 56% (berechnet aus den Integralen der Olefinprotonen 7-H im ^1H NMR-Spektrum).

Hauptdiastereomer:

^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 0.84 (d, 3J = 6.5 Hz, 3 H; CHCH_3), 0.96 (d, 3J = 6.8 Hz, 3 H; CHCH_3), 1.03 (t, 3J = 7.1 Hz, 3 H; CH_2CH_3), 1.05 (t, 3J = 7.1 Hz, 3 H; CH_2CH_3), 1.13 (t, 3J = 7.2 Hz, 2 H; 6-H), 1.21 (t, 3J = 7.2 Hz, 2 H; 4-H), 1.48–1.61 (m, 2 H), 1.67–1.81 (m, 1 H), 1.87 (s, 3 H), 2.10–2.23 (m, 4 H), 3.27 (q, 3J = 7.0 Hz, 2 H; NCH_2), 2.72 (q, 3J = 6.8 Hz, 2 H; NCH_2), 3.88 (d, 3J = 9.9 Hz, 1 H; CHN), 6.21 (sex, 4J = 1.6 Hz, 1 H; 7-H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 12.50 (CH_3 ; CH_2CH_3), 14.10 (CH_3 ; CH_2CH_3), 18.62 (CH_2 ; C-3), 19.53 (CH_3 ; CHCH_3), 20.57 (CH_3 ; CHCH_3), 24.24 (CH_3), 28.26 (CH_2 ; C-4), 29.93 (CH_2 ; C-9), 31.83 (CH ; CHCH_3), 34.88 (CH_2 ; C-10), 38.79 (CH_2 ; C-2), 39.55 (CH_2 ; NCH_2), 40.61 (CH_2 ; NCH_2), 55.71 (C; C-5), 73.37 (CH ; CHN), 115.32 (CH ; C-7), 151.66 (C; C-8), 168.84 (C; C-6), 171.43 (C; CON), 220.59 (C; C-1) ppm.

Nebendiastereomer:

^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 0.78 (d, 3J = 6.3 Hz, 3 H; CHCH_3), 4.04 (d, 3J = 8.9 Hz, 1 H; CHN), 6.15 (sex, J = 1.3 Hz, 1 H; 7-H) ppm.

Die übrigen Signale überlappen mit den Signalen des Hauptdiastereomeren.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 12.66 (CH_3 ; CH_2CH_3), 14.32 (CH_3 ; CH_2CH_3), 18.68 (CH_2 ; C-3), 19.37 (CH_3 ; CHCH_3), 20.63 (CH_3 ; CHCH_3), 24.35 (CH_3), 28.21 (CH_2 ; C-4), 29.82 (CH_2 ; C-9), 31.89 (CH ; CHCH_3), 34.76 (CH_2 ; C-10), 38.93 (CH_2 ; C-2), 39.72 (CH_2 ; NCH_2), 40.22 (CH_2 ; NCH_2), 55.69 (C; C-5), 70.83 (CH ; CHN), 115.03 (CH ; C-7), 151.48 (C; C-8), 168.44 (C; C-6), 171.15 (C; CON), 221.03 (C; C-1) ppm.

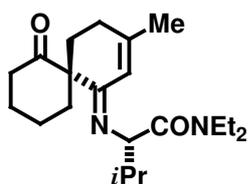
Diastereomeregemisch:

IR (ATR): $1/\lambda$ = 2962 (s), 2933 (s), 2870 (m), 1702 (m), 1626 (vs), 1455 (s), 1379 (s), 1362 (m), 1255 (m), 1215 (s), 1097 (w), 1024 (w) cm^{-1} .

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 332 (3) [M^+], 289 (2) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 232 (39) [$\text{M}^+ - \text{CONEt}_2$], 212 (5), 178 (7), 142 (12), 123 (16), 100 (8) [CONEt_2^+], 72 (100) [NEt_2^+], 55 (17).

HRMS: ber. 332.2464 (für C₂₀H₃₂N₂O₂)
 gef. 332.2454 (M⁺)

13.4.19 (*R*)-*N*-(3-Methyl-7-oxospiro[5.5]undec-2-en-1-yliden)-*L*-valindiethylamid (106b)



Eine Mischung von Enamin **103d** (711 mg, 2.41 mmol) und Cu(OAc)₂ · H₂O (24 mg, 0.12 mmol) in Aceton (10 ml) wurde 1 h bei 23°C gerührt. Nach Zugabe von MVK (**2**) (508 mg, 7.24 mmol) wurde die Reaktionsmischung weitere 16 h gerührt. Nach Entfernen aller flüchtiger Bestandteile im Hochvakuum wurde der Rückstand chromatographisch mit EE an Al₂O₃ gereinigt. Es wurden 380 mg (1.09 mmol, 46%) eines gelben Öls erhalten.

C₂₁H₃₄N₂O₂ M = 346.51 g mol⁻¹

R_f (EE; Al₂O₃) = 0.78.

de: 86% (berechnet aus den Integralen der Olefinprotonen 2-H im ¹H NMR-Spektrum; dasselbe Resultat liefert eine GC/MS-Analyse).

Hauptdiastereomer:

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.94 (d, ³J = 6.5 Hz, 3 H; CHCH₃), 0.98 (d, ³J = 6.7 Hz, 3 H; CHCH₃), 1.00 (t, ³J = 7.1 Hz, 6 H; CH₂CH₃), 1.58–1.72 (m, 4 H), 1.83 (s, 3 H; CH₃), 1.93–2.04 (m, 1 H; CHCH₃), 2.11–2.23 (m, 4 H), 2.30–2.49 (m, 4 H), 3.16–3.46 (m, 4 H; NCH₂), 3.96 (d, ³J = 9.6 Hz, 1 H; CHN), 6.15 (sex, ⁴J = 1.5 Hz, 1 H; 2'-H) ppm;

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 12.47 (CH₃; CH₂CH₃), 14.12 (CH₃; CH₂CH₃), 19.58 (CH₃; CHCH₃), 20.80 (CH₃; CHCH₃), 21.02 (CH₂; C-10'), 23.85 (CH₃), 26.64 (CH₂), 27.71 (CH₂), 31.09 (CH₂; C-11'), 31.86 (CH; CHCH₃), 34.86 (CH₂; C-5'), 39.53 (CH₂; C-8'), 40.56 (CH₂; NCH₂), 42.11 (CH₂; NCH₂), 54.92 (C; C-6'), 72.92 (CH; CHN), 115.34 (CH; C-2'), 150.06 (C; C-3'), 168.46 (C; C-1'), 171.28 (C; CON), 213.01 (C; C-7') ppm.

Nebendiastereomer:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 0.81$ (d, $^3J = 6.4$ Hz, 3 H; CHCH_3), 0.95 (t, $^3J = 6.6$ Hz, 6 H; CH_2CH_3), 2.17 (s, 3 H; CH_3), 4.07 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 1 H; CHN), 6.08 (sex, $^4J = 1.4$ Hz, 1 H; 7-H) ppm.

Die übrigen Signale überlappen mit den Resonanzen des Hauptdiastereomeren.

Diastereomeregemisch:

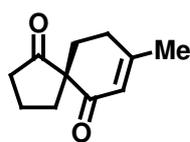
IR (ATR): $1/\lambda = 2966$ (m), 2934 (s), 2869 (m), 1704 (m), 1657 (s), 1637 (vs), 1463 (m), 1381 (w), 1215 (w) cm^{-1} .

GC-MS-Analyse: Isotherm bei 45 °C für 1 min, dann mit Gradient 10 K min^{-1} bis 300 °C.

$t_{\text{R}}(\text{RS}) = 24.93$ min; $t_{\text{R}}(\text{SS}) = 25.17$ min.

GC-MS (70 eV, EI): m/z (%) = 346 (14) [M^+], 303 (2) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 246 (39) [$\text{M}^+ - \text{CONEt}_2$], 162 (5), 100 (3) [CONEt_2^+], 72 (4) [NEt_2^+].

HRMS: ber. 346.2620 (für $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$)
gef. 346.2620 (M^+)

13.4.20 (S)-8-Methylspiro[4.5]dec-7-en-1,6-dion (107a)

$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (4.0 mg, 0.020 mmol) und Enamin **103a** (56 mg, 0.20 mmol) wurden in 0.5 ml Aceton bei 23 °C für 1 h gerührt. Anschließend wurde MVK (**2**) (47 mg, 0.67 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung bei 23 °C für 14 h gerührt. Daraufhin wurden alle flüchtigen Bestandteile im Hochvakuum abdestilliert und 5 ml Salzsäure (0.05 mol dm^{-3}) zugegeben. Die Mischung wurde bei 23 °C für 1 h gerührt. Nach dreimaliger Extraktion mit je 10 ml CH_2Cl_2 , wurden die vereinigten organischen Phasen mit 5 ml H_2O gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Trockenmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde an SiO_2 mit PE/EE (1/1) chromatographisch gereinigt. Es wurden 2 mg (0.01 mmol, 6%) des Spirocyclus **107a** erhalten.

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$ M = 178.23 g mol^{-1}

R_f (PE/EE 1/1, SiO₂) = 0.40.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.78–1.84 (m, 2 H), 1.89–1.97 (m, 1 H), 1.99 (d, ⁴J = 1.3 Hz, 3 H; CH₃), 2.03–2.12 (m, 1 H), 2.24–2.33 (m, 3 H), 2.38–2.44 (m, 1 H), 2.47–2.53 (m, 2 H), 5.84 (sex, ⁴J = 1.4 Hz, 1 H; 3-H) ppm.

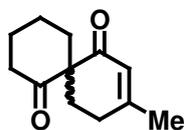
¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 18.99 (CH₂), 24.11 (CH₃), 27.91 (CH₂), 29.95 (CH₂), 33.36 (CH₂), 38.57 (CH₂), 58.77 (C; C-1), 125.06 (CH; C-3), 162.64 (C; C-4), 197.67 (C; C-2), 216.96 (C; C-7) ppm.

IR (ATR): $1/\lambda$ = 2973 (w), 2927 (w), 2863 (w), 1742 (s), 1652 (vs), 1452 (w), 1436 (w), 1381 (w), 1343 (m), 1322 (w), 1278 (m), 1217 (m), 1206 (m), 1161 (m), 1132 (w), 1009 (m), 632 (s), 530 (s) cm⁻¹.

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 178 (44) [M⁺], 160 (20), 150 (5) [M⁺ – CO], 134 (8), 123 (100), 107 (5), 95 (14), 82 (70), 67 (7), 54 (13).

HRMS: ber. 178.0994 (für C₁₁H₁₄O₂)
gef. 178.0995 (M⁺)

13.4.21 *rac*-3-Methylspiro[5.5]undec-2-en-1,7-dion^[64a] (*rac*-**107b**)



Zu racemischem Triketon **105d** (997 mg, 4.74 mmol) wurden bei 0 °C langsam 2 ml konz. H₂SO₄ getropft und die Mischung 4 h bei dieser Temperatur weitergerührt. Anschließend wurde das Gemisch auf 10 g Eis gegeben und dreimal mit je 5 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 5 ml H₂O gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Anschließend wurde vom Trockenmittel abfiltriert, alle flüchtigen Bestandteile im Hochvakuum entfernt und der Rückstand an SiO₂ mit PE/EE (5/1) chromatographisch gereinigt. Es wurden 420 mg (2.18 mmol, 46%) des Spirocyclus **107b** als farblose Kristalle erhalten.

C₁₂H₁₆O₂ M = 192.25 g mol⁻¹

R_f (PE/EE 5/1, SiO₂) = 0.24.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.53 (ddd, ³*J* = 13.6, ³*J* = 9.5, ³*J* = 5.0 Hz, 1 H), 1.68–1.83 (m, 3 H), 1.83–1.90 (m, 1 H), 1.93 (s, 3 H; CH₃), 1.95–2.03 (m, 1 H), 2.27–2.43 (m, 3 H), 2.51 (tt, ³*J* = 13.7, ³*J* = 5.4 Hz, 1 H), 2.48–2.60 (m, 1 H), 2.76 (ddd, ³*J* = 15.9, ³*J* = 10.2, ³*J* = 5.7 Hz, 1 H), 5.80 (q, ⁴*J* = 1.4 Hz, 1 H; 3-H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 21.34 (CH₂), 24.31 (CH₃), 27.36 (CH₂), 28.41 (CH₂), 31.22 (CH₂), 35.47 (CH₂), 41.44 (CH₂; C-8), 58.98 (C; C-1), 125.72 (CH; C-3), 161.40 (C; C-4), 198.72 (C; C-2), 211.34 (C; C-7) ppm.

IR (ATR): $1/\lambda$ = 2976 (w), 2939 (s), 2863 (w), 1698 (s), 1635 (vs), 1433 (s), 1419 (s), 1378 (m), 1355 (w), 1341 (m), 1321 (w), 1293 (m), 1268 (m), 1252 (w), 1208 (s), 1165 (m), 1140 (s), 1097 (w), 1067 (m), 1028 (m), 1005 (m), 986 (m), 923 (m), 913 (m), 864 (w), 846 (m), 804 (w), 765 (m) cm⁻¹.

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 192 (10) [M⁺], 177 (3) [M⁺ - CH₃⁺], 174 (50), 164 (10), 159 (10), 136 (13), 121 (21), 82 (100).

Elementaranalyse: ber. C: 74.97 H: 8.39
(C₁₂H₁₆O₂) gef. C: 75.02 H: 8.36

GC: Bondex un α / β , isotherm bei 100 °C für 3 min, dann mit Gradient 1 K min⁻¹ bis 130°C, $t_R(S)$ = 28.36 min; $t_R(R)$ = 29.11 min.

13.4.22 (S)-3-Methylspiro[5.5]undec-2-en-1,7-dion [(S)-107b]

Cu(OAc)₂ · H₂O (68 mg, 0.34 mmol) und Enamin **103d** (1.00 g, 3.40 mmol) wurden in 10 ml Aceton bei 23 °C für 1 h gerührt. Anschließend wurde MVK (**2**) (1.00 g, 3.40 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung bei 23 °C für 16 h gerührt. Daraufhin wurden alle flüchtigen Bestandteile im Hochvakuum abdestilliert und 5 ml Salzsäure (2 mol dm⁻³) zugegeben. Die Mischung wurde bei 23°C für 3 h gerührt. Nach dreimaliger Extraktion mit je 5 ml CH₂Cl₂ wurden die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, vom Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde an SiO₂ mit

PE/EE (5/1) chromatographisch gereinigt. Der Spirocyclus (*S*)-**107b** wurde in analytischen Mengen erhalten.

GC: Bondex un α / β (*vide supra*, Kapitel 13.4.21), $t_R(S)$ = 28.24 min, 87% *ee*.

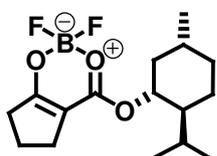
13.4.23 (*R*)-3-Methylspiro[5.5]undec-2-en-1,7-dion [(*R*)-**107b**]

Spirocyclus (*R*)-**107b** wurde analog der Vorschrift für racemisches **107b** dargestellt (*vide supra*, Kapitel 13.4.21).

GC: Bondex un α / β (*vide supra*, Kapitel 13.4.21), $t_R(R)$ = 28.90 min, 96% *ee*.

13.5 Vorschriften zu Kapitel 9

13.5.1 (1*R*,2*S*,5*R*)-3,3-Difluor-5-menthyloxy-2-oxa-4-oxonia-3-boranuidabicyclo[4.3.0]-nona-1(6),4-dien (**87h**)



Gemäß AAV 5 wurden der Menthyylester^[121] (500 mg, 1.88 mmol) und $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (266 mg, 1.88 mmol) in 0.5 ml CH_2Cl_2 (0.5 ml) umgesetzt. Es wurden 575 mg (1.83 mmol, 97%) eines braunen Öls **87k** erhalten, welches laut NMR-spektroskopischen Messungen keine Verunreinigungen aufwies. Weitere Reinigungsversuche führten zur Zersetzung der Substanz.

$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{BF}_2\text{O}_3$ $M = 314.18 \text{ g mol}^{-1}$

¹H-NMR (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 0.80$ (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3 H; 5'- CH_3), 0.91 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 3 H), 0.94 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3 H), 1.34 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 1 H), 1.54 (tt, $^3J = 11.2$, $^3J = 2.3$ Hz, 2 H; 8-H), 1.70–1.84 (m, 4 H), 1.97–2.13 (m, 4 H), 2.55 (t, $^3J = 7.7$ Hz, 2 H), 2.66 (t, $^3J = 8.0$ Hz, 2 H), 5.04 (td, $^3J = 10.8$, $^3J = 4.5$ Hz, 1 H; 1'-H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 16.45$ (CH_3 ; $\text{C}5'$ - CH_3), 19.76 (CH_2 ; C-8), 20.54 (CH_3), 21.83 (CH_3), 23.51 (CH_2), 24.13 (CH_2), 26.59 (CH), 31.39 (CH ; C-5'), 33.82 (CH_2), 33.86 (CH_2), 40.59 (CH_2 ; C-6'), 46.98 (CH ; C-2'), 81.37 (CH ; C-1'), 97.48 (C-6), 171.25 (C-5), 191.87 (C-1) ppm.

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 282 MHz): $\delta = -141.97$ (s), -142.03 (s) ppm.

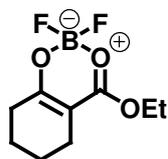
IR (ATR): $1/\lambda = 2955$ (m), 2928 (m), 2871 (w), 1719 (w), 1613 (s), 1529 (vs), 1478 (s), 1374 (m), 1216 (m), 1118 (s), 1043 (vs) cm^{-1} .

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 314 (1) [M^+], 276 (1), 138 (27) [Menthen $^+$], 95 (16), 83 (24), 74 (36), 59 (53), 31 (100).

HRMS: ber. 314.1865 (für $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{BF}_2\text{O}_3$)
gef. 314.1862 (M^+)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +33.0$ ($c = 10.0$ in CHCl_3).

