

*Stereoselektive Synthese von
 α -Hydroxycarbonsäuren und α -Hydroxyestern
über Multiheteroatom-Cope-Umlagerungen*

und

*Studien zur Entwicklung neuer, chiraler
Organokatalysatoren als L-Prolin-Ersatzstoffe*

Dissertation

**zur Erlangung des
naturwissenschaftlichen Doktorgrades**

verfasst an der Fakultät für Chemie und Pharmazie der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Tobias Häuser

aus

Siegen

Würzburg 2011

Eingereicht am: _____

bei der Fakultät für Chemie und Pharmazie

1. Gutachter: _____

2. Gutachter: _____

3. Gutachter: _____

der schriftlichen Dissertation

1. Prüfer: _____

2. Prüfer: _____

3. Prüfer: _____

des öffentlichen Promotionskolloquiums

Tag des Promotionskolloquiums: _____

Doktorurkunde ausgehändigt am: _____

Für Britta

*Ich muss nicht unbedingt gewinnen, aber ich muss ehrlich sein.
Ich muss nicht unbedingt erfolgreich sein,
aber ich muss nach dem Licht streben, das in mir ist.*

Benjamin Franklin

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|------------|---|------------|
| I | PUBLIKATIONEN | III |
| II | ABKÜRZUNGEN | IV |
| III | ZUSAMMENFASSUNG | VI |
| IV | SUMMARY | XI |
| 1 | Stereoselektive Synthese von α-Hydroxycarbonsäuren und -estern über Multiheteroatom-Cope-Umlagerungen | 1 |
| 1.1 | Einleitung | 1 |
| 1.2 | Kenntnisstand | 7 |
| 1.2.1 | Stereoselektive Darstellung von α -Hydroxycarbonsäurederivaten | 7 |
| 1.2.2 | Multiheteroatom-Cope-Umlagerungen | 11 |
| 1.3 | Eigene Ergebnisse | 19 |
| 1.3.1 | Darstellung der <i>N</i> -Hydroxy- β -aminoalkohole (<i>S</i>)- 32 | 19 |
| 1.3.2 | Darstellung der Orthoester 29 | 22 |
| 1.3.3 | Optimierung der Reaktionsbedingungen für die Multiheteroatom-Cope-Umlagerung | 25 |
| 1.3.4 | Optimierung des Diastereomerenüberschusses in (<i>S,S</i>)- 39 | 31 |
| 1.3.5 | Ermittlung der Substratazeptanz | 39 |
| 1.3.6 | Eintopf-Reaktion zur Darstellung der α -Hydroxycarbonsäureester (<i>S</i>)- 30 und der α -Hydroxycarbonsäuren (<i>S</i>)- 2 | 41 |
| 1.4 | Exkurs: Erweiterung der Methode | 45 |
| 1.4.1 | Einleitung | 45 |
| 1.4.2 | α -Aminierungen und α -Thionierungen | 45 |
| 1.4.3 | α -Sulfoxylierungen | 46 |
| 1.4.4 | α -Phosphorylierungen | 47 |
| 1.5 | Zusammenfassung | 48 |
| 1.6 | Ausblick | 50 |
| 2 | Studien zur Entwicklung neuer, chiraler Organokatalysatoren als L-Prolin-Ersatzstoffe | 51 |
| 2.1 | Einleitung | 51 |
| 2.2 | Eigener Ansatz | 55 |
| 2.3 | Chirale Norbornan-basierte Aminosäuren als Organokatalysatoren | 57 |
| 2.3.1 | Kenntnisstand | 57 |
| 2.3.2 | Synthese der Norbornan-basierten Katalysatoren | 65 |
| 2.3.3 | Übersicht über die Darstellung der Zielmoleküle 248 und 249 | 79 |
| 2.3.4 | Anwendung der Norbornan-basierten Katalysatoren | 80 |
| 2.3.5 | Zusammenfassung | 82 |
| 2.3.6 | Ausblick | 83 |
| 2.4 | Isoxazolidine als Organokatalysatoren für Iminium-katalysierte Reaktionen | 84 |
| 2.4.1 | Kenntnisstand | 84 |
| 2.4.2 | Synthese der Isoxazolidine 252 , (<i>R,S</i>)- 253 und (<i>R</i>)- 254 | 92 |
| 2.4.3 | Anwendung der Isoxazolidine 252 und (<i>S,R</i>)- 253 in der Organokatalyse | 99 |
| 2.4.4 | Zusammenfassung | 103 |
| 2.4.5 | Ausblick | 104 |

| | | |
|----------|---|------------|
| 3 | Experimentalteil | 111 |
| 3.1 | Allgemeine Angaben | 111 |
| 3.1.1 | Verwendete Messgeräte | 111 |
| 3.1.2 | Chromatographische Methoden | 111 |
| 3.1.3 | Vorbereitung der Versuche | 111 |
| 3.2 | Stereoselektive Synthese von α -Hydroxycarbonsäuren und -estern über Multiheteroatom-Cope-Umlagerungen | 112 |
| 3.2.1 | Darstellung der <i>N</i> -Hydroxy- β -aminoalkohole (<i>S</i>)- 32 | 112 |
| 3.2.2 | Darstellung der Orthoester 29 | 113 |
| 3.2.3 | Kondensation des <i>N</i> -Hydroxy- β -aminoalkohols (<i>S</i>)- 32c mit dem Orthoester 29i | 117 |
| 3.2.4 | Arbeitsvorschrift für eine Eintopf-Reaktion zur Darstellung des Oxazolins (<i>S,S</i>)- 39a | 118 |
| 3.2.5 | Darstellung von (<i>S,S</i>)- 188a durch Umsetzung von (<i>S</i>)- <i>O</i> -Acylmilchsäurechlorid [(<i>S</i>)- 189] mit (<i>S</i>)-Phenylalaninol [(<i>S</i>)- 33c] | 119 |
| 3.2.6 | (<i>S,S</i>)-3-Acetoxy-2-methoxy-2-(2-phenylethyl)-4-phenyloxazolidin [(<i>S,S</i>)- 190a] | 120 |
| 3.2.7 | Optimierte Arbeitsvorschrift für eine Eintopf-Reaktion zur Darstellung der Oxazoline (<i>S,S</i>)- 39 | 120 |
| 3.2.8 | Eintopf-Darstellung der α -Hydroxycarbonsäureester (<i>S</i>)- 30 | 127 |
| 3.2.9 | Eintopf-Darstellung von L-Phenylmilchsäure [(<i>S</i>)- 2b] | 132 |
| 3.3 | Entwicklung neuer, chiraler Organokatalysatoren als L-Prolin-Ersatzstoffe | 133 |
| 3.3.1 | Darstellung des <i>N</i> -Boc-Pyrrolidins 286 | 133 |
| 3.3.2 | Darstellung des chiralen Ketons 282 | 134 |
| 3.3.3 | Darstellung der Carbonsäure 280 — Route 1 | 136 |
| 3.3.4 | Darstellung der Carbonsäure 280 — Route 2 | 139 |
| 3.3.5 | Darstellung der Carbonsäure 284 — Route 3 | 144 |
| 3.4 | Isoxazolidine als Organokatalysatoren für Iminium-katalysierte Reaktionen | 152 |
| 3.4.1 | Isoxazolidin-Hydrochlorid (252 ·HCl) | 152 |
| 3.4.2 | <i>N</i> -Benzyliden-(<i>para</i> -methoxybenzyl)amin- <i>N</i> -oxid (229d) | 152 |
| 3.4.3 | Synthese des racemischen Modell-Isoxazolidins <i>endo</i> - 253 | 153 |
| 3.4.4 | Stereoselektive Synthese von (<i>S,R</i>)- und (<i>R,S</i>)- 253 | 155 |
| 3.4.5 | Versuche zur Synthese des 3-unsubstituierten Isoxazolidins (<i>R</i>)- 254 | 157 |
| 3.4.6 | Anwendung von 252 und (<i>S,R</i>)- 253 in der Organokatalyse | 159 |
| 4 | Kristallstrukturen | 161 |
| V | ANHANG | |
| | LITERATURVERZEICHNIS | |
| | DANKSAGUNG | |

I PUBLIKATIONEN

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von September 2005 bis März 2010 am Institut für Organische Chemie der Julius-Maximilians-Universität Würzburg angefertigt.

Teile dieser Arbeit wurden bereits in den folgenden Publikationen veröffentlicht:

- [P1] *A Novel One-Pot Procedure for the Stereoselective Synthesis of α -Hydroxy Esters from Ortho Esters*, M. Breuning, T. Häuser, E.-M. Tanzer, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4032–4035.
- [P2] *Enantioselective Synthesis of Tricyclic Amino Acid Derivatives Based on a Rigid 4-Azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decane Skeleton*, M. Breuning, T. Häuser, C. Mehler, C. Däschlein, C. Strohmann, A. Oechsner, H. Braunschweig, *Beilstein J. Org. Chem.* **2009**, *5*, No. 81.

II ABKÜRZUNGEN

In der vorliegenden Arbeit wurden folgende Abkürzungen verwendet:

| | |
|-------------|---|
| abs. | absolut |
| Ac | Acetyl |
| AG | Abgangsgruppe |
| Äquiv. | Äquivalente |
| Ar | Arylsubstituent |
| Ausb. | Ausbeute |
| Bispidin | 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonan |
| Bn | Benzyl |
| Boc | <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl |
| <i>n</i> Bu | <i>n</i> -Butyl |
| <i>s</i> Bu | <i>sec</i> -Butyl |
| Bz | Benzoyl |
| CAP | <i>N</i> -Cyano-4-(dimethylamino)pyridiniumbromid |
| Cbz | Benzyloxycarbonyl |
| Cy | Cyclohexyl |
| DCC | <i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid |
| DDQ | 2,3-Dichloro-5,6-dicyanobenzochinon |
| DMAP | 4-Dimethylaminopyridin |
| DMF | Dimethylformamid |
| DMSO | Dimethylsulfoxid |
| Et | Ethyl |
| ges. | gesättigt |
| h | Stunde |
| HMPT | Hexamethylphosphorsäuretriamid |
| kat. | katalytische Mengen |
| KDA | Kaliumdiisopropylamid |
| KHMDS | Kaliumhexamethyldisilazan |
| konz. | konzentriert |
| LDA | Lithiumdiisopropylamid |
| LiHMDS | Lithiumhexamethyldisilazan |
| Lsg. | Lösung |

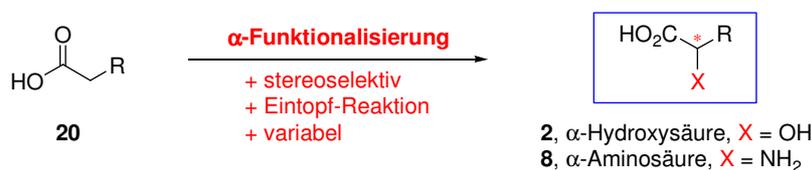
| | |
|------------------------------|--|
| MCPBA | <i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure |
| Me | Methyl |
| MHACU | Multiheteroatom-Cope-Umlagerung |
| MS | Molsieb |
| NaHMDS | Natriumhexamethyldisilazan |
| NMP | <i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon |
| Ph | Phenyl |
| PMB | 4-Methoxybenzyl |
| PMP | 4-Methoxyphenyl |
| PNP | 4-Nitrophenyl |
| PG | Schutzgruppe |
| Piv | Pivaloyl |
| <i>i</i> Pr | Isopropyl |
| <i>n</i> Pr | <i>n</i> -Propyl |
| P ₂ - <i>t</i> Bu | 1- <i>tert</i> -Butyl-2,2,4,4,4-pentakis(dimethylamino)-2 Λ^5 ,4 Λ^5 catenadi(phosphazen); N[P(NMe ₂) ₃][P(N <i>t</i> Bu)(NMe ₂) ₂] |
| Py | Pyridin |
| R | Alkylsubstituent |
| Ref. | Referenz |
| RT | Raumtemperatur |
| t | Zeit |
| TBS | <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl |
| T | Temperatur |
| TCA | Trichloressigsäure |
| TFA | Trifluoressigsäure |
| THF | Tetrahydrofuran |
| TIPP | 2,4,6-Triisopropylphenyl |
| TMS | Trimethylsilyl |
| Tf | Trifluormethylsulfonyl |
| Ts | Tosyl |
| ÜZ | Übergangszustand |
| Xyl | 3,5-Dimethylphenyl |
| Δ | Erhitzen auf Siedetemperatur |

III ZUSAMMENFASSUNG

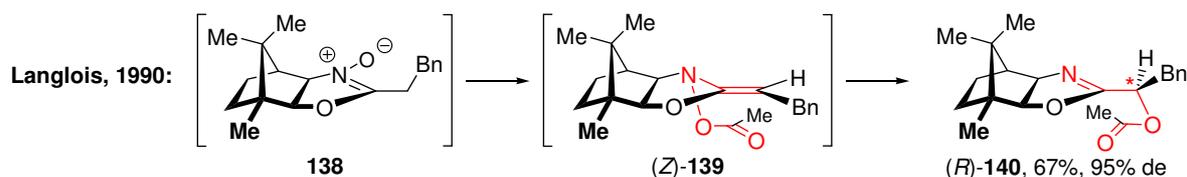
1 STEREOSELEKTIVE SYNTHESE VON α -HYDROXYCARBONSÄUREN UND α -HYDROXYESTERN ÜBER MULTIHETEROATOM-COPE-UMLAGERUNGEN

Einleitung: Die α -Hydroxycarbonsäuren **2** sind nicht nur wichtige chirale Bausteine für die organische Synthese,^[20–25] sondern ebenfalls für den Menschen von großer Bedeutung aufgrund ihrer vielfältigen Anwendungen in der Lebensmittelbranche, Kosmetikindustrie und Medizin.^[13–15] Aus diesen Gründen ist ein effizienter Zugang auch zu enantiomenreinen Säuren **2** notwendig. Viele natürlich vorkommende Vertreter sind aus dem *chiral pool* isolierbar, doch gerade für wissenschaftliche Zwecke sind häufig spezielle Strukturen von Interesse, die nur synthetisch darstellbar sind. Deshalb wurden, basierend auf unterschiedlichen Ansätzen, zahlreiche stereoselektive Routen zu α -Hydroxycarbonsäuren **2** entwickelt.^[26–79] Eine schnelle und zugleich breit anwendbare Methode, **2** durch Hydroxylierung α -unfunktionalisierter Carbonsäuren **20** zu synthetisieren, sucht man jedoch vergebens.

Das Ziel des ersten Teils dieser Arbeit bestand in der Entwicklung einer stereoselektiven Eintopfsynthese zur α -Hydroxylierung α -unfunktionalisierter Carbonsäurederivate **20**. Dieses Verfahren sollte in Bezug auf Ausbeute und Stereoselektivität optimiert und bezüglich der Substrattoleranz geprüft werden. Ein weiterer Ausbau der Methode zur variablen α -Funktionalisierung von **20**, die neben den α -Hydroxycarbonsäuren **2** beispielsweise auch die α -Aminosäuren **8** zugänglich machen würde, sollte unternommen werden.

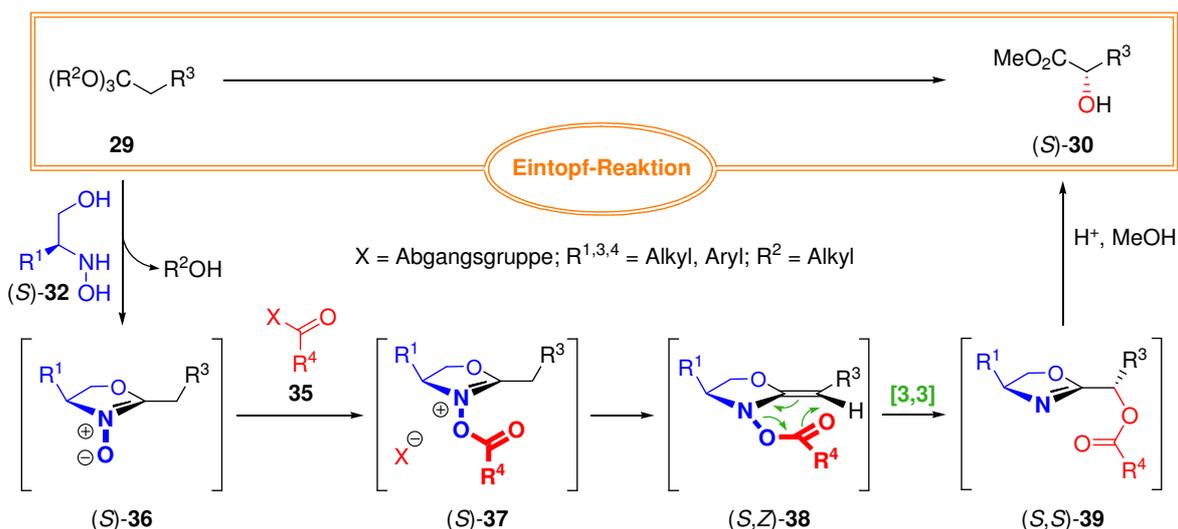


Als stereochemischer Schlüsselschritt wurde eine Multiheteroatom-Cope-Umlagerung (MHACU) gewählt, da sie aufgrund ihrer cyclischen Übergangszustandsgeometrie gute asymmetrische Induktionen verspricht.^[80–82] Als thermodynamische Triebkraft sollte der Bruch der labilen N–O-Bindung genutzt werden, was sehr milde Reaktionsbedingungen und damit hohe Stereoselektivitäten ermöglichen sollte. Basis für die eigenen Arbeiten waren von Langlois^[78] publizierte MHACUs von *O*-acylierten Oxazolin-*N*-oxiden des Typs (*Z*)-**139**, die α -acetoxylierte Oxazoline wie (*R*)-**140** lieferten.

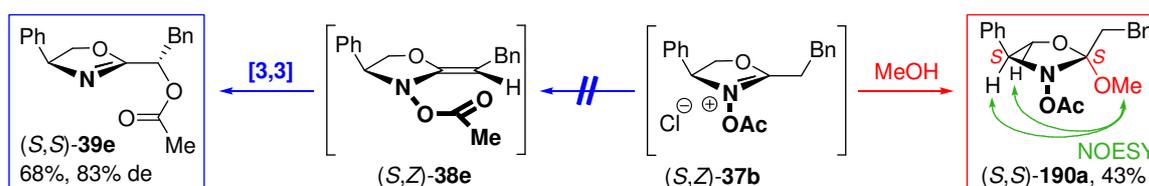


Eigene Ergebnisse: Die Kondensation eines α -unfunktionalisierten Orthoesters **29** mit einem chiralen *N*-Hydroxy β -aminoalkohol (*S*)-**32** eröffnete die Reaktionssequenz. Es entstand das

Oxazolin-*N*-oxid (*S*)-**36**, welches nach *O*-Acylierung mit **35** und Deprotonierung von (*S*)-**37** das Cope-System (*S,Z*)-**38** ergab. Letzteres unterlag einer [3,3]-sigmatropen Umlagerung unter N–O-Bindungsbruch bei gleichzeitiger Knüpfung der neuen α -C–O-Bindung. Die saure Hydrolyse des α -acetoxylierten Oxazolins (*S,S*)-**39** führte schließlich zu dem α -Hydroxymethylester (*S*)-**30**. Dieses neuartige (fünfstufige) Eintopf-Verfahren erlaubt es, α -unfunktionalisierte Carbonsäurederivate schnell und stereoselektiv in der α -Position zu oxidieren.^[P1]



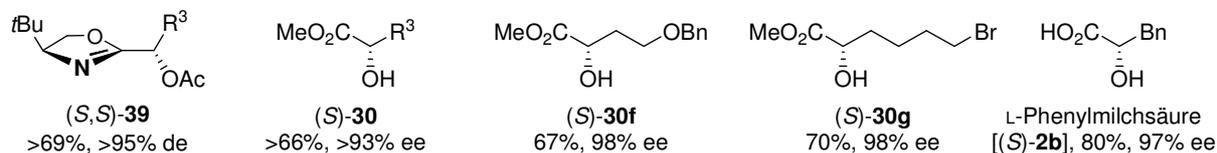
Zunächst wurden reproduzierbare Reaktionsbedingungen zur Darstellung der isolierbaren Oxazoline (*S,S*)-**39** erarbeitet. Von essentieller Bedeutung war, dass der Alkohol, welcher bei der Kondensation von **29** mit (*S*)-**32** zu (*S*)-**36** entstand, der Reaktionsmischung durch Trocknen des Oxazolin-*N*-oxids (*S*)-**36** entzogen wurde. Dies vermied eine ansonsten auftretende Nebenreaktion, bei der in der Folgestufe der Alkohol an die aktivierte Nitrondoppelbindung, z.B. in (*S,Z*)-**37b** addierte, woraus Nebenprodukte wie (*S,S*)-**190a** entstanden.^[P1]



Der Diastereomerenüberschuss der Umlagerungsprodukte (*S,S*)-**39** war stark vom Raumbedarf des Substituenten R¹ abhängig. Die Selektivität stieg mit der Größe des Substituenten R¹. Das chirale Auxiliar (*S*)-*N*-Hydroxy-*tert*-leucinol [(*S*)-**32d**], das die voluminöse *t*Bu-Gruppe trägt, lieferte hervorragende Ergebnisse von >95% de; andere *N*-Hydroxy- β -aminoalkohole (*S*)-**32** mit R¹ = Ph, Bn, *i*Pr waren weniger geeignet.^[P1]

Die Substratazeptanz wurde unter den optimierten Reaktionsbedingungen bestimmt. (*S*)-*N*-Hydroxy-*tert*-leucinol [(*S*)-**32d**] wurde dazu mit unterschiedlichen Orthoestern **29** *via* der Oxazoline (*S,S*)-**39** zu den Hydroxymethylestern (*S*)-**30** umgesetzt. Die jeweiligen Produkte wurden mit exzellenten Stereoselektivitäten (94–98% ee) in reproduzierbar guten Ausbeuten gebildet. Zufriedenstellend war die chemische Toleranz der fünfstufigen

Reaktionssequenz gegenüber funktionellen Gruppen in den Orthoesterseitenketten R^3 . Neben dem Benzylether (*S*)-**30f** konnte auch das Bromid (*S*)-**30g** erfolgreich synthetisiert werden. Darüber hinaus wurde die Umlagerung eines α -unfunktionalisierten Carbonsäurederivats in die stark enantiomerenangereicherte L-Phenylmilchsäure [(*S*)-**2b**] verwirklicht.^[P1]

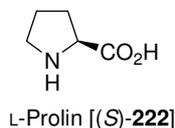


An die für die MHACU notwendigen Orthoester **29** wurden keine hohen Reinheitsanforderungen gestellt. Sie konnten als Gemische mit ihren Estern **34**, wie sie normalerweise bei der Methanolyse von Nitrilen **158** entstehen, eingesetzt werden. Andere α -Funktionalisierungen, z.B. α -Aminierungen, ließen sich nicht realisieren.

Fazit: Mit der MHACU von chiralen *O*-acylierten Oxazolin-*N*-oxiden (*S*)-**37** wurde eine schnelle und einfache Eintopf-Synthese für α -Acyloxyoxazoline (*S,S*)-**39**, α -Hydroxymethylester (*S*)-**30** und -säuren (*S*)-**2** ausgehend von α -unfunktionalisierten Orthoestern **29** erarbeitet, die exzellente Diastereomeren- und Enantiomerenüberschüsse erlaubt (94–98% de/ee).

2 ENTWICKLUNG NEUER, CHIRALER ORGANOKATALYSATOREN ALS L-PROLIN-ERSATZSTOFFE

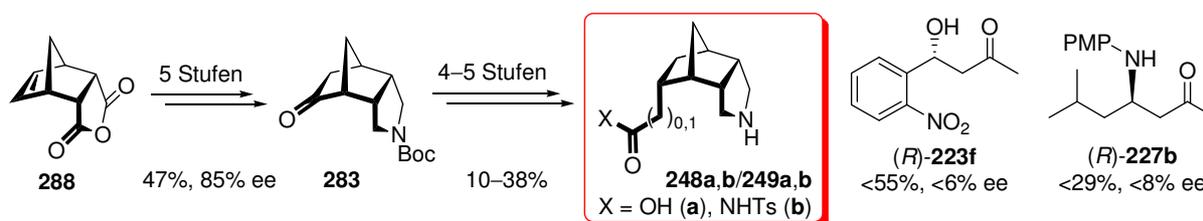
Einleitung: L-Prolin [(*S*)-**222**] gilt als einer der bedeutendsten Organokatalysatoren überhaupt und besticht durch seine strukturelle Einfachheit und seine erstklassigen katalytischen Eigenschaften.^[230–232] Zudem stehen bei keinem zweiten Katalysator die materielle Verfügbarkeit und die chemische Anwendbarkeit in einem so idealen Verhältnis. Für einen Grundlagenforscher ist es daher eine besonders interessante Aufgabe, strukturelle Merkmale von L-Prolin [(*S*)-**222**] mit Erkenntnissen aus mechanistischen Untersuchungen zu verschmelzen, um so neue, noch leistungsstärkere Katalysatoren zu entwickeln.



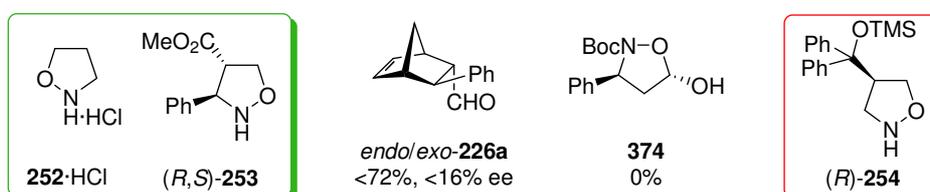
Eigene Ergebnisse: Der zweite Teil dieser Arbeit widmet sich der Entwicklung neuer, chiraler Organokatalysatoren als L-Prolin-Ersatzstoffe. Diese sollten in asymmetrischen Enamin- und Iminium-katalysierten Reaktionen eingesetzt werden und ihr Potential mit dem von literaturbekannten, Pyrrolidin-basierten Katalysatoren verglichen werden. Aus Studien zu organokatalysierten enantioselektiven Aldolreaktionen war bekannt, dass sich α -Verzweigungen in Pyrrolidinen negativ auf die katalytische Aktivität auswirken.^[239–243] Deshalb wurde gezielt nach Wegen gesucht, die Reaktivität von Pyrrolidin-basierten Katalysatoren durch Reduzierung der sterischen Hinderung in α -Stellung zu erhöhen.

Eine Möglichkeit besteht in der Verlagerung der Carbonsäurefunktion in die Peripherie des Pyrrolidins. Damit wäre die Sterik in α -Position minimiert, womit eine Steigerung der Reaktivität einhergehen sollte. Die Carbonsäurefunktion müsste jedoch so platziert werden, dass eine Kommunikation der funktionellen Gruppen miteinander gewährleistet wäre. Das Molekül sollte eine starre Architektur besitzen, damit im Übergangszustand eine definierte Anordnung dominiert, was optimale Voraussetzungen für einen exzellenten Chiralitätstransfer böte.

Diesen strukturellen Anforderungen könnten die Norbornan-basierten, tricyclischen Katalysatoren **248** und **249** gerecht werden. Die stereoselektive Synthese der Zielmoleküle wurde in neun bis zehn Stufen mit Gesamtausbeuten von 5–18% und einem Enantiomerenüberschuss von 85% realisiert.^[P2] Die Katalysatoren **248** und **249** wurden in enantioselektiven Aldol- und Mannichreaktionen getestet, wobei sich zeigte, dass sie fast kein katalytisches Potential besaßen. Die Katalyseprodukte (*R*)-**223f** und (*R*)-**227b** wurden in geringer Ausbeute und in annähernd racemischer Form gebildet.



Eine zweite Möglichkeit, die Reaktivität eines Pyrrolidin-basierten Organokatalysators zu erhöhen, bietet der Einbau eines α -Heteroatoms. Der α -Heteroatomeffekt sollte die Nucleophilie des Stickstoffs erhöhen und könnte den bremsenden Effekt ausgleichen, der durch eine α -Verzweigung hervorgerufen wird. Die Minimierung der Sterik in α -Position würde dann zusätzlich eine Steigerung des stark nucleophilen Katalysators erlauben. Aus diesen Gründen sollten die Isoxazolidine **252**, (*R,S*)-**253** und (*R*)-**254** synthetisiert werden und als Katalysatoren in Iminium-katalysierten Reaktionen erprobt werden sollten. Die Darstellung des Isoxazolidins [**252**·HCl] erfolgte in Analogie zur Literatur^[320,252] und für das ebenfalls bekannte Derivat (*R,S*)-**253**^[253] wurde ein neuer Syntheseweg über eine diastereoselektive [3+2]-Cycloaddition entwickelt. Die Darstellung des α -unverzweigten Isoxazolidins (*R*)-**254** gelang nicht. Die Katalysatoren **252**·HCl und (*R,S*)-**253** wurden in einer Diels-Alder-Reaktion und einer Michael-Addition getestet. Während die Cycloaddition gelang und das chirale Norbornen *endo/exo*-**226a** mit zum Teil guten Ausbeuten, aber mit geringen Enantiomerenüberschüssen gebildet wurde, bildete sich das Michael-Additionsprodukt **374** in Gegenwart von **252**·HCl oder (*R,S*)-**253** nicht.