13.5.2 3,3-Difluor-5-ethoxy-2-oxa-4-oxonia-3-boranidabicyclo[4.4.0]deca-1(6),4-dien (87j)



Gemäß AAV 5 wurden Cyclohexanon-2-carbonsäureethylester (**1e**) (3.00 g, 17.6 mmol) und $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2.50 g, 17.6 mmol) in 3 ml CH_2Cl_2 umgesetzt. Die Titelsubstanz **87j** (2.43 g, 11.1 mmol, 63%) wurde als schwach gelbe Kristalle erhalten.

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{BF}_2\text{O}_3$ $M = 218.01 \text{ g mol}^{-1}$

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 1.44$ (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3 H; CH_3), 1.66–1.80 (m, 4 H; 8-H und 9-H), 2.26 (t, $^3J = 6.2$ Hz, 2 H), 2.44 (t, $^3J = 6.0$ Hz, 2 H), 4.53 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 2 H; OCH_2) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 126 MHz): $\delta = 14.08$ (CH_3), 20.40 (CH_2), 21.34 (CH_2), 21.57 (CH_2), 31.16 (CH_2 ; C-10), 66.17 (CH_2 ; OCH_2), 95.49 (C; C-6), 173.76 (C; C-5), 183.35 (C; C-1) ppm.

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 282 MHz): $\delta = -142.76$ (s) ppm.

IR (ATR): $1/\lambda = 2939$ (m), 2865 (w), 1713 (w), 1604 (s), 1520 (vs), 1492 (vs), 1449 (s), 1374 (s), 1339 (vs), 1292 (s), 1258 (m), 1212 (s), 1170 (s), 1099 (s), 1073 (s), 1041 (vs), 1004 (m) cm^{-1} .

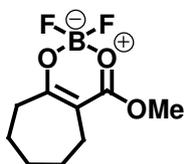
MS (70 eV, EI): m/z (%) = 218 (8) [M^+], 190 (5) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4$], 170 (32), 124 (100) [$\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_2^+$], 96 (20) [$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}^+$], 68 (33), 55 (28), 41 (19), 27 (20).

HRMS: ber. 218.0926 (für $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{BF}_2\text{O}_3$)
gef. 218.0927 (M^+)

Elementaranalyse: ber. C: 49.58 H: 6.01
($\text{C}_9\text{H}_{13}\text{BF}_2\text{O}_2$) gef. C: 49.17 H: 5.96

Schmelzpunkt: 64 °C.

13.5.3 9,9-Difluor-11-methoxy-10-oxa-8-oxonia-9-boranuidabicyclo[5.4.0]undeca-1(7),10-dien (**87m**)



Gemäß AAV 5 wurden Cycloheptanon-2-carbonsäuremethylester (10.0 g, 58.4 mmol) und $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (12.4 g, 87.6 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) umgesetzt. Nach Umkristallisation aus Ethylacetat wurden 8.86 g (40.6 mmol, 70%) von **87m** als farblose Kristalle erhalten.

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{BF}_2\text{O}_3$ M = 218.01 g mol^{-1}

^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 1.53$ (quint, $^3J = 5.6$ Hz, 2 H; 4-H), 1.67–1.72 (m, 2 H), 1.75–1.79 (m, 2 H), 2.39–2.43 (m, 2 H), 2.61–2.65 (m, 2 H), 4.07 (s, 3 H; CH_3) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 22.69$ (CH_2 ; C-5), 24.20 (CH_2 ; C-2), 27.15 (CH_2 ; C-3), 31.53 (CH_2 ; C-4), 37.80 (CH_2 ; C-6), 55.96 (CH_3), 99.15 (C; C-1), 173.75 (C; C-11), 190.60 (C; C-7) ppm.

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 282 MHz): $\delta = -142.98$ (s) ppm.

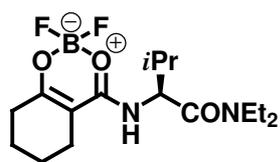
IR (ATR): $1/\lambda = 2929$ (m), 2859 (m), 1597 (s), 1498 (vs), 1388 (m), 1368 (s), 1303 (m), 1257 (m), 1229 (s), 1165 (s), 1080 (s), 1042 (vs), 956 (s), 823 (m), 781 (s) cm^{-1} .

MS (70eV, EI): m/z (%) = 218 (62) [M^+], 199 (20) [$\text{M}^+ - \text{F}$], 176 (10) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_6$], 159 (6), [$\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{CH}_3$], 138 (100) [$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2^+$], 110 (75) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_3\text{BF}_2\text{O}_2$], 82 (36), 67 (21), 55 (48), 41 (19) [C_3H_5^+].

Elementaranalyse:	ber.	C: 49.58	H: 6.01
($\text{C}_9\text{H}_{13}\text{BF}_2\text{O}_2$)	gef.	C: 49.39	H: 6.01

Schmelzpunkt: 79 °C.

13.5.4 (S)-3,3-Difluor-5-(1-diethylaminocarbonyl-2-methylpropylamino)-2-oxa-4-oxonia-3-boranuidabicyclo[4.4.0]deca-1(6),4-dien (111a)



Es wurden 100 mg (0.46 mmol) des Oxonia-boranuida-Komplexes **87j** in 2 ml Acetonitril gelöst. Anschließend wurde unter Rühren 1.00 g (5.82 mmol) L-Valindiethylamid (**68**) bei 23 °C zugetropft und die Mischung 16 h weitergerührt. Das Lösungsmittel wurde im

Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand an SiO_2 mit PE/EE (2/1) chromatographisch gereinigt. Es wurden 147 mg (0.430 mmol, 93%) des farblosen Feststoffes **111a** erhalten.

$\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{BF}_2\text{N}_2\text{O}_3$ $M = 344.21 \text{ g mol}^{-1}$

R_f (PE/EE 2/1; SiO_2) = 0.19.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 0.92$ (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3 H; CH_3), 1.04 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3 H; CH_3), 1.15 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H; CH_2CH_3), 1.26 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H; CH_2CH_3), 1.73–1.76 (m, 4 H), 2.07 (oct, $^3J = 6.3$ Hz, 1 H; $\text{CH}_3\text{-CH}$), 2.16–2.27 (m, 2 H), 2.31–2.45 (m, 2 H), 3.14–3.24 (m, 1 H; NCH_2), 2.35–3.37 (m, 1 H; NCH_2), 3.42–3.52 (m, 1 H; NCH_2), 3.56–3.67 (m, 1 H; NCH_2), 4.87 (dd, $^3J = 8.6$, $^3J = 5.4$ Hz, 1 H; CHNH), 6.83 (d, br., $^3J = 8.0$ Hz, 1 H; NH) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 12.78$ (CH_3 ; CH_2CH_3), 14.35 (CH_3 ; CH_2CH_3), 17.23 (CH_3), 19.58 (CH_3), 20.95 (CH_2), 21.40 (CH_2), 21.69 (CH_2), 30.69 (CH_2 ; COCH_2), 32.15 (CH ; $\text{CH}_3\text{-CH}$), 40.55 (CH_2 ; NCH_2), 42.11 (CH_2 ; NCH_2), 55.01 (CH ; NHCH), 94.07 (C; C-6), 167.33 (C), 168.88 (C), 176.22 (C; CO) ppm.

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 235 MHz): $\delta = -144.73$ (s) ppm.

IR (ATR): $1/\lambda = 3096$ (vw), 2964 (w), 2936 (w), 2877 (vw), 1624 (s), 1606 (s), 1582 (vs), 1515 (m), 1352 (m), 1275 (m), 1196 (s), 1149 (m), 1072 (m), 1036 (vs), 873 (m), 826 (m) cm^{-1} .

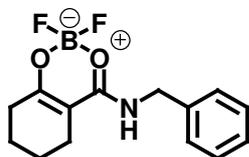
MS (EI, 70 eV), m/z (%) = 344 (24) [M^+], 324 (14) [$\text{M}^+ - \text{HF}$], 281 (3), 251 (2), 244 (71) [$\text{M}^+ - \text{CONEt}_2$], 225 (100), 210 (16), 178 (30), 173 (73) [$\text{C}_7\text{H}_8\text{BF}_2\text{O}_2^+$], 125 (47), 120 (26), 100 (55), 79 (9), 72 (28) [NEt_2^+], 58 (15).

Elementaranalyse:	ber.	C: 55.83	H: 7.91	N: 8.14
($\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{BF}_2\text{N}_2\text{O}_3$)	gef.	C: 55.99	H: 7.99	N: 7.93

Schmelzpunkt: 142 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -12.0 (c = 10.5 in CDCl_3).

13.5.5 5-(Benzylamino)-3,3-difluor-2-oxa-4-oxonia-3-boranuidabicyclo[4.4.0]deca-1(6),4-dien (**111b**)



Benzylamin (295 mg, 2.75 mmol) wurde langsam zu einer Lösung von Betain **87j** (500 mg, 2.29 mmol) in CH₂Cl₂ (1 ml) getropft und die Reaktionsmischung wurde bei 23 °C für 24 h gerührt. Nach Entfernen aller flüchtigen Bestandteile im Hochvakuum und anschließender Chromatographie an SiO₂ mit PE/EE (3/1) wurden 481 mg (1.72 mmol, 75%) von **111b** als farbloser Feststoff erhalten.



R_f (PE/EE 3/1; SiO₂) = 0.54.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.71–1.76 (m, 4 H; 8-H und 9-H), 2.08–2.12 (m, 2 H; 10-H), 2.37–2.41 (m, 2 H; 7-H), 4.65 (d, *J* = 5.7 Hz, 2 H; Ph-CH₂), 5.87 (s, br., 1 H; NH), 7.30–7.43 (m, 5 H; Ph-H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 21.00 (CH₂), 21.76 (CH₂), 22.08 (CH₂), 30.94 (CH₂; C-10), 45.05 (CH₂; N-CH₂), 95.03 (C; C-6), 126.28 (CH; p-CH), 128.57 (CH; o-CH), 129.25 (CH; m-CH), 136.25 (C; i-C), 168.16 (C; C-5), 175.35 (C; C-1) ppm.

¹⁹F{¹H}-NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -145.44 (s) ppm.

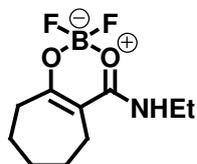
IR (ATR): 1/λ = 3395 (s), 1600 (vs), 1525 (vs), 1336 (m), 1195 (m), 1114 (s), 1027 (s) cm⁻¹.

MS (70 eV, EI): *m/z* (%) = 279 (25) [M⁺], 259 (70) [M⁺ - HF], 168 (77), 123 (6), 91 (100) [C₇H₇⁺], 79 (13), 65 (11) [BF₂O⁺].

Elementaranalyse:	ber.	C: 60.25	H: 5.78	N: 5.02
(C ₁₄ H ₁₆ BF ₂ NO ₂)	gef.	C: 60.27	H: 5.81	N: 4.93

Schmelzpunkt: 141 °C

**13.5.6 11-(1-Ethylamino)-9,9-difluor-8-oxa-10-oxonia-9-boranuidabicyclo-
[5.4.0]undeca-1(7),10-dien (111c)**



Eine Mischung von Betain **87m** (100 mg, 0.46 mmol) und Diethylamin (3.35 g, 45.9 mmol) wurde 24 h bei 23 °C gerührt. Anschließend wurde das überschüssige Diethylamin bei Normaldruck abdestilliert und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Das verbleibende gelbe Öl wurde an SiO₂ mit PE/EE (1/1) chromatographisch gereinigt. Es wurde **111c** als farbloser Feststoff (24 mg, 0.10 mmol, 23 %) erhalten.



$$M = 231.05 \text{ g mol}^{-1}$$

R_f (PE/EE = 1/1; SiO₂) = 0.15.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.27 (t, ³J = 7.3 Hz, 3 H; CH₃), 1.56–1.60 (m, 2 H), 1.67 (quint, ³J = 5.2 Hz, 1 H), 1.71–1.80 (m, 2 H), 2.22–2.25 (m, 2 H), 2.53–2.55 (m, 2 H), 3.50 (q, ³J = 7.3 Hz, 1 H; NCH₂), 3.52 (q, ³J = 7.3 Hz, 1 H; NCH₂), 6.21 (s, br, 1 H; NH) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 126 MHz): δ = 14.34 (CH₃), 23.96 (CH₂), 24.08 (CH₂), 29.70 (CH₂), 31.08 (CH₂), 36.43 (CH₂), 36.73 (CH₂), 98.27 (C; C-1), 167.63 (C; C-10), 181.46 (C; C-7) ppm.

¹⁹F{¹H}-NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -145.51 (s) ppm.

IR (ATR): $1/\lambda$ = 3401 (m), 2926 (w), 2859 (w), 1599 (vs), 1520 (s), 1470 (m), 1406 (m), 1337 (m), 1295 (m), 1225 (m), 1186 (s), 1150 (m), 1123 (m), 1004 (s), 971 (m), 899 (w), 842 (w), 794 (w), 763 (w) cm⁻¹

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 231 (100) [M⁺], 212 (31) [M⁺ - F], 203 (43) [M⁺ - C₂H₄], 187 (15) [M⁺ - NHEt], 184 (15), 177 (25), 160 (21), 148 (17), 132 (11), 110 (24), 72 (26) [CONHEt⁺].

13.5.7 11-(1-Pyrrolidinyl)-9,9-difluor-8-oxa-10-oxonia-9-boranuidabicyclo[5.4.0]undeca-1(7),10-dien (111d)



Zu einer Lösung des Betains **87m** (500 mg, 2.29 mmol) in CH_2Cl_2 (2 ml) wurde Pyrrolidin (200 mg, 2.75 mmol) langsam getropft, wobei sich die Lösung erwärmte. Anschließend wurde die Reaktionsmischung für 24 h bei 23 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde daraufhin im Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand an SiO_2 chromatographisch mit PE/EE (1/1) gereinigt. Die Titelsubstanz (460 mg, 1.79 mmol, 78%) **111d** wurde als farbloser Feststoff erhalten.



$$M = 257.08 \text{ g mol}^{-1}$$

R_f (PE/EE = 1/1; SiO_2) = 0.39.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 1.61 (quint, $^3J = 5.6$ Hz, 2 H), 1.68 (quint, $^3J = 5.6$ Hz, 2 H), 1.78 (quint, $^3J = 5.8$ Hz, 2 H), 1.93 (quint, $^3J = 6.6$ Hz, 2 H), 2.01 (quint, $^3J = 6.5$ Hz, 2 H), 2.46–2.48 (m, 2 H), 2.57–2.59 (m, 2 H), 3.68 (t, $^3J = 6.8$ Hz, 2 H; NCH_2), 3.69 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 2 H; NCH_2) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz): δ = 23.40 (CH_2 ; C-3'), 24.23 (CH_2), 25.40 (CH_2), 26.94 (CH_2 ; C-3'), 27.95 (CH_2), 31.16 (CH_2 ; C-2), 37.19 (CH_2 ; C-6), 49.65 (CH_2 ; C-2'), 50.16 (CH_2 ; C-2'), 99.87 (C; C-1), 167.02 (C; C-11), 183.54 (C-7) ppm.

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -145.51 (s) ppm.

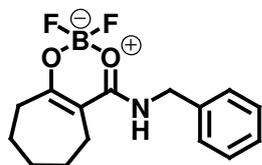
IR (ATR): $1/\lambda$ = 2993 (w), 2931 (w), 2913 (w), 2848 (w), 1575 (s), 1556 (vs), 1465 (s), 1456 (s), 1434 (m), 1363 (m), 1344 (m), 1297 (m), 1268 (w), 1230 (m), 1204 (m), 1175 (s), 1148 (s), 1139 (s), 1069 (s), 1042 (s), 1027 (vs), 964 (s), 913 (s), 891 (m), 860 (s), 829 (m), 761 (m) cm^{-1} .

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 257 (100) [M^+], 240 (23), 229 (44) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4$], 214 (14), 203 (40) [$\text{M}^+ - 1,3\text{-Butadien}$], 187 (58) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8\text{N}$], 174 (23), 159 (12) [$\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_8\text{NO}$], 139 (23), 118 (35), 98 (65) [$\text{C}_5\text{H}_8\text{NO}^+$], 81 (10), 77 (10), 70 (24) [$\text{C}_4\text{H}_8\text{N}^+$], 55 (37).

Elementaranalyse:	ber.	C: 56.06	H: 7.06	N: 5.45
(C ₁₂ H ₁₈ BF ₂ NO ₂)	gef.	C: 55.83	H: 7.06	N: 5.39

Schmelzpunkt: 102 °C.

13.5.8 11-(Benzylamino)-9,9-difluor-8-oxa-10-oxonia-9-boranuidabicyclo[5.4.0]undeca-1(7),10-dien (**111e**)



Benzylamin (4.9 g, 46 mmol) wurde langsam zu Betain **87m** (0.50 g, 2.3 mmol) unter Rühren getropft, und die Reaktionsmischung wurde anschließend für 24 h bei 23 °C gerührt. Daraufhin wurden alle flüchtigen Bestandteile im Hochvakuum entfernt und der verbleibende Rückstand an SiO₂ chromatographisch (CH₂Cl₂) gereinigt. Es wurden 506 mg (1.73 mmol, 75%) des farblosen Feststoffs **111e** erhalten.

C₁₅H₁₈BF₂NO₂ M = 293.12 g mol⁻¹

R_f (CH₂Cl₂; SiO₂) = 0.27.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.53–1.59 (m, 2 H), 1.64–1.69 (m, 2 H), 1.73–1.78 (m, 2 H), 2.19–2.21 (m, 2 H; 6-H), 2.53–2.55 (m, 2 H; 2-H), 4.60 (d, *J* = 5.7 Hz, 2 H; Ph-CH₂), 6.30 (s, br., 1 H; NH), 7.30–7.39 (m, 5 H; Ar-H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 126 MHz): δ = 23.99 (CH₂), 24.38 (CH₂), 26.62 (CH₂), 30.99 (CH₂), 36.81 (CH₂), 45.21 (CH₂; Ph-CH₂), 98.11 (C; C-1), 128.27 (CH; Ar-CH), 128.43 (CH; Ar-CH), 129.08 (CH; Ar-CH), 135.57 (C; i-C), 167.54 (C; C-11), 182.51 (C; C-7) ppm.

¹⁹F{¹H}-NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ = -149.74 (s) ppm.