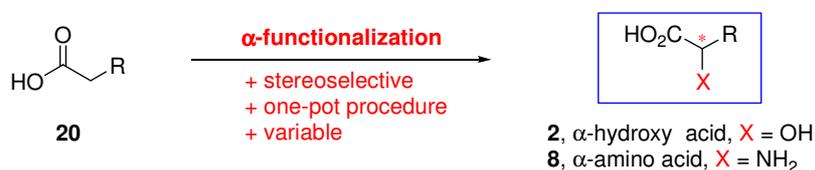
Fazit: Die vorgelegten Konzepte zur Verbesserung der Reaktivität von Pyrrolidin-basierten Katalysatoren erschienen zwar aussichtsreich, jedoch lieferten die bisherigen Umsetzungen noch keine brauchbaren Ergebnisse. Die in diesem Rahmen synthetisierten Aminosäuren und Isoxazolidine besaßen nur sehr geringe katalytische Aktivitäten. Weitere Arbeiten, zum Beispiel Veränderungen an den Katalysatorstrukturen, sind nötig, um eine erfolgreiche Umsetzung dieser Konzepte noch zu realisieren.

IV SUMMARY

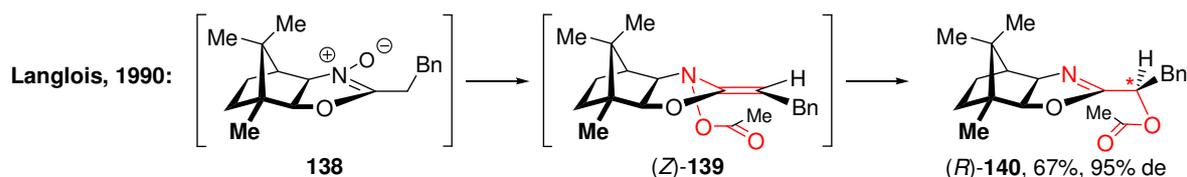
1 STEREOSELECTIVE SYNTHESIS OF α -HYDROXY CARBOXYLIC ACIDS AND α -HYDROXY ESTERS USING A MULTIHETEROATOM COPE REARRANGEMENT

Introduction: α -Hydroxy carboxylic acids **2** are not only important building blocks in organic chemistry,^[20–25] they are also of high interest for humanity because of their manifold applications in food, cosmetic, and medical industry.^[13–15] For these reasons, an efficient access to enantiomerically enriched acids **2** is necessary. Many naturally occurring α -hydroxy acids are accessible from the *chiral pool*, but more special structures have to be prepared by chemical synthesis. Hence, quite a number of stereoselective procedures has been developed for the preparation of α -hydroxy carboxylic acids **2**,^[26–79] but a quick and highly substrate tolerant method for the direct α -hydroxylation of α -unfunctionalized carboxylic acids does not yet exist.

The aim of the first part of this work was the development of a stereoselective one-pot procedure for the α -hydroxylation of α -unfunctionalized carboxylic acid derivatives **20**. This method had to be optimized in terms of yield and stereoselectivity, and also the substrate tolerance had to be studied. An extension to a variable α -functionalization of **20**, giving, for example, α -amino acids **8**, was planned.

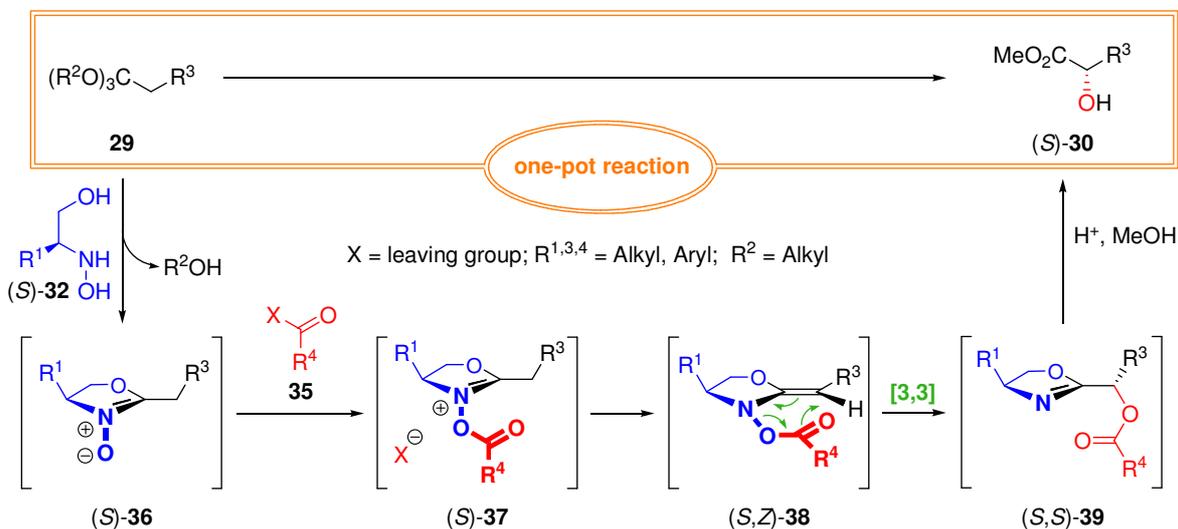


As the stereochemical key step, a multiheteroatom Cope rearrangement (MHACU) was chosen because of the well defined, cyclic transition state geometry, which promised high asymmetric inductions.^[80–82] The exothermic breakage of the labile N–O-bond is used as an additional thermodynamic driving force, which should permit mild reaction conditions and, in turn, allow high stereoselectivities. As the basis for the own work, MHACUs of *O*-acylated oxazoline-*N*-oxids **139**, as developed by Langlois, were used, which delivered the α -acetoxy-lated oxazolines (*R*)-**140** with good diastereoselection and acceptable yields.^[78]

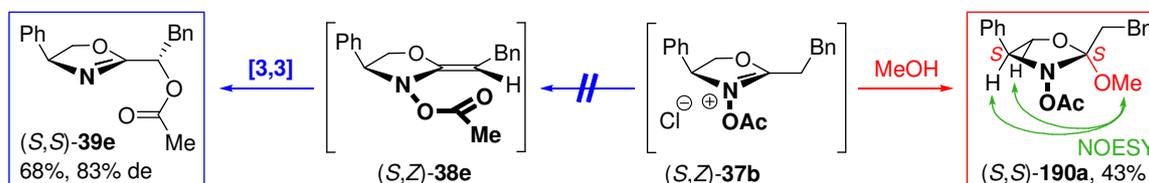


Own results: The reaction sequence started with the condensation of an α -unfunctionalized ortho ester **29** with a chiral *N*-hydroxy β -amino alcohol (*S*)-**32**. The resulting oxazoline-*N*-oxid (*S*)-**36** was transferred to the Cope system (*S,Z*)-**38** by *O*-acylation with **35** and deprotonation of the intermediate (*S*)-**37**. The ketene-*N,O*-acetal (*S,Z*)-**38** rearranged under N–O-bond

breakage and formation of the new α -C–O-bond. Finally, acidic hydrolysis of the α -acetoxylated oxazoline (*S,S*)-**39** provided the desired α -hydroxy methyl ester (*S*)-**30**. This novel (five-step) one-pot procedure allows a fast and stereoselective α -oxidation of α -unfunctionalized carboxylic acid derivatives.

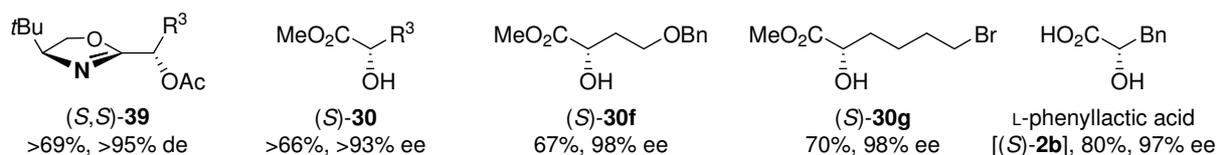


First of all, reproducible reaction conditions for the synthesis of the isolable oxazolines (*S,S*)-**39** were developed. It was important to remove the alcohol, which was freed in the initial condensation step, from the reaction mixture by evaporating the oxazoline-*N*-oxide (*S*)-**36**. This avoided the otherwise occurring formation of the by-products (*S,S*)-**190**, due to an addition of the alcohol to the activated nitron double bond in (*S*)-**37**.^[P1]



The diastereomeric excess of the products (*S,S*)-**39** was strongly influenced by the steric demand of the substituent R¹. The best results (>95% de) were achieved by using (*S*)-*N*-hydroxy-*tert*-leucinol [(*S*)-**32d**, R¹ = *t*Bu] as the chiral auxiliary; the *N*-hydroxy β -amino alcohols (*S*)-**32a–c** (R¹ = Ph, Bn, *i*Pr) were less suited.^[P1]

The substrate scope of the MHACU was evaluated by the reaction of (*S*)-*N*-hydroxy-*tert*-leucinol [(*S*)-**32d**] with several ortho esters **29** delivering the oxazolines (*S,S*)-**39** and, after hydrolysis, the α -hydroxy methyl esters (*S*)-**30**. All products were obtained with excellent stereoselectivities and in reproducible and good yields. The five-step one-pot procedure was also compatible to ortho esters possessing functional groups in the side chain R³. The benzyl ether (*S*)-**30f** and also the bromide (*S*)-**30g** were synthesized successfully. Furthermore, the conversion of an α -unfunctionalized carboxylic acid derivative to enantiomerically highly enriched L-phenyllactic acid [(*S*)-**2b**] was realized.^[P1]

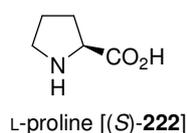


It should be mentioned that ester impurities in the required ortho esters **29** are widely tolerated, without affecting the yield or the stereoselectivity of the reaction sequence. This allows an easy preparation of the ortho esters **29** from the nitriles **158** by simple alcoholysis. Other α -functionalizations, targeting the synthesis of the α -amino acids **8**, failed.^[P1]

Conclusion: A fast and substrate tolerant one-pot procedure to oxazolines (S,S)-**39** and α -hydroxy methyl esters (S)-**30** and acids (S)-**2** from α -unfunctionalized ortho esters **29** has been developed, using a highly stereoselective (94–98% de/ee) MHACU of *O*-acylated oxazoline-*N*-oxides (S)-**37** as the key step.

2 DEVELOPMENT OF NOVEL, CHIRAL ORGANOCATALYSTS AS L-PROLINE SURROGATES

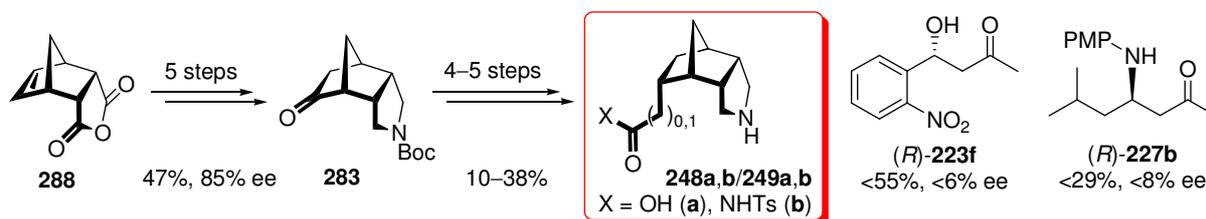
Introduction: L-Proline [(S)-**222**] is probably the most important organocatalyst known so far because of its structure simpleness and its brilliant catalytic qualities.^[230–232] There is not any other catalyst that is so easily available and, at the same time, so broadly applicable. It is therefor a very interesting task for a scientist to combine the structural properties of L-proline [(S)-**222**] with the up-to-date knowlegde from mechanistic studies and to develop new, more powerful catalysts.



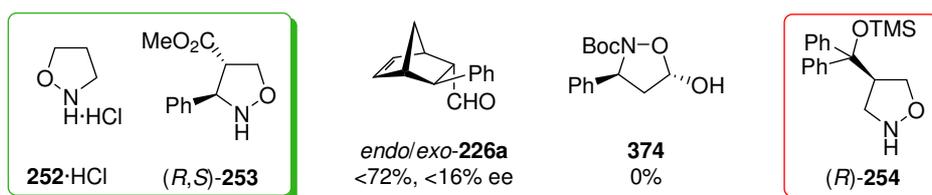
Own results: The second part of this work targeted the development of new, chiral organocatalysts as L-proline surrogates. Their catalytic potential had to be evaluated in enamine- and iminium-catalyzed reactions and compared to that of known pyrrolidine-based catalysts. Since an α -branching in pyrrolidines decreases the reaction rates in organocatalytic aldol reactions,^[239–243] the focus was put on pyrrolidine derivatives that just possess a minimum steric hindrance in α -position.

One possibility to increase the reactivity of pyrrolidines by minimizing the steric demand is to shift the carboxylic acid function to a remote position. The new location still had to guarantee the communication between the functional groups. The rigid architecture of the new compounds should allow a defined transition state geometry and, thus, permit a high level of chirality transfer. The norbornane-based, tricyclic catalysts **248** and **249** might fulfill these demands. Their stereoselective synthesis was achieved in nine to ten steps with overall yields of 5–18% and with an enantiomeric excess of 85%.^[P2] The catalysts **248** and **249** were

applied in enantioselective aldol and Mannich reactions, but their catalytic potential was insufficient. The products (*R*)-**223f** and (*R*)-**227b** were obtained in racemic form with low yields.



An introduction of an α -heteroatom into the pyrrolidine ring is a second possible way to increase the reactivity. The α -heteroatom effect should enhance the nucleophilicity of the nitrogen atom and thus compensate the decelerative effect caused by the α -branching. An additional minimization of the steric demand in α -position might further increase the reactivity of the catalyst. For this reason, the synthesis of the isoxazolidines **252**, (*R,S*)-**253**, and (*R*)-**254** was planned and their catalytic potential should be evaluated in iminium-catalyzed reactions. The achiral isoxazolidine [**252**·HCl] was synthesized in analogy to a literature procedure^[320,252] and the known derivative (*R,S*)-**253**^[253] was accessed by a new approach based on a diastereoselective [3+2]-cycloaddition reaction. The synthesis of the new α -unbranched isoxazolidine (*R*)-**254** failed. The catalysts **252**·HCl and (*R,S*)-**253** were tested in an enantioselective Diels-Alder reaction and in a Michael addition. The cycloaddition was catalyzed and the chiral norbornene *endo/exo*-**226a** was obtained in moderate to good yields, albeit with low enantiomeric excess. The Michael addition product **374** was not formed in the presence of **252**·HCl or (*R,S*)-**253**.



Conclusion: The presented concepts, targeting an improvement of the reactivity of pyrrolidine-based catalysts, were promising, but any convincing results were not achieved so far, since the synthesized amino acids and isoxazolidines possessed an insufficient catalytic potential. Further attempts, in particular further modifications in the compounds' structures, are necessary to successfully realize this project.

1 STEREOSELEKTIVE SYNTHESE VON α -HYDROXY-CARBONSÄUREN UND -ESTERN ÜBER MULTIHETERO-ATOM-COPE-UMLAGERUNGEN

1.1 Einleitung

Wir Menschen leben in einer Welt voller chiraler Phänomene, die sich häufig in solch profanen Dingen zeigen, dass sie dem Betrachter meist gar nicht auffallen. Beispielsweise wächst die Hopfenpflanze jährlich bis zu sieben Meter der Sonne entgegen und wickelt sich dabei in einer Linksspirale, also im Uhrzeigersinn, um eine Gerüststange (Abb. 1).^[1] Es wurde lange Zeit gerätselt, ob die Ursache für solche makroskopischen Besonderheiten in der Homochiralität der molekularen Lebensbausteine wie der L-Aminosäuren begründet liegt.^[2] Im Jahre 2002 gelang es Hashimoto und seinen Mitarbeitern, das Geheimnis um das Wachstum einer linksspiraligen Mutante der Ackerschmalwand, eine der Kresse verwandten Art, zu lüften. Sie unterscheidet sich durch eine einzige Abweichung in der 450 Aminosäuren umfassenden Kette des Wachstumsproteins Tubulin von der normalerweise gerade wachsenden *Arabidopsis thaliana*.^[3,4] Besonderes Interesse wurde auch der Spitzschlamm- oder Spitzhornschncke *Lymnaea stagnalis* gewidmet, deren Gehäuse rechts- oder linksspiralig ist.^[5,6] Die Händigkeit wird von den Tieren auf einem einzigen Gen weitervererbt und kann sogar, wie Kuroda *et al.* 2009 in Nature berichteten,^[6] auf einer embryonalen Entwicklungsstufe mechanisch umgestimmt werden.



Abb. 1. Die Hopfenpflanze (fotografiert von Tobias Häuser im Herbst 2010).

Die molekulare Chiralität zeigt sich in der makroskopischen Welt nicht ausschließlich in sichtbaren Phänomenen. Unser menschlicher Körper vermag die Enantiomere einiger chiraler Verbindungen sogar sensorisch über die Sinnesorgane Nase und Zunge zu unterscheiden (Abb. 2).^[7,8] So nimmt unser Geruchsorgan das (1*S*,3*S*,4*R*)-konfigurierte Enantiomer des Cineolderivats **1** als ein campherartiges Aroma wahr, während dessen spiegelbildliches Isomer *ent*-**1** leicht nach Holz duftet.^[9,10] Ähnlich verhält es sich mit Milchsäure **2a**, einem natürlichen Zwischenprodukt des menschlichen Stoffwechsels. In unserem Körper wird rechtsdrehende L-(+)-Milchsäure [(*S*)-**2a**] durch L-Lactatdehydrogenase schneller abgebaut als das

linksdrehende Enantiomer D-(–)-Milchsäure [(*R*)-**2a**].^[11] Daher gilt Joghurt mit einem höheren Anteil an (*S*)-**2a** als besonders gesund, tatsächlich entsteht jedoch kein gesundheitlicher Nachteil durch linksdrehende D-(–)-Milchsäure [(*R*)-**2a**].^[12]

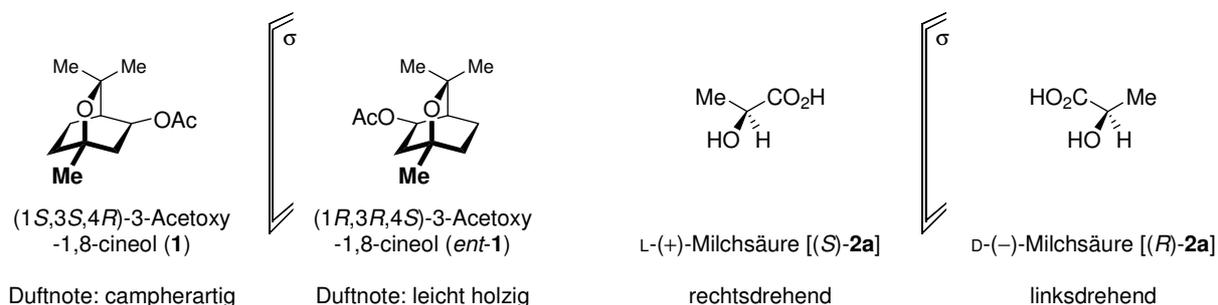


Abb. 2. Enantiomere des Cineolderivats **1** und der Milchsäure **2**.

α -Hydroxycarbonsäuren wie (*S*)-**2a**, welche als Fruchtsäuren in zahlreichen Obstsorten vorkommen, sind neben dem bewährten Einsatz als Genußsäuren in Milchprodukten auch Gegenstand medizinischer Studien in der Hautkrebstherapie.^[13,14] Desweiteren etablierten sich α -Hydroxysäuren als Peeling in der Kosmetik bzw. in der dermatologischen Behandlung von Akne und von Hautalterung.^[15] In der Natur findet man neben den typischen, strukturell simplen Fruchtsäuren auch komplexere Architekturen, welche das Motiv der α -Hydroxycarbonsäure tragen (Abb. 3). Besonders interessante Vertreter sind die α -hydroxylierte Fettsäure 2-Hydroxylinolensäure (**3**) aus der Tabakpflanze *Nicotiana tabacum*,^[16,17] das aus dem Dickblattgewächs *Sedum sarmentosum* stammende Megastigmanderivat Sarmenoesäure (**4**)^[18] und das makrocyclische Spirastrellolid C (**5**) aus Extrakten des dominikanischen, marinen Schwammes *Spirastrella coccinea*.^[19]

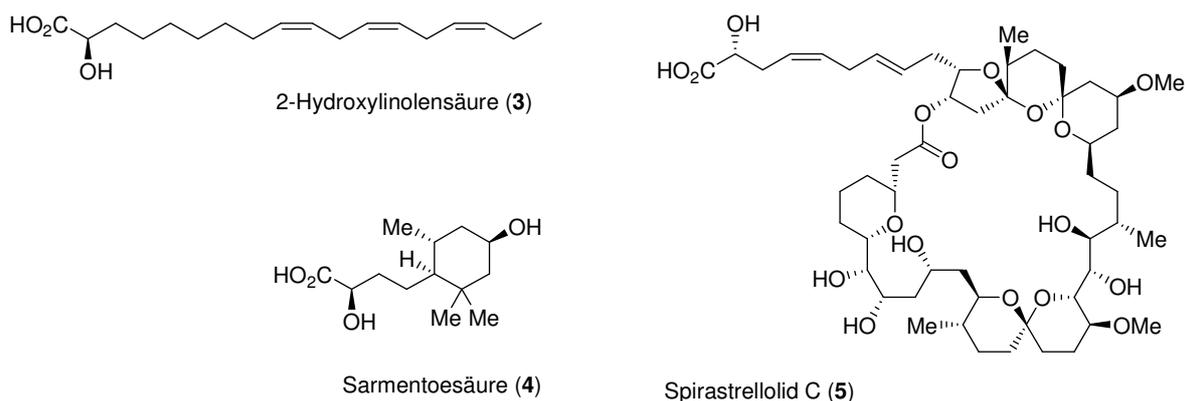


Abb. 3. 2-Hydroxylinolensäure (**3**), Sarmenoesäure (**4**) und Spirastrellolid C (**5**).

Ihr Haupteinsatzgebiet finden α -Hydroxycarbonsäuren **2** in der organischen Chemie als chirale Bausteine für die enantioselective Synthese oder als optisch aktive Liganden für die asymmetrische Katalyse.^[20–25] Dass beide Enantiomere zahlreicher Säuren (*S*)-**2** und (*R*)-**2** häufig aus natürlichen Ressourcen, dem sogenannten *chiral pool*, kostengünstig und in enantiomerenreiner Form zugänglich sind, macht diese Verbindungen als chirale Edukte besonders attraktiv. Natürlich sind nicht alle α -Hydroxycarbonsäuren **2** Naturstoffe und in großen Mengen

leicht isolierbar, weshalb in vielen Fällen eine aufwendige stereoselektive Synthese der häufig komplexen Strukturen notwendig ist. Dafür sind neben den enzymatisch und chemisch katalysierten Verfahren zur dynamisch kinetischen Racematspaltung von α -Hydroxycarbonsäurederivaten (\pm)-**2**,^[26-29] α -Hydroperoxyestern (\pm)-**6**^[30] und Cyanhydrinen (\pm)-**7**^[31] auch zahlreiche enantioselective und diastereoselektive Methoden bekannt (Abb. 4). In vielen Fällen ist es möglich, bereits α -funktionalisierte chirale oder achirale Carbonsäurederivate wie α -Aminosäuren (*S*)-**8**,^[32] α -Bromester (*S*)-**9**,^[33] Epoxide (*S*)-**10**,^[34] α -Ketosäuren und -ester **11**,^[35-46] Derivate der Glykolsäure **12**^[47-50] und der Glyoxalsäure **13**,^[29,36,51-57] α -Diazoacetate **14**,^[58] Alkylidenmorpholinone **15**,^[59,60] Oxazolidin-2,4-dione **16**^[61] und Enolester **17**^[62] mit teilweise sehr hohen Stereoselektivitäten in α -Hydroxyverbindungen (*S*)-**2** zu überführen. Die Abhängigkeit von einer bereits vorhandenen α -Funktionalisierung schränkt den Einsatzbereich solcher Methoden jedoch stark ein, da die benötigten Vorstufen nicht immer zur Verfügung stehen und deren Synthese selten trivial ist.

Besser zugängliche Edukte für enantiomerenangereicherte α -Hydroxycarbonsäuren sind Aldehyde des Typs **18**, welche sich durch enantioselective Addition von Cyaniden (Strecker-artige Synthese)^[63-65] und Isocyaniden (Passerini-Reaktion)^[66], durch Allenylierung^[67] oder mit Schwefeloxid-haltigen Umpolungsreagenzien^[68] über mehrere Stufen in **2** überführen lassen. Doch auch hier liegen die Nachteile klar auf der Hand: Die benötigten Reagenzien sind entweder stark toxisch oder nicht käufliche Spezialchemikalien. Die asymmetrische Sharpless-Dihydroxylierung terminaler Olefine **19** mit anschließender Oxidation liefert in der Darstellung α -tertiär verzweigter α -Hydroxycarbonsäuren zwar auch gute Ergebnisse, ist jedoch auf Isobutenderivate beschränkt.^[69]

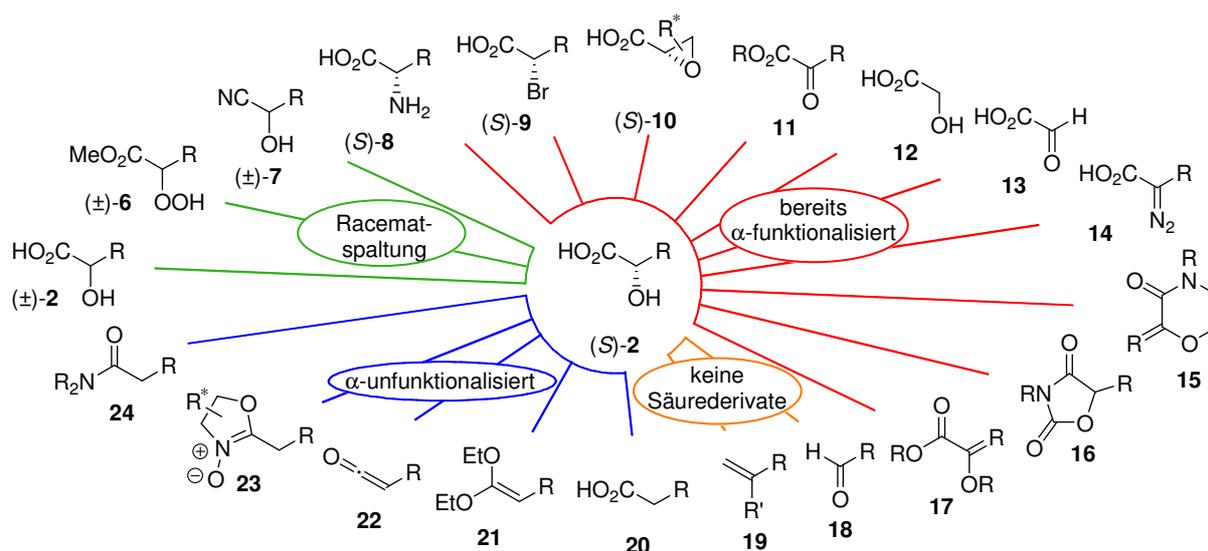


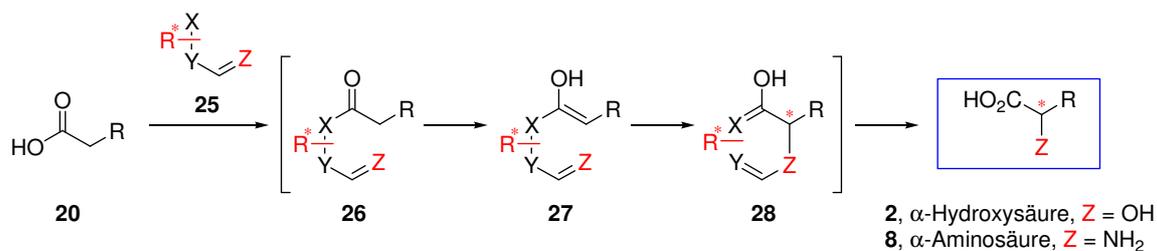
Abb. 4. Edukte für die stereoselektive Synthese von α -Hydroxycarbonsäuren (*S*)-**2**.

Dahingegen gibt es bislang nur relativ wenige Verfahren, um α -unfunktionalisierte Carbonsäurederivate durch direkte stereoselektive α -Hydroxylierung in Fruchtsäuren wie (*S*)-**2** zu überführen. Neben sehr speziellen Reaktionen wie der zwar hoch enantioselectiven, aber stark

substratabhängigen enzymatischen α -Hydroxylierung von Carbonsäuren **20**,^[70,71] der asymmetrischen Dihydroxylierung von Keten-*O,O*-acetalen **21**,^[72,73] den [4+2]- und [2+2]-Cycloadditionsreaktionen von Ketenen **22**^[74-77] und der hoch stereoselektiven Multiheteroatom-Cope-Umlagerung von Oxazolin-*N*-oxiden des Typs **23**^[78] etablierte sich ausschließlich die diastereoselektive α -Hydroxylierung von Enolaten chiraler Carboximide **24**.^[79] Die nicht-enzymatischen Methoden haben den Nachteil, dass zur Darstellung der Edukte sowie zur Abtrennung der chiralen Auxiliare bzw. zum Entschützen der primären Produkte mehrere synthetische Schritte notwendig sind.

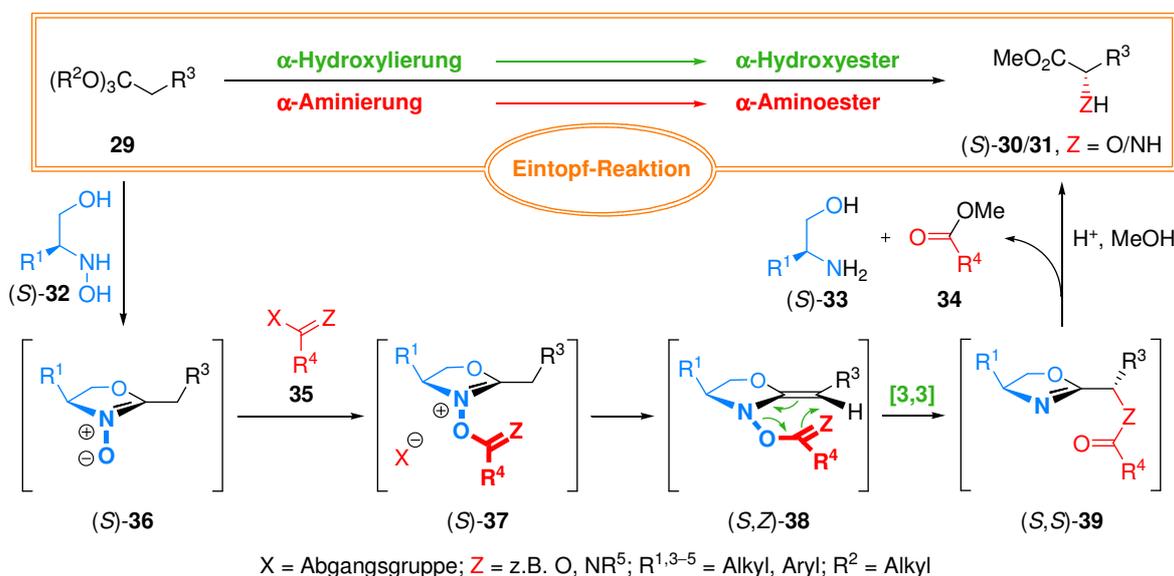
Wie deutlich gezeigt wurde, mangelt es nicht an Möglichkeiten, enantiomerenangereicherte α -Hydroxycarbonsäuren des Typs (*S*)-**2** darzustellen. Unter den mannigfaltigen Variationen vermisst man aber bisher eine stereoselektive, substrattolerante und zugleich schnelle Transformation von leicht zugänglichen α -unfunktionalisierten Carbonsäurederivaten zu α -Hydroxycarbonsäuren (*S*)-**2**. Mit dem Ziel, genau diese Lücke zu schließen, wurde die vorliegende Arbeit angefertigt. Die zu erarbeitende Reaktionssequenz sollte neben guten Ausbeuten, hervorragenden Stereoselektivitäten und einer breiten Substratakzeptanz vor allem die Option bieten, als Eintopf-Reaktion durchgeführt werden zu können, was einen entscheidenden Vorteil gegenüber den vielen schon bekannten Möglichkeiten bedeuten würde. Im Hinblick auf spätere Ansätze zur Synthese von α -Aminosäuren oder anderer α -funktionalisierter Carbonsäuren sollte die Möglichkeit offen bleiben, durch Änderung der Reaktanden die Art der α -Funktionalisierung zu variieren.

Die in Schema 1 gezeigte Sequenz mit einer Multiheteroatom-Cope-Umlagerung (MHACU **27** \rightarrow **28**) als Schlüsselschritt sollte diese Anforderungen erfüllen.^[80-82] [3,3]-Sigmatrope Umlagerungen verlaufen über wohldefinierte, sechsgliedrige und cyclische Übergangszustände, welche einen effektiven Chiralitätstransfer insbesondere dann erlauben, wenn der chirale Substituent R^* an X gebunden ist.^[83,84] Das Substitutionsmuster des chiralen Auxiliars **25** wäre variabel, so dass prinzipiell verschiedene Heteroatome Z durch die Cope-Umlagerung von **27** auf **28** übertragen werden könnten. Nach erfolgter Umlagerung würden die abspaltbaren Teile des chiralen Auxiliars in **28** *in-situ* entfernt, so dass die freien α -Hydroxycarbonsäuren **2** oder α -Aminosäuren **8** in nur einer Stufe zugänglich wären. Ein großer Vorteil der MHACU wären die relativ hohen thermodynamischen Triebkräfte, welche eine rasche Reaktion schon unter sehr milden Bedingungen erlauben sollten.^[80,82] Diese setzen sich aus dem Bruch der schwachen X–Y-Bindung in **27**, dem Aufbau der C–Z-Bindung in **28** (und der starken C=O-Bindung, wenn Z = NR" ist) sowie der pK_a -Differenz zwischen der Enolform **27** und der Ketoform **28** zusammen.



Schema 1. Zielstellung: Entwicklung einer Methode zur stereoselektiven α -Funktionalisierung der Carbonsäuren **20** über eine Multiheteroatom-Cope-Umlagerung (**27** \rightarrow **28**) als stereochemischer Schlüsselschritt.

Aufbauend auf die von Langlois vorgestellte Multiheteroatom-Cope-Umlagerung von chiralen Oxazolin-*N*-oxiden zu α -Acyloxyoxazolinen (s. Abschnitt 1.2.2.2) sollte eine Eintopf-Reaktion entwickelt werden, welche die stereoselektive α -Hydroxylierung von Orthoestern **29** erlaubt und stark enantiomerenangereicherte α -Hydroxycarbonsäureester des Typs (*S*)-**30** in guter Ausbeute liefert (Schema 2).^[78] Die geplante Reaktionssequenz umfasst fünf Stufen, die Kondensation des Orthoesters **29** mit dem chiralen *N*-Hydroxy- β -aminoalkohol (*S*)-**32**, die Acylierung des Oxazolin-*N*-oxids (*S*)-**36** mit **35**, die Deprotonierung des Addukts (*S*)-**37** und die [3,3]-sigmatrope Umlagerung des Keten-*N,O*-acetals (*S,Z*)-**38**. Saure Methanolyse des Oxazolins (*S,S*)-**39** sollte schließlich den gewünschten α -Hydroxyester (*S*)-**30** liefern. Stereochemische Schlüsselschritte wären die Deprotonierung von (*S*)-**37** zu (*S,Z*)-**38** und die MHACU von (*S,Z*)-**38** zu (*S,S*)-**39**. Als Fernziel war die Erweiterung der Methodik auf die α -Aminierung von Orthoestern **29** zur Darstellung enantiomerenreiner, nicht natürlicher α -Aminosäureester (*S*)-**31** geplant.



Schema 2. Konzept zur stereoselektiven Darstellung α -funktionalisierter Carbonsäureester (*S*)-**30** und (*S*)-**31** über eine Multiheteroatom-Cope-Umlagerung von acylierten Oxazolin-*N*-oxiden (*S*)-**37**.

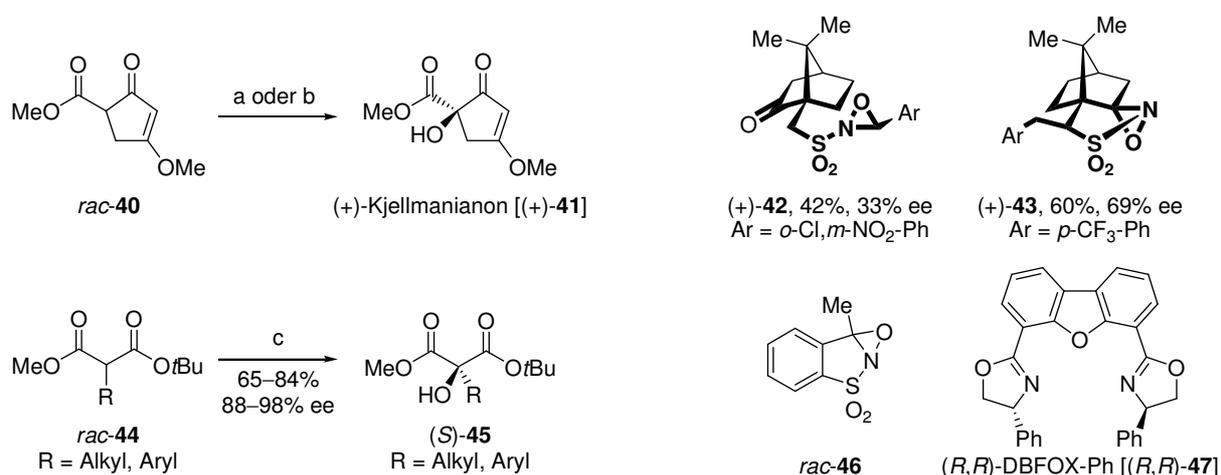
Für die Realisierung dieses Konzepts ergaben sich folgende Aufgabenstellungen:

- Etablierung einer praktischen und effektiven Darstellungsmethode für enantiomerenreine *N*-Hydroxy- β -aminoalkohole (*S*)-**32**.
- Synthese einer kleinen Bibliothek von Orthoestern **29** als Ausgangsmaterialien.
- Darstellung der Oxazolin-*N*-oxide (*S*)-**36** durch Kondensation der Orthoester **29** mit den *N*-Hydroxy- β -aminoalkoholen (*S*)-**32**.
- Ermittlung der optimalen Reaktionsbedingungen für die Multiheteroatom-Cope-Umlagerungen [Reproduzierbarkeit der Ausbeuten an den Oxazolinen (*S,S*)-**39** und Entwicklung der Sequenz als Eintopf-Reaktion].
- Optimierung der Diastereomenüberschüsse in den Oxazolinen (*S,S*)-**39** durch Variation des Substituenten R¹ in den *N*-Hydroxy- β -aminoalkoholen (*S*)-**32** und des Substituenten R⁴ in den Acylierungsreagenzien **35**.
- Anwendung der Eintopf-Reaktion zur Darstellung verschiedener α -Acyloxyoxazoline (*S,S*)-**39** durch Variation des Substituenten R³ in den Orthoestern **29**.
- Erweiterung der Sequenz um den finalen Methanolyseschnitt zur Spaltung der Oxazoline (*S,S*)-**39** und Freisetzung der α -Hydroxycarbonsäureester (*S*)-**30**.
- Ermittlung der Substratbreite in Eintopf-Reaktionen zu den α -Hydroxyestern (*S*)-**30** durch Variation des Substituenten R³ in den Orthoestern **29**.
- Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse in den α -Hydroxyestern (*S*)-**30**.
- Erweiterung der Methode auf die Synthese von α -Hydroxycarbonsäuren (*S*)-**2**.
- Variation der α -Funktionalisierung: Versuche zur Darstellung von α -Aminosäuren (*S*)-**8** und von α -Aminosäureestern (*S*)-**31**.

1.2 Kenntnisstand

1.2.1 Stereoselektive Darstellung von α -Hydroxycarbonsäurederivaten

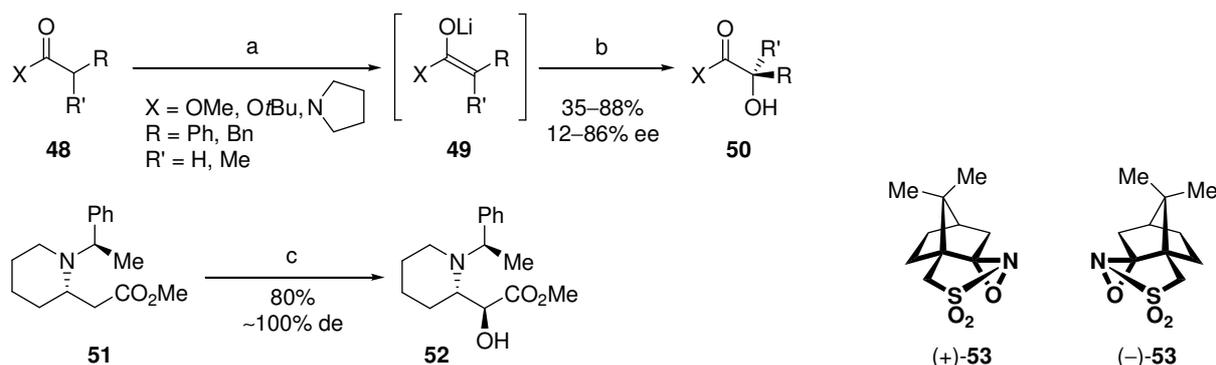
Anfang der Achtziger Jahre stellten Davis *et al.* die Totalsynthese des Naturstoffs (+)-Kjellmanianon (+)-**41** vor (Schema 3).^[85] Stereoselektiver Schlüsselschritt war eine asymmetrische Sauerstoffübertragung von dem chiralen *N*-Sulfonyloxaziridin (+)-**42** auf den racemischen Ester *rac*-**40**. Das gewünschte Produkt (+)-**41** wurde mit einem Enantiomerenüberschuss von 33% erhalten. Die Stereoselektivität dieser Reaktion konnte später durch Verwendung des Oxaziridins (+)-**43** auf 69% ee gesteigert werden.^[86] Moderner ist die katalytische, enantioselective α -Hydroxylierung der prochiralen Malonsäureester *rac*-**44** mit dem Oxaziridin *rac*-**46** in Gegenwart von $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2$ und dem chiralen Bisoxazolin-Liganden (*R,R*)-DBFOX-Ph [(*R,R*)-**47**]. Die α -hydroxylierten Produkte (*S*)-**45** wurden in guten Ausbeuten (65–84%) und zum Teil hervorragenden Enantiomerenüberschüssen (88–98% ee) erhalten.^[87]



Schema 3. Synthese des Naturstoffs (+)-Kjellmanianon [(+)-**41**]^[85,86] und katalytische, enantioselective α -Hydroxylierung von gemischten Malonsäureestern.^[87]

Reagenzien und Bedingungen: a) KH, (+)-**42**, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 1 min, 42%, 33% ee. b) NaHMDS, (+)-**43**, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 60%, 69% ee. c) *rac*-**46** (1.20 Äquiv.), $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (10 Mol-%), (*R,R*)-**47** (11 Mol-%), 1,2-Dichlorethan, Δ , 12–48 h, MS 4 \AA .

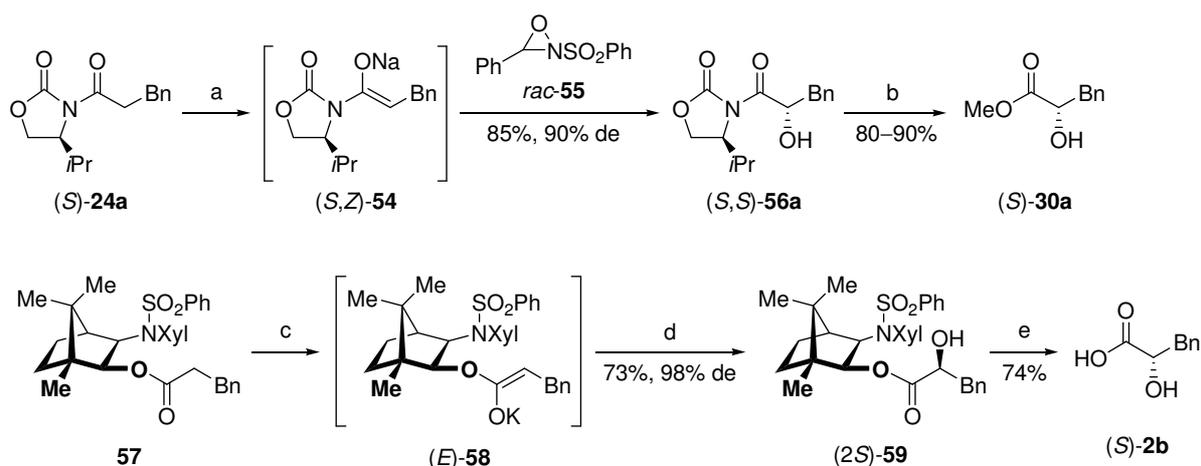
Die α -Hydroxylierungen von achiralen, β -unfunktionalisierten Estern und Amiden **48** durch die *N*-Sulfonyloxaziridine (+)-**53** und (–)-**53** lieferten **50** mit geringen bis moderaten Enantiomerenüberschüssen von 12–86% bei Ausbeuten von 35–88% (Schema 4).^[88] Die stark schwankenden ee-Werte wurden auf Chelateffekte sowie auf die Substitutionsmuster und die (*E/Z*)-Geometrie der intermediären Ester- und Amidololate **49** zurückgeführt.^[86] Hauptursache aber war die ungenügende Differenzierung der oxidierenden Auxiliare (+)-**53** und (–)-**53** zwischen *Re*- und *Si*-Seite der Enolate **49**.^[89] Als man einen chiralen, zusätzlich chelatstabilisierenden Substituenten einführte, wurde die Stereoselektivität stark erhöht.^[89–96] Beispielsweise wurde der α -Hydroxyester **52** als einziges Diastereomer und in guter Ausbeute (80%) erhalten, als das Enolat des chiralen Homopipercolinesters **51** mit dem Oxaziridin (–)-**53** oxidiert wurde.^[97]



Schema 4. Enantioselective Oxidation von Ester- und Amidolenaten **49** mit (Camphorsulfonyl)oxaziridinen (+)-**53** und (-)-**53** nach Davis^[88] und diastereoselektive Hydroxylierung des Homopipercolinesters **51** nach Breuning.^[97]

Reagenzien und Bedingungen: a) LDA, THF, -78 °C, 30 min. b) (+)-**53** oder (-)-**53**. c) LiHMDS, THF, 0 °C, 30 min, dann (-)-**53**, -78 °C → RT, 16 h.

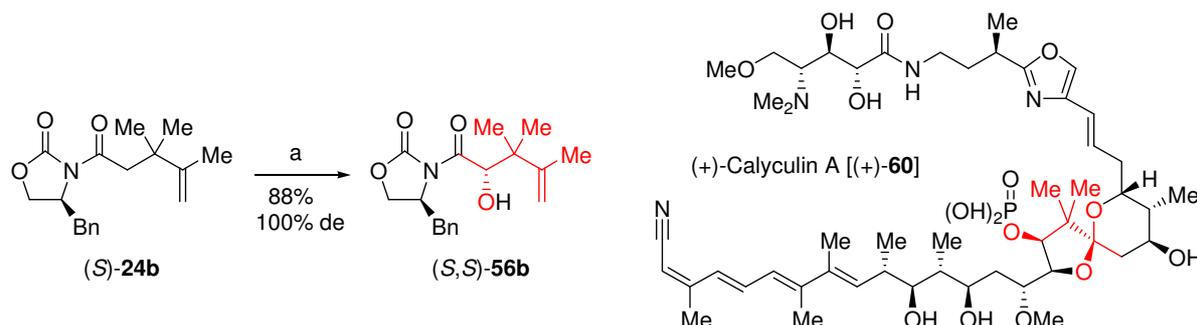
Eine Auxiliar-gesteuerte Methode zur Synthese hoch enantiomerenangereicherter α -Hydroxycarbonsäureester wie (*S*)-**30a** ist die diastereoselektive Oxidation der Enolate von Carboximiden wie z.B. (*S*)-**24a** (Schema 5).^[79] Zunächst wurde das (*Z*)-Enolat (*S,Z*)-**54** unter kinetischen Bedingungen selektiv gebildet. Die Oxidation mit dem Davis-Oxaziridin^[98] *rac*-**55** lieferte das α -Hydroxycarboximid (*S,S*)-**56a** in guter Ausbeute (85%) und hohem Diastereomerenüberschuss (90%). Das chirale Auxiliar in (*S,S*)-**56a** wurde anschließend durch milde Umesterung mit Magnesiummethanolat abgespalten, ohne dass eine signifikante Racemisierung eintrat. An einer ähnlichen Reaktionssequenz demonstrierten Tamm *et al.*, dass Isoborneol als chirales Auxiliar noch besser geeignet ist.^[99] Nach selektiver Deprotonierung des Phenylpropionsäureisoborneylesters **57** zum (*E*)-Enolat (*E*)-**58** erfolgte dessen Oxidation mit $\text{MoO}_5 \cdot \text{Py} \cdot \text{HMPT}$ in hervorragenden 98% de. Die stark enantiomerenangereicherte L-Phenylmilchsäure (*S*)-**2b** wurde nach Verseifung von (*2S*)-**59** in 74% Ausbeute erhalten.



Schema 5. Diastereoselektive Oxidationen von chiralen Enolaten nach Evans^[79] und Tamm^[99].

Reagenzien und Bedingungen: a) NaHMDS (1.20 Äquiv.), THF, -78 °C. b) 0.08 M MgOMe, MeOH, 0 °C, 15 min. c) 1.8 M KHMDS, THF, -78 °C, 2 min. d) HO_5Bu , $\text{MoO}_5 \cdot \text{Py} \cdot \text{HMPT}$, THF, -52 → 46 °C, 40 min. e) KOH, MeOH/ H_2O (1:1), RT, 7 h.

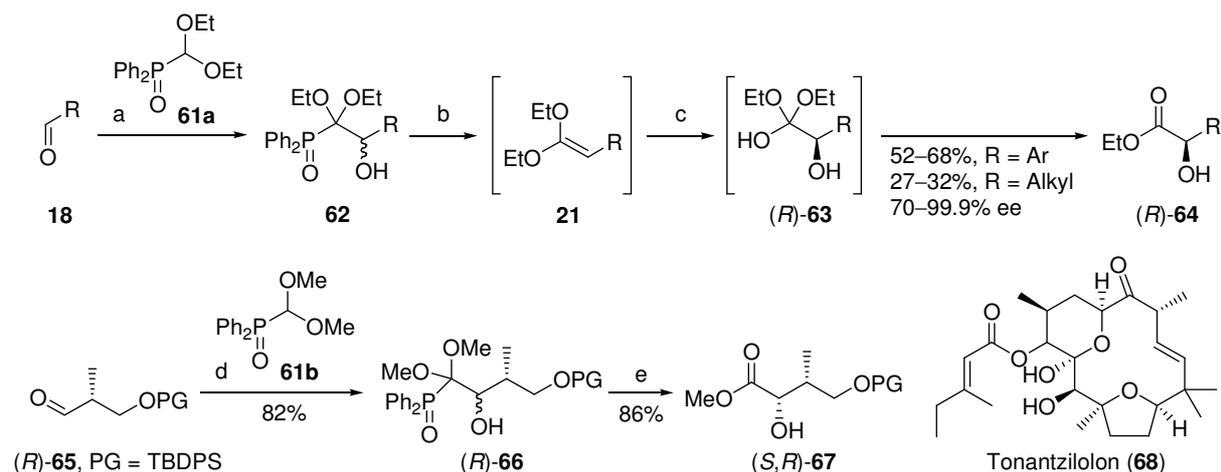
Unter den Methoden zur diastereoselektiven α -Hydroxylierung setzte sich die Kombination "Evans-Auxiliar"/"Davis-Oxaziridin" durch. Ihre Anwendung in zahlreichen Naturstoffsynthesen belegt deutlich die hohe Effizienz dieser Variante.^[100–115] Als repräsentatives Beispiel sei hier die enantioselective Totalsynthese des marinen Naturstoffs (+)-Calyculin A [(+)-**60**] von Evans *et al.* genannt (Schema 6).^[100] Diese beinhaltet eine diastereoselektive Hydroxylierung des Carboximids (*S*)-**24b** zum Aufbau des Fragments (*S,S*)-**56b**, welches als einziges Diastereomer erhalten wurde. Man beachte, dass von den insgesamt 15 Stereozentren in (+)-Calyculin A [(+)-**60**] zehn über stereoselektive Enolatreaktionen gebildet werden konnten.



Schema 6. Enantioselective Totalsynthese von (+)-Calyculin A [(+)-**60**].^[100]

Reagenzien und Bedingungen: a) NaHMDS, *rac*-**55**, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$.

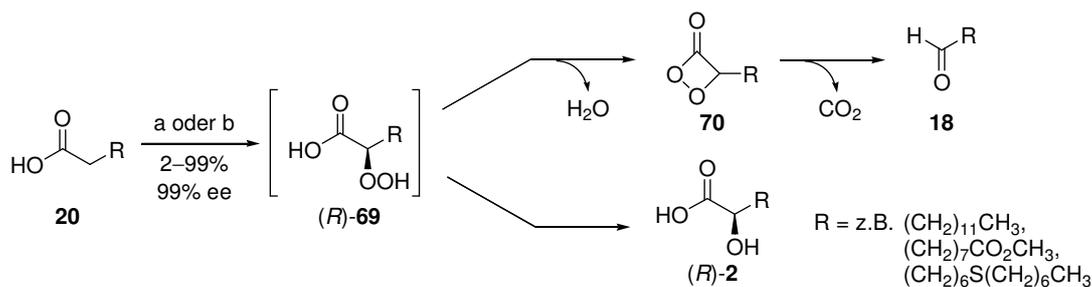
Kirschning *et al.* entwickelten eine enantioselective Synthese der α -Hydroxycarbonsäureethylester (*R*)-**64** im Rahmen von Untersuchungen an der Horner-Wittig-artigen,^[116] nucleophilen Addition des Formylanion-Äquivalents **61a** (Umpolungsreaktion) an Aldehyde **18** (Schema 7).^[72,73] Das Phosphanoxid **62** eliminierte nach Deprotonierung zum Keten-*O,O*-acetal **21**, das unter Sharpless-Dihydroxylierungsbedingungen^[117] in das Diol (*R*)-**63** überführt wurde, welches seinerseits sofort zum α -Hydroxyester (*R*)-**64** zerfiel. Die Reaktionssequenz lieferte ausgehend von aromatischen Aldehyden **18** gute Gesamtausbeuten (52–68%) der teilweise stark enantiomerenangereicherten Ester (*R*)-**64** (70–99.9% ee). In einigen Fällen wurde aber die Überoxidation zum entsprechenden α -Ketoester beobachtet.^[118] Gegenüber enolisierbaren Aldehyden **18** zeigte der Horner-Wittig-Schritt eine gewisse Substratintoleranz (Gesamtausbeute 27–32%). Bei der geplanten Totalsynthese des makrocyclischen Naturstoffs Tonanzilolon (**68**), dessen absolute Konfiguration unbekannt war, zogen Kirschning *et al.* synthetischen Nutzen aus ihrer Methode.^[119] Die nördliche Teilstruktur (*S,R*)-**67** wurde ausgehend von dem chiralen Aldehyd (*R*)-**65** durch Formylierung mit **61b** in guter Gesamtausbeute von 71% dargestellt. Die vorgesehene Makrocyclisierung gestaltete sich allerdings als schwierig, woraufhin die Wissenschaftler gezwungen waren, ihre Synthesestrategie zu ändern. Sie klärten die absolute Konfiguration des Naturstoffs **68** letztendlich ohne einen diastereoselektiven α -Hydroxylierungsschritt auf.^[120]



Schema 7. Enantioselective Dihydroxylierung der Ketenacetale **21** nach Kirschning.^[72,73,116,117,119]

Reagenzien und Bedingungen: a) KDA, THF, $-110\text{ }^{\circ}\text{C}$, 15 min. b) $\text{KO}t\text{Bu}$, THF, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 15 min. c) AD-mix β , $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$, $\text{H}_2\text{O}/\text{HO}t\text{Bu}$ (1:1), $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 14 h. d) LDA, THF, $-110\text{ }^{\circ}\text{C}$, 10 min. e) $\text{KO}t\text{Bu}$, THF, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 15 min, dann AD-mix α , $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$, $\text{H}_2\text{O}/\text{HO}t\text{Bu}$ (1:1).