IR (ATR): 1/λ = 3371 (m), 2927 (m), 1592 (vs), 1520 (s), 1331 (m), 1189 (m), 1222 (s), 1027 (s) cm⁻¹.

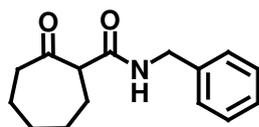
MS (70 eV, ED): m/z (%) = 293 (28) [M^+], 273 (19) [$M^+ - HF$], 202 (6), 182 (7), 154 (8), 106 (8), 91 (100) [$C_7H_7^+$], 65 (8) [BF_2O^+].

HRMS: ber. 293.1399 (für $C_{15}H_{18}BF_2NO_2$)
gef. 291.1399 (M^+)

Elementaranalyse: ber. C: 61.46 H: 6.19 N: 4.78
($C_{15}H_{18}BF_2NO_2$) gef. C: 61.06 H: 6.19 N: 4.71

Schmelzpunkt: 107 °C.

13.5.9 2-Oxocycloheptancarbonsäurebenzylamid (**112**)



Eine Mischung aus Betain **111e** (40 mg, 0.14 mmol) in 1,4-Dioxan (1 ml) und 1 ml Salzsäure (1 mol dm⁻³) wurde 16 h lang bei 23 °C gerührt. Anschließend wurde die Mischung zweimal mit je 5 ml CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Daraufhin wurde vom Trockenmittel abfiltriert und alle flüchtigen Bestandteile im Hochvakuum abdestilliert und der Rückstand an SiO₂ chromatographisch (PE/EE 1/1) gereinigt. Es wurden 29 mg (0.11 mmol, 81%) der Titelsubstanz **112** als farbloser Feststoff erhalten.

$C_{15}H_{19}NO_2$ M = 245.32 g mol⁻¹

R_f (PE/EE = 1/1; SiO₂) = 0.29.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.39–1.45 (m, 1 H), 1.49–1.68 (m, 2 H), 1.85–1.96 (m, 4 H), 2.17–2.22 (m, 1 H), 2.55–2.61 (m, 2 H), 3.41 (dd, ³J = 11.0 Hz, ³J = 4.0 Hz, 1 H; 1'-H), 4.41 und 4.48 (AB-Teil eines ABX-Systems, ²J_{AB} = 14.9 Hz, ³J_{AX} = 5.5 Hz, ³J_{BX} = 5.6 Hz, 2 H; Ph-CH₂), 7.06 (s, br., 1 H; NH), 7.24–7.38 (m, 5 H; Ar-H) ppm.

Es wird ausschließlich das Keto-Tautomer beobachtet.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 23.36$ (CH_2), 27.26 (CH_2), 28.14 (CH_2), 28.15 (CH_2), 42.51 (CH_2 ; COCH_2), 42.57 (CH ; $\text{C-1}'$), 58.21 (CH_2 ; Ph-CH_2), 126.39 (CH ; Ar-CH), 126.56 (CH ; Ar-CH), 127.65 (CH ; Ar-CH), 137.06 (C ; $i\text{-C}$), 167.93 (C ; CON), 211.76 (C ; $\text{C-2}'$) ppm.

IR (ATR): $1/\lambda = 3362$ (m, br.), 2923 (m), 2854 (m), 1702 (s), 1640 (vs), 1559 (m), 1452 (m), 1317 (m), 1028 (s) cm^{-1} .

MS (70eV, EI): $m/z = 245$ (34) [M^+], 217 (2), 188 (3), 162 (4), 149 (4), 106 (100) [$\text{C}_7\text{H}_7\text{NH}^+$], 91 (37) [C_7H_7^+], 71 (5), 55 (13).

HRMS: ber. 245.1416 (für $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_2$)
gef. 245.1416 (M^+)

Schmelzpunkt: 83–84 °C.

V Anhang

14 Daten zu den Kristallstrukturanalysen

Die Röntgenstrukturanalysen wurden mit einem Nicolet P3 Vierkreisdiffraktometer durchgeführt. Die Datenerfassung erfolgte mit der Datenerfassungssoftware Siemens P3/PC, wobei auf eine Adsorptionskorrektur verzichtet wurde. Die Strukturauflösung und -verfeinerung wurde mit SHELXTL^[158] durchgeführt. Die Positionen der H-Atome wurden für idealisierte Positionen berechnet. Die Koordinaten der übrigen Atome wurden mit anisotropen Auslenkungsparametern verfeinert. Zur Darstellung der Strukturen wurde das Programm ORTEP verwendet.^[137]

14.1 Daten zur Kristallstrukturanalyse von 3,3-Difluor-5-methyl-4-oxa-2-oxonia-3-boranuidabicyclo[4.4.0]deca-1,5-dien (87d)

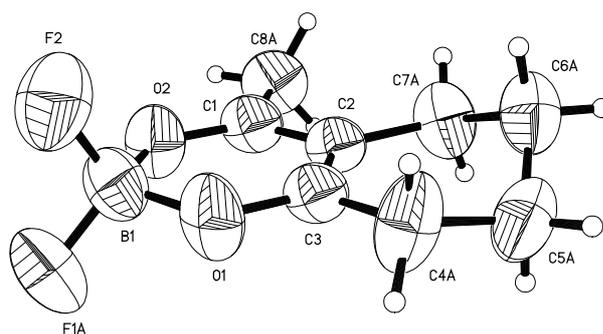


Tabelle 10: Kristalldaten

Summenformel	$C_8H_{11}BF_2O_2$
molare Masse	$187.98 \text{ g mol}^{-1}$
Wellenlänge	$1.54178 \text{ \AA} [K_{\alpha}(Cu)]$
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	$P2(1)/n$ (Nr. 14)
Zellparameter	$a = 7.1554(9) \text{ \AA}; \alpha = 90^\circ$ $b = 9.7546(11) \text{ \AA}; \beta = 93.776(10)^\circ$ $c = 13.143(2) \text{ \AA}; \gamma = 90^\circ$
Volumen	$915.4(2) \text{ \AA}^3$
Z	4
Dichte (ber.)	1.364 g cm^{-3}

Absorptionskoeffizient	1.036 mm ⁻¹
F (000)	392
Kristallgröße	0.3 × 0.3 × 0.2 mm
θ-Bereich für die Datenerfassung	5.65 bis 65.00 °
Indexbereich	-1 ≤ h ≤ 8; -11 ≤ k ≤ 1; -15 ≤ l ≤ 15
Reflexe, insgesamt	2105
Reflexe, unabhängig	1475
Vollständigkeit bis θ = 65.00	94.4%
Verfeinerungsmethode	Vollmatrix des kleinsten Quadrates von F ²
Anzahl der Daten / Beschränkungen / Parameter	1475 / 24 / 174
Konvergenz gegen F ²	1.084
Letzte R-Indizes [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0745, wR ₂ = 0.2206
R-Indizes (alle Daten)	R ₁ = 0.0993, wR ₂ = 0.2452
Extinktionskoeffizient	0.008 (2)
Min. / max. Restelektronendichte	0.204 / -0.205 e ⁻ Å ⁻³

Die Fluoratome sowie die Methylgruppe und der Kohlenstoffsechsring liegen systematisch fehlgeordnet vor.

Diese Kristallstruktur wurde publiziert^[69a] und die Daten beim Cambridge Crystallographic Data Centre unter der Nummer CCDC-199250 hinterlegt. Auf eine ausführliche Auflistung aller Daten wird daher verzichtet. Die Daten können kostenlos bei der CCDC angefordert werden.^[159]

14.2 Daten zur Kristallstrukturanalyse von 3,3-Difluor-5-propyl-4-oxa-2-oxonia-3-boranuidabicyclo[4.4.0]deca-1,5-dien (87f)

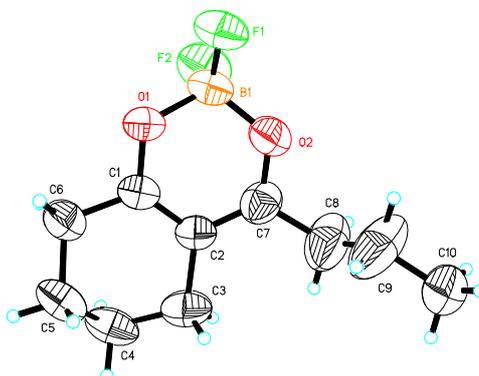


Tabelle 11: Kristalldaten

Summenformel	$C_{10}H_{15}BF_2O_2$
molare Masse	$216.03 \text{ g mol}^{-1}$
Wellenlänge	$0.71073 \text{ \AA} [K_{\alpha}(\text{Mo})]$
Kristallsystem	orthorhombisch
Raumgruppe	Pbca (Nr. 61)
Zellparameter	$a = 13.337(3) \text{ \AA}; \alpha = 90^\circ$ $b = 9.5462(18) \text{ \AA}; \beta = 90^\circ$ $c = 17.616(4) \text{ \AA}; \gamma = 90^\circ$
Volumen	$2242.7(8) \text{ \AA}^3$
Z	8
Dichte (ber.)	1.280 g cm^{-3}
Absorptionskoeffizient	0.107 mm^{-1}
F (000)	912
Kristallgröße	$0.7 \times 0.7 \times 0.4 \text{ mm}$
θ -Bereich für die Datenerfassung	2.31 bis 22.00°
Indexbereich	$0 \leq h \leq 14; 0 \leq k \leq 10; -18 \leq l \leq 0$
Reflexe, insgesamt	1356
Reflexe, unabhängig	1356
Vollständigkeit bis $\theta = 22.00$	98.8%
Verfeinerungsmethode	Vollmatrix des kleinsten Quadrates von F^2
Anzahl der Daten / Beschränkungen / Parameter	1356 / 0 / 137
Konvergenz gegen F^2	1.075
Letzte R-Indizes [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0642, wR_2 = 0.1735$
R-Indizes (alle Daten)	$R_1 = 0.0882, wR_2 = 0.1894$
Extinktionskoeffizient	0.017 (2)
Min. / max. Restelektronendichte	$0.189 / -0.264 \text{ e}^- \text{ \AA}^{-3}$

Tabelle 12: Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Verschiebungsparameter U_{eq}

Atom	x	y	z	U_{eq} [Å ²]
O(1)	0.1180(2)	-0.0053(3)	0.5600(2)	0.080(1)
F(1)	0.0469(2)	0.2141(2)	0.5602(2)	0.106(1)
B(1)	0.0676(4)	0.1030(5)	0.6061(3)	0.080(1)
C(1)	0.1020(3)	-0.1386(4)	0.5727(2)	0.068(1)
O(2)	-0.0258(3)	0.0472(3)	0.6376(2)	0.097(1)
F(2)	0.1289(2)	0.1410(3)	0.6641(2)	0.122(1)
C(2)	0.0277(3)	-0.1848(4)	0.6200(2)	0.069(1)
C(3)	0.0135(4)	-0.3409(5)	0.6338(3)	0.102(2)
C(4)	0.1038(5)	-0.4255(5)	0.6090(3)	0.108(2)
C(5)	0.1361(4)	-0.3852(4)	0.5312(3)	0.102(2)
C(6)	0.1697(4)	-0.2331(4)	0.5295(3)	0.089(1)
C(7)	-0.0389(3)	-0.0867(5)	0.6477(3)	0.088(1)
C(8)	-0.1330(5)	-0.1234(8)	0.6903(4)	0.148(3)
C(9)	-0.2216(5)	-0.0931(8)	0.6604(5)	0.178(3)
C(10)	-0.3166(4)	-0.1347(6)	0.7009(4)	0.128(2)

Tabelle 13: Bindungslängen

Bindung	Länge [Å]	Bindung	Länge [Å]
O(1)-C(1)	1.309(4)	C(5)-C(6)	1.519(6)
O(1)-B(1)	1.477(6)	C(5)-H(5A)	0.9700
F(1)-B(1)	1.362(5)	C(5)-H(5B)	0.9700
B(1)-F(2)	1.358(6)	C(6)-H(6A)	0.9700
B(1)-O(2)	1.464(6)	C(6)-H(6B)	0.9700
C(1)-C(2)	1.368(5)	C(7)-C(8)	1.503(7)
C(1)-C(6)	1.486(6)	C(8)-C(9)	1.326(8)
O(2)-C(7)	1.302(5)	C(8)-H(8A)	0.9700
C(2)-C(7)	1.380(6)	C(8)-H(8B)	0.9700
C(2)-C(3)	1.522(6)	C(9)-C(10)	1.508(8)
C(3)-C(4)	1.515(7)	C(9)-H(9A)	0.9700
C(3)-H(3A)	0.9700	C(9)-H(9B)	0.9700

C(3)-H(3B)	0.9700	C(10)-H(10A)	0.9600
C(4)-C(5)	1.487(7)	C(10)-H(10B)	0.9600
C(4)-H(4A)	0.9700	C(10)-H(10C)	0.9600
C(4)-H(4B)	0.9700		

Tabelle 14: Bindungswinkel

Winkel	Grad	Winkel	Grad
C(1)-O(1)-B(1)	120.9(3)	C(6)-C(5)-H(5B)	109.5
F(2)-B(1)-F(1)	111.1(4)	H(5A)-C(5)-H(5B)	108.1
F(2)-B(1)-O(2)	109.0(4)	C(1)-C(6)-C(5)	113.0(4)
F(1)-B(1)-O(2)	109.6(4)	C(1)-C(6)-H(6A)	109.0
F(2)-B(1)-O(1)	109.1(4)	C(5)-C(6)-H(6A)	109.0
F(1)-B(1)-O(1)	108.1(4)	C(1)-C(6)-H(6B)	109.0
O(2)-B(1)-O(1)	109.9(4)	C(5)-C(6)-H(6B)	109.0
O(1)-C(1)-C(2)	122.3(4)	H(6A)-C(6)-H(6B)	107.8
O(1)-C(1)-C(6)	113.8(4)	O(2)-C(7)-C(2)	122.1(4)
C(2)-C(1)-C(6)	123.8(4)	O(2)-C(7)-C(8)	114.1(5)
C(7)-O(2)-B(1)	121.5(4)	C(2)-C(7)-C(8)	123.8(5)
C(1)-C(2)-C(7)	117.6(4)	C(9)-C(8)-C(7)	119.6(6)
C(1)-C(2)-C(3)	120.2(4)	C(9)-C(8)-H(8A)	107.4
C(7)-C(2)-C(3)	121.8(4)	C(7)-C(8)-H(8A)	107.4
C(4)-C(3)-C(2)	112.1(4)	C(9)-C(8)-H(8B)	107.4
C(4)-C(3)-H(3A)	109.2	C(7)-C(8)-H(8B)	107.4
C(2)-C(3)-H(3A)	109.2	H(8A)-C(8)-H(8B)	107.0
C(4)-C(3)-H(3B)	109.2	C(8)-C(9)-C(10)	120.2(6)
C(2)-C(3)-H(3B)	109.2	C(8)-C(9)-H(9A)	107.3
H(3A)-C(3)-H(3B)	107.9	C(10)-C(9)-H(9A)	107.3
C(5)-C(4)-C(3)	111.0(4)	C(8)-C(9)-H(9B)	107.3
C(5)-C(4)-H(4A)	109.4	C(10)-C(9)-H(9B)	107.3
C(3)-C(4)-H(4A)	109.4	H(9A)-C(9)-H(9B)	106.9
C(5)-C(4)-H(4B)	109.4	C(9)-C(10)-H(10A)	109.5
C(3)-C(4)-H(4B)	109.4	C(9)-C(10)-H(10B)	109.5

H(4A)-C(4)-H(4B)	108.0	H(10A)-C(10)-H(10B)	109.5
C(4)-C(5)-C(6)	110.6(4)	C(9)-C(10)-H(10C)	109.5
C(4)-C(5)-H(5A)	109.5	H(10A)-C(10)-H(10C)	109.5
C(6)-C(5)-H(5A)	109.5	H(10B)-C(10)-H(10C)	109.5
C(4)-C(5)-H(5B)	109.5		

Tabelle 15: Anisotrope Verschiebungsparameter U in 10^3 \AA^2

Atom	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	90(2)	56(2)	92(2)	1(1)	10(2)	-8(1)
F(1)	138(2)	66(2)	116(2)	14(1)	-8(2)	7(1)
B(1)	104(4)	57(3)	78(3)	-2(3)	-10(3)	-2(3)
C(1)	79(3)	56(2)	70(2)	1(2)	-11(2)	-3(2)
O(2)	110(3)	70(2)	112(2)	8(2)	21(2)	13(2)
F(2)	146(3)	114(2)	107(2)	-24(2)	-36(2)	-4(2)
C(2)	79(3)	61(2)	68(2)	4(2)	-5(2)	-5(2)
C(3)	126(4)	72(3)	109(4)	21(3)	0(3)	-16(3)
C(4)	148(5)	57(3)	119(4)	8(3)	-20(4)	10(3)
C(5)	130(4)	64(3)	110(4)	-12(3)	-16(3)	22(3)
C(6)	96(3)	71(3)	98(3)	-2(2)	4(3)	10(3)
C(7)	83(3)	95(4)	85(3)	21(3)	4(2)	-1(3)
C(8)	107(5)	172(6)	166(6)	69(5)	38(5)	19(4)
C(9)	98(5)	232(8)	202(7)	116(7)	-1(5)	-27(5)
C(10)	106(4)	122(4)	154(5)	6(4)	32(4)	0(4)

Tabelle 16: Atomkoordinaten der H-Atome und isotrope Verschiebungsparameter U

Atom	x	y	z	$U_{\text{eq}} [\text{\AA}^2]$
H(3A)	0.0015	-0.3567	0.6874	0.123
H(3B)	-0.0452	-0.3729	0.6062	0.123
H(4A)	0.1585	-0.4101	0.6443	0.130
H(4B)	0.0872	-0.5244	0.6099	0.130
H(5A)	0.0809	-0.3983	0.4961	0.122

H(5B)	0.1909	-0.4450	0.5151	0.122
H(6A)	0.2368	-0.2266	0.5505	0.106
H(6B)	0.1728	-0.2018	0.4771	0.106
H(8A)	-0.1316	-0.2235	0.6997	0.178
H(8B)	-0.1294	-0.0776	0.7394	0.178
H(9A)	-0.2237	-0.1353	0.6103	0.213
H(9B)	-0.2239	0.0076	0.6531	0.213
H(10A)	-0.3735	-0.1078	0.6708	0.191
H(10B)	-0.3196	-0.0884	0.7492	0.191
H(10C)	-0.3173	-0.2343	0.7084	0.191