Seit Mitte der Sechziger Jahre ist die α -Oxidation von Fettsäuren **20** in Erbsenblättern (*Pisum sativum*),^[121] keimenden Erdnüssen (*Arachis hypogaea*),^[122] Salatgurken (*Cucumis sativus*)^[123] und Kartoffeln (*Solanum tuberosum*)^[124] bekannt (Schema 8). Shine und Stumpf postulierten, dass zunächst durch Flavoprotein-katalysierte Oxidation eine α -Hydroperoxycarbonsäure (*R*)-**69** entsteht, welche über eine α -Peroxylacton-Zwischenstufe **70** zu Kohlenstoffdioxid, Wasser und einem Aldehyd **18** zerfällt.^[122] Der Aldehyd **18** steht wiederum einem weiteren Oxidationszyklus zur Verfügung. Als Konkurrenzreaktion zu dem Zerfall tritt eine Reduktion der α -Hydroperoxyspezies (*R*)-**69** zur α -Hydroxycarbonsäure (*R*)-**2** auf, welche nicht weiter reagiert. Adam *et al.* untersuchten die Eignung dieser Reaktion für die präparative und stereoselektive Synthese von α -Hydroxyfettsäuren (*R*)-**2**.^[70,71] Zunächst wurden unfunktionale Fettsäuren **20** in Gegenwart von molekularem Sauerstoff und dem rohen Homogenisat 14 Tage alter Erbsenblätter bei pH=6 in einem semipräparativen Maßstab (20–30 μmol) oxidiert. Die α -hydroxylierten Produkte (*R*)-**2** wurden bei einem Umsatz von 46% in dem Produktgemisch neben dem Aldehyd **18** angereichert (23–56%). In analoger Weise stellte man funktionalisierte α -Hydroxyfettsäuren [(*R*)-**2** mit Doppel- und Dreifachbindungen, Ether-, Thioether-, Säure- und Esterfunktionen] dar und detektierte sie in dem Produktgemisch zu 16–70% bei einem Umsatz von 10–87%. Bei allen isolierten α -Hydroxysäuren (*R*)-**2** wurden exzellente Enantiomerenüberschüsse von >99% gemessen. Eine starke Verbesserung der Ergebnisse wurde erzielt, indem drei Tage junge, keimende Erbsen verwendet wurden, welche eine höhere α -oxidierende Aktivität aufwiesen. (*R*)-2-Hydroxymyristinsäure [(*R*)-**2c**, R = $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$] und zwei Thioether-haltige Fettsäuren wurden mit >99% ee und 99% Ausbeute isoliert.

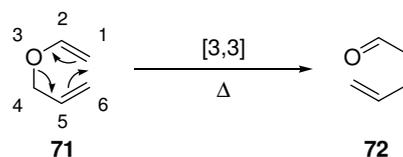


Schema 8. Enzymatische α -Oxidation von Carbonsäuren [20 \rightarrow (R)-2].^[70,71]

Reagenzien und Bedingungen: a) Erbsenblätter (14 Tage alt), Phosphat Puffer pH=6, O₂. b) Erbsenblätter (keimend, drei Tage alt), Phosphat Puffer pH=6, O₂.

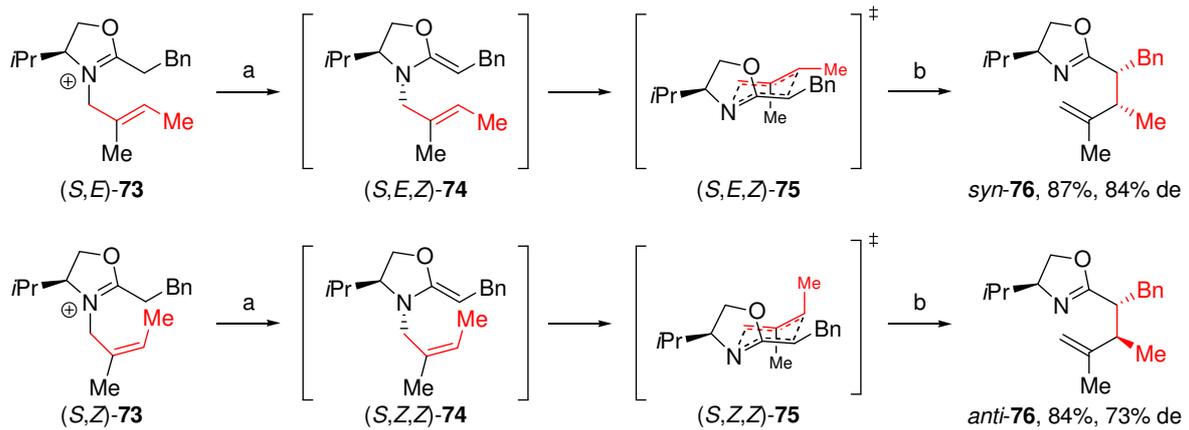
1.2.2 Multiheteroatom-Cope-Umlagerungen

Die Claisen-Umlagerung hat sich in den zurückliegenden (fast) 100 Jahren als überaus nützliches Synthesewerkzeug zum Aufbau von C–C-Bindungen erwiesen (Schema 9).^[125,126] Zahlreiche Wissenschaftler erforschten die Reaktion intensiv und entwickelten immer wieder neuartige, spezielle Varianten.^[127–130] Die breite Anwendbarkeit der [3,3]-sigmatropen Umlagerung wurde durch deren Einsatz in vielen Totalsynthesen von Naturstoffen — auch von komplexeren Strukturen — vielfach unter Beweis gestellt.^[131]



Schema 9. Die Claisen-Umlagerung.^[125]

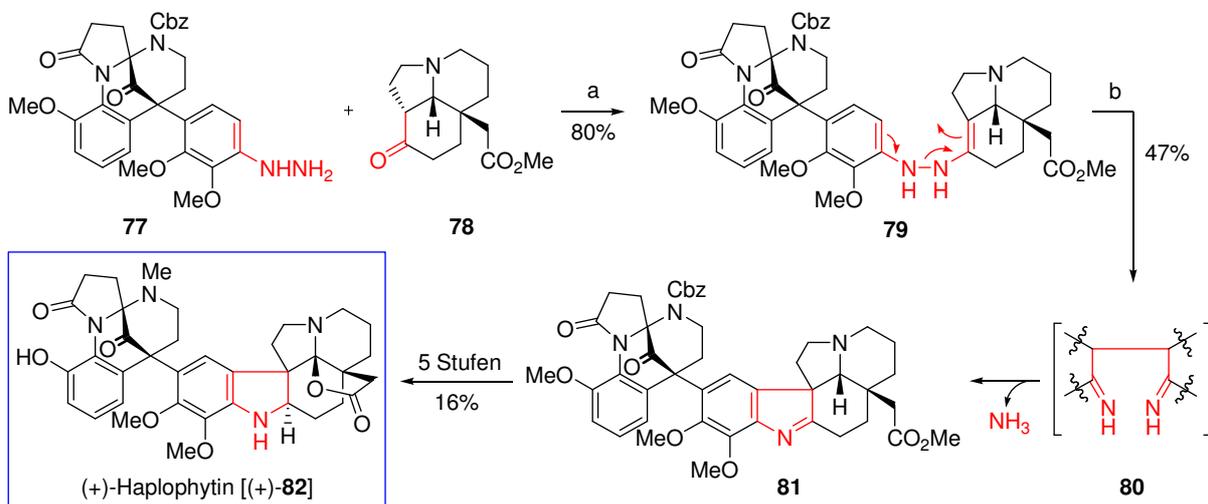
Die Reaktion etablierte sich insbesondere auch, weil sie einem vorhersagbaren stereochemischen Verlauf folgt (Schema 10). Die relative Konfiguration der neu generierten Stereozentren (z.B. *syn/anti*) ist eine Konsequenz des konzertierten pericyclischen Prozesses mit suprafacialer Anordnung, dessen Übergangszustand insbesondere bei offenkettigen Systemen eine sesselförmige Geometrie besitzt.^[83,84] Diese These wird durch quantenchemische Kalkulationen von Houk *et al.* unterstützt, welche besagen, dass unter allen denkbaren Übergangszuständen einer diastereoselektiven Ireland-Claisen-Umlagerung der Sesselförmige am energieärmsten ist.^[132] Beispielsweise wird die chirale Information der *N*-Allylketen-*N,O*-acetale (*S,E,Z*)- und (*S,Z,Z*)-**74** aufgrund der sesselförmigen Geometrie der Übergangszustände (*S,E,Z*)- und (*S,Z,Z*)-**75** auf die neu entstehenden Stereozentren in *syn*- und *anti*-**76** übertragen.^[133] Ein Prozess, bei dem die chirale Information vorhandener Stereozentren zugunsten neuer abgebaut wird, wird als "selbst-immolativ" bezeichnet.^[134]



Schema 10. Diastereoselektive Aza-Claisen-Umlagerungen der Keten-*N,O*-acetale (S,E,Z) - und (S,Z,Z) -74.^[133]

Reagenzien und Bedingungen: a) 1,10-Phenanthrolin, *n*BuLi, THF, -78 °C, 30 min. b) Decalin, 180 °C, 4 h.

Speziellere Varianten dieser Reaktion, nämlich solche mit zwei oder mehr im 1,5-Hexadiengerüst integrierten Heteroatomen, umfasst der Begriff der Multiheteroatom-Cope-Umlagerung.^[80–82] Die wohl bekannteste Multiheteroatom-Cope-Umlagerung ist die Fischer-Indol-Synthese, welche hier am Beispiel der enantioselektiven Totalsynthese des Alkaloids (+)-Haplophytin (+)-82 nach Tokuyama *et al.* erläutert ist (Schema 11).^[135–138] Die Umlagerung des 3-*N*,4-*N*-Cope-Systems 79, welches durch Kondensation des Ketons 78 mit dem Arylhydrazin 77 dargestellt wurde, erfolgte säurekatalytisch.^[139] Das Diimin 80 cyclisierte unter Bildung des Indols 81, welches in fünf Stufen in den Naturstoff (+)-82 überführt wurde.

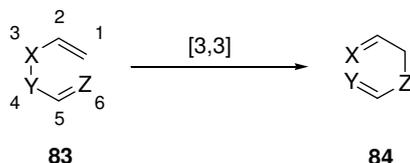


Schema 11. Enantioselektive Totalsynthese des Naturstoffs (+)-Haplophytin [(+)-82] über eine Fischer-Indol-Synthese.^[137]

Reagenzien und Bedingungen: a) 9 *N* H₂SO₄, 1,4-Dioxan, 0 °C. b) TsOH, *t*BuOH, 80 °C.

Weit weniger untersucht wurden Multiheteroatom-Cope-Umlagerungen mit drei im Dien-System integrierten Heteroatomen, wie z.B. von 83 zu 84 (Schema 12). In diesen Umlagerungsprozessen wird eine Kohlenstoff-Heteroatom-Bindung bei gleichzeitigem Bruch einer labilen Heteroatom-Heteroatom-Bindung geknüpft, was einen energetischen Gewinn bedeutet.^[80,82] Deshalb lassen sich diese Reaktionen oft unter sehr milden Bedingungen durch-

führen. Aufgrund der Relevanz für diese Arbeit wird im Folgenden ein Überblick über bekannte Multiheteroatom-Cope-Umlagerungen gegeben.

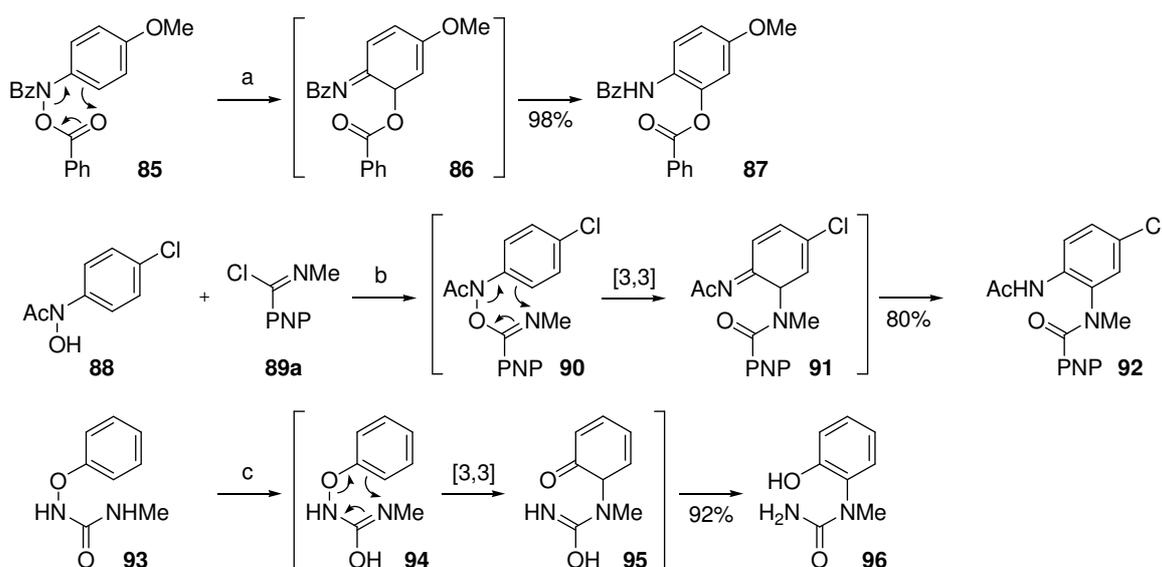


Schema 12. Multiheteroatom-Cope-Umlagerungen (X,Y,Z = N oder O).

1.2.2.1 Nicht-stereoselektive Multiheteroatom-Cope-Umlagerungen

1.2.2.1.1 *Ortho*-Funktionalisierungen von *N*- oder *O*-Phenylhydroxylaminderivaten

Horner und Steppan untersuchten den thermischen Zerfall acylierter, aromatischer Hydroxylamine und entdeckten, dass **85** bei 150°C — und wie sich später herausstellte, auch schon bei Raumtemperatur — erstaunlich *ortho*-selektiv zu **87** acetoxyliert wurde (Schema 13).^[140] Für den Mechanismus dieser Reaktion formulierten die Wissenschaftler einen cyclischen Übergangszustand, wie er schon für die Claisen-Umlagerung bekannt war. Diese These wurde von mehreren Forschergruppen durch aussagekräftige ¹⁸O-Markierungsexperimente bestätigt.^[141] Blechert *et al.* führten ähnliche Experimente zur Erforschung selektiver *ortho*-Acylaminierungen substituierter Aromaten durch und stellten fest, dass sich Hydroxamsäuren **88** mit Imidoylchloriden **89a** bei Raumtemperatur selektiv zu *ortho*-Phenyldiaminderivaten **92** umsetzen ließen.^[142] Das *in-situ* erzeugte Cope-System **90** und das direkte Umlagerungsprodukt **91** wurden nicht isoliert. Die MHACU des *N*-Alkyl-*N'*-Phenoxyharnstoffs **93** lieferte das 2-Aminophenolderivat **96** bereits unter milden Reaktionsbedingungen selektiv und in guter Ausbeute.^[143]

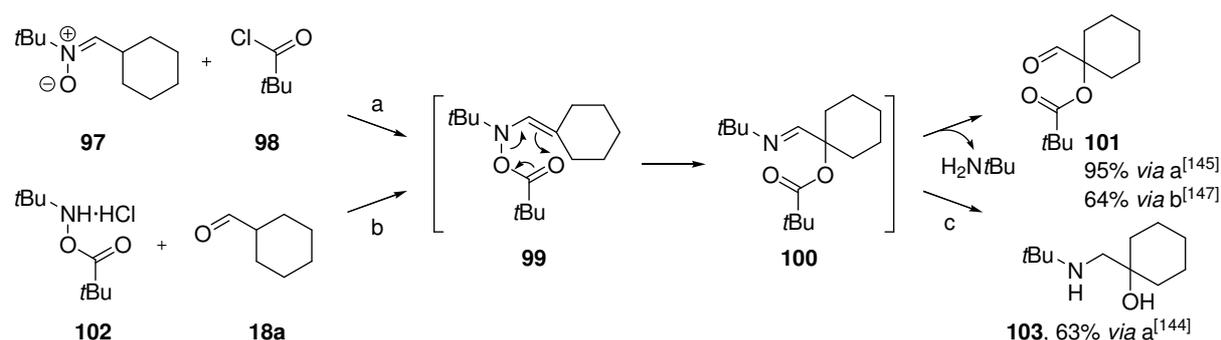


Schema 13. Selektive *ortho*-Acetoxylierung und *ortho*-Acylaminierung an Aromaten.^[140,142,143]

Reagenzien und Bedingungen: a) Decalin, 3 h, 150 °C. b) NaH, THF, RT, 2–6 h. c) TFA, CH₂Cl₂, 4 h, RT.

1.2.2.1.2 Umlagerungen von Enhydroxylaminen

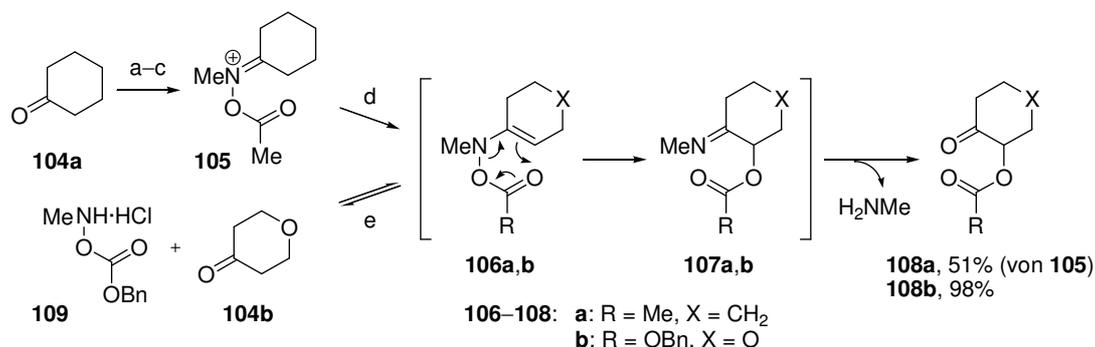
Der große synthetische Wert der MHACU zeigte sich auch in den Arbeiten von Coates und Tomkinson, welche die direkte α -Acetoxylierung von Aldehyden durch MHACU behandelten (Schema 14).^[144–147] Die Umlagerung des *N*-Vinyl-*O*-Acylhydroxylamins **99**, das *in-situ* durch *O*-Acylierung des Nitrons **97** mit Pivaloylchlorid (**98**) oder durch Kondensation des Aldehyds **18a** mit dem *N*-Alkyl-*O*-Acylhydroxylamin **102** dargestellt wurde, lieferte das Imin **100**, welches schließlich zu **101** hydrolysierte.^[145,147] Coates stellte den quartären *N*-Alkyl- β -aminoalkohol **103** durch Reduktion des Imins **100** mit Lithiumaluminiumhydrid dar.^[144]



Schema 14. Umlagerung des *N*-Vinyl-*O*-Acylhydroxylamins **99** nach Coates und Tomkinson.^[144–147]

Reagenzien und Bedingungen: a) NEt_3 , Et_2O , 2 h, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, dann HOAc/NaOAc -Puffer, Benzol, 5 min, RT. b) $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ (9:1), 14 h, 50°C . c) LiAlH_4 , Et_2O , 3 h, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$.

Die hierzu analogen α -Oxygenierungen von Ketonen **104** wurden von House *et al.* realisiert (Schema 15).^[148] Das aus **104a** in drei Stufen dargestellte Ketoxim **105** lagerte nach Tautomerie zu **106a** zum α -Acetoxyimin **107a** um, aus dem nach Hydrolyse das Produkt **108a** in 51% Ausbeute erhalten wurde. Tomkinson erzielte bessere Ausbeuten an **108b** (98%), indem er **106b** durch Umsetzung des Ketons **104b** mit dem *O*-Cbz-Hydroxylamin **109** darstellte.^[149] In beiden Fällen ist die α -Hydroxyfunktion in **108a,b** als leicht abspaltbare Ester- oder Carbonatgruppe maskiert.



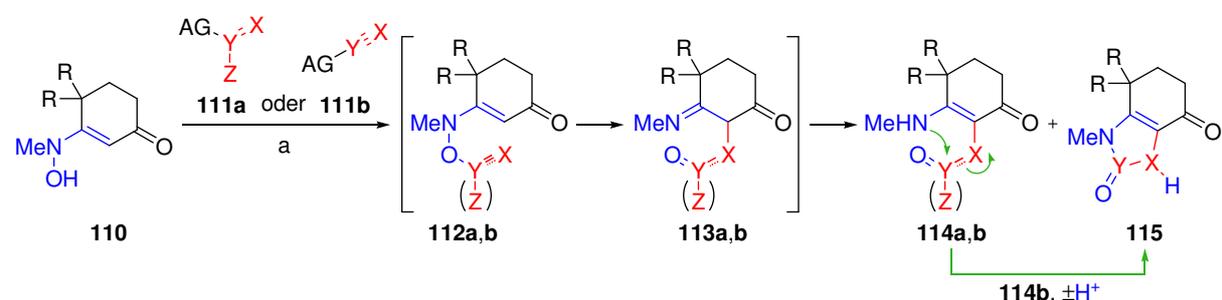
Schema 15. MHACU der Ketoxime **106a,b** zu **107a,b** und Hydrolyse zu **108a,b**.^[148,149]

Reagenzien und Bedingungen: a) $\text{H}_2\text{NOH}\cdot\text{HCl}$, NaHCO_3 , MeOH . b) Ac_2O , Et_2O , RT, 16 h, 98%. c) Me_3OBF_4 , CH_2Cl_2 , RT, 2 h. d) Et_3N , 0°C , 45 min. e) THF , 24 h, RT.

Lobo und Prabhakar untersuchten Enhydroxylamine des Typs **110** auf ihre Eignung, nach Umsetzung mit unterschiedlichen Elektrophilen **111** [3,3]-sigmatrope Umlagerungen zu **114**

via **113** einzugehen (Tabelle 1).^[150] Besondere Aspekte der Studie waren die Einführung verschiedener Heteroatome wie Schwefel, Sauerstoff und Stickstoff sowie die Insertion eines Sulfonsäurerests als potentielle Abgangsgruppe in der α -Position. Die nucleophile Hydroxygruppe in **110** addierte die Elektrophile **111** unter Bildung der Intermediate **112**, welche bereits unter milden Reaktionsbedingungen zu den Iminen **113** umlagerten. Abschließende Tautomerisierung lieferte die α -funktionalisierten Enamine **114** mit guten Ausbeuten (63–90%). Bei Verwendung der Elektrophile Bromcyan oder CAP (**111b**) wurden anstelle der Umlagerungsprodukte **114b** die Cyclisierungsprodukte **115** zu 80–81% isoliert, welche aus einem nachfolgenden intramolekularen Angriff der Aminofunktion auf die Y(=O)–X-Einheit in **114b** hervorgingen.

Tabelle 1. MHACU von Enhydroxylaminen **110** mit unterschiedlichen Elektrophilen **111**.^[150]



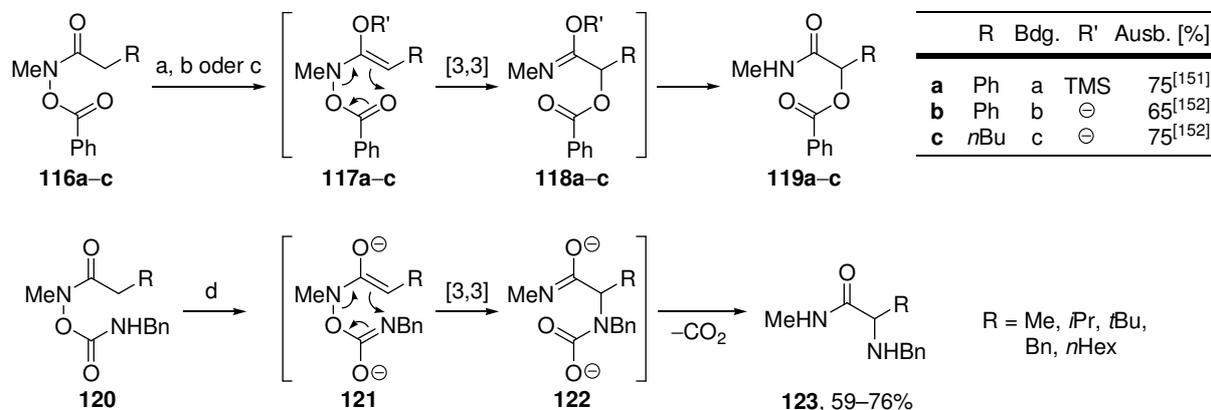
| Nr. | 111a | 111b | AG | X | Y | Z | R | Ausb. 114 [%] | Ausb. 115 [%] |
|-----|---------------------------|------------------|----------------------|-----|---|--------------------|----|----------------------|----------------------|
| 1 | Me ₂ NC(S)Cl | | Cl ⁻ | S | C | Me ₂ N | H | 63 | |
| 2 | MeSO ₂ Cl | | Cl ⁻ | O | S | Me/O | H | 87 | |
| 3 | PhC(O)Cl | | Cl ⁻ | O | C | Ph | H | 90 | |
| 4 | PhNCO | | - | NPh | C | O ⁻ | H | 84 | |
| 5 | (EtO) ₂ P(O)Cl | | Cl ⁻ | O | P | (EtO) ₂ | Me | 77 | |
| 6 | | BrCN | Br ⁻ | N | C | | H | | 81 |
| 7 | | CAP ^b | DMAP·Br ⁻ | N | C | | H | | 80 |

^a Reagenzien und Bedingungen: Base, THF, 0 °C. ^b CAP: *N*-Cyano-4-(dimethylamino)pyridiniumbromid.

1.2.2.1.3 α -Funktionalisierung von Carbonsäurederivaten durch MHACU

Die baseninduzierte [3,3]-sigmatrope Umlagerung von *N*-Alkyl-*N,O*-diacylhydroxylaminen wie **116** liefert α -oxidierte Carbonsäurederivate des Typs **119** (Schema 16).^[151–153] Die Deprotonierung von **116a,b** in der α -Position erfolgte in Gegenwart von Triethylamin und Trimethylsilyltriflat oder mit Triethylamin bei erhöhter Reaktionstemperatur. Die Cope-Systeme **117** lagerten unter C–O-Bindungsaufbau und N–O-Bindungsbruch *via* **118** zu **119** um. Das weniger acide Derivat **116c** ließ sich mit starken Phosphazenenbasen deprotonieren und in **119** überführen. Endo *et al.* stellten eine elegante Methode zur Darstellung der α -Aminoamide **123** durch Umlagerung der *N*-Alkyl-*N*-acylhydroxylamin-*O*-carbamate **120**

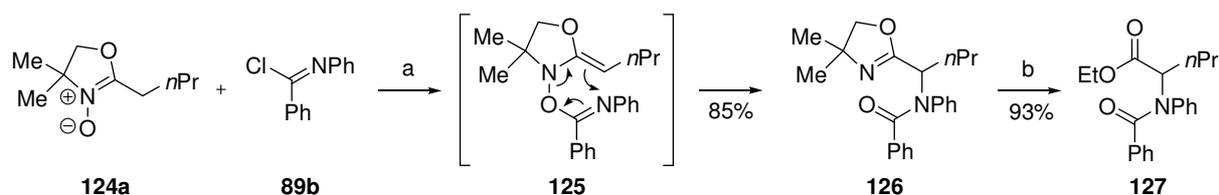
vor. Die zweifache Deprotonierung der Edukte **120** lieferte die Bisenolate **121**, welche [3,3]-sigmatrope Umlagerungen zu **122** eingingen und nach Decarboxylierung die gewünschten Produkte **123** in moderaten bis guten Ausbeuten ergaben.^[154,155]



Schema 16. Umlagerungen von *N,O*-Diacylhydroxylaminen **116** und *N*-Alkyl-*N*-acylhydroxylamin-*O*-carbamaten **120**.^[151,152,154]

Reagenzien und Bedingungen: a) NEt₃, TMSOTf, CH₂Cl₂, -78 °C, 30 min, dann RT, 24 h. b) NEt₃, Toluol, Δ, 12 h. c) Phosphazenenbase P₂-*t*Bu, Toluol, Δ. d) LDA, THF, -78 °C, 2 h.

Abramovitch *et al.* präsentierten eine alternative Methode zur α -Aminierung von Carbonsäurederivaten (Schema 17).^[156] Der nucleophile Sauerstoff im Oxazolin-*N*-oxid **124a** addierte in Gegenwart von Triethylamin das Imidoylchlorid **89b**. Anschließende Deprotonierung lieferte das Keten-*N,O*-acetal **125**, welches einer MHACU zum α -Aminooxazolin **126** unterlag und in Gegenwart von verdünnter Schwefelsäure hydrolysierte. Die geschützte α -Aminosäure **127** wurde aus **124a** mit einer Gesamtausbeute von 79% erhalten.

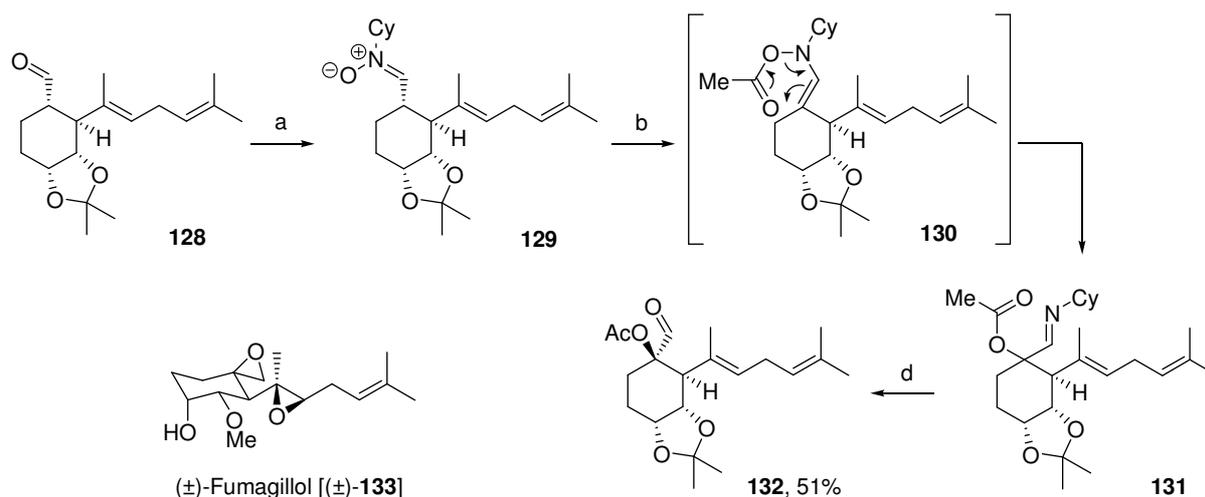


Schema 17. α -Aminierung des Oxazolin-*N*-oxids **124a** durch MHACU.^[156]

Reagenzien und Bedingungen: a) NEt₃, RT. b) 8% H₂SO₄, EtOH.

1.2.2.2 Stereoselektive Multiheteroatom-Cope-Umlagerungen

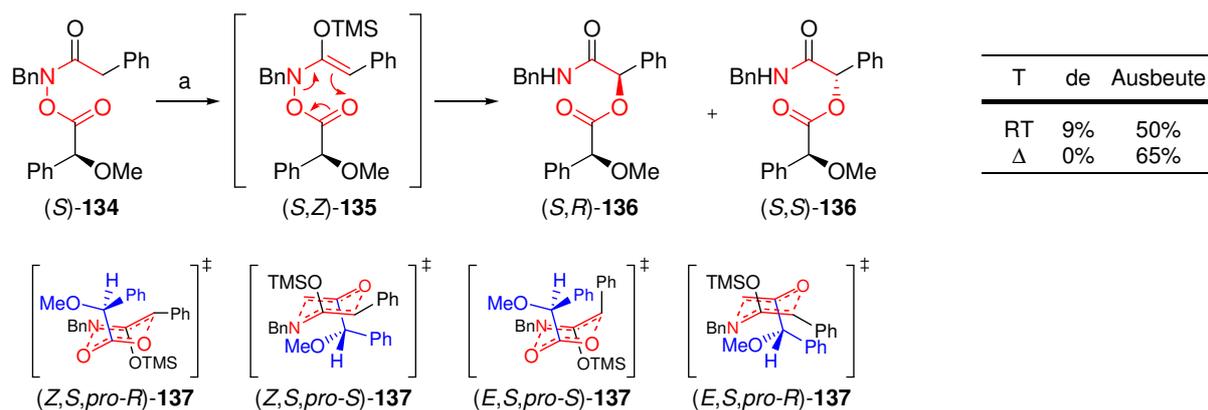
Bisher sind sehr wenige stereoselektive Multiheteroatom-Cope-Umlagerungen mit drei im Cope-System integrierten Heteroatomen bekannt, obwohl die Reaktion, wie schon in der Einleitung beschrieben wurde, sehr gute Voraussetzungen für asymmetrische Induktionen bietet. Eine elegante Anwendung der MHACU wurde von Sorensen *et al.* in der Totalsynthese von optisch inaktivem (\pm)-Fumagillol [(\pm)-**133**] beschrieben (Schema 18).^[157] Kondensation des Aldehyds **128** mit *N*-Cyclohexylhydroxylamin ergab das Nitron **129**, welches mit Essigsäurechlorid zum Cope-System **130** *O*-acyliert wurde. Nach Umlagerung von **130** und saurer Hydrolyse des Imins **131** erhielt man den α -acetoxylierten Aldehyd **132** in diastereomerenreiner Form und guter Gesamtausbeute von 51% über drei Stufen. Die hohe Diastereoselektivität und die Konfiguration des neuen Stereozentrums lassen darauf schließen, dass die MHACU über einen geordneten Übergangszustand mit sesselförmiger Geometrie verlief. Die asymmetrische Induktion erfolgte über einen [1,2]-Chiralitätstransfer auf das sich neu bildende Chiralitätszentrum. Erfahrungsgemäß verlaufen solche Induktionen mit hoher Stereoselektivität.^[83]



Schema 18. Darstellung der Zwischenstufe **132** durch MHACU in der Totalsynthese von (\pm)-Fumagillol [(\pm)-**133**].^[157]

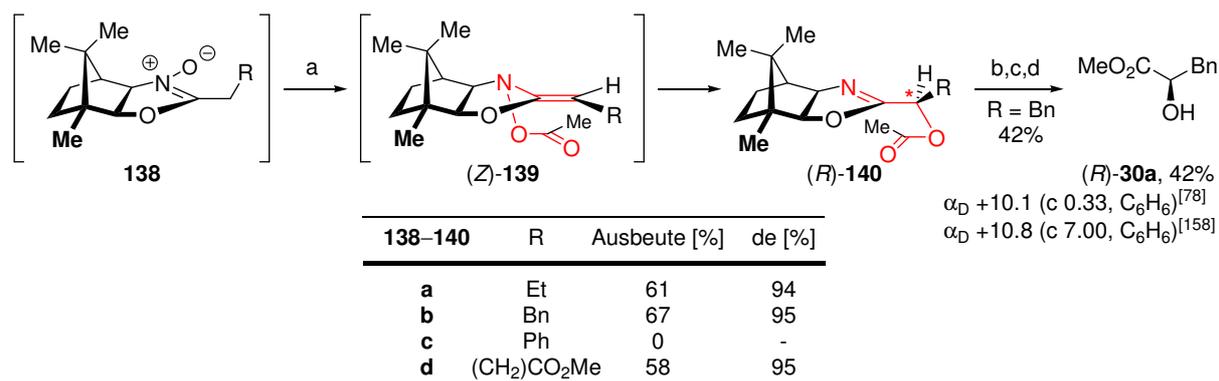
Reagenzien und Bedingungen: a) CyNHOH·HCl, NaHCO₃, EtOH, RT, 1 h. b) AcCl, NEt₃, Et₂O, 0 °C → RT, 30 min. c) AcOH/NaOAc-Puffer (pH=4), RT, 1 h.

Etwas weniger Glück hatten Perlmutter *et al.* mit der Umlagerung des chiral substituierten *N,O*-Diacylhydroxylamins (*S*)-**134** (Schema 19).^[151] Das Chiralitätszentrum der *O*-Acylgruppe sollte die notwendige asymmetrische Induktion in der Multiheteroatom-Cope-Umlagerung von (*S,Z*)-**135** gewährleisten. Die Reaktion lieferte als Produkt ein 1:1-Gemisch der Diastereomere (*S,R*)- und (*S,S*)-**136**. Die Ursache für den schlechten Chiralitätstransfer lag in der offenkettigen Struktur des Übergangszustands **137** begründet. Ein solches Maß an Flexibilität kann die favorisierte Bildung einer der möglichen Geometrien von **137** nicht sicherstellen.

Schema 19. Diastereoselektive MHACU nach Perlmutter.^[151]

Reagenzien und Bedingungen: a) NEt_3 , TMSOTf, CH_2Cl_2 , -78°C , 30 min, dann RT oder Δ , 17 h.

Die einzige erfolgreiche Studie zu Auxiliar-gesteuerten, diastereoselektiven Multiheteroatom-Cope-Umlagerungen wurde von Langlois *et al.* 1998 vorgestellt (Schema 20).^[78] In Anlehnung an die Arbeiten von Abramovitch über die Umsetzung von Oxazolin-*N*-oxiden **124** mit Imidoylchloriden **89** zu α -Aminoestern **127** (vgl. Schema 16)^[156] acylierte Langlois die Isoborneolderivate **138** mit Carbonsäureanhydriden und erhielt nach [3,3]-sigmatroper Umlagerung der Ketten-*N,O*-acetale (*Z*)-**139** die α -acyloxylierten Oxazoline des Typs (*R*)-**140** in moderaten Ausbeuten, aber hervorragenden Diastereomerenüberschüssen von $\geq 94\%$. Eine Ausnahme bildete die Synthese von (*R*)-**140c** ($\text{R} = \text{Ph}$), was mit der zu geringen Reaktivität des benzylichen Substrats (*Z*)-**139c** begründet wurde. Die Abspaltung des chiralen Auxiliars und die Verseifung der *O*-Acylgruppe wurden an (*R*)-**140b** beispielhaft demonstriert. Der Methylester der *D*-Phenylmilchsäure (*R*)-**30a** wurde in stark enantiomerenangereicherter Form^[158] und 28% Gesamtausbeute ausgehend von **138** erhalten.

Schema 20. Hoch stereoselektive Auxiliar-gesteuerte MHACU von Oxazolin-*N*-oxiden **138**.^[78]

Reagenzien und Bedingungen: a) Ac_2O , DMAP, NEt_3 , $-20^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 16 h. b) CbzCl , NaHCO_3 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (1:1), RT, 16 h. c) NaOH , MeOH , 80°C , 16 h. e) CH_2N_2 , Et_2O , 0°C , 5 min.

1.3 Eigene Ergebnisse

1.3.1 Darstellung der *N*-Hydroxy- β -aminoalkohole (*S*)-32

1.3.1.1 Kenntnisstand

N-Hydroxy- β -aminoalkohole (*S*)-32 und *N*-Alkylhydroxylamine (*S*)-141 sind wichtige synthetische Vorstufen für chirale Oxazolin-*N*-oxide (*S*)-36 und Nitrone (*S*)-142, welche als 1,3-Dipole in stereoselektiven [2+3]-Cycloadditionen von großer Bedeutung sind (Abb. 5).^[159–165] Hydroxylamine (*S*)-32 und (*S*)-141 lassen sich durch Reduktion von Nitrogruppen mit Aluminiumamalgam,^[166] Samariumdiodid,^[167] Magnesiumdiisopropylamid,^[168] Zinnthiolaten,^[169] Quecksilberacetat^[170] und Zink^[171] darstellen. Außerdem lassen sich Oxime reduktiv mit Boran^[172] und durch Alkylierung mit nucleophilen Metallorganen^[173] in Hydroxylamine überführen. Nitrone wie (*S*)-142 werden zu *N,N*-Dialkylhydroxylaminen mit Wasserstoff in Gegenwart von Iridium- oder Rhodiumübergangsmetallkomplexen katalytisch hydriert^[174] und mit Natriumcyanoborhydrid^[175] reduziert. Nucleophiles Hydroxylamin öffnet Epoxide^[176] zu *N*-Hydroxy- β -aminoalkoholen und substituiert als Triflat aktivierte, sekundäre Alkohole^[177]. Die selektive Oxidation von primären und sekundären Aminen ist hingegen auf der Hydroxylamin-Stufe nur schwer zu unterbrechen, weil die oxidativ labilen Hydroxylamine (*S*)-32 und (*S*)-141 leicht zu Nitro- oder Nitrosoverbindungen weiter reagieren.^[178] Als Oxidationsmittel wurden bisher Oxon^[179], Dioxiran^[180,175], Dibenzoylperoxid^[181] und ein Natriumwolframat-Wasserstoffperoxid-Harnstoff-Komplex^[182] mit mäßigem Erfolg angewendet.

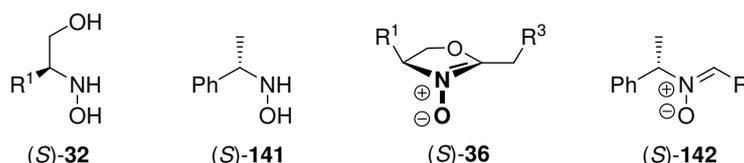
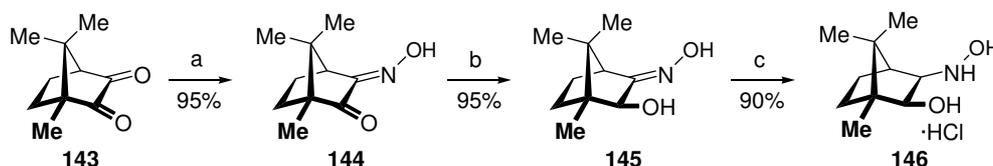


Abb. 5. *N*-Hydroxy- β -aminoalkohole (*S*)-32, *N*-Alkylhydroxylamin (*S*)-141, Oxazolin-*N*-oxide (*S*)-36 und Nitrone (*S*)-142.

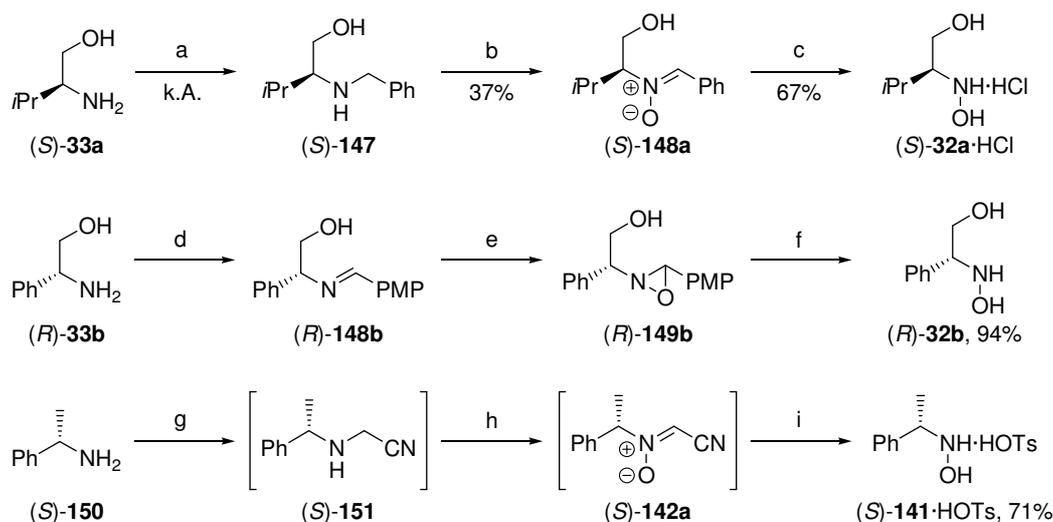
3-Hydroxylaminoisoborneol-Hydrochlorid (**146**) ist ein bekannter Vertreter chiraler *N*-Hydroxy- β -aminoalkohole und in drei Stufen aus dem Naturstoff Campherchinon **143** synthetisierbar (Schema 21).^[162] Das Oxim **145** erhält man nach regioselektiver Kondensation des Edukts **143** mit Hydroxylamin und diastereoselektiver Reduktion der Carbonylgruppe in **144**. Die Reduktion des Oxims **145** gelingt *exo*-selektiv mit Natriumcyanoborhydrid in leicht saurem Milieu und ergibt das Produkt **146** in sehr guten 81% Gesamtausbeute ausgehend von **143**.



Schema 21. Darstellung des 3-Hydroxylaminoisoborneol-Hydrochlorids **146** aus Campherchinon **143**.^[162]

Reagenzien und Bedingungen: a) $\text{H}_2\text{NOH}\cdot\text{HCl}$, KOAc, MeOH. b) NaBH_4 , MeOH, 0 °C. c) NaCNBH_3 , AcOH, THF, 0 °C.

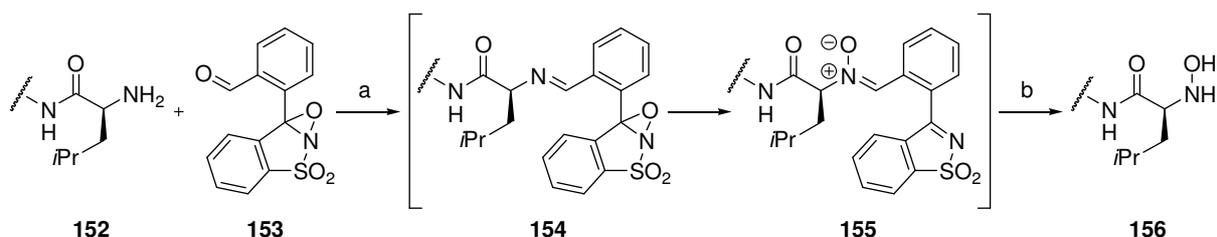
Chirale β -Aminoalkohole wie (*S*)-**33a** wurden bislang indirekt über eine dreistufige Reaktionssequenz zu enantiomerenreinen *N*-Hydroxy- β -aminoalkoholen des Typs (*S*)-**32a**·HCl oxidiert (Schema 22).^[183] Aurich *et al.* eröffneten die Synthese von (*S*)-*N*-Hydroxyvalinol [(*S*)-**32a**·HCl] mit der reduktiven Aminierung von (*S*)-Valinol [(*S*)-**33a**]. Der *N*-Benzylaminoalkohol (*S*)-**147** wurde durch Oxidation in das Nitron (*S*)-**148a** überführt, welches in saurer, methanolischer Lösung zu (*S*)-**32a**·HCl gespalten wurde.^[184] Mit einer sehr guten Ausbeute (94%) wurde (*R*)-*N*-Hydroxyphenylglycin [(*R*)-**32b**] von Tamura *et al.* dargestellt.^[185] Phenylglycinol [(*R*)-**33b**] und *para*-Methoxybenzaldehyd (**18c**) kondensierten zum Imin (*R*)-**148b**, welches nach wässriger Aufarbeitung und Oxidation mit MCPBA das Oxaziridin (*R*)-**149b** lieferte. Das Rohprodukt wurde direkt einer sauren Hydroxylaminolyse zu (*R*)-**32b** unterworfen. Eine Verbesserung bot die von Smith *et al.* vorgestellte Methode zur Darstellung chiraler, benzylischer Hydroxylamine wie (*S*)-**141**·HOTs.^[186,187] Alkylierung von (*S*)-Phenylethylamin [(*S*)-**150**] mit Bromacetonitril ergab das Amin (*S*)-**151**, welches mit MCPBA zum Nitron (*S*)-**142a** oxidiert wurde. Das enantiomerenreine Hydroxylamin (*S*)-**141**·HOTs erhielt man in moderater Gesamtausbeute von 71% durch saure Hydrolyse von (*S*)-**142a**. Smith wählte als Lösungsmittel für alle drei Stufen Ethylacetat, so dass er jeweils mit der gewaschenen, organischen Phase weiterarbeiten konnte.



Schema 22. Indirekte Oxidation von primären Aminen zu Hydroxylaminen.^[184–187]

Reagenzien und Bedingungen: a) Benzaldehyd (**18b**), dann NaBH₄. b) Na₂WO₄·2H₂O, MeOH, RT, 1 h, dann H₂O₂ (30%ig), -5 °C → RT, 3 h. c) konz. HCl, MeOH, RT, 12 h. d) *para*-Methoxybenzaldehyd (**18c**), Benzol, Δ, 2 h. e) MCPBA (75%ig), CH₂Cl₂, 0 °C, 1.5 h. f) MeOH, NH₂OH·HCl, RT, 18 h. g) Bromacetonitril, *i*Pr₂NEt, EtOAc, 40 °C, 5 h. h) MCPBA, EtOAc, 5 °C, 2 h. i) TsOH·H₂O, EtOAc, 40 °C, 3 h.

Bode *et al.* entwickelten das bifunktionale Reagenz **153** um die dreistufige Oxidationssequenz primärer Amine auf zwei Stufen zu verkürzen (Schema 23).^[178] Der Aldehyd **153** kondensiert mit dem primären Amin des Peptids **152** zu dem Imin **154**, das einem intramolekularen Sauerstoffatomübertrag unterliegt. Die Abspaltung des Auxiliars in **155** erfolgt basisch durch Hydroxylaminolyse.



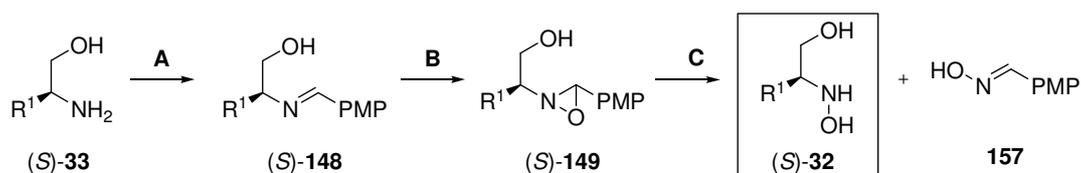
Schema 23. Oxidation des Peptids **152** via einer intramolekularen Redoxreaktion.^[178]

Reagenzien und Bedingungen: a) DMF/H₂O, 0 °C → RT, 12 h. b) NH₂OH·HCl, Imidazol, NMP, 40 °C, 12 h.

1.3.1.2 Eigene Ergebnisse

Die *N*-Hydroxylierung der primären Aminofunktion in (*S*)-**33** erfolgte in Anlehnung an die Literatur^[185] über die bereits beschriebene, dreistufige Reaktionssequenz (s. Schema 22 oben) und lieferte die enantiomerenreinen *N*-Hydroxy- β -aminoalkohole (*S*)-**32** in guten Gesamtausbeuten von 50–60% (Tabelle 2).^[P1] Die Kondensation der Aminoalkohole (*S*)-**33** mit *para*-Methoxybenzaldehyd (**18c**) verlief quantitativ zu den Iminen (*S*)-**148**, welche mit zuvor über MgSO₄ getrockneter MCPBA oxidiert wurden. Die so erhaltenen Oxaziridine (*S*)-**149** wurden durch Hydrolyse in Hydroxylamin-haltiger, methanolischer HCl in die Endverbindungen (*S*)-**32**·HCl und das Oxim **157** aufgespalten. Die protonierten *N*-Hydroxy- β -aminoalkohole (*S*)-**32**·HCl wurden gereinigt und von **157** abgetrennt, indem die saure, wässrige Lösung von (*S*)-**32**·HCl mit Diethylether extrahiert wurde. Die salzfreien und analytisch reinen Produkte (*S*)-**32** wurden durch Extraktion der neutralisierten, wässrigen Phase isoliert.

Tabelle 2. Darstellung der *N*-Hydroxy- β -aminoalkohole (*S*)-**32**.



| Nr. | (<i>S</i>)- 33 , (<i>S</i>)- 32 , (<i>S</i>)- 148 , (<i>S</i>)- 149 | R ¹ | Ausbeute (<i>S</i>)- 32 (Lit.) [%] |
|-----|---|----------------|---|
| 1 | a | <i>i</i> Pr | 50 ^b |
| 2 | b | Ph | 60 (94 ^[185]) |
| 3 | c | Bn | 56 |
| 4 | d | <i>t</i> Bu | 58 |

^a Reagenzien und Bedingungen: **A**: *para*-Methoxybenzaldehyd (**18c**), CH₂Cl₂, RT, 2 h. **B**: MCPBA (100%ig), CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 2 h. **C**: NH₂OH·HCl, MeOH, RT, 3 d. ^b Das HCl-Salz (*S*)-**32a**·HCl ist literaturbekannt.^[184]

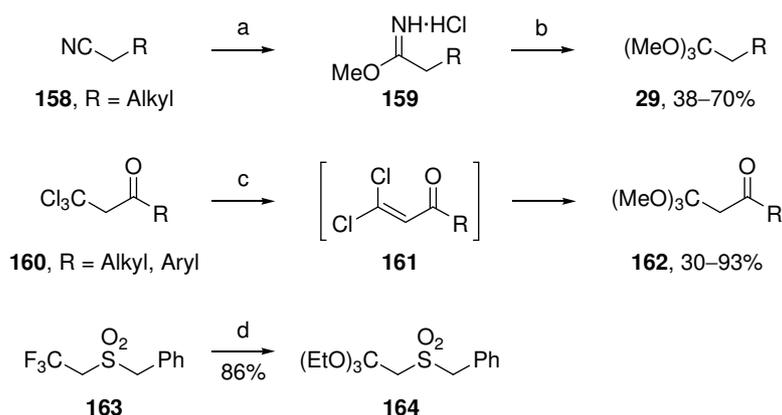
1.3.1.3 Zusammenfassung

Die chiralen *N*-Hydroxy- β -aminoalkohole (*S*)-**32** wurden ausgehend von den kommerziell erhältlichen α -Aminoalkoholen (*S*)-**33** in drei Stufen mit Gesamtausbeuten von 50–60% dargestellt. Das entwickelte Syntheseprotokoll ermöglichte eine effektive Darstellung und die Isolierung der leicht wasserlöslichen, reinen Verbindungen (*S*)-**32** ohne größeren Aufreinigungsaufwand.

1.3.2 Darstellung der Orthoester **29**

1.3.2.1 Kenntnisstand

Orthoester des Typs **29** lassen sich nach Arbeiten von Pinner ausgehend von Nitrilen **158** in zwei Stufen über die Imidsäureester **159** darstellen (Schema 24).^[188,189] An die Nitrile **158** wird zunächst in einem trockenem Diethylether/Methanol-Gemisch in Gegenwart gasförmigen Chlorwasserstoffs Methanol addiert, wobei die Aussalzung des Imidsäureesters **159** die treibende Kraft darstellt. Die vollständige Methanolyse des Zwischenprodukts **159** erfolgt in einem Methanol/*n*-Hexan-Gemisch unter Freisetzung von Ammoniumchlorid und liefert die Orthoester **29** in geringen bis guten Ausbeuten. 3-Keto- und 3-Sulfonyl-1,1,1-trihalogenalkane **160** und **163** reagieren mit Alkoholaten unter Substitution zu β -funktionalisierten Orthoestern **162** und **164**.^[190,191] Dieser Reaktionstyp ist jedoch nur an β -funktionalisierten Trihalogenen wie **160** und **163** möglich, da die Chlorid/Alkoholat-Substitution mechanistisch gesehen eine Oxa-Michael-Addition an α,β -ungesättigte Systeme wie **161** ist. Letztere sind nur durch Deprotonierungs-Eliminierungs-Reaktionen an α -aciden Edukten wie **160** und **163** zugänglich.^[192]

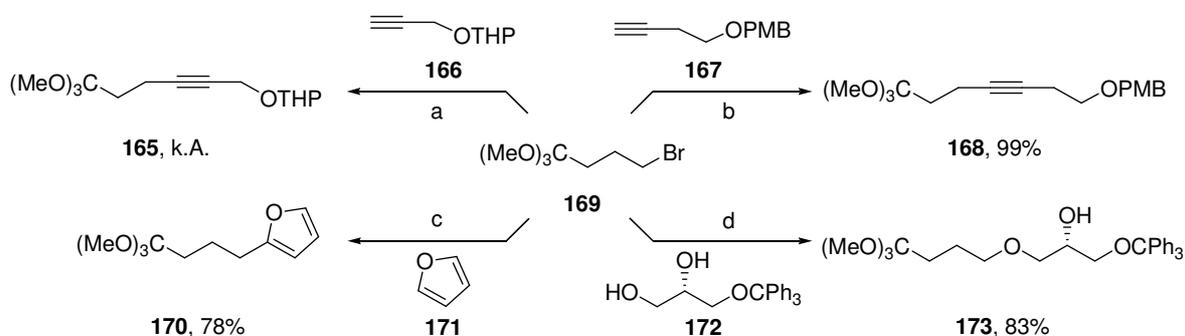


Schema 24. Darstellung der Orthoester **29**, **162** und **164** ausgehend von den Nitrilen **158** und den Trihalogenalkanen **160** und **163**.^[189,190,191]

Reagenzien und Bedingungen: a) MeOH, HCl_(gas), Et₂O, 4 °C, 2–5 d. b) MeOH, *n*-Hexan, RT, 2 d. c) NaOMe, MeOH, RT, 2–14 h. d) NaOEt, EtOH, RT, 15 min.