Tabelle 17: Diederwinkel

Winkel	Grad	Winkel	Grad
C(1)-O(1)-B(1)-F(2)	94.4(5)	C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-48.6(6)
C(1)-O(1)-B(1)-F(1)	-144.6(4)	C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	63.2(6)
C(1)-O(1)-B(1)-O(2)	-25.0(5)	O(1)-C(1)-C(6)-C(5)	-167.5(4)
B(1)-O(1)-C(1)-C(2)	10.4(6)	C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	10.9(6)
B(1)-O(1)-C(1)-C(6)	-171.2(4)	C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	-43.2(6)
F(2)-B(1)-O(2)-C(7)	-95.0(5)	B(1)-O(2)-C(7)-C(2)	-9.2(7)
F(1)-B(1)-O(2)-C(7)	143.2(4)	B(1)-O(2)-C(7)-C(8)	171.9(5)
O(1)-B(1)-O(2)-C(7)	24.5(6)	C(1)-C(2)-C(7)-O(2)	-8.3(7)
O(1)-C(1)-C(2)-C(7)	7.6(6)	C(3)-C(2)-C(7)-O(2)	178.3(4)
C(6)-C(1)-C(2)-C(7)	-170.6(4)	C(1)-C(2)-C(7)-C(8)	170.4(5)
O(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-179.0(4)	C(3)-C(2)-C(7)-C(8)	-2.9(8)
C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	2.9(6)	O(2)-C(7)-C(8)-C(9)	63.7(10)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	15.9(6)	C(2)-C(7)-C(8)-C(9)	-115.1(8)
C(7)-C(2)-C(3)-C(4)	-170.9(4)	C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	177.4(7)

14.3 Daten zur Kristallstrukturanalyse von 3,3-Difluor-5-ethoxy-2-oxa-4-oxonia-3-boranuidabicyclo[4.4.0]deca-1(6),4-dien (87j)

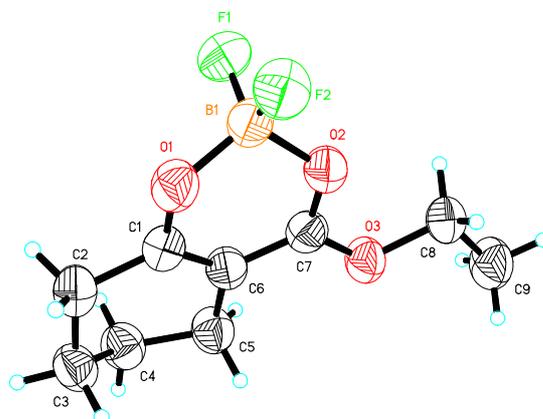


Tabelle 18: Kristalldaten

Summenformel	$C_9H_{13}BF_2O_2$
molare Masse	$219.00 \text{ g mol}^{-1}$
Wellenlänge	$1.54178 \text{ \AA} [K_{\alpha}(\text{Cu})]$
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	$P2(1)/c$ (Nr. 14)
Zellparameter	$a = 8.9963(5) \text{ \AA}; \alpha = 90^\circ$ $b = 11.9601(5) \text{ \AA}; \beta = 109.618(4)^\circ$ $c = 10.2611(6) \text{ \AA}; \gamma = 90^\circ$
Volumen	$1039.97(9) \text{ \AA}^3$
Z	4
Dichte (ber.)	1.392 g cm^{-3}
Absorptionskoeffizient	1.064 mm^{-1}
F (000)	456
Kristallgröße	$0.4 \times 0.4 \times 0.4 \text{ mm}$
θ -Bereich für die Datenerfassung	5.22 bis 67.89°
Indexbereich	$-9 \leq h \leq 0; -14 \leq k \leq 0; -11 \leq l \leq 12$
Reflexe, insgesamt	1896
Reflexe, unabhängig	1774
Vollständigkeit bis $\theta = 22.00$	93.8%
Verfeinerungsmethode	Vollmatrix des kleinsten Quadrates von F^2
Anzahl der Daten / Beschränkungen /	1774 / 0 / 137

Parameter

Konvergenz gegen F^2	1.156
Letzte R-Indizes [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0758$, $wR_2 = 0.2222$
R-Indizes (alle Daten)	$R_1 = 0.0896$, $wR_2 = 0.2622$
Extinktionskoeffizient	0.051 (8)
Min. / max. Restelektronendichte	0.340 / $-0.293 \text{ e}^- \text{ \AA}^{-3}$

Diese Kristallstruktur wurde publiziert^[69b] und die Daten beim Cambridge Crystallographic Data Centre unter der Nummer CCDC-205397 hinterlegt. Auf eine ausführliche Auflistung aller Daten wird daher verzichtet. Die Daten können kostenlos bei der CCDC angefordert werden.^[159]

14.4 Daten zur Kristallstrukturanalyse von (S)-3,3-Difluor-5-(1-diethylaminocarbonyl-2-methylpropylamino)-2-oxa-4-oxonia-3-boranuidabicyclo[4.4.0]deca-1(6),4-dien (111a)

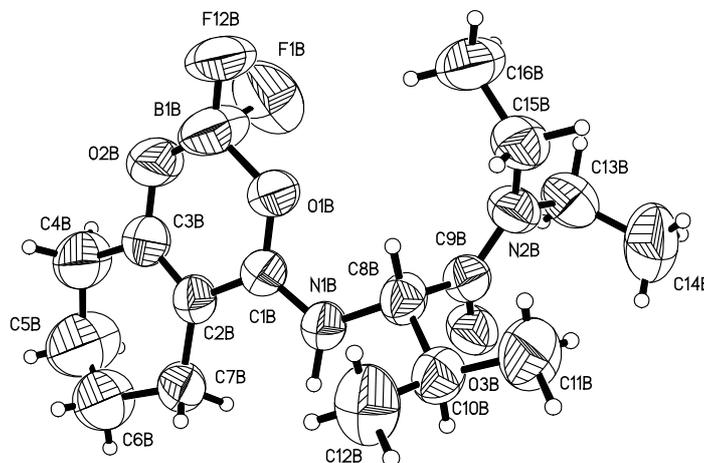


Tabelle 19: Kristalldaten

Summenformel	$C_{16}H_{27}BF_2N_2O_3$
molare Masse	$344.21 \text{ g mol}^{-1}$
Wellenlänge	$1.54178 \text{ \AA} [K_{\alpha}(Cu)]$
Kristallsystem	hexagonal
Raumgruppe	$P6(1)$ (Nr.169)
Zellparameter	$a = 12.6906(7) \text{ \AA}$; $\alpha = 90^\circ$

	$b = 12.6906(7) \text{ \AA}; \beta = 90^\circ$
	$c = 42.427(4) \text{ \AA}; \gamma = 120^\circ$
Volumen	$5917.5(7) \text{ \AA}^3$
Z	12
Dichte (ber.)	1.159 g cm^{-3}
Absorptionskoeffizient	0.761 mm^{-1}
F (000)	2208
Kristallgröße	$0.75 \times 0.50 \times 0.20 \text{ mm}$
θ -Bereich für die Datenerfassung	4.02 bis 67.93°
Indexbereich	$-1 \leq h \leq 15; -15 \leq k \leq 1; -1 \leq l \leq 51$
Reflexe, insgesamt	8468
Reflexe, unabhängig	3735
Vollständigkeit bis $\theta = 22.00$	99.5%
Verfeinerungsmethode	Vollmatrix des kleinsten Quadrates von F^2
Anzahl der Daten / Beschränkungen /	3735 / 37 / 460
Parameter	
Konvergenz gegen F^2	0.988
Letzte R-Indizes [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0626, wR_2 = 0.1626$
R-Indizes (alle Daten)	$R_1 = 0.1009, wR_2 = 0.2064$
Extinktionskoeffizient	0.0023 (3)
Min. / max. Restelektronendichte	$0.185 / -0.172 \text{ e}^- \text{ \AA}^{-3}$

Bemerkung: In jeder Elementarzelle sind zwei kristallographisch unabhängige Moleküle A und B vorhanden.

Tabelle 20: Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Verschiebungsparameter U_{eq}

Atom	x	y	z	$U_{eq} [\text{\AA}^2]$
B(1A)	-0.7363(11)	-0.1919(12)	0.9135(6)	0.184(10)
F(1A)	-0.7000(11)	-0.1326(13)	0.8848(4)	0.196(5)
F(12A)	-0.6794(11)	-0.0890(10)	0.9245(5)	0.186(5)
F(2A)	-0.7321(13)	-0.1474(16)	0.9479(4)	0.209(6)
N(1A)	-0.6582(4)	-0.4263(5)	0.9254(1)	0.081(1)
C(1A)	-0.7283(6)	-0.3781(6)	0.9224(2)	0.090(2)

O(1A)	-0.6712(4)	-0.2608(4)	0.9196(2)	0.132(2)
N(2A)	-0.3969(5)	-0.2340(5)	0.8796(1)	0.108(2)
C(2A)	-0.8579(6)	-0.4474(7)	0.9214(2)	0.094(2)
O(2A)	-0.8643(6)	-0.2678(7)	0.9138(3)	0.208(5)
O(3A)	-0.5337(4)	-0.4316(4)	0.8728(1)	0.100(1)
C(3A)	-0.9186(8)	-0.3877(10)	0.9179(3)	0.138(3)
C(4A)	-1.0539(9)	-0.4492(13)	0.9155(4)	0.192(6)
C(5A)	-1.1106(9)	-0.5862(15)	0.9119(4)	0.205(7)
C(6A)	-1.0569(8)	-0.6391(11)	0.9300(4)	0.167(4)
C(7A)	-0.9218(6)	-0.5837(7)	0.9244(2)	0.103(2)
C(8A)	-0.5246(5)	-0.3542(5)	0.9247(2)	0.079(1)
C(9A)	-0.4849(5)	-0.3397(6)	0.8906(2)	0.088(2)
C(10A)	-0.4743(6)	-0.4238(6)	0.9436(2)	0.089(2)
C(11A)	-0.3371(7)	-0.3663(8)	0.9399(2)	0.115(2)
C(12A)	-0.5090(9)	-0.4316(11)	0.9781(2)	0.135(3)
C(13A)	-0.3603(9)	-0.2263(10)	0.8458(2)	0.145(4)
C(14A)	-0.2718(11)	-0.2718(13)	0.8415(3)	0.186(6)
C(15A)	-0.3301(7)	-0.1219(7)	0.8976(2)	0.119(3)
C(16A)	-0.3742(11)	-0.0324(9)	0.8928(3)	0.155(4)
B(1B)	-0.462(10)	0.1559(9)	0.8334(4)	0.139(5)
F(1B)	-0.1208(9)	0.1259(13)	0.8636(4)	0.191(5)
F(12B)	-0.1099(6)	0.0472(5)	0.8292(3)	0.168(3)
F(2B)	-0.0088(13)	0.1430(12)	0.7976(3)	0.186(5)
N(1B)	0.2607(5)	0.3357(5)	0.8634(1)	0.081(1)
C(1B)	0.1577(5)	0.3094(5)	0.8489(1)	0.077(1)
O(1B)	0.0744(4)	0.1949(4)	0.8477(1)	0.096(1)
C(2B)	0.1369(6)	0.4008(5)	0.8359(1)	0.080(1)
O(2B)	-0.0644(5)	0.2494(5)	0.8241(2)	0.129(2)
N(2B)	0.1702(5)	0.1242(4)	0.9264(1)	0.091(1)
O(3B)	0.2719(4)	0.3286(4)	0.9278(1)	0.098(1)
C(3B)	0.0241(7)	0.3644(7)	0.8247(2)	0.101(2)
C(4B)	-0.0129(9)	0.4530(8)	0.8132(3)	0.154(4)
C(5B)	0.0834(15)	0.5833(11)	0.8187(5)	0.238(9)
C(6B)	0.1979(13)	0.6114(9)	0.8175(3)	0.175(5)

C(7B)	0.2338(7)	0.5316(6)	0.8358(2)	0.101(2)
C(8B)	0.2816(5)	0.2436(5)	0.8788(1)	0.081(2)
C(9B)	0.2383(6)	0.2323(5)	0.9129(2)	0.082(1)
C(10B)	0.4182(6)	0.2860(7)	0.8775(2)	0.094(2)
C(11B)	0.4468(8)	0.1996(10)	0.8944(3)	0.145(4)
C(12B)	0.4640(10)	0.3044(11)	0.8433(2)	0.135(3)
C(13B)	0.1360(8)	0.1233(8)	0.9601(2)	0.112(2)
C(14B)	0.2316(12)	0.1346(14)	0.9824(2)	0.171(5)
C(15B)	0.1338(7)	0.0061(6)	0.9123(2)	0.104(2)
C(16B)	0.0021(8)	-0.595(8)	0.9019(3)	0.139(3)

Tabelle 21: Bindungslängen

Bindung	Länge [Å]	Bindung	Länge [Å]
B(1A)-F(12A)	1.226(16)	C(16A)-H(16C)	0.9600
B(1A)-F(1A)	1.38(3)	B(1B)-F(12B)	1.214(11)
B(1A)-O(2A)	1.415(15)	B(1B)-O(2B)	1.375(11)
B(1A)-O(1A)	1.496(12)	B(1B)-O(1B)	1.481(10)
B(1A)-F(2A)	1.56(3)	B(1B)-F(1B)	1.52(2)
F(1A)-F(12A)	1.75(2)	B(1B)-F(2B)	1.62(2)
F(12A)-F(2A)	1.220(19)	N(1B)-C(1B)	1.328(7)
N(1A)-C(1A)	1.314(8)	N(1B)-C(8B)	1.473(7)
N(1A)-C(8A)	1.470(7)	N(1B)-H(1B)	0.99(8)
N(1A)-H(1A)	1.00(7)	C(1B)-O(1B)	1.301(7)
C(1A)-O(1A)	1.294(8)	C(1B)-C(2B)	1.424(8)
C(1A)-C(2A)	1.425(9)	C(2B)-C(3B)	1.351(9)
N(2A)-C(9A)	1.329(8)	C(2B)-C(7B)	1.492(9)
N(2A)-C(15A)	1.457(10)	O(2B)-C(3B)	1.324(9)
N(2A)-C(13A)	1.494(12)	N(2B)-C(9B)	1.329(8)
C(2A)-C(3A)	1.332(11)	N(2B)-C(15B)	1.456(8)
C(2A)-C(7A)	1.504(10)	N(2B)-C(13B)	1.496(10)
O(2A)-C(3A)	1.331(12)	O(3B)-C(9B)	1.247(7)
O(3A)-C(9A)	1.261(8)	C(3B)-C(4B)	1.500(10)
C(3A)-C(4A)	1.493(12)	C(4B)-C(5B)	1.504(16)

C(4A)-C(5A)	1.521(19)	C(4B)-H(4B1)	0.9700
C(4A)-H(4A1)	0.9700	C(4B)-H(4B2)	0.9700
C(4A)-H(4A2)	0.9700	C(5B)-C(6B)	1.313(19)
C(5A)-C(6A)	1.400(17)	C(5B)-H(5B1)	0.9700
C(5A)-H(5A1)	0.9700	C(5B)-H(5B2)	0.9700
C(5A)-H(5A2)	0.9700	C(6B)-C(7B)	1.515(11)
C(6A)-C(7A)	1.511(11)	C(6B)-H(6B1)	0.9700
C(6A)-H(6A1)	0.9700	C(6B)-H(6B2)	0.9700
C(6A)-H(6A2)	0.9700	C(7B)-H(7B1)	0.9700
C(7A)-H(7A1)	0.9700	C(7B)-H(7B2)	0.9700
C(7A)-H(7A2)	0.9700	C(8B)-C(9B)	1.532(9)
C(8A)-C(9A)	1.513(9)	C(8B)-C(10B)	1.538(9)
C(8A)-C(10A)	1.547(8)	C(8B)-H(8B)	0.9800
C(8A)-H(8A)	0.9800	C(10B)-C(11B)	1.499(11)
C(10A)-C(12A)	1.519(10)	C(10B)-C(12B)	1.539(11)
C(10A)-C(11A)	1.522(10)	C(10B)-H(10B)	0.9800
C(10A)-H(10A)	0.9800	C(11B)-H(11D)	0.9600
C(11A)-H(11A)	0.9600	C(11B)-H(11E)	0.9600
C(11A)-H(11B)	0.9600	C(11B)-H(11F)	0.9600
C(11A)-H(11C)	0.9600	C(12B)-H(12D)	0.9600
C(12A)-H(12A)	0.9600	C(12B)-H(12E)	0.9600
C(12A)-H(12B)	0.9600	C(12B)-H(12F)	0.9600
C(12A)-H(12C)	0.9600	C(13B)-C(14B)	1.486(14)
C(13A)-C(14A)	1.508(18)	C(13B)-H(13C)	0.9700
C(13A)-H(13A)	0.9700	C(13B)-H(13D)	0.9700
C(13A)-H(13B)	0.9700	C(14B)-H(14D)	0.9600
C(14A)-H(14A)	0.9600	C(14B)-H(14E)	0.9600
C(14A)-H(14B)	0.9600	C(14B)-H(14F)	0.9600
C(14A)-H(14C)	0.9600	C(15B)-C(16B)	1.514(11)
C(15A)-C(16A)	1.509(13)	C(15B)-H(15C)	0.9700
C(15A)-H(15A)	0.9700	C(15B)-H(15D)	0.9700
C(15A)-H(15B)	0.9700	C(16B)-H(16D)	0.9600
C(16A)-H(16A)	0.9600	C(16B)-H(16E)	0.9600
C(16A)-H(16B)	0.9600	C(16B)-H(16F)	0.9600