Neben der Überführung geeigneter funktioneller Gruppen in Orthoester ist auch eine Derivatisierung des kommerziell erhältlichen Trimethyl-4-buttersäureesters (**169**) durch Bromid-

Substitution mit geeigneten Nucleophilen möglich (Schema 25).^[163,193] Die Orthoester **165** und **168** wurden durch Verlängerung der Alkylkette von **169** unter Verwendung der deprotonierten Alkine **166** und **167** dargestellt. Zur Synthese des Furanderivats **170** nutzte man lithiiertes Furan (**171**) und die Veretherung zu **173** gelang mit dem Alkoholat des chiralen Glycerinderivats **172**.^[194,195]



Schema 25. Umsetzung des Orthoesters **169** mit C- und O-Nucleophilen.^[163,193–195]

Reagenzien und Bedingungen: a) LiNH_2 , $\text{NH}_3(\text{fl})$. b) $n\text{BuLi}$, THF, DMPU, $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$. c) $n\text{BuLi}$, THF, $-15\text{ }^\circ\text{C}$ dann RT, 48 h. d) NaH, DMF, RT.

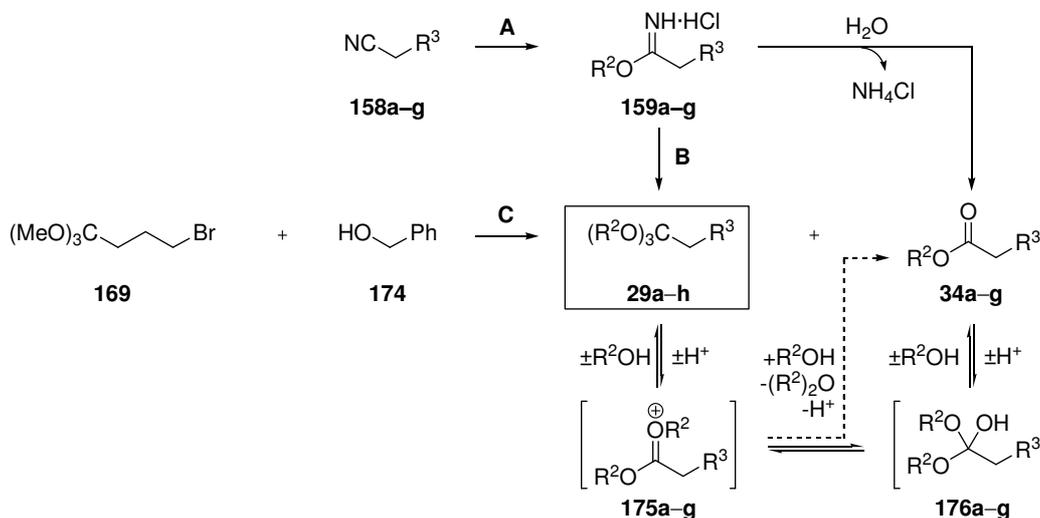
1.3.2.2 Eigene Ergebnisse

Die Orthoester **29a–g** wurden in Anlehnung an die Literatur^[189] ausgehend von den Nitrilen **158a–g** via **159a–g** dargestellt (Tabelle 3).^[P1] In der Regel verlief die Bildung der Imidsäureester **159** aus **158** durch Umsetzung mit absolutem Methanol oder Ethanol in Gegenwart von gasförmigem Chlorwasserstoff quantitativ. Die in Diethylether unlöslichen HCl-Salze **159** fielen in einigen Fällen als filtrierbarer Niederschlag an. Traf dies nicht zu, wurden die Produkte **159** durch Einengen des Lösungsmittels erhalten. Die äußerst geringe Ausbeute des Imidsäureesters **159f** (16%) ist ungewöhnlich und vermutlich auf experimentelle Fehler zurückzuführen. Problematisch gestaltete sich die Alkohololyse der Imidsäureester **159**, da neben den Orthoestern **29** auch die entsprechenden, nicht erwünschten Methyl- oder Ethylester **34** in großen Mengen anfielen. Eine mögliche Ursache für die Hydrolysen war die Kontamination der Imidsäureester **159** mit Wasser, welches durch Verwendung von nicht getrocknetem Chlorwasserstoffgas eingebracht wurde. Im alkoholischen, sauren Reaktionsmilieu zersetzten sich die Orthoester **29a–g** zu den Oxoniumionesterderivaten **175**, welche in Gegenwart von Wasser über **176** zu den Carbonsäureestern **34** reagierten. Außerdem würde ein nucleophiler Angriff eines Alkoholmoleküls R^2OH auf die aktivierte Alkylgruppe R^2 in **175** (gestrichelter Reaktionspfad) neben einem Dialkylether $(\text{R}^2)_2\text{O}$ auch die beobachteten Carbonsäureester **34** liefern.

Die Abtrennung der Ester **34** war mittels fraktionierter Destillation möglich (Reinheit **29a,g**: 100%), aber mit großem Materialverlust verbunden und zudem sehr aufwendig, da sich die Siedepunkte der Orthoester **29** und der Ester **34** nur gering unterschieden. Jedoch konnten auch Mischungen der Verbindungen **29** und **34** in den Umlagerungsexperimenten eingesetzt

werden, so dass eine fraktionierte Destillation nicht notwendig war. Trimethyl-4-buttersäureester (**169**) wurde mit Benzylalkohol (**174**) und Natriumhydrid zu **29h** verethert. Die schlechte Ausbeute von nur 23% ist auf einen nicht quantitativen Umsatz zurückzuführen.

Tabelle 3. Darstellung der Orthoester **29a–h**.



| Nr. | R ² | R ³ | Ausbeute 159 [%] | Ausbeute 29 [%] | Reinheit 29 [%] ^b | |
|-----|----------------|--|-------------------------|------------------------|-------------------------------------|--------|
| 1 | Me | Bn | a | 85 | a 53 | 100 |
| 2 | Et | Ph | b | 100 | b 57 | 66 |
| 3 | Et | (CH ₂) ₂ Ph | c | 100 | c 26 | 45 |
| 4 | Me | (CH ₂) ₄ CH ₃ | d | 100 | d 31 ^[196] | 40 |
| 5 | Me | (CH ₂) ₁₀ CH ₃ | e | 100 | e 71 | 82 |
| 6 | Me | (CH ₂) ₁₁ CH ₃ | f | 16 | f 36 ^[196] | 52 |
| 7 | Me | (CH ₂) ₄ Br | g | 83 | g 17/11 | 100/53 |
| 8 | Me | (CH ₂) ₂ OBn | - | - | h 23 | >90 |

^a Reagenzien und Bedingungen: **A**: R²OH, HCl_{gas}, Et₂O, 0 °C → RT, 6–24 h. **B**: MeOH, RT, 1–2 d. **C**: NaH (60%ig), THF, Δ, 2.5 h. ^b Kontaminiert durch die korrespondierenden Methyl- oder Ethylester **34**.

1.3.2.3 Zusammenfassung

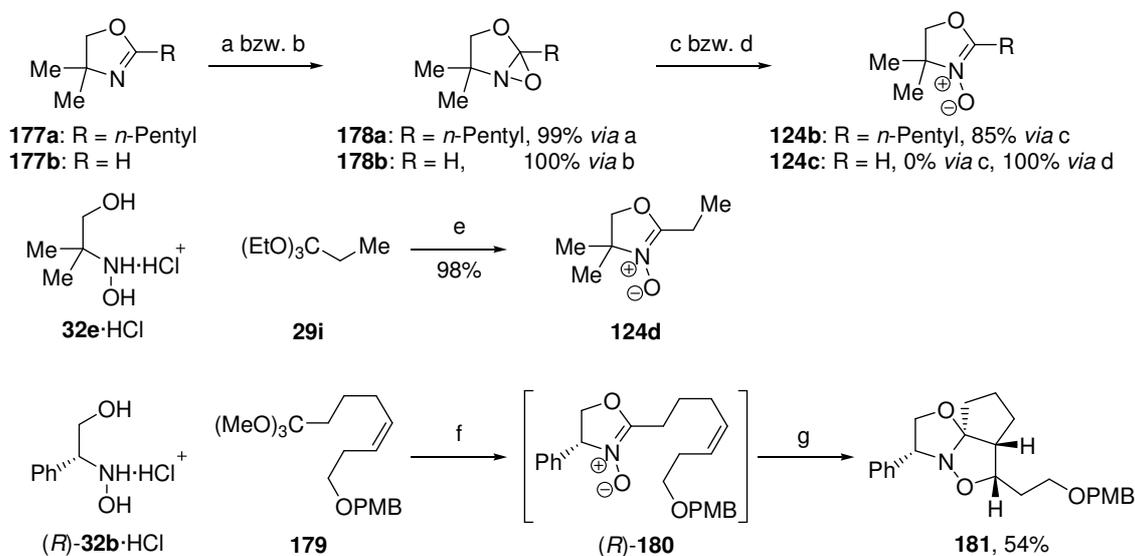
Die Synthese der Orthoester **29a–g** (26–71%) gestaltete sich als schwierig, weil die Imid-säureester **159** sehr hydrolyseempfindlich sind. Die Trennung der Produktgemische **29a–g**/**34a–g** war über eine sehr aufwendige, fraktionierte Destillation möglich. Einen Zugang zu dem funktionalisierten Orthoester **29h** (23%) bot die Derivatisierung des Trimethyl-4-butter-säureesters (**169**) durch Br-Substitution.

1.3.3 Optimierung der Reaktionsbedingungen für die Multiheteroatom-Cope-Umlagerung

1.3.3.1 Darstellung des Oxazolin-*N*-Oxids (S)-36a-TFA

1.3.3.1.1 Kenntnisstand

Zur Darstellung von Oxazolin-*N*-oxiden des Typs **124b–d** waren zwei Methoden bekannt (Schema 26). Keana *et al.* überführten das Oxazolin **177a** zunächst oxidativ in das bicyclische Oxaziridin **178a**, welches säurekatalytisch auf Kieselgel zum gewünschten Oxazolin-*N*-oxid **124b** umlagerte.^[197] Dass diese Methode nicht allgemein anwendbar ist, stellte Hendrickson bei dem Versuch fest, **178b** über Kieselgel zu **124c** zu isomerisieren.^[198] Ihm gelang die säurekatalytische Umlagerung von **178b** stattdessen mit Trifluormethansulfonsäure und isolierte das Oxazolin-*N*-oxid **124c** in 100% Ausbeute. Coates erhielt das Oxazolin-*N*-oxid **124d** nahezu quantitativ durch die Kondensation des protonierten *N*-Hydroxy- β -aminoalkohols **32e**·HCl mit dem Orthoester **29i**.^[199] Auf die gleiche Weise stellte Langlois aus (*R*)-**32b**·HCl das chirale Nitron (*R*)-**180** dar, welches allerdings nicht isoliert wurde, sondern unter basischen Bedingungen einer stereoselektiven 1,3-dipolaren Cycloaddition zu **181** unterworfen wurde.^[163]



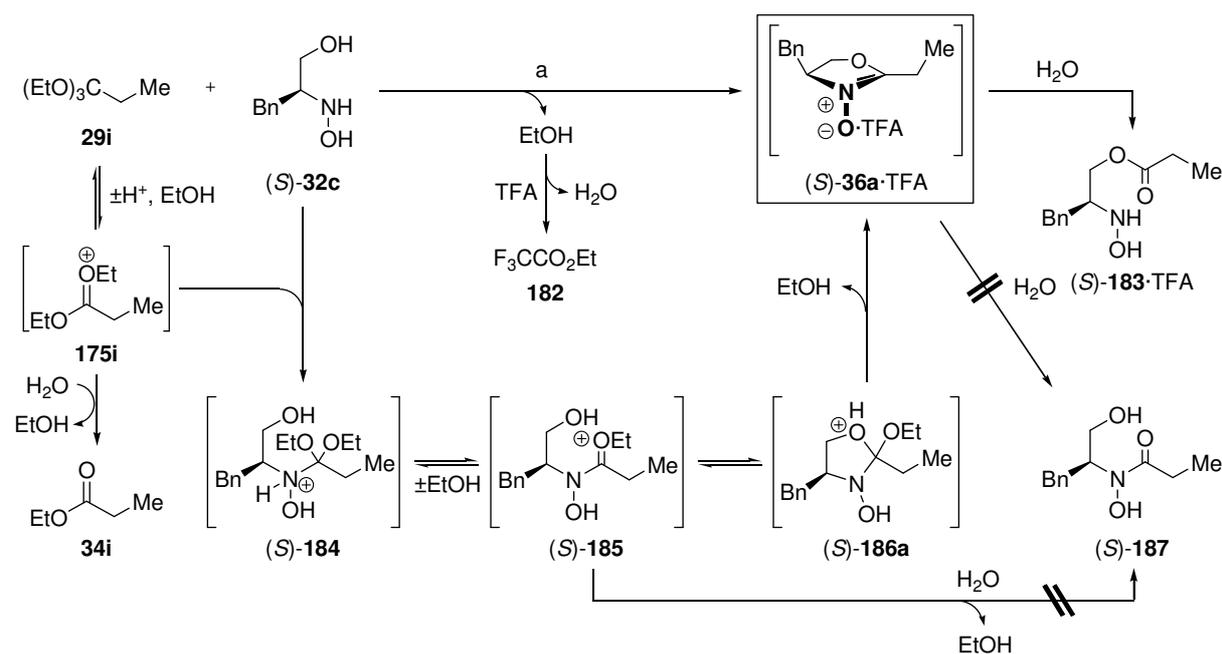
Schema 26. Darstellung der Oxazolin-*N*-oxide **124b–d** und (*R*)-**180** nach Keana, Coates und Langlois.^[197,199,163]

Reagenzien und Bedingungen: a) MCPBA, Et₂O, -10 \rightarrow 8 $^{\circ}$ C, 48 h. b) MCPBA, Et₂O, -20 $^{\circ}$ C, 48 h. c) SiO₂, RT, 30 min. d) TfOH. e) CH₂Cl₂, RT, 1 h. f) MS 4Å, Toluol, 45 $^{\circ}$ C, 4 h. g) NEt₃, Toluol, 75 $^{\circ}$ C, 24 h.

1.3.3.1.2 Eigene Ergebnisse

Die Darstellung des Oxazolin-*N*-oxids (*S*)-**36a**·TFA wurde anhand der Reaktion des Orthoesters **29i** mit dem *N*-Hydroxy- β -aminoalkohol (*S*)-**32c** untersucht (Tabelle 4). Es wurde sich an den von Langlois und Coates beschriebenen Reaktionsbedingungen (drei Äquivalente Orthoester, Toluol, 45 °C, 4 h bzw. CH₂Cl₂, RT, 1 h) orientiert.^[78,199] Der Orthoester **29i** wurde mit TFA aktiviert und mit dem neutralen *N*-Hydroxy- β -aminoalkohol (*S*)-**32c** umgesetzt. Im sauren Milieu steht der Orthoester **29i** mit der reaktiven Oxoniumionester-Zwischenstufe **175i** im Gleichgewicht, die irreversibel das Hydroxylamin (*S*)-**32c** addiert. Die Orthoester-ähnliche Verbindung (*S*)-**184** reagiert unter Ethanolverlust reversibel zu dem kationischen Intermediat (*S*)-**185**. Nach Cyclisierung zu (*S*)-**186a** führt ein finaler Eliminierungsschritt zu dem Oxazolin-*N*-oxid (*S*)-**36a**·TFA.

Die Rohproduktmischung wurde ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht. Es wurden zwei Hauptprodukte beobachtet die als das gewünschte Kondensationsprodukt (*S*)-**36a**·TFA und das daraus hydrolytisch gebildete Amid (*S*)-**183**·TFA identifiziert wurden (Tabelle 4, Nr. 1 und 3). Eine Verwechslung von (*S*)-**183**·TFA mit dem alternativen Ringöffnungsprodukt (*S*)-**187**, das sich ebenfalls durch Zersetzung des Intermediats (*S*)-**185** bilden könnte, konnte aufgrund charakteristischer ¹H-NMR-Verschiebungen ausgeschlossen werden. Die Hydrolyse des Oxazolin-*N*-oxids (*S*)-**36a** wurde auf nicht wasserfreie Reaktionsbedingungen zurückgeführt und konnte unter milden und inerten Konditionen (RT, Schutzgas, absolute Lösungsmittel, ausgeheizte Reaktionskolben) vollständig unterdrückt werden (Nr. 2 und 4). Die ¹H-NMR-Spektren zeigten neben den Kondensationsprodukten (*S*)-**36a**·TFA und (*S*)-**183**·TFA auch die Signalsätze für die Ethylester **34i** und Trifluoressigsäureethylester (**182**).^[200,201] Letzterer entstand durch säurekatalysierte Veresterung von TFA mit Ethanol, welches bei der Kondensation von **29i** mit (*S*)-**32c** freigesetzt wurde.^[202] Das bei dieser Veresterung entstandene Wasser könnte die Ursache für die Bildung des Esters **34i** sein, der hydrolytisch aus der aktivierten Oxoniumspezies **175i** entstehen müsste. Interessanterweise führten diese Reaktionsbedingungen nicht zur alternativ ebenfalls möglichen Hydrolyse des Oxazolin-*N*-oxids (*S*)-**36a**·TFA.

Tabelle 4. Darstellung des Oxazolin-*N*-oxids **36a**·TFA.

| Nr. | Solvens | (<i>S</i>)- 32c [Äquiv.] | TFA [Äquiv.] | 29i [Äquiv.] | T [°C] | t [h] | (<i>S</i>)- 36a ·TFA [%] ^b | (<i>S</i>)- 183 ·TFA [%] ^b |
|-----|---------------------------------|--------------------------------------|-----------------|------------------------|--------|-------|--|--|
| 1 | Toluol | 1.00 | 3.00 | 3.00 | 45 | 4 | 33 | 66 |
| 2 | Toluol | 1.00 | 3.00 | 3.00 | RT | 1 | 100 ^c | 0 |
| 3 | CH ₂ Cl ₂ | 1.00 | 3.00 | 3.00 | RT | 2 | 66 | 33 |
| 4 | CH ₂ Cl ₂ | 1.00 | 3.00 | 3.00 | RT | 2 | 100 ^c | 0 |

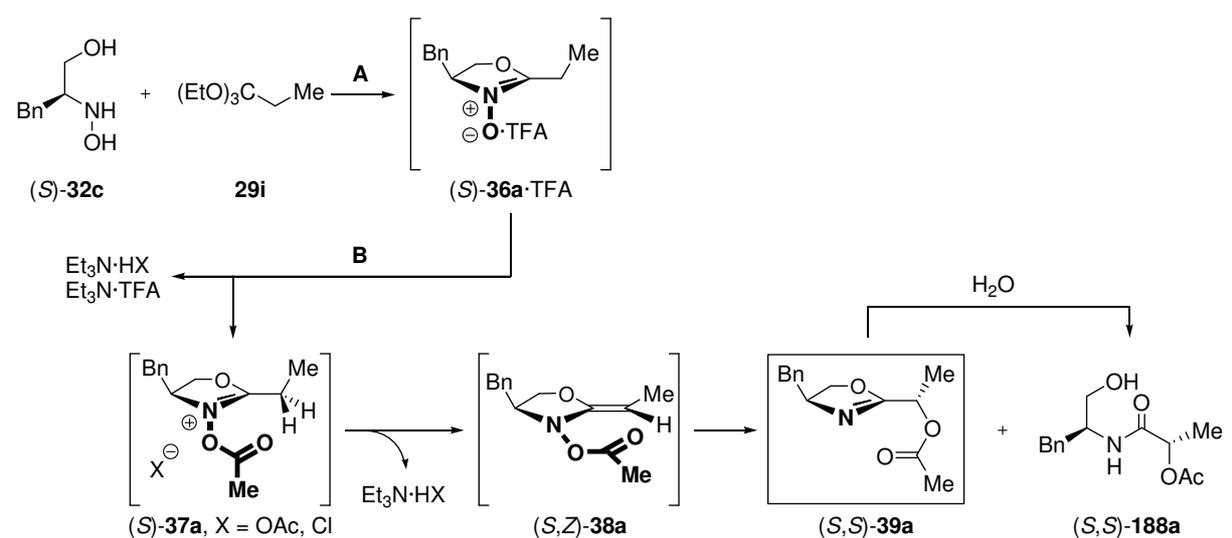
^a Reagenzien und Bedingungen: TFA, Solvens, T, t. ^b Die Umsätze wurden ¹H-NMR-spektroskopisch direkt aus dem Reaktionsgemisch ermittelt und beziehen sich auf die Minderkomponente (*S*)-**32c**. ^c Die Reaktionskolben wurden ausgeheizt.

1.3.3.2 Durchführung der Umlagerungsreaktion als Eintopf-Verfahren

Die nächsten Schritte hin zum α -oxygenierten Oxazolin (*S,S*)-**39a** bestanden in der Acylierung des Oxazolin-*N*-oxids (*S*)-**36a**·TFA, der Isomerisierung des acylierten Intermediats (*S*)-**37a** und der Umlagerung des chiralen Keten-*N,O*-acetals (*S,Z*)-**38a** (Tabelle 5). Einschließlich der Bildung des Oxazolin-*N*-oxids (*S*)-**36a**·TFA sollte diese Sequenz als Eintopf-Reaktion durchgeführt werden. Das *in-situ* dargestellte Oxazolin-*N*-oxid (*S*)-**36a**·TFA wurde auf -78 °C gekühlt und die überschüssige TFA wurde mit sechs Äquivalenten Base vollständig neutralisiert. Nach Acylierung von (*S*)-**36a** mit **35** wurde die Reaktionsmischung für die Dauer von 3–18 h bei -78 °C gerührt. In den ersten Versuchen wurde das Amid (*S,S*)-**188a** mit teilweise hohen Ausbeuten (79%) isoliert (Nr. 1). Dieses war durch hydrolytische Zersetzung des Umlagerungsprodukts (*S,S*)-**39a** entstanden. Die Ursache für die vollständige Hydrolyse von (*S,S*)-**39a** war feuchtes CH₂Cl₂, da die Reaktionsführung in abso-

lutem CH_2Cl_2 ausschließlich das cyclische Umlagerungsprodukt (*S,S*)-**188a** lieferte (Nr. 2–5). Katalytische Mengen an DMAP sollten die Acylierung beschleunigen, die Reaktionszeit verkürzen und den Umsatz steigern (Nr. 1 und 2). Der Zusatz führte allerdings zu schlechteren Ausbeuten und Diastereomerenüberschüssen [vgl. Nr. 1 und 2 vs. Nr. 4]. Ein weiterer Gedanke war, durch eine selektivere Deprotonierung des Intermediats (*S*)-**37a** ein besseres *E/Z*-Verhältnis der Keten-*N,O*-acetal-Doppelbindung in (*S,Z*)-**38a** zu generieren, womit eine Verbesserung des Diastereomerenüberschusses im Produkt (*S,S*)-**39a** verbunden wäre. Wurde Triethylamin durch die sterisch anspruchsvollere Hünig-Base (*i*Pr₂NEt) ersetzt, entwickelten sich die Ausbeute und der Diastereomerenüberschuss jedoch negativ (vgl. Nr. 3 vs. Nr. 4). Der Austausch von Ac₂O durch AcCl zeigte deutlich, dass die Art des Gegenions X einen starken Effekt auf die Stereoselektivität ausübt [vgl. Nr. 4 vs. Nr. 5]. Der mit Acetat erzielte Diastereomerenüberschuss von 68% (Nr. 4) wird durch den mit Chlorid erreichten 77%igen (Nr. 5) de signifikant übertroffen.

Tabelle 5. Modellreaktion zur Bestimmung geeigneter Reaktionsbedingungen.



| Nr. | T [°C] | t [h] | Base | 35 | (<i>S,S</i>)- 39a ^b [%] | (<i>S,S</i>)- 188a [%] | de ^c [%] |
|-----|--------|-------|--------------------------------|-------------------|---|---------------------------------|---------------------|
| 1 | 0 → RT | 18 | NEt ₃ , DMAP (kat.) | Ac ₂ O | - | 79 | 65 |
| 2 | -78 | 18 | NEt ₃ , DMAP (kat.) | Ac ₂ O | 73 | - | 65 |
| 3 | -78 | 18 | <i>i</i> Pr ₂ NEt | Ac ₂ O | 78 | - | 63 |
| 4 | -78 | 18 | NEt ₃ | Ac ₂ O | 83 | - | 68 |
| 5 | -78 | 3 | NEt ₃ | AcCl | 80 | - | 77 |

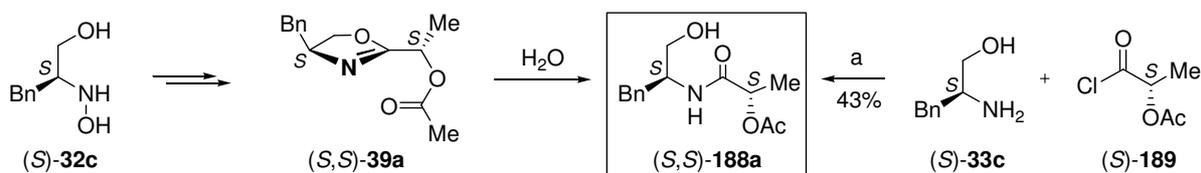
^a Reagenzien und Bedingungen: **A**: TFA, CH_2Cl_2 , RT, 1 h. **B**: CH_2Cl_2 , T, Base, 1 h, dann **35**, t. ^b Die Ausbeuten beziehen sich auf die Minderkomponente (*S*)-**32c**. ^c Der de wurde nach wässriger Aufarbeitung und Chromatographie aus den ¹H-NMR-Spektren der aufgereinigten Produkte ermittelt.

Es lässt sich zusammenfassen, dass die Reaktionssequenz gegenüber den Faktoren Base, Acylierungsmittel und Temperatur im Rahmen der Variationen, die vorgenommen wurden, keine besondere Sensibilität bzgl. der Ausbeute aufweist. Das Diastereomerenverhältnis von

(*S,S*)-**39a** wird aber in besonderem Maße durch die Art des Gegenions X beeinflusst. Die Reaktionsbedingungen des Versuchs Nr. 5 lieferten bei sehr guter Ausbeute das beste Ergebnis in Bezug auf die Stereoselektivität und bildeten aufgrund dessen die Grundlage für die folgenden Experimente.

1.3.3.3 Ermittlung der absoluten Konfiguration des Hauptdiastereomers (*S,S*)-**39a**

Um die absolute Konfiguration des Umlagerungsprodukts (*S,S*)-**39a** zu bestimmen, wurde das Amid (*S,S*)-**188a** als diastereomerenreine Referenz durch Umsetzung der enantiomerenreinen Bausteine (*S*)-Phenylalaninol (*S*)-**33c** und (*S*)-*O*-Acylmilchsäurechlorid [(*S*)-**189**] in 43% Ausbeute dargestellt (Schema 27). Die ¹H-NMR-Spektren der Vergleichssubstanz und der aus (*S,S*)-**39a** durch Hydrolyse gewonnenen Verbindung (*S,S*)-**188a** waren identisch, so dass dem durch die Umlagerung gebildeten Stereozentrum in (*S,S*)-**188a** und somit auch in (*S,S*)-**39a** die absolute Konfiguration *S* zugeordnet werden konnte.



Schema 27. Synthese der diastereomerenreinen Referenzsubstanz (*S,S*)-**188a** als Beleg der absoluten Konfiguration des Oxazolins (*S,S*)-**39a**.