Tabelle 22: Bindungswinkel

Winkel	Grad	Winkel	Grad
F(12A)-B(1A)-F(1A)	84.1(16)	C(15A)-C(16A)-H(16C)	109.5
F(12A)-B(1A)-O(2A)	125.9(14)	H(16A)-C(16A)-H(16C)	109.5
F(1A)-B(1A)-O(2A)	109.5(15)	H(16B)-C(16A)-H(16C)	109.5
F(12A)-B(1A)-O(1A)	110.7(11)	F(12B)-B(1B)-O(2B)	129.3(8)
F(1A)-B(1A)-O(1A)	109.9(15)	F(12B)-B(1B)-O(1B)	115.5(8)
O(2A)-B(1A)-O(1A)	112.5(11)	O(2B)-B(1B)-O(1B)	114.8(7)
F(12A)-B(1A)-F(2A)	50.3(11)	F(12B)-B(1B)-F(1B)	82.1(11)
F(1A)-B(1A)-F(2A)	133.4(13)	O(2B)-B(1B)-F(1B)	96.1(10)
O(2A)-B(1A)-F(2A)	93.3(15)	O(1B)-B(1B)-F(1B)	98.6(10)
O(1A)-B(1A)-F(2A)	96.9(15)	F(12B)-B(1B)-F(2B)	79.0(10)
B(1A)-F(1A)-F(12A)	44.1(8)	O(2B)-B(1B)-F(2B)	90.1(10)
F(2A)-F(12A)-B(1A)	79.1(16)	O(1B)-B(1B)-F(2B)	96.3(9)
F(2A)-F(12A)-F(1A)	129.9(13)	F(1B)-B(1B)-F(2B)	159.7(10)
B(1A)-F(12A)-F(1A)	51.8(14)	C(1B)-N(1B)-C(8B)	123.4(5)
F(12A)-F(2A)-B(1A)	50.6(11)	C(1B)-N(1B)-H(1B)	114(4)
C(1A)-N(1A)-C(8A)	123.2(5)	C(8B)-N(1B)-H(1B)	123(4)
C(1A)-N(1A)-H(1A)	115(4)	O(1B)-C(1B)-N(1B)	116.6(5)
C(8A)-N(1A)-H(1A)	121(4)	O(1B)-C(1B)-C(2B)	121.0(5)
O(1A)-C(1A)-N(1A)	115.0(5)	N(1B)-C(1B)-C(2B)	122.3(5)
O(1A)-C(1A)-C(2A)	121.2(6)	C(1B)-O(1B)-B(1B)	121.1(6)
N(1A)-C(1A)-C(2A)	123.8(6)	C(3B)-C(2B)-C(1B)	117.0(6)
C(1A)-O(1A)-B(1A)	122.1(7)	C(3B)-C(2B)-C(7B)	121.5(6)
C(9A)-N(2A)-C(15A)	125.9(6)	C(1B)-C(2B)-C(7B)	121.5(6)
C(9A)-N(2A)-C(13A)	118.6(7)	C(3B)-O(2B)-B(1B)	122.0(6)
C(15A)-N(2A)-C(13A)	115.5(6)	C(9B)-N(2B)-C(15B)	126.5(6)
C(3A)-C(2A)-C(1A)	117.9(8)	C(9B)-N(2B)-C(13B)	117.0(6)
C(3A)-C(2A)-C(7A)	122.0(7)	C(15B)-N(2B)-C(13B)	116.3(6)
C(1A)-C(2A)-C(7A)	120.0(6)	O(2B)-C(3B)-C(2B)	123.6(6)
C(3A)-O(2A)-B(1A)	122.8(7)	O(2B)-C(3B)-C(4B)	114.1(6)
O(2A)-C(3A)-C(2A)	123.3(8)	C(2B)-C(3B)-C(4B)	122.2(7)
O(2A)-C(3A)-C(4A)	113.0(8)	C(3B)-C(4B)-C(5B)	112.9(8)

C(2A)-C(3A)-C(4A)	123.5(10)	C(3B)-C(4B)-H(4B1)	109.0
C(3A)-C(4A)-C(5A)	111.5(9)	C(5B)-C(4B)-H(4B1)	109.0
C(3A)-C(4A)-H(4A1)	109.3	C(3B)-C(4B)-H(4B2)	109.0
C(5A)-C(4A)-H(4A1)	109.3	C(5B)-C(4B)-H(4B2)	109.0
C(3A)-C(4A)-H(4A2)	109.3	H(4B1)-C(4B)-H(4B2)	107.8
C(5A)-C(4A)-H(4A2)	109.3	C(6B)-C(5B)-C(4B)	118.2(13)
H(4A1)-C(4A)-H(4A2)	108.0	C(6B)-C(5B)-H(5B1)	107.8
C(6A)-C(5A)-C(4A)	115.4(12)	C(4B)-C(5B)-H(5B1)	107.8
C(6A)-C(5A)-H(5A1)	108.4	C(6B)-C(5B)-H(5B2)	107.8
C(4A)-C(5A)-H(5A1)	108.4	C(4B)-C(5B)-H(5B2)	107.8
C(6A)-C(5A)-H(5A2)	108.4	H(5B1)-C(5B)-H(5B2)	107.1
C(4A)-C(5A)-H(5A2)	108.4	C(5B)-C(6B)-C(7B)	117.5(11)
H(5A1)-C(5A)-H(5A2)	107.5	C(5B)-C(6B)-H(6B1)	107.9
C(5A)-C(6A)-C(7A)	113.7(11)	C(7B)-C(6B)-H(6B1)	107.9
C(5A)-C(6A)-H(6A1)	108.8	C(5B)-C(6B)-H(6B2)	107.9
C(7A)-C(6A)-H(6A1)	108.8	C(7B)-C(6B)-H(6B2)	107.9
C(5A)-C(6A)-H(6A2)	108.8	H(6B1)-C(6B)-H(6B2)	107.2
C(7A)-C(6A)-H(6A2)	108.8	C(2B)-C(7B)-C(6B)	112.9(7)
H(6A1)-C(6A)-H(6A2)	107.7	C(2B)-C(7B)-H(7B1)	109.0
C(2A)-C(7A)-C(6A)	112.5(8)	C(6B)-C(7B)-H(7B1)	109.0
C(2A)-C(7A)-H(7A1)	109.1	C(2B)-C(7B)-H(7B2)	109.0
C(6A)-C(7A)-H(7A1)	109.1	C(6B)-C(7B)-H(7B2)	109.0
C(2A)-C(7A)-H(7A2)	109.1	H(7B1)-C(7B)-H(7B2)	107.8
C(6A)-C(7A)-H(7A2)	109.1	N(1B)-C(8B)-C(9B)	107.1(5)
H(7A1)-C(7A)-H(7A2)	107.8	N(1B)-C(8B)-C(10B)	109.0(5)
N(1A)-C(8A)-C(9A)	107.7(5)	C(9B)-C(8B)-C(10B)	110.7(5)
N(1A)-C(8A)-C(10A)	108.2(5)	N(1B)-C(8B)-H(8B)	110.0
C(9A)-C(8A)-C(10A)	111.0(5)	C(9B)-C(8B)-H(8B)	110.0
N(1A)-C(8A)-H(8A)	110.0	C(10B)-C(8B)-H(8B)	110.0
C(9A)-C(8A)-H(8A)	110.0	O(3B)-C(9B)-N(2B)	121.5(6)
C(10A)-C(8A)-H(8A)	110.0	O(3B)-C(9B)-C(8B)	117.2(5)
O(3A)-C(9A)-N(2A)	120.0(7)	N(2B)-C(9B)-C(8B)	121.3(6)
O(3A)-C(9A)-C(8A)	118.7(5)	C(11B)-C(10B)-C(8B)	111.7(6)
N(2A)-C(9A)-C(8A)	121.3(6)	C(11B)-C(10B)-C(12B)	110.5(7)

C(12A)-C(10A)-C(11A)	110.8(6)	C(8B)-C(10B)-C(12B)	111.1(6)
C(12A)-C(10A)-C(8A)	110.3(6)	C(11B)-C(10B)-H(10B)	107.8
C(11A)-C(10A)-C(8A)	111.9(6)	C(8B)-C(10B)-H(10B)	107.8
C(12A)-C(10A)-H(10A)	107.9	C(12B)-C(10B)-H(10B)	107.8
C(11A)-C(10A)-H(10A)	107.9	C(10B)-C(11B)-H(11D)	109.5
C(8A)-C(10A)-H(10A)	107.9	C(10B)-C(11B)-H(11E)	109.5
C(10A)-C(11A)-H(11A)	109.5	H(11D)-C(11B)-H(11E)	109.5
C(10A)-C(11A)-H(11B)	109.5	C(10B)-C(11B)-H(11F)	109.5
H(11A)-C(11A)-H(11B)	109.5	H(11D)-C(11B)-H(11F)	109.5
C(10A)-C(11A)-H(11C)	109.5	H(11E)-C(11B)-H(11F)	109.5
H(11A)-C(11A)-H(11C)	109.5	C(10B)-C(12B)-H(12D)	109.5
H(11B)-C(11A)-H(11C)	109.5	C(10B)-C(12B)-H(12E)	109.5
C(10A)-C(12A)-H(12A)	109.5	H(12D)-C(12B)-H(12E)	109.5
C(10A)-C(12A)-H(12B)	109.5	C(10B)-C(12B)-H(12F)	109.5
H(12A)-C(12A)-H(12B)	109.5	H(12D)-C(12B)-H(12F)	109.5
C(10A)-C(12A)-H(12C)	109.5	H(12E)-C(12B)-H(12F)	109.5
H(12A)-C(12A)-H(12C)	109.5	C(14B)-C(13B)-N(2B)	112.8(7)
H(12B)-C(12A)-H(12C)	109.5	C(14B)-C(13B)-H(13C)	109.0
N(2A)-C(13A)-C(14A)	111.0(9)	N(2B)-C(13B)-H(13C)	109.0
N(2A)-C(13A)-H(13A)	109.4	C(14B)-C(13B)-H(13D)	109.0
C(14A)-C(13A)-H(13A)	109.4	N(2B)-C(13B)-H(13D)	109.0
N(2A)-C(13A)-H(13B)	109.4	H(13C)-C(13B)-H(13D)	107.8
C(14A)-C(13A)-H(13B)	109.4	C(13B)-C(14B)-H(14D)	109.5
H(13A)-C(13A)-H(13B)	108.0	C(13B)-C(14B)-H(14E)	109.5
C(13A)-C(14A)-H(14A)	109.5	H(14D)-C(14B)-H(14E)	109.5
C(13A)-C(14A)-H(14B)	109.5	C(13B)-C(14B)-H(14F)	109.5
H(14A)-C(14A)-H(14B)	109.5	H(14D)-C(14B)-H(14F)	109.5
C(13A)-C(14A)-H(14C)	109.5	H(14E)-C(14B)-H(14F)	109.5
H(14A)-C(14A)-H(14C)	109.5	N(2B)-C(15B)-C(16B)	112.4(6)
H(14B)-C(14A)-H(14C)	109.5	N(2B)-C(15B)-H(15C)	109.1
N(2A)-C(15A)-C(16A)	114.2(7)	C(16B)-C(15B)-H(15C)	109.1
N(2A)-C(15A)-H(15A)	108.7	N(2B)-C(15B)-H(15D)	109.1
C(16A)-C(15A)-H(15A)	108.7	C(16B)-C(15B)-H(15D)	109.1
N(2A)-C(15A)-H(15B)	108.7	H(15C)-C(15B)-H(15D)	107.9

C(16A)-C(15A)-H(15B)	108.7	C(15B)-C(16B)-H(16D)	109.5
H(15A)-C(15A)-H(15B)	107.6	C(15B)-C(16B)-H(16E)	109.5
C(15A)-C(16A)-H(16A)	109.5	H(16D)-C(16B)-H(16E)	109.5
C(15A)-C(16A)-H(16B)	109.5	C(15B)-C(16B)-H(16F)	109.5
H(16A)-C(16A)-H(16B)	109.5	H(16D)-C(16B)-H(16F)	109.5
		H(16E)-C(16B)-H(16F)	109.5

Tabelle 23: Anisotrope Verschiebungsparameter U in 10^3 \AA^2

Atom	U11	U22	U33	U23	U13	U12
B(1A)	113(8)	109(8)	360(30)	-83(13)	-78(13)	76(7)
F(1A)	182(9)	211(10)	244(11)	58(9)	-31(8)	134(8)
F(12A)	151(8)	122(7)	314(15)	-33(8)	-68(9)	90(6)
F(2A)	155(9)	219(13)	276(14)	-107(11)	-51(9)	110(9)
N(1A)	71(3)	77(3)	94(3)	-2(3)	-8(2)	37(2)
C(1A)	84(4)	85(4)	107(4)	-13(3)	-14(3)	46(3)
O(1A)	94(3)	77(3)	236(7)	-13(4)	-36(4)	49(3)
N(2A)	90(3)	95(4)	96(4)	11(3)	-15(3)	14(3)
C(2A)	76(3)	111(5)	99(4)	-25(4)	-11(3)	50(3)
O(2A)	119(5)	137(6)	400(15)	-52(7)	-84(7)	88(4)
O(3A)	87(3)	97(3)	91(2)	-7(2)	-7(2)	27(2)
C(3A)	96(5)	136(7)	202(10)	-44(7)	-41(6)	73(5)
C(4A)	85(5)	200(12)	304(18)	-62(12)	-40(8)	80(7)
C(5A)	78(6)	212(14)	264(16)	40(13)	-24(8)	28(7)
C(6A)	83(5)	163(9)	226(12)	0(9)	1(7)	40(6)
C(7A)	76(4)	114(5)	95(4)	-4(4)	3(3)	29(3)
C(8A)	67(3)	75(3)	91(4)	-5(3)	-13(3)	32(2)
C(9A)	67(3)	81(4)	100(4)	3(3)	-15(3)	25(3)
C(10A)	84(4)	96(4)	90(4)	-1(3)	-17(3)	48(3)
C(11A)	94(5)	136(6)	124(6)	4(5)	-22(4)	65(5)
C(12A)	144(7)	177(9)	89(5)	18(5)	-4(5)	85(7)
C(13A)	120(6)	137(7)	94(5)	27(5)	-2(5)	0(6)
C(14A)	127(8)	210(13)	146(9)	-45(9)	20(7)	28(8)

C(15A)	99(5)	84(4)	139(7)	13(4)	-21(5)	19(4)
C(16A)	159(9)	117(7)	182(10)	21(7)	-7(8)	64(7)
B(1B)	98(6)	89(6)	226(14)	-28(7)	-59(8)	45(5)
F(1B)	115(6)	219(11)	253(12)	100(10)	56(7)	94(7)
F(12B)	111(4)	85(3)	264(9)	3(5)	-84(5)	16(3)
F(2B)	246(11)	193(9)	184(9)	-66(7)	-108(8)	158(9)
N(1B)	82(3)	77(3)	83(3)	4(2)	-13(2)	40(2)
C(1B)	75(3)	75(3)	79(3)	0(3)	-7(3)	36(3)
O(1B)	83(3)	77(2)	117(3)	3(2)	-21(2)	32(2)
C(2B)	86(4)	81(3)	77(3)	6(3)	-7(3)	45(3)
O(2B)	90(3)	100(3)	179(5)	23(3)	-41(3)	34(3)
N(2B)	91(3)	69(3)	106(4)	7(3)	3(3)	35(2)
O(3B)	117(3)	77(2)	88(3)	0(2)	-1(2)	40(2)
C(3B)	92(4)	98(4)	110(5)	14(4)	-15(4)	46(4)
C(4B)	132(7)	119(6)	217(11)	28(7)	-62(7)	66(6)
C(5B)	214(15)	118(8)	380(30)	33(11)	-127(16)	80(9)
C(6B)	170(10)	105(6)	245(13)	36(7)	-68(9)	64(6)
C(7B)	115(5)	78(3)	98(4)	1(3)	-22(4)	39(4)
C(8B)	88(4)	79(3)	85(4)	-3(3)	-14(3)	49(3)
C(9B)	82(3)	74(3)	90(4)	0(3)	-10(3)	38(3)
C(10B)	87(4)	103(4)	98(4)	3(4)	-7(3)	53(4)
C(11B)	108(6)	170(9)	192(9)	43(7)	0(6)	95(6)
C(12B)	150(8)	190(9)	102(5)	10(6)	23(5)	112(7)
C(13B)	117(5)	105(5)	111(5)	18(4)	26(5)	54(4)
C(14B)	196(11)	232(13)	107(6)	30(7)	-7(7)	124(10)
C(15B)	110(5)	78(4)	129(5)	-1(4)	-5(4)	51(4)
C(16B)	109(6)	101(5)	190(9)	-24(6)	-38(6)	39(4)

Tabelle 24: Atomkoordinaten der H-Atome und isotrope Verschiebungsparameter U

Atom	x	y	z	$U_{eq} [\text{\AA}^2]$
H(1A)	-0.7020(60)	-0.5170(60)	0.9243(16)	0.089(17)
H(4A1)	-1.0759	-0.4172	0.8975	0.231

H(4A2)	-1.0861	-0.4317	0.9342	0.231
H(5A1)	-1.1959	-0.6242	0.9176	0.246
H(5A2)	-1.1064	-0.6044	0.8899	0.246
H(6A1)	-1.0967	-0.7253	0.9253	0.201
H(6A2)	-1.0703	-0.6306	0.9522	0.201
H(7A1)	-0.8864	-0.6051	0.9418	0.123
H(7A2)	-0.9091	-0.6177	0.9053	0.123
H(8A)	-0.4968	-0.2741	0.9342	0.095
H(10A)	-0.5121	-0.5068	0.9352	0.106
H(11A)	-0.3172	-0.3630	0.9179	0.172
H(11B)	-0.3099	-0.4142	0.9510	0.172
H(11C)	-0.2977	-0.2853	0.9484	0.172
H(12A)	-0.5959	-0.4696	0.9799	0.203
H(12B)	-0.4718	-0.3512	0.9869	0.203
H(12C)	-0.4814	-0.4790	0.9893	0.203
H(13A)	-0.3230	-0.1426	0.8387	0.174
H(13B)	-0.4320	-0.2747	0.8330	0.174
H(14A)	-0.2486	-0.2647	0.8197	0.279
H(14B)	-0.3096	-0.3555	0.8479	0.279
H(14C)	-0.2008	-0.2240	0.8542	0.279
H(15A)	-0.2449	-0.0829	0.8918	0.143
H(15B)	-0.3362	-0.1422	0.9198	0.143
H(16A)	-0.3248	0.0396	0.9050	0.233
H(16B)	-0.4573	-0.0685	0.8996	0.233
H(16C)	-0.3685	-0.0115	0.8709	0.233
H(1B)	0.3200(60)	0.4240(70)	0.8644(15)	0.100(20)
H(4B1)	-0.0869	0.4371	0.8240	0.185
H(4B2)	-0.0307	0.4403	0.7909	0.185
H(5B1)	0.0718	0.6328	0.8031	0.285
H(5B2)	0.0690	0.6073	0.8392	0.285
H(6B1)	0.2472	0.6942	0.8251	0.210
H(6B2)	0.2191	0.6106	0.7956	0.210
H(7B1)	0.3072	0.5389	0.8266	0.121
H(7B2)	0.2521	0.5605	0.8574	0.121

H(8B)	0.2350	0.1652	0.8679	0.097
H(10B)	0.4619	0.3649	0.8882	0.113
H(11D)	0.5327	0.2294	0.8934	0.218
H(11E)	0.4038	0.1210	0.8846	0.218
H(11F)	0.4222	0.1930	0.9160	0.218
H(12D)	0.5496	0.3318	0.8431	0.203
H(12E)	0.4500	0.3641	0.8332	0.203
H(12F)	0.4211	0.2288	0.8321	0.203
H(13C)	0.1208	0.1900	0.9637	0.134
H(13D)	0.0611	0.0480	0.9644	0.134
H(14D)	0.2052	0.1337	1.0036	0.257
H(14E)	0.3055	0.2096	0.9785	0.257
H(14F)	0.2456	0.0676	0.9793	0.257
H(15C)	0.1460	-0.0438	0.9275	0.125
H(15D)	0.1853	0.0174	0.8943	0.125
H(16D)	-0.0176	-0.1364	0.8927	0.209
H(16E)	-0.0101	-0.0110	0.8866	0.209
H(16F)	-0.0494	-0.0728	0.9198	0.209

Tabelle 25: Diederwinkel

Winkel	Grad	Winkel	Grad
C(2B)-C(3B)-C(4B)-C(5B)	-5.7(18)	N(1B)-C(8B)-C(9B)-O(3B)	-47.0(7)
C(3B)-C(4B)-C(5B)-C(6B)	32(2)	C(10B)-C(8B)-C(9B)-O(3B)	71.7(7)
C(4B)-C(5B)-C(6B)-C(7B)	-48(2)	N(1B)-C(8B)-C(9B)-N(2B)	134.6(6)
C(3B)-C(2B)-C(7B)-C(6B)	-9.2(12)	C(10B)-C(8B)-C(9B)-N(2B)	-106.7(7)
C(1B)-C(2B)-C(7B)-C(6B)	173.2(9)	N(1B)-C(8B)-C(10B)-C(11B)	176.7(7)
C(5B)-C(6B)-C(7B)-C(2B)	35.4(18)	C(9B)-C(8B)-C(10B)-C(11B)	59.2(8)
C(1B)-N(1B)-C(8B)-C(9B)	-89.5(6)	N(1B)-C(8B)-C(10B)-C(12B)	-59.3(8)
C(1B)-N(1B)-C(8B)-C(10B)	150.7(6)	C(9B)-C(8B)-C(10B)-C(12B)	-176.9(6)
C(15B)-N(2B)-C(9B)-O(3B)	-174.6(6)	C(9B)-N(2B)-C(13B)-C(14B)	-84.3(9)
C(13B)-N(2B)-C(9B)-O(3B)	-0.2(9)	C(15B)-N(2B)-C(13B)-C(14B)	90.8(10)
C(15B)-N(2B)-C(9B)-C(8B)	3.7(9)	C(9B)-N(2B)-C(15B)-C(16B)	-104.4(9)
C(13B)-N(2B)-C(9B)-C(8B)	178.2(6)	C(13B)-N(2B)-C(15B)-C(16B)	81.0(9)

14.5 Daten zur Kristallstrukturanalyse von 9,9-Difluor-11-methyl-10-oxa-8-oxonia-9-boranidabicyclo[5.4.0]undeca-1(7),10-dien (87g)

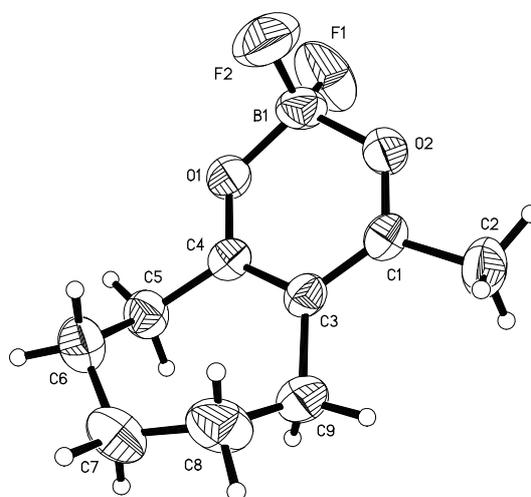


Tabelle 26: Kristalldaten

Summenformel	$C_9H_{13}BF_2O_2$
molare Masse	$202.00 \text{ g mol}^{-1}$
Wellenlänge	$0.71073 \text{ \AA} [K_{\alpha}(\text{Mo})]$
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	$P2(1)/n$ (Nr. 14)
Zellparameter	$a = 7.8825(10) \text{ \AA}; \alpha = 90.142(9)^\circ$ $b = 10.5116(13) \text{ \AA}; \beta = 105.181(9)^\circ$ $c = 11.8363(11) \text{ \AA}; \gamma = 92.839(9)^\circ$
Volumen	$979.9(2) \text{ \AA}^3$
Z	4
Dichte (ber.)	1.369 g cm^{-3}
Absorptionskoeffizient	0.117 mm^{-1}
F (000)	424
Kristallgröße	$0.7 \times 0.6 \times 0.35 \text{ mm}$
θ -Bereich für die Datenerfassung	2.59 bis 30.00°
Indexbereich	$0 \leq h \leq 11; 0 \leq k \leq 14; -16 \leq l \leq 16$
Reflexe, insgesamt	3049
Reflexe, unabhängig	2863
Vollständigkeit bis $\theta = 22.00$	100.0%

Verfeinerungsmethode	Vollmatrix des kleinsten Quadrates von F^2
Anzahl der Daten / Beschränkungen / Parameter	2863 / 0 / 128
Konvergenz gegen F^2	1.035
Letzte R-Indizes [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0527$, $wR_2 = 0.1236$
R-Indizes (alle Daten)	$R_1 = 0.0693$, $wR_2 = 0.1324$
Extinktionskoeffizient	0.075(6)
Min. / max. Restelektronendichte	0.212 / $-0.220 \text{ e}^{\ominus} \text{ \AA}^{-3}$

Diese Kristallstruktur wurde publiziert^[69b] und die Daten beim Cambridge Crystallographic Data Centre unter der Nummer CCDC-199250 hinterlegt. Auf eine ausführliche Auflistung aller Daten wird daher verzichtet. Die Daten können kostenlos bei der CCDC angefordert werden.^[159]

14.6 Daten zur Kristallstrukturanalyse von 3-Methylspiro[5.5]undec-2-en-1,7-dion (107b)

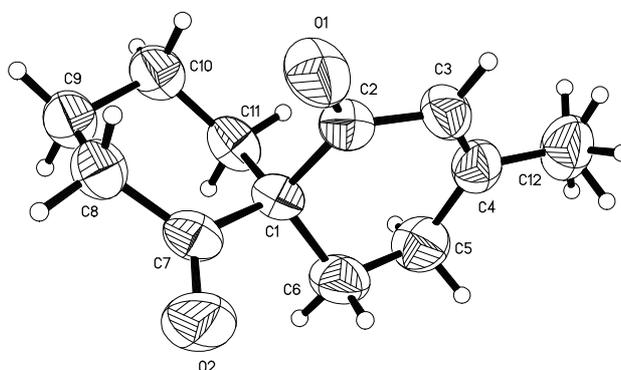


Tabelle 27: Kristalldaten

Summenformel	$C_{12}H_{16}O_2$
molare Masse	$192.25 \text{ g mol}^{-1}$
Wellenlänge	$0.71073 \text{ \AA} [K_{\alpha}(\text{Mo})]$
Kristallsystem	triklin
Raumgruppe	P-1 (Nr. 2)
Zellparameter	$a = 6.1257(7) \text{ \AA}$; $\alpha = 90.142(9)^\circ$

	$b = 9.0613(10) \text{ \AA}; \beta = 105.181(9)^\circ$
	$c = 9.8337(11) \text{ \AA}; \gamma = 92.839(9)^\circ$
Volumen	$526.08(10) \text{ \AA}^3$
Z	2
Dichte (ber.)	1.214 g cm^{-3}
Absorptionskoeffizient	0.081 mm^{-1}
F (000)	208
Kristallgröße	$0.7 \times 0.5 \times 0.4 \text{ mm}$
θ -Bereich für die Datenerfassung	2.15 bis 27.50°
Indexbereich	$0 \leq h \leq 7; -11 \leq k \leq 11; -12 \leq l \leq 12$
Reflexe, insgesamt	2608
Reflexe, unabhängig	2379
Vollständigkeit bis $\theta = 22.00$	95.8%
Verfeinerungsmethode	Vollmatrix des kleinsten Quadrates von F^2
Anzahl der Daten / Beschränkungen /	2379 / 0 / 128
Parameter	
Konvergenz gegen F^2	1.048
Letzte R-Indizes [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0560, wR_2 = 0.1312$
R-Indizes (alle Daten)	$R_1 = 0.0800, wR_2 = 0.1435$
Extinktionskoeffizient	$0.051(9)$
Min. / max. Restelektronendichte	$0.222 / -0.168 \text{ e}^- \text{ \AA}^{-3}$

Diese Kristallstruktur wurde publiziert^[69a] und die Daten beim Cambridge Crystallographic Data Centre unter der Nummer CCDC-199251 hinterlegt. Auf eine ausführliche Auflistung aller Daten wird daher verzichtet. Die Daten können kostenlos bei der CCDC angefordert werden.^[159]

15 Abkürzungsverzeichnis

$[\alpha]_D^{20}$	Drehwert	eV	Elektronenvolt
AAV	allgemeine Arbeitsvorschrift	FAB	<i>Fast Atom Bombardment</i>
Ac	Acetyl	Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl
acac	Acetylacetonat	FT	Fourier-Transformation
Acc	Akzeptor	GC	Gaschromatographie
<i>al.</i>	<i>alii</i>	gef.	gefunden
ATR	<i>Attenuated total reflection</i>	HBTU	<i>N</i> -[(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-yl)- (dimethylamino)methylen]- <i>N</i> -methylmethanaminium- hexafluorosphat- <i>N</i> -oxid
B	Base		
ber.	berechnet		
Bn	Benzyl		
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl	HR	<i>High resolution</i>
br.	breit	HOBt	1-Hydroxybenzo[<i>d</i>][1,2,3]triazol
c	Konzentration	IR	Infrarot
CI	Chemische Ionisation	<i>i</i> -Pr	Isopropyl
coe	Cycloocten	<i>J</i>	Kopplungskonstante
COLOC	<i>Correlated spectroscopy for long range coupling</i>	kat.	katalytisch
d	Dublett; Tag	konz.	konzentriert
δ	Chemische Verschiebung	λ	Wellenlänge
Da	Dalton	L	Linker; Ligand
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en	Lit.	Literaturstelle
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid	m	mittel
DEAD	Diethylazodicarboxylat	M	Molare Masse
DEPT	<i>Distortionless enhancement by polarization transfer</i>	M ⁺	Molekülion
DIPEA	Diisopropyl- ethylamin	MALDI	<i>matrix-assisted laser desorption/ionization</i>
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin	Ms	Methansulfonyl
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	MS	Massenspektrum
<i>ee</i>	<i>enantiomeric excess</i>	MTBE	<i>tert</i> -Butylmethylether
EE	Essigsäureethylester	MVK	Methylvinylketon
EI	Elektronenstoß-Ionisation	m/z	Masse / Ladung
		NBA	<i>m</i> -Nitrobenzylalkohol
		NMR	<i>Nuclear magnetic resonance</i>

oct	Octett	sex	Sextett
PE	Petrolether, tiefsiedend	SG	Schutzgruppe
PEG	Polyethylenglykol	SIMS	Sekundärionen-
Phebox	2,6-bis(oxazoliny)phenyl		Massenspektrometrie
ppm	<i>parts per million</i>	t	Triplett
PS	Polystyrol	TBAI	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumiodid
q	Quartett	TFA	Trifluoressigsäure
quant.	quantitativ	THF	Tetrahydrofuran
quint	Quintett	TMS	Tetramethylsilan
R	Rest	TOF	<i>time-of-flight</i>
RAMP	(<i>R</i>)-1-Amino-2-(methoxymethyl)pyrrolidin	t _R	Retentionszeit
R _f	<i>Relation of Fronts</i>	TRAP	2,2''-Bis[1-(diphenylphosphano)-ethyl]-1,1''-biferrocen
RT	Raumtemperatur (23 °C)	UV	Ultraviolett
s	Singulett (NMR), <i>strong</i> (IR)	Vis	im sichtbaren Bereich (<i>visible</i>)
SAMP	(<i>S</i>)-1-Amino-2-(methoxymethyl)pyrrolidin	vs	<i>very strong; versus</i>
		w	<i>weak</i>

16 Literaturverzeichnis

- [1] T. Komnenos, *Liebigs Ann. Chem.* **1883**, 218, 145–169.
- [2] L. Claisen, *J. Prakt. Chem.* **1887**, 35, 413–415.
- [3] a) A. Michael, *J. Prakt. Chem.* **1887**, 35, 113–114; b) A. Michael, *J. Prakt. Chem.* **1887**, 35, 349–356; c) A. Michael, O. Schulthess, *J. Prakt. Chem.* **1892**, 45, 55–63; d) A. Michael, *Chem. Ber.* **1894**, 27, 2126–2130; e) A. Michael, *Chem. Ber.* **1900**, 33, 3731–3769.
- [4] Übersichten: a) E. D. Bergman, D. Ginsburg, R. Pappo, *Org. React.* **1959**, 10, 179–555; b) D. A. Oare, C. H. Heathcock, in: *Topics in Stereochemistry* Bd. 19, E. L. Eliel, S. H. Wilen, N. L. Allinger (Hrsg.), Wiley, New York **1989**, 227–407; c) P. Perlmutter, *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis*, J. E. Baldwin, P. D. Magnus (Hrsg.), Tetrahedron Organic Chemistry Series Bd. 9, Pergamon, Oxford, **1992**.
- [5] a) J. Christoffers, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1259–1266; b) J. Christoffers, *Synlett* **2001**, 723–732.
- [6] a) J. W. Conforth, R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1949**, 1855–1864; Übersichten: b) M. E. Jung, *Tetrahedron* **1976**, 32, 3–31; c) R. Gawley, *Synthesis* **1976**, 777–794.
- [7] A. García-Raso, J. García-Raso, B. Campaner, R. Mestres, J. V. Sinisterra, *Synthesis* **1982**, 1037–1042.
- [8] P. Laszlo, P. Pannetreau, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2645–2648; b) B. C. Ranu, S. Bhar, *Tetrahedron* **1992**, 48, 1327–1332.
- [9] a) J. Boyer, R. J. P. Corriu, R. Perez, C. Reye, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 122–123; b) J. H. Clark, D. G. Cork, *Chem. Lett.* **1983**, 1145–1148; c) R. M. Lawrence, P. Perlmutter, *Chem. Lett.* **1992**, 305–308.
- [10] a) D. Bensa, J.-M. Brunel, G. Buono, J. Rodriguez, *Synlett* **2001**, 715–717; b) D. Bensa, T. Constantieux, J. Rodriguez, *Synthesis* **2004**, 923–927.
- [11] E. Diez-Barra, A. de la Hoz, S. Merino, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2359–2362.
- [12] R. Sreekuma, P. Rugmini, R. Padmakumar, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6557–6560.
- [13] a) D. J. Macquarrie, *Chem. Commun.* **1997**, 601–602; b) D. J. Macquarrie, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4125–4128.
- [14] H. Kotsuki, K. Arimura, T. Ohishi, R. Maruzasa, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3770–3773.
- [15] T. Saegusa, Y. Ito, S. Tomita, H. Kinoshita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, 45, 496–499.

- [16] J. H. Nelson, P. N. Howells, G. C. DeLullo, G. L. Landen, R. A. Henry, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1246–1249.
- [17] a) K. Irie, K. Miyazu, K. Watanabe, *Chem. Lett.* **1980**, 353–354; b) K. Watanabe, K. Miyazu, K. Irie, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 3212–3215.
- [18] a) P. Kočovský, D. Dvořák, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5015–5018; b) M. Basato, B. Corain, P. de Roni, G. Favero, R. Jaforte, *J. Mol. Catal.* **1987**, *42*, 115–125; c) T. Naota, H. Taki, M. Mizuno, S.-I. Murahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5954–5955; d) P. Laszlo, M.-T. Montaufier, S. L. Randriamahefa, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4867–4870.
- [19] F. Bonadies, A. Lattanzi, L. R. Orelli, S. Pesci, A. Scettri, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7649–7650.
- [20] a) E. Keller, B. L. Feringa, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1879–1882; b) H. Kotsuki, K. Arimura, R. Maruzawa, *Synlett* **1999**, 650–652.
- [21] J. Christoffers, *Chem. Commun.* **1997**, 943–944.
- [22] a) J. Christoffers, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 3141–3149; b) J. Christoffers, H. Oertling, N. Önal, *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 546–553.
- [23] J. Christoffers, *Org. Synth.* **2000**, *78*, 249–253.
- [24] J. Christoffers, H. Oertling, M. Leitner, *Synlett* **2000**, 349–350.
- [25] G. Bartoli, M. Bosco, M. C. Bellucci, E. Marcatori, L. Sambri, E. Torregiani, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 617–620.
- [26] S. Pelzer, T. Kauf, C. van Wüllen, J. Christoffers, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *684*, 308–314.
- [27] R. L. Lintvedt, L. K. Kernitsky, *Inorg. Chem.* **1970**, *9*, 491–494.
- [28] a) R. P. Eckberg, J. H. Nelson, J. W. Kenney, P. N. Howells, R. A. Henry, *Inorg. Chem.* **1977**, *16*, 3128–3132; b) B. Corain, M. Basato, *J. Mol. Catal.* **1993**, *81*, 133–155.
- [29] Übersichten: a) Y. Yamamoto, S. G. Pyne, D. Schinzer, B. L. Feringa, J. F. G. A. Jansen, in: *Meth. Org. Chem. (Houben-Weyl)*, G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann (Hrsg.), 4. Auflage, Bd. E21b, Thieme, Stuttgart **1995**, 2041–2155; b) B. E. Rossiter, N. M. Swingle, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 771–806; c) M. P. Sibi, S. Manyem, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8033–8061; d) N. Krause, A. Hoffmann-Röder, *Synthesis* **2001**, 171–196.