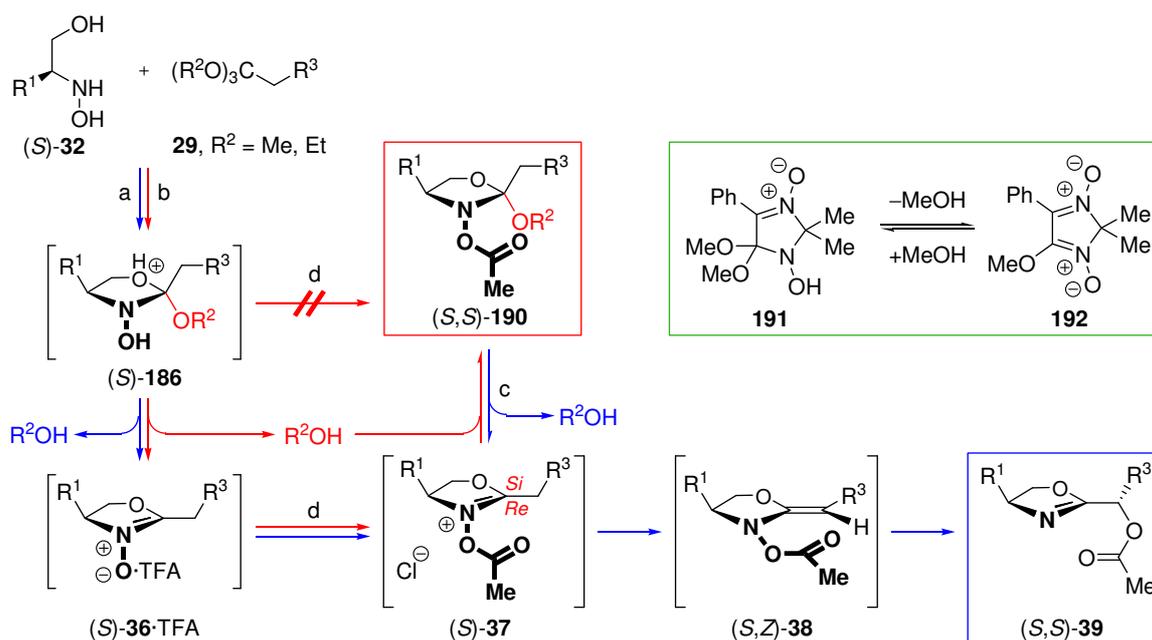
Reagenzien und Bedingungen: a) Pyridin, CH₂Cl₂, 0 °C, 24 h.

1.3.3.4 Sackgassenreaktion zu den Alkoholaddukten (*S,S*)-**190**

Trotz optimierter Reaktionsbedingungen waren die Ausbeuten der gewünschten Oxazoline (*S,S*)-**39** in einigen Fällen nicht reproduzierbar und schwankten stark (Schema 28).^[P1] Ursache hierfür war die Bildung der Alkoholaddukte (*S,S*)-**190**, welche in den ¹H-NMR-Spektren der Rohproduktmischungen vor und nach der wässrigen Aufarbeitung detektiert werden konnten. Die Kondensation von (*S*)-**32** mit **29** setzt Alkohol frei, welcher unter Bildung der Addukte (*S,S*)-**190** an die Nitronddoppelbindung der Intermediate (*S*)-**37** addiert. Dass (*S,S*)-**190** bereits durch eine Acylierung der Zwischenstufe (*S*)-**186** entstand, konnte ausgeschlossen werden, da die Oxazolin-*N*-oxide (*S*)-**36**·TFA stets quantitativ gebildet wurden. Die acylierten Oxazolin-*N*-oxide (*S*)-**37** sind demnach zwei Konkurrenzreaktionen ausgeliefert, der gewünschten zum Cope-System (*S,Z*)-**38** und der unerwünschten Alkoholaddition in die Sackgasse zu (*S,S*)-**190**. Das Verhältnis zwischen Produkt (*S,S*)-**39** und Addukt (*S,S*)-**190** variierte zwischen 100:0 und 0:100 und veränderte sich interessanterweise beim Trocknen im Vakuum unter Abbau von (*S,S*)-**190** zugunsten des Umlagerungsprodukts (*S,S*)-**39**. Andere Produkte, die durch Zersetzung von (*S,S*)-**190** hätten entstehen können, wurden nicht detektiert. Offenbar spalten die Addukte (*S,S*)-**190** unter vermindertem Druck Alkohol ab und führen die Nitrone (*S*)-**37**

wieder dem gewünschten Umlagerungsweg in Richtung (S,S) -**39** zu. Größere Mengen an Alkohol, wie sie bei der Bildung des Oxazolin-*N*-oxids (S) -**36**·TFA frei werden, begünstigen somit die Nebenprodukte (S,S) -**190**. Ein ähnliches Verhalten ist vom Dimethylacetal des *N*-Hydroxylactams **191** bekannt,^[203] das bei Raumtemperatur als Gemisch zwischen dem Methanoladdukt **191** und dem Eliminierungsprodukt **192** vorliegt.

Zur Unterdrückung der Addition wurde der Alkohol dem Reaktionsgleichgewicht entzogen, indem die *in-situ* dargestellten Oxazolin-*N*-oxide (S) -**36**·TFA zunächst getrocknet wurden, bevor sie weiter umgesetzt wurden. Diese Veränderung in der Reaktionsvorschrift gewährleistete eine reproduzierbare Ausbeute in der Eintopf-Reaktion.

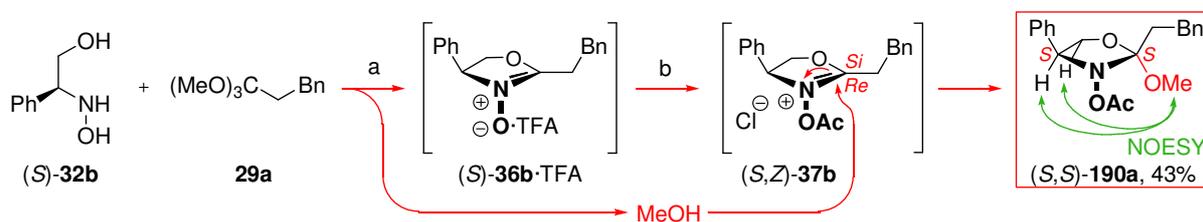


Schema 28. Sackgassenreaktion der Intermediate (S) -**36** mit Alkohol zu den Addukten (S,S) -**190**.

Reagenzien und Bedingungen: a) TFA, CH_2Cl_2 , RT, 1 h, dann Vakuum. b) TFA, CH_2Cl_2 , RT, 1 h. c) Vakuum. d) AcCl , NEt_3 , CH_2Cl_2 , -78°C , 3 h.

Die meisten Addukte (S,S) -**190** wurden aufgrund ihrer Instabilität im Vakuum nicht detektiert (Schema 29). Zufällig wurde entdeckt, dass die Reaktion des (S) -*N*-Hydroxyphenylglycinols [(S) -**32b**] mit 3-Phenyltrimethylorthopropionat (**29a**) zu einem stabilen Addukt führt. Das Oxazolidin (S,S) -**190a**, welches über deaktiviertes Kieselgel chromatographiert, ohne Zersetzung getrocknet und vollständig charakterisiert wurde, fiel als einziges Diastereomer in 43% Ausbeute an. Es ist sehr interessant und zugleich schwer zu verstehen, dass das Methanoladdukt (S,S) -**190a** stabiler ist ähnliche Moleküle des Typs (S,S) -**190**. Die relative Anordnung der Substituenten des Oxazolidinrings in (S,S) -**190a** wurde über NOESY-Wechselwirkungen bestimmt. Der Phenylsubstituent und die Methoxygruppe waren *anti* zueinander orientiert, was auf einen *Re*-Seitenangriff des Methanols auf die Nitrondoppelbindung von (S) -**37b** hinweist. Das ist plausibel, weil die *Si*-Seite durch den Phenylsubstituenten sterisch blockiert ist. Die Methylprotonen der *O*-Acylgruppe zeigten keine Kreuzsignale im NOESY-Spektrum. Dies deutet auf ein schnelles Gleichgewicht zwischen den Konformeren

von (*S,S*)-**190a** hin, welche aus der pyramidalen Inversion des Stickstoffs resultieren. Aus der bekannten, absoluten Konfiguration des Stereozentrums an C4 (*S*) ließ sich die absolute Konfiguration des neuen, chiralen Zentrums an C2 (*S*) ableiten.



Schema 29. Erfolgreiche Isolierung des Methanoladdukts (*S,S*)-**190a**.

Reagenzien und Bedingungen: a) TFA, CH₂Cl₂, RT, 1 h. b) AcCl, NEt₃, CH₂Cl₂, -78 °C, 3 h.

1.3.4 Optimierung des Diastereomerenüberschusses in (*S,S*)-**39**

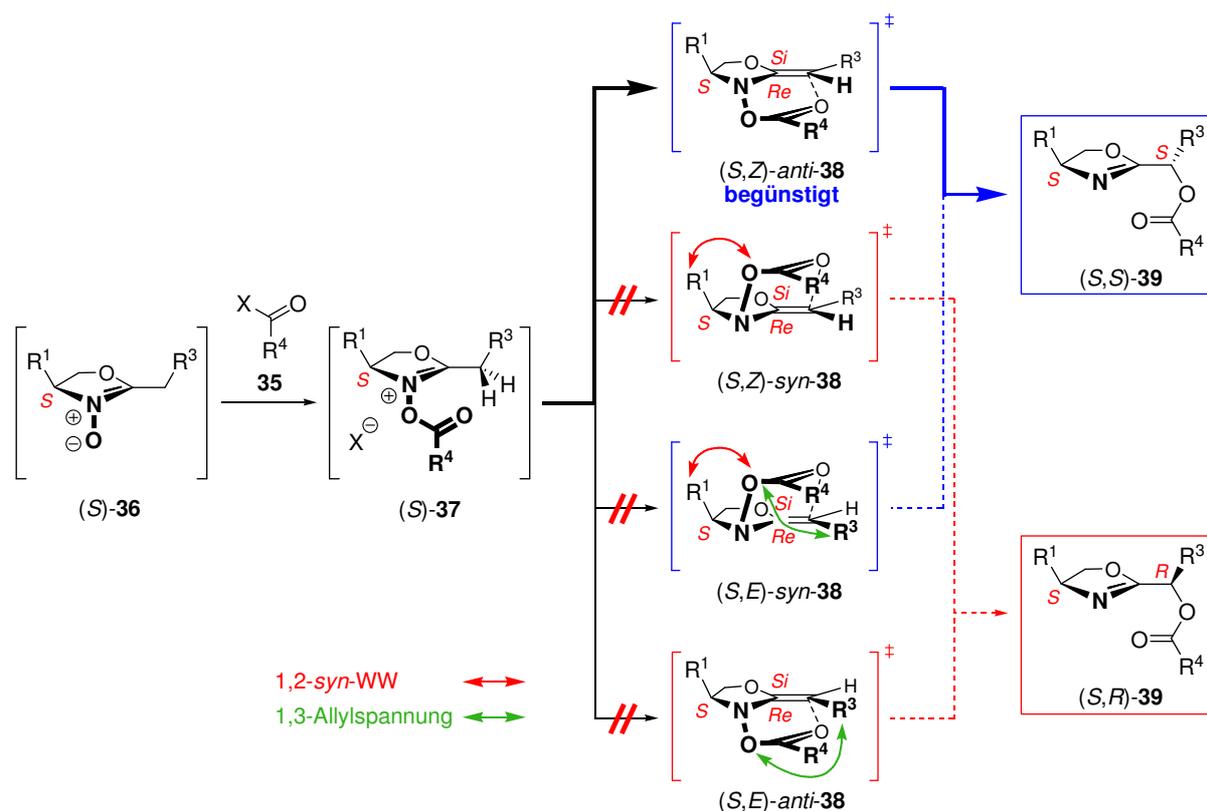
1.3.4.1 Problemstellung

Nachdem die Reaktionsbedingungen für ein reproduzierbares Eintopf-Verfahren optimiert waren, galt es den Diastereomerenüberschuss zu optimieren, da dieser bisher mit maximal 77% noch nicht zufriedenstellend war. Die Frage, welche Faktoren für die asymmetrische Induktion und die absolute Konfiguration des neuen chiralen Kohlenstoffatoms verantwortlich waren, leitete die ersten Optimierungsversuche ein. Diese Faktoren sollten gezielt variiert werden, um eine Steigerung des Diastereomerenüberschusses zu erreichen.

Die Konfiguration des neuen Stereozentrums wurde durch die *E/Z*-Isomerie der asymmetrisch substituierten Keten-*N,O*-acetal-Doppelbindung und die C_α-*Re/Si*-Seitendifferenzierung der [3,3]-sigmatropen Umlagerung festgelegt (Schema 30). Für den Übergangszustand der MHACU lassen sich vier Konformationen (*S,E/Z*)-*syn/anti*-**38** mit sesselförmiger Geometrie postulieren, von denen die Paare (*S,Z*)-*anti*-/*(S,E)*-*syn*-**38** und (*S,Z*)-*syn*-/*(S,E)*-*anti*-**38** jeweils zum gleichen Produkt führen. Die Bezeichnungen *syn/anti* beziehen sich auf die relative Stellung der *O*-Acylgruppe zum Substituenten R¹. In einigen Übergangszuständen treten 1,2-*syn*-Wechselwirkungen und 1,3-Allylspannungen auf, welche eine Diskriminierung der *syn*- und *E*-konfigurierten Konformere zur Folge haben. Die 1,2-*syn*-Wechselwirkung zwischen dem Substituenten R¹ und der Acylgruppe hat zwei Effekte. Sie unterdrückt die schnelle pyramidale Inversion des Stickstoffs und überträgt die chirale Information des Stereozentrums an C4 durch 1,2-asymmetrische Induktion auf das benachbarte Stickstoffatom, wo ein neues, transientes Stereozentrum entsteht, was schließlich die C_α-*Re/Si*-Seitendifferenzierung ermöglicht. Die Konformere (*S,Z*)-*syn*- und (*S,E*)-*syn*-**38** sollten daher nicht gebildet werden. 1,3-Allylspannungen beschreiben die abstoßende Wechselwirkung zwischen *Z*-orientierten Substituenten an den 1- und 3-Positionen von Allylsystemen und steigen mit der Größe der Substituenten an.^[204] Sie ist bei *E*-konfigurierten Amidenolaten besonders stark ausgeprägt, weswegen die entsprechenden *Z*-Isomere ausschließlich gebildet werden.^[205] In

Analogie dazu sollten die *E*-konfigurierten Konformere (*S,E*)-*syn*- und (*S,E*)-*anti*-**38** besonders stark diskriminiert werden.

Als stark favorisiertes Konformer ergibt sich damit (*S,Z*)-*anti*-**38** und somit auch sehr gute Voraussetzungen für einen exzellenten Chiralitätstransfer. Der tatsächlich erzielte mittelmäßige Diastereomerenüberschuss deutet jedoch auf eine noch unzureichende *E/Z*-Selektivität bei der Protonanabspaltung in (*S*)-**37** und/oder auf eine noch schlechte C_α -*Re/Si*-Seitendifferenzierung durch schnelle pyramidale Inversion des Stickstoffs in (*S,E/Z*)-*syn/anti*-**38** hin. In den folgenden Abschnitten wird die gezielte Optimierung dieser Faktoren beschrieben.



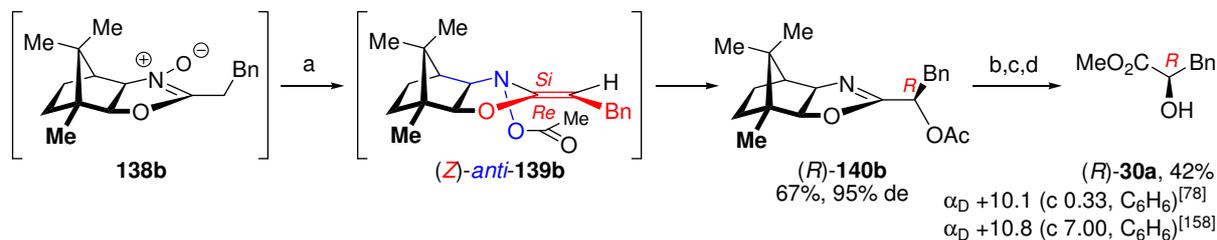
Schema 30. Die vier möglichen Übergangszustände (*S,E/Z*)-*syn/anti*-**38** und der begünstigte ÜZ (*S,Z*)-*anti*-**38** der zum Produkt (*S,S*)-**39** führt.

1.3.4.2 Konfiguration der Keten-*N,O*-acetal-Doppelbindung in **38**

1.3.4.2.1 Literaturbekannte Systeme

Die Konfiguration der Keten-*N,O*-acetal-Doppelbindung in (*Z*)-**139b** wurde anhand von empirischen Befunden abgeleitet (Schema 31).^[78] Nach Hydrolyse von (*R*)-**140b** wurde die absolute Konfiguration des neuen Stereozentrums durch den Vergleich des experimentellen mit dem literaturbekannten Drehwert von (*R*)-**30a** bestimmt.^[158] Um Rückschlüsse auf das Substitutionsmuster der Doppelbindung in (*Z*)-**139b** ziehen zu können, wurde angenommen, dass die Acylgruppe dem sterisch anspruchsvollen Campher-Rückgrad auswich und aus der *anti*-Anordnung heraus ein *Re*-Seitenangriff auf die Keten-*N,O*-acetal-Doppelbindung

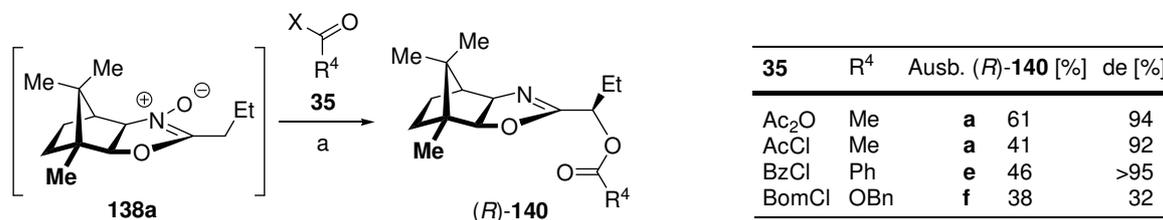
stattfind. In diesem Fall würde eine (*Z*)-konfigurierte Doppelbindung zum gefundenen stereochemischen Ergebnis führen.



Schema 31. Hoch stereoselektive MHACU des Keten-*N,O*-acetals (*Z*)-**139b**.^[78]

Reagenzien und Bedingungen: a) Ac₂O, DMAP, NEt₃, -20 °C → RT, 16 h. b) CbzCl, NaHCO₃, CH₂Cl₂/H₂O (1:1), RT, 16 h. c) NaOH, MeOH, 80 °C, 16 h. d) CH₂N₂, Et₂O, 0 °C, 5 min.

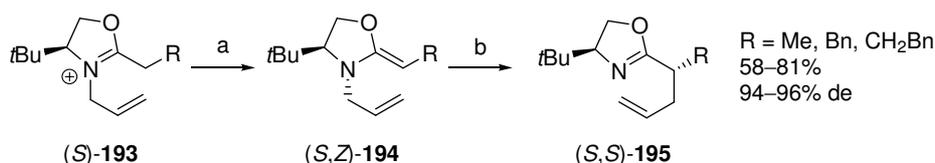
Langlois variierten das Acylierungsreagenz **35**, weil sie einen Einfluss auf die Diastereoselektivität der MHACU von **138a** erwarteten (Schema 32). Es wurden die Reste R⁴ = Me, Ph und BnO getestet und die mit Acetylchlorid erzielten Ergebnisse denen mit Acetanhydrid gegenübergestellt. Mit Acetanhydrid wurde ein deutlich besseres Ergebnis als mit Acetylchlorid erzielt. Die Ausbeute an (*R*)-**140a** stieg signifikant von 41% auf 61%, während sich der Diastereomerenüberschuss nur marginal von 92% auf 94% verbesserte. Größere Substituenten R⁴ steigerten den Diastereomerenüberschuss nur leicht von 94% auf >95%. Mit dem relativ unreaktiven Chlorbenzylameisensäureester wurde (*R*)-**140f** zu 38% mit geringen 32% de isoliert.



Schema 32. Einfluss des Substituenten R⁴ auf Diastereoselektivität in MHACUs.^[78]

Reagenzien und Bedingungen: a) DMAP, NEt₃, -20 °C → RT, 16 h.

Kurth *et al.* beschrieben die hochgradig diastereoselektive Umlagerung von *N*-Allyl-Keten-*N,O*-acetalen (*S,Z*)-**194** zu den Oxazolinen (*S,S*)-**195** (Schema 33).^[206] Sie diskutierten die *E/Z*-Geometrie der Doppelbindung in (*S,Z*)-**194** sowie die C_α-*Re/Si*-Seitendifferenzierung der Cope-Umlagerung von (*S,Z*)-**194** zu (*S,S*)-**195**, weil diese zwei Parameter das stereochemische Ergebnis dieser Reaktion beeinflussen. Die absolute Konfiguration der neuen chiralen Zentren wurde durch Vergleich der gemessenen mit den publizierten Drehwerten der Hydrolyseprodukte von (*S,S*)-**195** ermittelt. Die thermodynamisch stabilen Keten-*N,O*-acetale (*S,Z*)-**194** wurden isoliert und ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht, wobei das *Z*-Isomer (*S,Z*)-**194** als einziges Diastereomer detektiert werden konnte. Die offenbar perfekte Keten-*N,O*-acetal-Geometrie in (*S,Z*)-**194** läßt den Schluß zu, dass die nicht ganz ideale Stereoselektivität der Umlagerung auf eine unvollständige C_α-*Re/Si*-Seitendifferenzierung zurückzuführen ist.



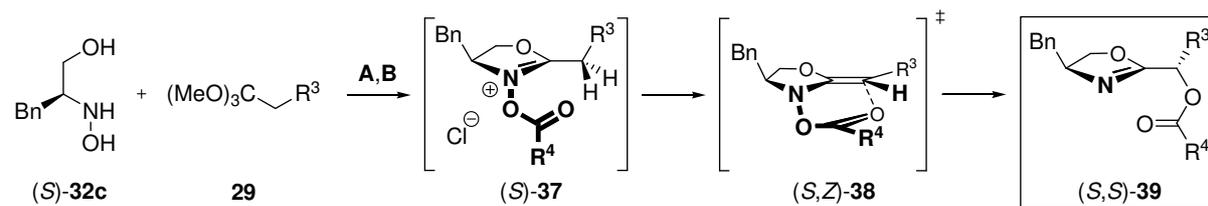
Schema 33. Diastereoselektive Aza-Claisen-Umlagerung von *N*-Allylketen-*N,O*-acetalen (*S,Z*)-**194**.^[206]
Reagenzien und Bedingungen: a) *n*BuLi, THF, -78 °C, 60 min. b) Decalin, 150 °C, 3 h.

1.3.4.2.2 Eigene Ergebnisse und Interpretation

Die Frage, welche Konfiguration die Doppelbindung des Keten-*N,O*-acetals (*S,E/Z*)-**38** tatsächlich besitzt, lässt sich mit einer analogen Argumentationskette beantworten. Die absolute Konfiguration des Oxazolins (*S,S*)-**39a** wurde bereits ¹H-NMR-spektroskopisch anhand des Hydrolyseprodukts (*S,S*)-**188a** (s. Abschnitt 1.3.3.3) ermittelt und ließ sich über eine Umlagerung des *anti*-arrangierten und *Z*-konfigurierten Oxazolidins *anti*-(*S,Z*)-**38a** (s. Abschnitt 1.3.4.1) erklären. Diese beiden Thesen stimmten mit den Auslegungen von Langlois und Kurth (s. Abschnitt 1.3.4.2.1) überein.^[78,206]

Es wurde untersucht, ob die Selektivität der Enolisierung zu (*S,Z*)-**38** über eine Variation der Substituenten in der Alkylkette (R³) und in der Acylgruppe (R⁴) beeinflusst werden kann (Tabelle 6). Die Vergrößerung von R^{3,4} hat möglicherweise einen direkten Einfluss auf die 1,3-Allylspannung, welche direkt in Zusammenhang mit der Diastereoselektivität steht, weil sie eine Voraussetzung für die üblicherweise wohldefinierte *Z*-Amidenolat-Geometrie darstellt.^[205] Allerdings wirkte sich sowohl die Vergrößerung von R³ (Me → Bn, Nr. 1 vs. Nr. 3) als auch die von R⁴ (Me → *t*Bu, Nr. 1 vs. Nr. 2) negativ auf den Diastereomerenüberschuss aus.

Tabelle 6. Einfluss der Substituenten R³ und R⁴ auf Diastereoselektivität.



| Nr. | t [h] | 29 | R ³ | 35 | R ⁴ | (<i>S,S</i>)-39 | Ausbeute ^b [%] | de ^c [%] |
|-----|-------|----------|----------------|-------|----------------|-------------------|---------------------------|---------------------|
| 1 | 3 | i | Me | AcCl | Me | a | 80 | 77 |
| 2 | 18 | i | Me | PivCl | <i>t</i> Bu | b | 88 | 62 |
| 3 | 3 | a | Bn | AcCl | Me | c | 48 | 62 |

^a Reagenzien und Bedingungen: **A**: TFA, CH₂Cl₂, RT, 2 h. **B**: CH₂Cl₂, -78 °C, NEt₃, 1 h, dann **35**, t. ^b Die Ausbeuten beziehen sich auf die Minderkomponente (*S*)-**32c**. ^c Der de wurde nach wässriger Aufarbeitung und Chromatographie aus den ¹H-NMR-Spektren der aufgereinigten Produkte ermittelt.

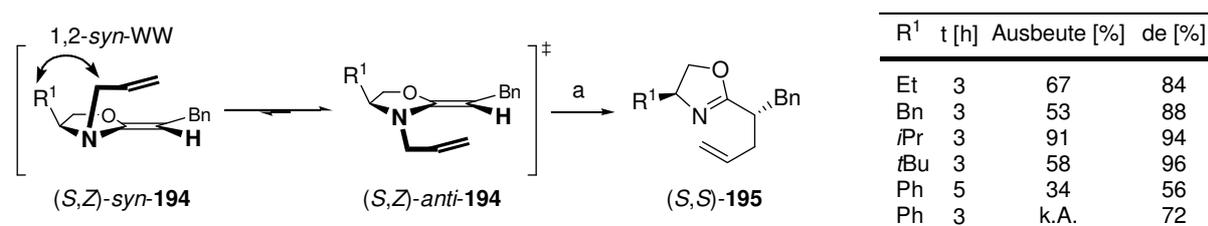
Dieses Ergebnis widerspricht jedoch nicht der Annahme, dass die Konfiguration der Keten- N,O -acetal-Doppelbindung in (S,Z) -**38** wohldefiniert ist. Um eine schwache C_α - Re/Si -Seitendifferenzierung zu belegen, sollte im Weiteren der Substituent R^1 variiert werden.

1.3.4.3 C_α - Re/Si -Seitendifferenzierung in (S,Z) -**38**

1.3.4.3.1 Literaturbekannte Systeme

Die Mitarbeiter von Kurth untersuchten den induktiven Effekt des Substituenten R^1 in der asymmetrischen Aza-Claisen-Umlagerung von chiralen Oxazolidinen (S,Z) -**194** (Schema 34).^[206] Die Sterik des Substituenten R^1 stellte eine entscheidende Variable in der Stereoselektivität dar, denn die Werte verbesserten sich mit steigender Größe von 84% de ($R^1 = Et$) auf 96% de ($R^1 = tBu$). Diese Befunde ließen sich durch die Betrachtung der Übergangszustände (S,Z) -*anti*- und (S,Z) -*syn*-**194** erklären. Die schnelle pyramidale Inversion des Stickstoffatoms in (S,Z) -**194** führt zu einem, dem Umlagerungsschritt vorgelagerten, thermodynamischen Gleichgewicht zwischen den *syn/anti*-Konformeren. In (S,Z) -*syn*-**194** tritt eine stark destabilisierende 1,2-*syn*-Wechselwirkung zwischen dem Substituent R^1 und der N -Allylgruppe auf, welche das Isomer (S,Z) -*anti*-**194** begünstigt.

Lediglich das Ergebnis mit dem Phenylsubstituenten (56% de) wich stark von diesem Trend ab. Kurth *et al.* begründeten die geringe Selektivität mit der benzylichen Natur der C4-Position, die unter den harschen Reaktionsbedingungen zur Epimerisierung neigte. Diese Isomerisierung wurde durch eine Verkürzung der Reaktionszeit von fünf auf drei Stunden verringert, was sich in dem höheren Diastereomerenüberschuss von 72% widerspiegelte.



Schema 34. Einfluss des Substituenten R^1 auf Diastereoselektivität in Aza-Cope-Umlagerungen.^[206]

Reagenzien und Bedingungen: a) Decalin, 150 °C, t.