- [30] a) A. K. Gosh, P. Mathiavanan, J. Capiello, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1–45; b) D. A. Evans, T. Rovis, M. C. Kozlowski, J. S. Tedrow, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1994–1995; c) J. S. Johnson, D. A. Evans, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 325–335.
- [31] a) H. Wynberg, R. Helder, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4057–4060; b) K. Hermann, H. Wynberg, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *69*, 2208–2212; c) N. Kobayashi, K. Iwai, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7071–7072; d) K. Hermann, H. Wynberg, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2238–2244; e) M. Yamaguchi, T. Shiraishi, M. Hirama, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1243–1245.
- [32] a) E. J. Corey, M. C. Noe, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5347–5350; b) F.-Y. Zhang, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1097–1100.
- [33] D. J. Cram, G. D. Y. Sogah, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 625–628.
- [34] a) H. Brunner, B. Hammer, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 305–306; b) H. Brunner, J. Kraus, *J. Mol. Catal.* **1989**, *49*, 133–142.
- [35] a) A. Schionato, S. Paganelli, C. Botteghi, *J. Mol. Catal.* **1989**, *50*, 11–18; b) C. Botteghi, A. Schionato, C. Rosini, P. Salvadori, *J. Mol. Catal.* **1990**, *63*, 155–165; c) C. Botteghi, S. Paganelli, A. Schionato, C. Boga, A. Fava, *J. Mol. Catal.* **1991**, *66*, 7–21.
- [36] a) G. Desimoni, P. Quadrelli, P. P. Righetti, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2927–2934; b) G. Desimoni, G. Faita, G. Mellerio, P. P. Righetti, C. Zanelli, *Gazz. Chim. Ital.* **1992**, *122*, 269–273.
- [37] G. Desimoni, G. Dusi, G. Faita, P. Quadrelli, P. P. Righetti, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4131–4144.
- [38] a) M. Sawamura, H. Hamashima, Y. Ito, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4439–4454; b) M. Sawamura, H. Hamashima, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 829–8296; c) M. Sawamura, H. Hamashima, Y. Ito, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 2559–2562.
- [39] Y. Motoyama, Y. Koga, K. Kobayashi, K. Aoki, H. Nishiyama, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2968–2975.
- [40] N. End, L. Macko, M. Zehnder, A. Pfaltz, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 818–824.
- [41] Y. Hamashima, D. Hotta, M. Sodeoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11240–11241.
- [42] Übersichten: M. Shibasaki, H. Sasai, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 523–530; b) O. Reiser, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1996**, *44*, 380–388; c) M. Shibasaki, N. Yoshikawa, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2187–2209; d) S. Matsunaga, M. Shibasaki, in: *Multimetallic Catalysts in Organic Synthesis*, M. Shibasaki, Y. Yamamoto (Hrsg.), Wiley-VCH, Weinheim **2004**, 121–142.

- [43] H. Sasai, T. Arai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1571–1572.
- [44] H. Sasai, T. Arai, Y. Satow, K. N. Houk, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6194–6198.
- [45] a) T. Arai, H. Sasai, K.-I. Aoe, K. Okamura, T. Date, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 103–105; b) T. Arai, Y. M. A. Yamada, N. Yamamoto, H. Sasai, M. Shibasaki, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1368–1372.
- [46] Y. Xu, K. Ohori, T. Ohshima, M. Shibasaki, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2585–2588.
- [47] H. Sasai, E. Emori, T. Arai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5561–5564.
- [48] E. Keller, N. Veldman, A. L. Spek, B. L. Feringa, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3403–3413.
- [49] a) Y. S. Kim, S. Matsunaga, J. Das, A. Sekine, T. Ohshima, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6506–6507; b) R. Takita, T. Ohshima, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4661–4665; c) S. Matsunaga, T. Ohshima, M. Shibasaki, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 3–15.
- [50] Übersicht: K. Fuji, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2037–2066.
- [51] Übersicht: a) J. d'Angelo, D. Desmaële, F. Dumas, A. Guingant, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 459–505; b) J. Leonard, E. Díez-Barra, S. Merino, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2051–2061.
- [52] a) S. Yamada, K. Hiroi, K. Achiwa, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 4233–4236; b) B. de Jeso, J. C. Pommier, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4511–4514; c) Y. Ito, M. Sawamura, K. Kominami, T. Saegusa, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5303–5306.
- [53] a) M. Pfau, G. Revial, A. Guingant, J. d'Angelo, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 273–274; b) A. Guingant, H. Hammami, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 411–414; c) I. Jabin, G. Revial, M. Pfau, P. Netchitaïlo, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 563–567.
- [54] a) H. Brunner, J. Kraus, H.-J. Lautenschläger, *Monatsh. Chem.* **1988**, *119*, 1161–1167; b) K. D. Belfield, J. Seo, *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 1133–1144.
- [55] C. Camara, D. Joseph, F. Dumas, J. d'Angelo, A. Chiaroni, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1445–1448.
- [56] D. Desmaële, S. Delarue-Cochin, C. Cavé, J. d'Angelo, G. Morgant, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2421–2424.
- [57] a) L. Ambroise, D. Desmaële, J. Mahuteau, J. d'Angelo, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9705–9708 ; b) M. Pfau, A. Tomas, S. Lim, G. Revial, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1143–1147; c) C. Cave, V. Daley, J. d'Angelo, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 79–82; d) C. Cave, D. Desmaële, J. d'Angelo, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4361–4368.

- [58] a) K. Tomioka, K. Ando, K. Yasuda, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 715–716; b) K. Tomioka, K. Yasuda, K. Koga, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1345–1346; c) K. Tomioka, W. Seo, K. Ando, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6637–6640.
- [59] K. Ando, W. Seo, K. Tomioka, K. Koga, *Tetrahedron* **1994**, 50, 13081–13088.
- [60] K. Ando, K. Yasuda, K. Tomioka, K. Koga, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1994**, 272–282.
- [61] Übersicht: A. Job, C. F. Janeck, W. Bettray, R. Peters, D. Enders, *Tetrahedron* **2002**, 58, 2253–2329.
- [62] D. Enders, D. Kownatka, T. Hundertmark, O. F. Prokopenko, J. Runsink, *Synthesis* **1997**, 649–652.
- [63] a) D. Enders, P. Teschner, G. Raabe, *Synlett* **2000**, 637–640; b) D. Enders, P. Teschner, G. Raabe, *Heterocycles* **2000**, 52, 733–749.
- [64] a) J. Christoffers, U. Rößler, T. Werner, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 701–705; Übersicht: b) J. Christoffers, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 4862–4867.
- [65] J. Christoffers, Y. Schulze, J. Pickardt, *Tetrahedron* **2001**, 57, 1779–1783.
- [66] J. Christoffers, A. Mann, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 2871–2874.
- [67] J. Christoffers, A. Mann, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 1014–1027.
- [68] a) J. Christoffers, H. Scharl, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1505–1508; b) J. Christoffers, W. Frey, H. Scharl, A. Baro, *Z. Naturforsch. B* **2004**, 59b, 375–379; c) J. Christoffers, H. Scharl, W. Frey, A. Baro, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2701–2706.
- [69] a) J. Christoffers, B. Kreidler, H. Oertling, S. Unger, W. Frey, *Synlett* **2003**, 493–496; b) J. Christoffers, B. Kreidler, S. Unger, W. Frey, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2845–2853.
- [70] a) L. H. Gade, *Koordinationschemie*, Wiley-VCH, Weinheim **1998**; b) K. L. Bray, C. P. Butts, G. C. Lloyd-Jones, M. Murray, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1998**, 1421–1422; c) R. Wegner, M. Gottschaldt, H. Görls, E.-G. Jäger, D. Klemm, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 2143–2157.
- [71] R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2149–2154.
- [72] N. K. Terrett, *Combinatorial Chemistry*, Oxford University Press **1998**.
- [73] N. K. Mathur, C. K. Narang, R. E. Williams, *Polymers as Aids in Organic Chemistry*, Academic Press, New York **1980**.

- [74] Übersicht: S. V. Ley, I. R. Baxendale, R. N. Bream, P. S. Jackson, A. G. Leach, D. A. Longbottom, M. Nesi, J. S. Scott, R. I. Storer, S. J. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2000**, 3815–4195.
- [75] R. Brown, *Contemp. Org. Synth.* **1997**, *4*, 216–237; R. C. D. Brown, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1998**, 3293–3320.
- [76] J. S. Früchtel, G. Jung, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 19–46.
- [77] a) B. J. Cohen, M. A. Kraus, A. Patchornik, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4165–4167; b) B. J. Cohen, M. A. Kraus, A. Patchornik, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7620–7629.
- [78] a) Y. Bing, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 621–630; b) B. J. Egner, M. Bradley, *Drug Discovery Today* **1997**, *2*, 102–109.
- [79] R. B. Merrifield, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 801–812.
- [80] a) E. Atherton, H. Fox, D. Harkiss, R. C. Sheppard, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 539–540; b) Übersicht: W. C. Chan, P. D. White (Hrsg.): *Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis. A Practical Approach*, Oxford University Press **2000**.
- [81] I. Clark-Lewis, R. Aebersold, H. Ziltener, J. W. Schrader, L. E. Hood, S. B. Kent, *Science* **1986**, *231*, 134–139.
- [82] a) C. C. Leznoff, *Acc. Chem. Res.* **1978**, *11*, 327–333; J. M. J. Fréchet, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 663–683.
- [83] B. A. Bunin, M. J. Plunkett, J. A. Ellman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, *91*, 4708–4712.
- [84] a) Á. Furka, F. Sebestyén, M. Asgedom, G. Dibo, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **1991**, *37*, 487–493; b) Á. Furka, *Drug Dev. Res.* **1995**, *36*, 1–12; c) R. A. Houghten, C. Pinilla, S. E. Blondelle, J. R. Appel, C. T. Dooley, J. H. Cuervo, *Nature* **1991**, *354*, 84–86; d) K. S. Lam, S. E. Salmon, E. M. Hersch, V. J. Hruby, W. M. Kazmierski, R. J. Knapp, *Nature* **1991**, *354*, 82–84.
- [85] Übersichten: a) A. Akelah, D. C. Sherrington, *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 557–587; b) S. J. Shuttleworth, S. M. Allin, P. K. Sharma, *Synthesis* **1997**, 1217–1239.
- [86] a) G. Burton, K. U. Ingold, *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 194–201; b) S. W. Kaldor, M. G. Siegel, J. E. Fritz, B. A. Dressman, P. J. Hahn, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7193–7196; c) Übersicht: R. J. Booth, J. C. Hodges, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 18–26.
- [87] a) S. D. Brown, R. W. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6331–6332; b) Übersicht: A. Kirschning, H. Monenschein, R. Wittenberg, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 4445–4450.
- [88] C. P. Fei, T. H. Chan, *Synthesis* **1982**, 467–468.

- [89] Übersicht: D. Obrecht, J. M. Villalgorido, *Solid-Supported Combinatorial and Parallel Synthesis of small-molecular-weight Compound Libraries*, Bd. 17, Elsevier, Oxford **1998**.
- [90] a) Kawana, S. Emoto, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 4855–4858; b) M. Kawana, S. Emoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, *47*, 160–165.
- [91] P. M. Worster, C. R. McArthur, C. C. Leznoff, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 255.
- [92] D. Enders, J. H. Kirchhoff, J. Köbberling, T. H. Pfeiffer, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1241–1244.
- [93] a) S. M. Allin, S. J. Shuttleworth, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8023–8026; b) M. Reggelin, V. Brenig, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6851–6852; c) A. V. Purandar, S. Natarajan, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8777–8780; d) C. W. Phoon, C. Abell, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2655–2658; e) M. Reggelin, V. Brenig, R. Welcker, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4801–4804; f) S. P. Bew, S. D. Bull, S. G. Davies, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7577–7581; g) M. Reggelin, V. Brenig, C. Zur, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 531–533.
- [94] K. Burgess, D. Lim, *Chem. Commun.* **1997**, 785–786.
- [95] C. W. Phoon, C. Abell, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2655–2658.
- [96] a) G. Zech, H. Kunz, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 811–814; b) G. Zech, H. Kunz, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4136–4149.
- [97] P. W. Wentworth jr., K. D. Janda, *Chem. Commun.* **1999**, 1917–1924.
- [98] a) M. Mutter, H. Hagenmaier, E. Bayer, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 883–884; b) E. Bayer, M. Mutter, *Nature* **1972**, *237*, 512–513.
- [99] H.-G. Elias, *Makromoleküle*, 5. Auflage, Hüthig & Wepf, Basel **1990**, 273.
- [100] X.-Y. Zhao, W. A. Metz, F. Sieber, K. D. Janda, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8433–8436.
- [101] J. M. Harris, *Poly(Ethylene Glycol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications*, Plenum Press New York **1992**, 2.
- [102] R. Haag, S. Roller, in: *Polymeric Materials in Organic Synthesis and Catalysis*, M. R. Buchmeiser (Hrsg.), Wiley-VCH Weinheim **2003**, S. 305–344.
- [103] a) S. Chen, K. D. Janda, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8724–8725; b) S. Chen, K. D. Janda, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3943–3946.
- [104] E. Bayer, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 117–133.
- [105] B. Yan, C. F. Jewell, S. W. Myers, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11755–11766.

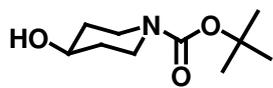
- [106] C. Kay, O. E. Lorthioir, N. J. Parr, M. Congreve, S. C. McKeown, J. J. Scicinski, S. V. Ley, *Biotechnol. Bioeng.* **2000**, *71*, 110–118.
- [107] a) O. Kuisle, M. Lolo, E. Quiñoá, R. Riguera, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14807–14812; b) M. E. Attardi, A. Falchi, M. Taddei, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7395–7399.
- [108] J. P. Baydal, A. M. Cameron, N. R. Cameron, D. M. Coe, R. Cox, B. G. Davis, L. J. Oates, G. Oye, P. G. Steel, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8531–8533.
- [109] a) J. J. Cournoyer, T. Kshirsagar, P. P. Fantauzzi, G. M. Figliozzi, T. Makdessian, B. Yan, *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 120–124; b) J. Vazquez, F. Albericio, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6691–6693.
- [110] B. Yan, in: *Analytical Methods in Combinatorial Chemistry*, B. Yan (Hrsg.), Technomic, Pennsylvania **2000**, 52.
- [111] B. Yan, H. B. Yan, *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 7941–7945.
- [112] G. C. Look, C. P. Holmes, J. P. Chinn, M. A. Gallop, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7588–7590.
- [113] a) M. J. Shapiro, J. S. Gounarides, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1999**, *35*, 153–200; b) R. Riedl, R. Tappe, A. Berkessel, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8994–9000.
- [114] a) B. J. Egner, G. J. Langley, M. Bradley, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2651–2653; b) B. J. Egner, M. Cardno, M. Bradley, *Chem. Commun.* **1995**, 2163–2164.
- [115] Preisvergleich: Fa. Fluka Chemie GmbH, Katalog Region Deutschland 2003/2004, S. 1603–1604: L-Valin, 99%, 25 g: 12,20 €; D-Valin, 99%, 25 g: 110,00 €.
- [116] A. Williams, I. T. Ibrahim, *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 589–636.
- [117] a) W. Williamson, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1851**, *77*, 37–49; b) H. Feuer, J. Hooz, in: *The Chemistry of the Ether Linkage*, S. Patai (Hrsg.), Wiley, New York, **1967**, 445–498.
- [118] S. Schürer, S. Gessler, N. Buschmann, S. Blechert, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4062–4065.
- [119] Y. R. de Miguel, N. Bampos, K. M. N. de Silva, S. A. Richards, J. K. M. Sanders, *Chem. Commun.* **1998**, 2267–2268.
- [120] B. Štefane, S. Polanc, *New J. Chem.* **2002**, *26*, 28–32.
- [121] J. Christoffers, N. Önal, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1633–1635.
- [122] a) E. Kaiser, R. L. Colescott, C. D. Bossinger, P. I. Cook, *Anal. Biochem.* **1970**, *34*, 595–598; b) F. Zaragoza Dörwald, *Organic Synthesis on Solid Phase*, Wiley-VCH,

- Weinheim **2000**, 5–6; c) P. Seneci, *Solid-Phase Synthesis and Combinatorial Technologies*, Wiley, New York **2000**, 27–28.
- [123] a) D. Maclean, J. J. Baldwin, V. T. Ivanov, *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 2349–2365; b) Übersichten: F. Guillier, D. Orain, M. Bradley, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2091–2157; c) S. Bräse, S. Dahmen, in: *Handbook of Combinatorial Chemistry*, K. C. Nicolaou, R. Hanco, W. Hartwig (Hrsg.), Wiley-VCH, Weinheim **2002**, 59–169; d) K. Knepper, C. Gil, S. Bräse, in: *Bioorganic Highlights II.*, C. Schmuck, H. Wennemers (Hrsg.), Wiley-VCH, **2003**. 449–484.
- [124] a) W. Dieckmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1922**, *55*, 2470–2491; b) G. A. R. Kon, E. A. Speight, *J. Chem. Soc.* **1926**, 2727–2735.
- [125] P. G. Enriquez, J. M. Fernandez-G., I. Leon, W. F. Reynolds, J.-P. Yang, M. Yu, *Can. J. Chem.* **1995**, *73*, 16–21.
- [126] G. T. Morgan, R. B. Tunstall, *J. Chem. Soc.* **1924**, *125*, 1963–1967.
- [127] E. V. Gukhman, V. A. Reutov, *Russ. J. Gen. Chem.* **2003**, *73*, 1578–1580.
- [128] V. A. Reutov, E. V. Gukhman, E. E. Kafitulova, *Russ. J. Gen. Chem.* **2003**, *73*, 1441–1444.
- [129] F. Bisaro, G. Prestat, M. Vitale, G. Poli, *Synlett* **2002**, 1823–1826.
- [130] A. Mann, *Die Übergangsmetallkatalysierte Michael-Reaktion: Enantioselektivität und vinyloge Donoren*, Dissertation, TU Berlin **2000**.
- [131] K. Schwetlick (Hrsg.), *Organikum*, 21. Auflage, Wiley-VCH, Weinheim **2001**.
- [132] G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkovicz, R. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 207–222.
- [133] a) M. Mikolajczyk, P. Kielbasinski, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 233–284; b) D. Döpp, H. Döpp, in: *Meth. Org. Chem. (Houben-Weyl)* Band E5, Teil 2, J. Falbe (Hrsg.), **1985**, 960–961.
- [134] a) R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2134–2150; b) R. W. Hoffmann, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841–1860; c) F. Johnson, *Chem. Rev.* **1968**, *68*, 375–413.
- [135] a) A. Felk, G. Revial, B. Viossat, P. Lemoine, M. Pfau, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1459–1462; b) M. Pfau, J. Ughetto-Monfrin, D. Joulain, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1979**, 627–632.
- [136] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, Spektrum Akademischer Verlag **2003**, 543.
- [137] a) Michael N. Burnett and Carroll K. Johnson, *Oak Ridge National Laboratory Report ORNL-6895*, **1996**; b) L. J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.* **1997**, *30*, 565.
- [138] B. Štefane, S. Polanc, *Synlett* **2004**, 698–702.

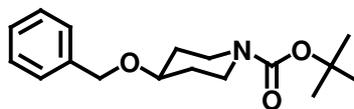
- [139] a) J. Cossy, A. Thellend, *Synthesis* **1989**, 753–755; b) M. Coutourier, P. Blanc, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1958**, 151.
- [140] R. V. Hoffman, D. J. Huizenga, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6435–6439.
- [141] B. P. Bandgar, L. S. Uppalla, V. S. Sadavarte, *Synlett* **2001**, 1715–1718.
- [142] S. V. Ley, P. R. Woodward, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3019–3020.
- [143] P. M. Booth, C. M. J. Fox, S. V. Ley, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5143–5146.
- [144] a) H. Hartmann, *Heteroatom Chem.* **1997**, 2, 147–154; b) J. B. Paine III, D. Dolphin, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5598–5604.
- [145] J. R. Killelea, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 1971.
- [146] T. Maki, K. Ishihara, H. Yamamoto, *Synlett* **2004**, 1355–1358.
- [147] G. Favini, G. Buemi and M. Raimondi, *J. Mol. Struct.* **1968**, 137–148.
- [148] Fa. Fluka, Katalog Region Deutschland, Art. Nr. 11629, 2003/2004, 163.
- [149] O. Scherr, *Cyclodextrin-modifizierte Polysiloxan-Phasen für die Kapillar-Gaschromatographie*, Dissertation, Universität Stuttgart 1997.
- [150] D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, Oxford 1988.
- [151] J. C. Danilewicz, S. M. Abel, A. D. Brown, P. V. Fish, E. Hawkeswood, S. J. Holland, K. James, A. B. McElroy, J. Overington, M. J. Powling, D. J. Rance, *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 2432–2453.
- [152] H. Sajiki, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3465–3468.
- [153] K. Soai, M. Watanabe, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1991**, 2, 97–100.
- [154] J. P. Sestelo, M. del Mar Real, L. A. Sarandeses, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1395–1402.
- [155] Y. L. Chow, X. Ouyang, *Can. J. Chem.* **1991**, 69, 423–431.
- [156] D. Kaminsky, *U. S. Patent* 3879426, **1975**.
- [157] In racemischer Form bekannt, siehe Lit.^[22a]
- [158] G. M. Sheldrick, SHELXTL: Version 4.0, *Siemens Analytical X-Ray Instruments*, Madison (WI) **1995**.
- [159] Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK.
Fax: +44-1223-336033. Email: deposit@ccdc.cam.ac.uk.
WWW: www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html.

17 Liste der dargestellten Verbindungen

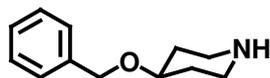
Die Seitenzahl der jeweiligen Synthesevorschrift befindet sich in Klammern.



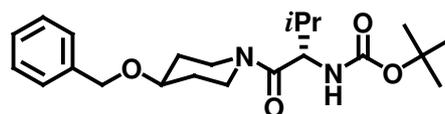
75 (S. 86)



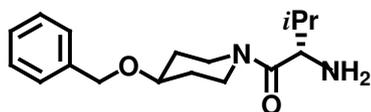
76a (S. 87)



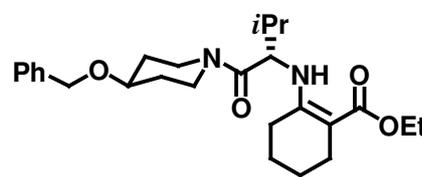
77a (S. 88)



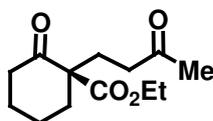
78a (S. 89)



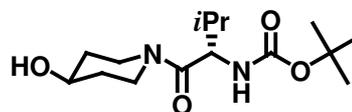
79 (S. 91)



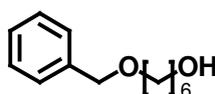
80a (S. 92)



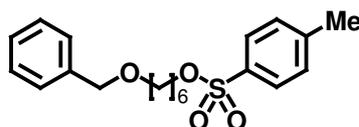
3e (S. 94; S. 119)



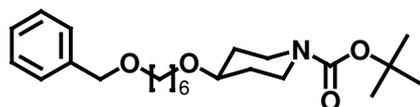
81a (S. 95)



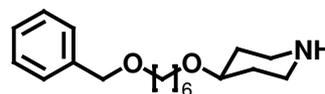
84 (S. 96)



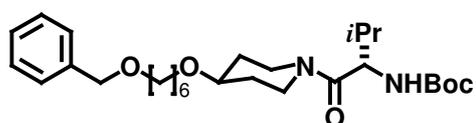
85 (S. 97)



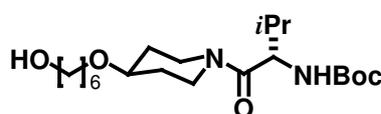
76b (S. 98)



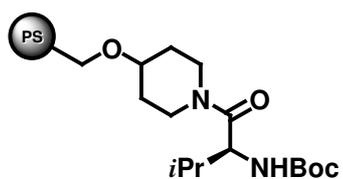
77b (S. 99)



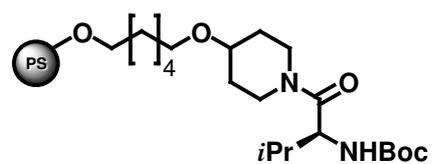
78b (S. 100)



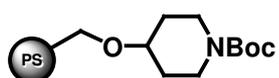
81b (S. 101)



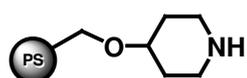
82a (S. 103; S. 105)



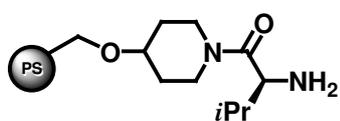
82b (S. 103)



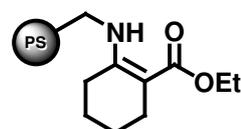
76c (S. 104)



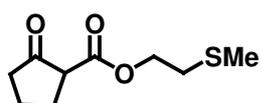
77c (S. 104)



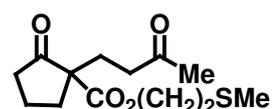
65a (S. 105)



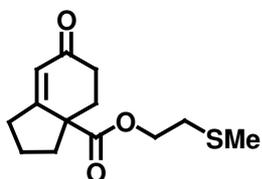
86b (S. 106)



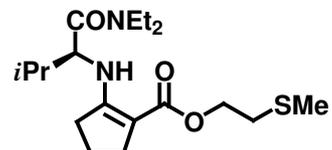
1m (S. 106)



89 (S. 107)



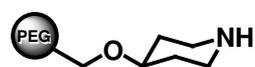
90 (S. 108)



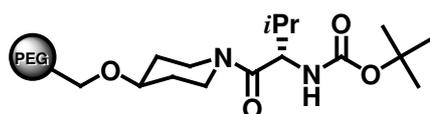
91 (S. 110)



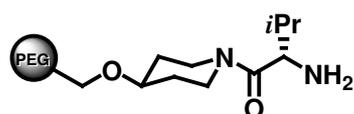
76d (S. 111)



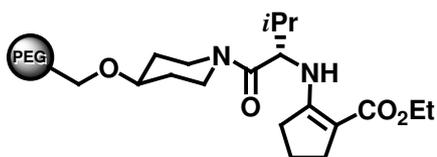
77d (S. 112)



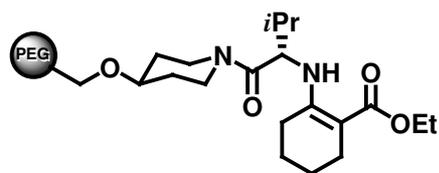
82c (S. 113)



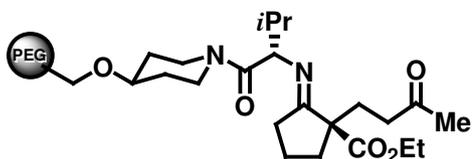
65b (S. 114)



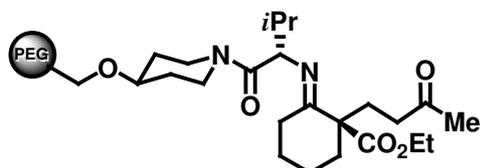
86e (S. 114)



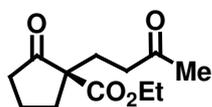
86f (S. 115)



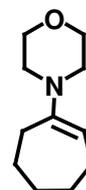
93a (S. 116)



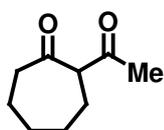
93b (S. 117)



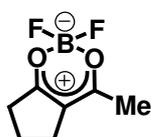
3g (S. 118)



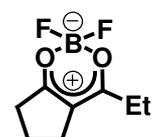
100g (S. 120)



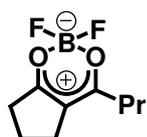
94g (S. 121)



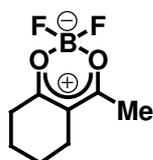
87a (S. 122)



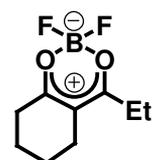
87b (S. 123)



87c (S. 124)

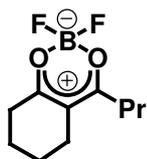


87d (S. 125)



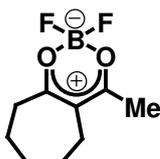
87e (S. 126)

Kristallstruktur: S. 174



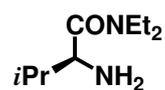
87f (S. 127)

Kristallstruktur: S. 175

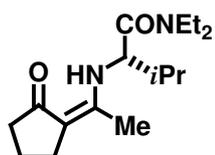


87g (S. 128)

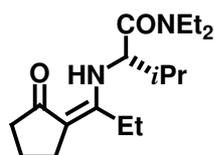
Kristallstruktur: S. 194



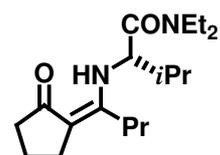
68 (S. 129)



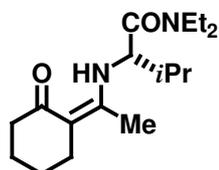
103a (S. 131)



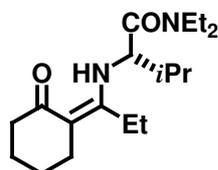
103b (S. 132)



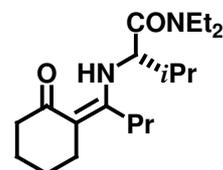
103c (S. 133)



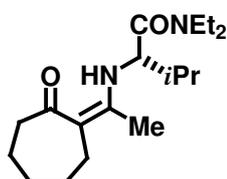
103d (S. 134)



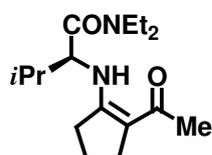
103e (S. 135)



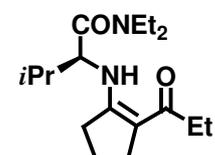
103f (S. 136)



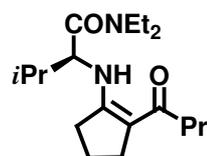
103g (S. 137)



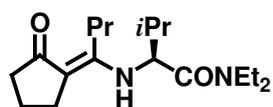
104a (S. 139)



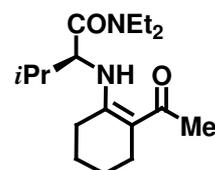
104b (S. 140)



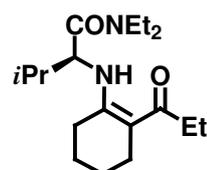
104c (S. 141)



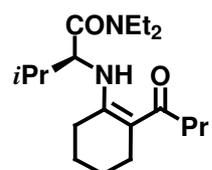
104c' (S. 143)



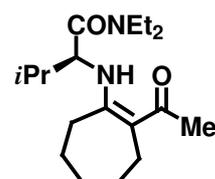
104d (S. 143)



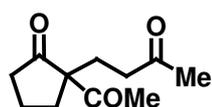
104e (S. 144)



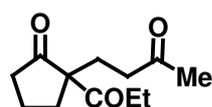
104f (S. 145)



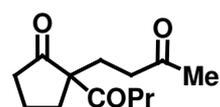
104g (S. 147)



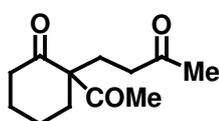
105a (S. 148)



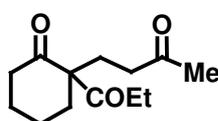
105b (S. 149)



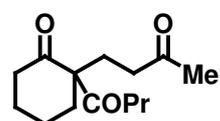
105c (S. 150)



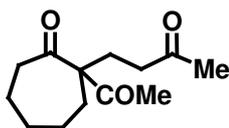
105d (S. 152)



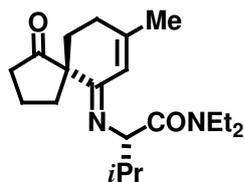
105e (S. 153)



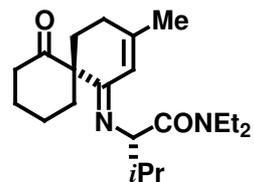
105f (S. 155)



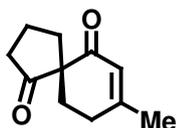
105g (S. 156)



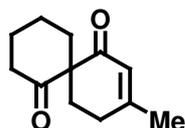
106a (S. 157)



106b (S. 159)

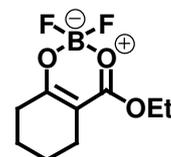


107a (S. 160)



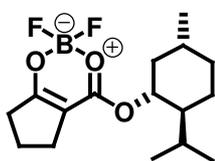
107b (S. 161)

Kristallstruktur: S. 195

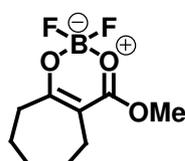


87j (S. 164)

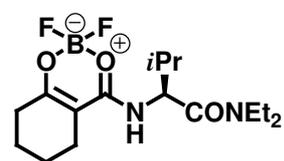
Kristallstruktur: S. 181



87k (S. 163)

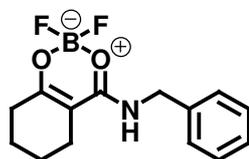


87m (S. 165)

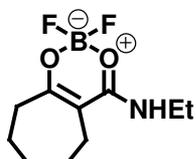


111a (S. 166)

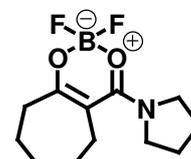
Kristallstruktur: S. 182



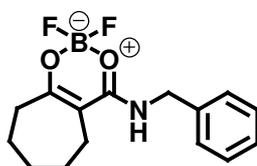
111b (S. 168)



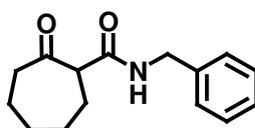
111c (S. 169)



111d (S. 170)



111e (S. 171)



112 (S. 172)

Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Name Burkard Benedikt Kreidler
Geburtsort und -datum Esslingen, 20.05.1976
Staatsangehörigkeit deutsch
Familienstand ledig
Adresse Hornbergstraße 231, 70186 Stuttgart

Schulbildung

09/1982 – 07/1986 Grundschule „Schlossschule“ in 73249 Wernau
09/1986 – 06/1995 Gymnasium in 73207 Plochingen

Zivildienst

03/1997 – 03/1998 Altenzentrum St. Lukas in 73249 Wernau

Studium

10/1995 – 02/1997 und 04/1998 – 10/2001 Studium Chemie und Geschichte für höheres Lehramt an Gymnasien
Universität Stuttgart; 30.11.2001 Staatsexamen
06/2000 – 12/2000 Wissenschaftliche Staatsexamensarbeit bei Prof. Dr. Dr. h.c. Franz Effenberger, Universität Stuttgart; Titel: „Fluor-terminale Self-Assembled Monoschichten auf Silicium. Synthese selbstorganisationsfähiger Moleküle, Aufbau und Charakterisierung von Monolagen“
11/2001 Beginn der Promotion bei Prof. Dr. Jens Christoffers, Universität Stuttgart. Titel: „Die Auxiliär-vermittelte Michael-Reaktion: Festphasensynthese und Stereokontrolle“