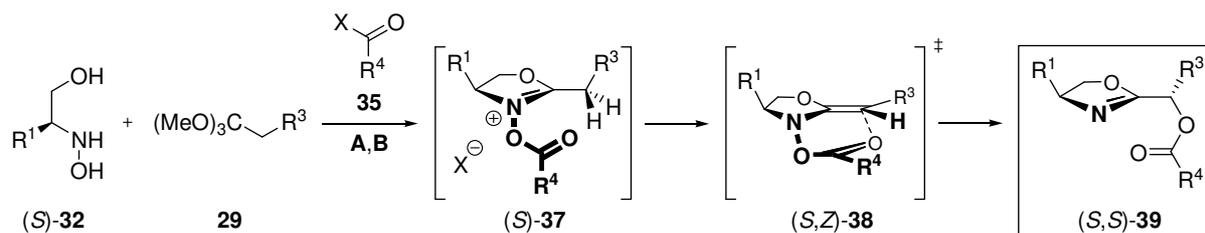
1.3.4.3.2 Eigene Ergebnisse

Der Einfluss des Substituenten R^1 auf die Stereoselektivität der MHACU wurde durch dessen Variation ermittelt. Beim Einsatz der *N*-Hydroxy- β -aminoalkohole (*S*)-**32a–d** stieg die Diastereoselektivität in den Umlagerungsreaktionen proportional mit der Größe von R^1 (Tabelle 7).^[P1] Während die Isopropylgruppe (63% de, Nr. 5) noch keine signifikante Verbesserung gegenüber dem Benzylrest (62–77% de, Nr. 3,4) zeigte, konnte mit dem Phenylsubstituenten bereits eine Steigerung der Selektivität auf 79–82% de verzeichnet werden (Nr. 1,2). Die beste asymmetrische Induktion ergab sich mit dem sterisch anspruchsvollen (*S*)-*N*-Hydroxy-*tert*-leucinol [(*S*)-**32d**] und lieferte das Oxazolin (*S,S*)-**39g** mit hervorragenden 96% de (Nr. 6,7). Die Ausbeuten variierten zwischen 48–88%.

Die Ergebnisse entsprachen in der Tendenz den Werten von Kurth *et al.*, unterschieden sich aber dahingehend, dass Kurth selbst mit "kleinen" Substituenten ($R^1 = \text{Et, Bn, } i\text{Pr}$) bereits relativ gute Diastereoselektivitäten erreichte (84–94% de, s. Schema 34).^[206] Auf der anderen Seite lieferten die eigenen Experimente mit dem Phenylsubstituenten 82–83% de, während Kurth mit $R^1 = \text{Ph}$ die niedrigsten Werte (56–72% de) erhielt. Die mit dem *tert*-Butylsubstituenten erzielten hervorragenden 96% de sind ebenso gut wie die von Kurth erreichten Diastereoselektivitäten und übertrafen sogar die von Langlois erhaltenen (s. Schemata 20 und 32).^[78]

Desweiteren wurde untersucht, ob die Kombination von einem sterisch sehr anspruchsvollen Substituenten $R^1 = t\text{Bu}$ mit einem raumerfüllenden Reagenz **35** ($R^4 = \text{Ph, } t\text{Bu oder } Ot\text{Bu}$) nochmals eine Steigerung des Diastereomerenüberschusses erlaubt. Der Austausch von Acetylchlorid durch Benzoylchlorid brachte keine signifikante Veränderung der Stereoselektivität, denn die benzoilylierten Oxazoline (*S,S*)-**39h,i** wurden ebenfalls mit 95–96% de isoliert (Nr. 8,9). Bei Verwendung des sehr voluminösen Pivaloylchlorids wurden die Oxazoline (*S,S*)-**39j,k** mit einem noch leicht höheren Diastereomerenüberschuss von 98% erhalten (Nr. 10, 11). Keine Reaktion wurde mit dem weniger reaktiven Boc_2O beobachtet (Nr. 12).

Der Einfluss des Seitenkettensubstituenten R^3 auf das stereochemische Ergebnis der MHACU wurde ebenfalls näher beleuchtet. Im Hinblick auf die Überführung unterschiedlich substituierter Orthoester **29** in Oxazoline (*S,S*)-**39** oder Ester (*S*)-**30**, sollte dieser Einfluss klein sein, um eine stabile Stereoselektivität zu gewährleisten. Tatsächlich bleibt der Diastereomerenüberschuss bei Variation von R^3 bei einem Rest $R^1 = t\text{Bu}$ konstant (vgl. Nr. 8 vs. Nr. 9 und Nr. 10 vs. Nr. 11), während eine Veränderung der Orthoesterseitenkette bei $R^1 = \text{Bn}$ signifikante Schwankungen auslöst (vgl. Nr. 3 vs. Nr. 4). Der stereochemische Einfluss des Substituenten R^3 spielt demnach in Kombination mit der stark voluminösen *tert*-Butylgruppe als R^1 eine untergeordnete Rolle.

Tabelle 7. Einfluss der Substituenten R^1 , R^3 und R^4 auf Diastereoselektivität.

| Nr. | (S)-32 | R ¹ | 29 | R ³ | 35 | X | R ⁴ | (S,S)-39 | Ausbeute ^b [%] | de ^c [%] |
|-----|----------|----------------|----------|----------------|--------------------|------|----------------|----------|---------------------------|---------------------|
| 1 | b | Ph | i | Me | Ac ₂ O | OAc | Me | d | 75 | 82 |
| 2 | b | Ph | a | Bn | AcCl | Cl | Me | e | 68 | 83 |
| 3 | c | Bn | i | Me | AcCl | Cl | Me | a | 80 | 77 |
| 4 | c | Bn | a | Bn | AcCl | Cl | Me | c | 48 | 62 |
| 5 | a | <i>i</i> Pr | a | Bn | AcCl | Cl | Me | f | 59 | 63 |
| 6 | d | <i>t</i> Bu | a | Bn | AcCl | Cl | Me | g | 78 | 96 |
| 7 | d | <i>t</i> Bu | a | Bn | Ac ₂ O | OAc | Me | g | 80 | 96 |
| 8 | d | <i>t</i> Bu | i | Me | BzCl | Cl | Ph | h | 68 | 96 |
| 9 | d | <i>t</i> Bu | a | Bn | BzCl | Cl | Ph | i | 88 | 95 |
| 10 | d | <i>t</i> Bu | j | <i>n</i> Pr | PivCl | Cl | <i>t</i> Bu | j | 74 | 98 |
| 11 | d | <i>t</i> Bu | a | Bn | PivCl | Cl | <i>t</i> Bu | k | 86 | 98 |
| 12 | d | <i>t</i> Bu | a | Bn | Boc ₂ O | OBoc | <i>Ot</i> Bu | l | 0 | - |

^a Reagenzien und Bedingungen: **A**: TFA, CH₂Cl₂, RT, 2 h. **B**: CH₂Cl₂, -78 °C, NEt₃, 1 h, dann **35**, 3 h. ^b Die Ausbeuten beziehen sich auf die Minderkomponenten (S)-32. ^c Der de wurde nach wässriger Aufarbeitung und Chromatographie aus den ¹H-NMR-Spektren der aufgereinigten Produkte ermittelt.

1.3.4.3.3 Konformationsanalyse

Im vorangegangenen Abschnitt wurde gezeigt, dass das stereochemische Ergebnis stark mit der Sterik des Substituenten R^1 zusammenhängt. Um die durch R^1 bewirkte effektive Abschirmung der *Si*-Seite in den Keten-*N,O*-acetalen (S,Z)-38 genauer bewerten zu können, wurde eine Analyse der sich durch Rotation um die C4-R¹-Bindung ergebenden Konformere durchgeführt (Abb. 6).

Die Umlagerung sollte aus der energetisch günstigsten Konformation erfolgen, da eine Reaktion normalerweise den Weg des geringsten Widerstands geht. Deshalb ordnen sich die Substituenten an einer frei drehbaren Bindung unter Minimierung der *gauche*-Wechselwirkungen gestaffelt an. Die drei möglichen Orientierungen, die der Substituent R^1 einnehmen kann, sind hier mit **I**, **II** und **III** bezeichnet [vgl. (S,Z)-38z].

Das energetisch günstigste Konformer des Intermediats (*S,Z*)-**38c** ist **A**, in der die Benzylgruppe so ausgerichtet ist, dass sterische Wechselwirkungen mit der *N*-OAc-Gruppe, wie sie in **B** auftreten, und dem Oxazolidinring, die in **C** in Erscheinung treten, vermieden werden. Der Phenylsubstituent in (*S,Z*)-**38e** ordnet sich so an, dass die 1,3-Allylspannungen zwischen den *ortho*-Protonen und dem Oxazolidinfragment minimal sind. Das ist in Konformer **A** der Fall. Die stabilste Konformation von (*S,Z*)-**38f** ist **A**, denn die Methylgruppen erfahren dort je nur eine relativ ungünstige Wechselwirkung mit den *N*-OAc- und CH₂O-Einheiten. In **B** und **C** nimmt jeweils eine Methylgruppe die ungünstigste Position **II** ein. Aufgrund der Rotationssymmetrie der *tert*-Butylgruppe in (*S,Z*)-**38g** und der Starrheit des Isoborneolgerüsts in (*Z*)-**139b** reduziert sich die Zahl der möglichen Konformere auf jeweils eins. Mit ihnen wurden hervorragende Diastereomenüberschüsse von >94% erzielt.

Der effektive Chiralitätstransfer ist stark von der bevorzugten Konformation des Substituenten abhängig, also von der Position **I**, **II**, oder **III**, in der sich die größeren Reste befinden. Die Position **I** sollte aufgrund ihrer Entfernung zum Reaktionszentrum keine asymmetrische Induktion ausüben. Ganz im Gegenteil zu Position **II**, die dem Reaktionsort sehr nahe ist und das transiente Stereozentrum am Stickstoffatom daher stark beeinflussen sollte. (*S,Z*)-**38g** und (*Z*)-**139b** sind jeweils mit einer Methylgruppe in dieser Position ausgestattet. In der Position **III** unterscheiden sich das Campherderivat (*Z*)-**139b** (Proton) und (*S,Z*)-**38g** (Methylgruppe) signifikant. Auch diese Position könnte aufgrund ihrer Nähe zum Reaktionsort stark induktiv wirken.

Die asymmetrische Induktion sollte folglich das Ergebnis einer sterischen Wechselwirkung zwischen der *N*-OAc-Gruppe und dem in die Position **II** befindlichen Substituenten sein. Die Methylgruppen in den Intermediaten (*S,Z*)-**38g** und (*Z*)-**139b** stabilisieren das transiente Stereozentrum am Stickstoffatom so weit, dass exzellente Diastereomenüberschüsse von >94% möglich sind. Analog lassen sich die mit (*S,Z*)-**38c** und **f** erzielten, geringen Stereoselektivitäten (62% und 63% de) erklären, denn die sterischen Verhältnisse in den Positionen **II** der favorisierten Konformere (*S,Z*)-**38c** (**A**) und (*S,Z*)-**38f** (**A**) sind identisch (jeweils ein Proton). Position **III**, die in (*S,Z*)-**38c** und **f** unterschiedlich ist, übt wie erwartet keinen merklichen Einfluss auf die Diastereoselektivität aus. Das Ergebnis, welches mit (*S,Z*)-**38e** erhalten wurde, reiht sich widerspruchsfrei in die Argumentation ein. Im energieärmsten Konformer **A** ragt die Phenylgruppe genau in die Position **II** und erhöht dort den sterischen Druck, was sich im stereochemischen Ergebnis von 82% de widerspiegelt.

Die nur bei Verwendung von Pivaloylchlorid beobachtete Steigerung des Diastereomenüberschusses bei (*S,Z*)-**38j,k** von 96% auf 98% ist vermutlich auf die starke räumliche Ausdehnung des *tert*-Butylsubstituenten zurückzuführen. Die repulsive Wechselwirkung mit dem *t*Bu-Substituenten am Oxazolin verstärkt die asymmetrische Induktion. Der sterische Anspruch der planaren Phenylgruppe aus dem Benzoatfragment in (*S,Z*)-**38h,i** reicht nicht für eine chirale Verstärkung aus.

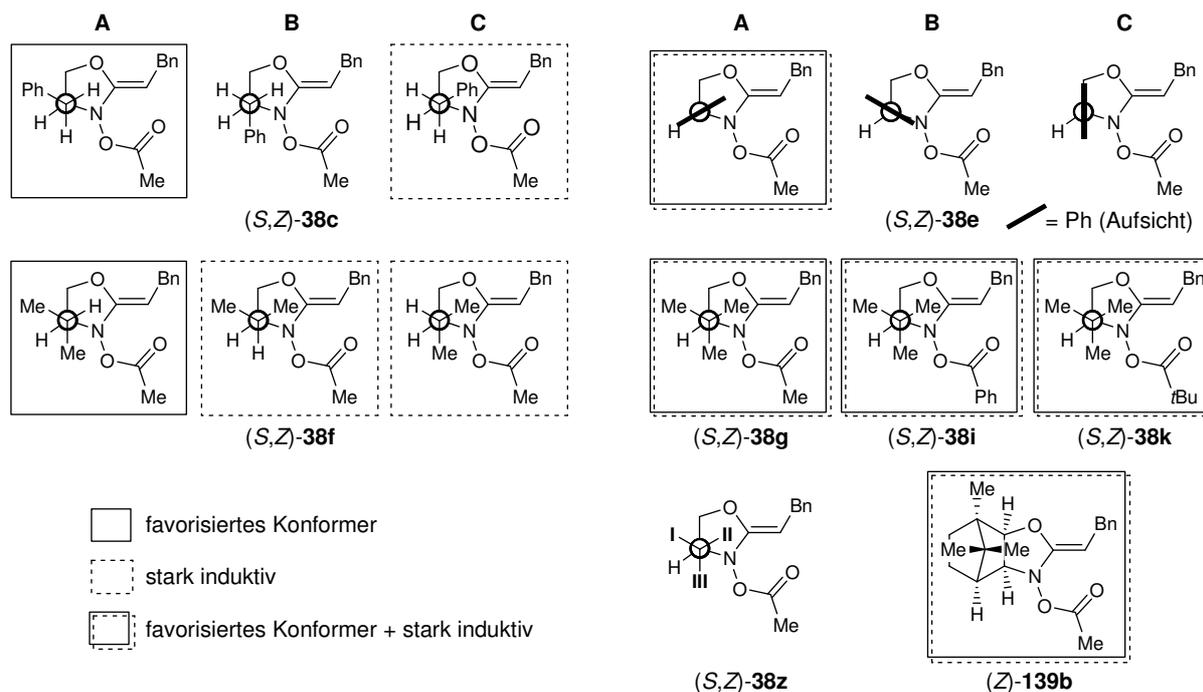
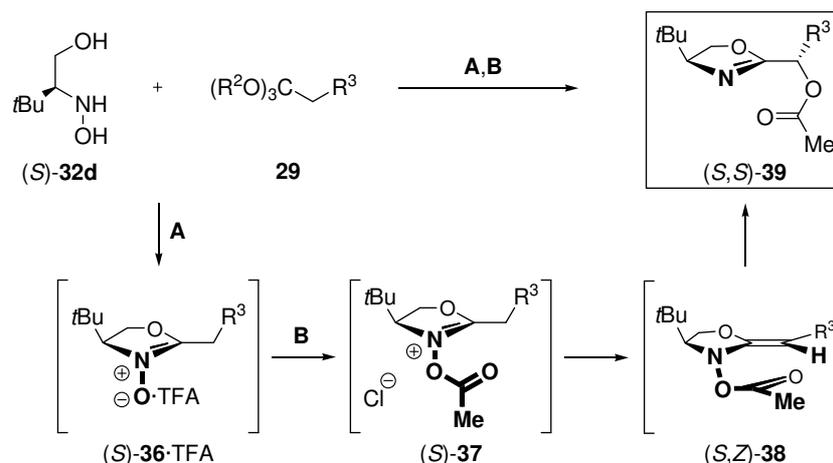


Abb. 6. Konformationsanalyse von (S,Z)-38c,e-g,i,k und (Z)-139b bei Rotation um die C4-R¹-Achse.

1.3.5 Ermittlung der Substratazeptanz

Die optimierten Reaktionsbedingungen erlaubten die Synthese der chiralen Oxazoline (S,S)-39 in stabilen Ausbeuten und hervorragenden Diastereomerenüberschüssen und wurden deshalb zur Ermittlung der Substratazeptanz herangezogen (Tabelle 8).^[P1] (S)-N-Hydroxy-tert-leucinol [(S)-32d] wurde mit den verschiedenen Orthoestern 29a-j umgesetzt und man isolierte die Oxazoline (S,S)-39 in reproduzierbaren, guten Ausbeuten von $\geq 70\%$ und sehr guten Stereoselektivitäten von $\geq 96\%$ de. Neben den nicht funktionalisierten, kurz- und langkettigen, aliphatischen oder aromatischen Orthoestern 29a-f,i,j kamen auch solche mit funktionalisierten Substituenten zum Einsatz. Es wurden der Benzylether 29h, welcher das α -Acetoxy-2-oxazolin (S,S)-39t in 74% Ausbeute und hervorragenden 97% de lieferte, sowie der bromhaltige Orthoester 29g eingesetzt. Bei Verwendung von 100%ig reinem Ester 29g isolierte man das fast diastereomerenreine (96% de) Produkt (S,S)-39u mit einer Ausbeute von 77%. Eine Charge des Orthoester 29g, welche zu 47% mit dem korrespondierenden 6-Bromhexensäuremethylester (34g) kontaminiert war, lieferte das Oxazolin (S,S)-39u in vergleichbar guter Ausbeute (70%) und identischem Diastereomerenüberschuss (96%). Dieser Versuch zeigt deutlich, dass die Stereoselektivität und der Umsatz der Multiheteroatom-Cope-Umlagerungen zu den Oxazolin (S,S)-39 durch eine Verunreinigung der Orthoester 29 mit den entsprechenden Estern 34 nicht gemindert werden. Deshalb wurde im Weiteren auf die schwierige fraktionierte Destillation der Orthoester 29b-f verzichtet, bei deren Darstellung die Methyl- oder Ethylester 34b-f gewöhnlich anfielen (s.a. Abschnitt 1.3.2.2).

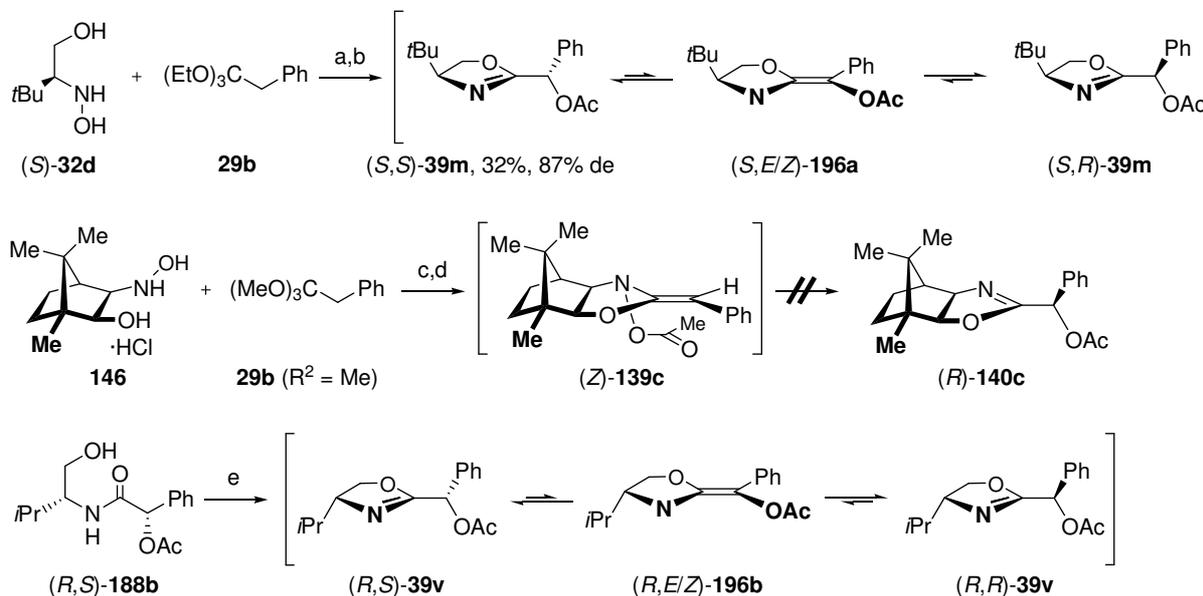
Tabelle 8. Darstellung der Oxazoline (*S,S*)-**39** unter Variation des Substituenten R^3 .

| Nr. | 29 | R^2 | R^3 | Reinheit ^b 29 [%] | (<i>S,S</i>)- 39 | Ausbeute ^c [%] | de ^d [%] |
|-----|-----------|-------|--|-------------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------|
| 1 | b | Et | Ph | 52 | m | 32 | 87 |
| 2 | a | Me | Bn | 100 | g | 78 | 96 |
| 3 | c | Et | (CH ₂) ₂ Ph | 45 | n | 76 | 97 |
| 4 | i | Et | Me | 100 | o | 74 | 97 |
| 5 | j | Me | <i>n</i> Pr | 100 | p | 71 | 97 |
| 6 | d | Me | (CH ₂) ₄ CH ₃ | 40 | q | 80 | 97 |
| 7 | e | Me | (CH ₂) ₁₀ CH ₃ | 82 | r | 83 | 97 |
| 8 | f | Me | (CH ₂) ₁₁ CH ₃ | 52 | s | 77 | 96 |
| 9 | h | Me | (CH ₂) ₂ OBn | >90 | t | 74 | 97 |
| 10 | g | Me | (CH ₂) ₄ Br | 100 | u | 77 | 96 |
| 11 | g | Me | (CH ₂) ₄ Br | 53 | u | 70 | 96 |

^a Reagenzien und Bedingungen: **A**: TFA, CH₂Cl₂, RT, 1 h, dann Vakuum. **B**: AcCl, NEt₃, CH₂Cl₂, -78 °C, 3 h. ^b Kontaminiert durch die korrespondierenden Methyl- oder Ethylester **34**. ^c Die Ausbeuten beziehen sich auf die Minderkomponente (*S*)-**32d**. ^d Der de wurde nach wässriger Aufarbeitung und Chromatographie aus den ¹H-NMR-Spektren der aufgereinigten Produkte ermittelt.

Die α -Acetoxylierung des Triethylorthophenyllessigsäureesters (**29b**) lieferte als einzige Ausnahme schlechte Stereoselektivitäts- (87% de) und Ausbeutewerte (32%). Die Ursache hierfür liegt wohl in der benzylicischen Natur des chiralen α -Kohlenstoffatoms begründet, das aufgrund des aciden α -Protons zur Epimerisierung neigt (Schema 35). Ein Tautomeriegleichgewicht zwischen dem Oxazolin (*S,S*)-**39m** und dem planaren, mesomeriestabilisierten Keten-*N,O*-acetal (*S,E/Z*)-**196a** könnte die Bildung des diastereomeren (*S,R*)-**39m** begünstigt und zum Verlust der chiralen Information in (*S,S*)-**39m** beigetragen haben. Langlois begründete sein Ergebnis [keine Bildung des Phenylmilchsäurederivats (*R*)-**140c**] mit der Mesomeriestabilisierung und der damit einhergehenden geringen Reaktivität des Enolats (*Z*)-**139c**.^[78] Darüber hinaus ist bekannt, dass die basisch induzierte Cyclisierung des Amids

(*R,S*)-**188b** zu einem Gemisch der diastereomeren α -Acetoxy-2-oxazoline (*R,S*)-**39v** und (*R,R*)-**39v** führt.^[207] Bolm *et al.* fügten ihrem Artikel keine Begründung für dieses Ergebnis an. Denkbar ist auch hier die Epimerisierung am chiralen Zentrum durch ein Tautomeriegleichgewicht über (*R,E/Z*)-**196b**.



Schema 35. Epimerisierung des chiralen α -Kohlenstoffatoms der von Mandelsäure abgeleiteten Oxazoline.^[78,207]

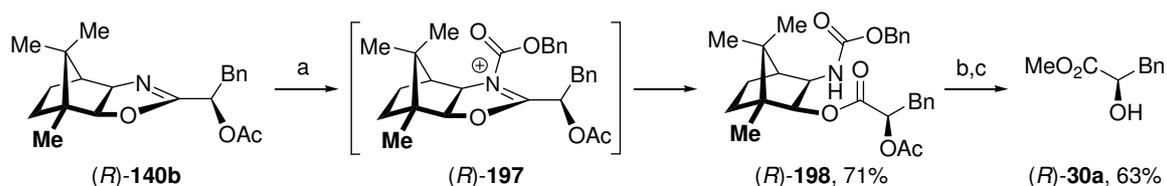
Reagenzien und Bedingungen: a) TFA, CH_2Cl_2 , RT, 1 h, dann Vakuum. b) AcCl, NEt_3 , CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 3 h. c) CaCO_3 , Toluol, $40\text{ }^\circ\text{C}$, 3 h. d) Ac_2O , DMAP, NEt_3 , $-20\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 16 h. e) MsCl (3.0 Äquiv.), DMAP (10 Mol-%), $\text{Et}_3\text{N}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3:1), $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 17 h.

1.3.6 Eintopf-Reaktion zur Darstellung der α -Hydroxycarbonsäureester (*S*)-**30** und der α -Hydroxycarbonsäuren (*S*)-**2**

1.3.6.1 Problemstellung und Kenntnisstand

Das Hauptziel dieser Arbeit war die stereoselektive α -Hydroxylierung der Orthoester **29** zur Darstellung enantiomerenangereicherter α -Hydroxycarbonsäuren (*S*)-**2** oder α -Hydroxycarbonsäureester (*S*)-**30**. Nach Etablierung einer Eintopf-Synthese für die Oxazoline (*S,S*)-**39** sollte nun ein finaler Hydrolyseschritt zur Freisetzung der Zielmoleküle (*S*)-**2** und (*S*)-**30** angeschlossen werden.

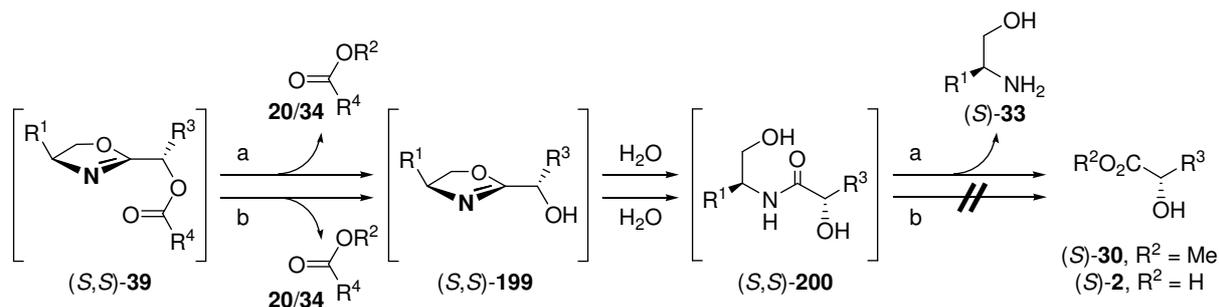
Langlois überführte das hoch diastereomerenangereicherte α -Acetoxy-2-oxazolin (*R*)-**140b** in in drei Schritten in den α -Hydroxyester (*R*)-**30a** (Schema 36).^[78] Hydrolytische Ringöffnung von (*R*)-**140b** nach *N*-Acylierung zu (*R*)-**197** unter Schotten-Baumann-Bedingungen,^[208] Verseifung des Esters (*R*)-**198** und Wiederveresterung der Säure liefert das Endprodukt (*R*)-**30a** mit einer Gesamtausbeute von 42% ohne Verlust an Stereoinformation.



Schema 36. Dreistufige Spaltung des α -Acetoxy-2-oxazolins (R) -140b zu (R) -30a nach Langlois.^[78]

Reagenzien und Bedingungen: a) CbzCl, NaHCO₃, CH₂Cl₂/H₂O (1:1), RT, 16 h. b) NaOH, MeOH, 80 °C, 16 h. c) CH₂N₂, Et₂O, 0 °C, 5 min.

Die eigene Strategie sah eine Eintopf-Reaktion vor, mit der die Oxazoline (S,S) -39 direkt und ohne Verlust an chiraler Information in die ungeschützten α -Hydroxycarbonsäurederivate (S) -2 bzw. (S) -30 überführt werden sollten (Schema 37). Die sukzessive Spaltung des Esters und des Oxazolins müsste in einem sauren Reaktionsmedium *via* den Zwischenstufen (S,S) -199 und (S,S) -200 gelingen. Während eine Verseifung von Carbonsäureestern sowohl im sauren als auch im basischen Milieu^[208] möglich ist, lassen sich Oxazoline wie (S,S) -39 ausschließlich unter sauren Reaktionsbedingungen hydrolytisch oder alkoholytisch in die entsprechenden Carbonsäuren (S) -2 oder Carbonsäureester (S) -30 überführen. Im Basischen sind sie stabil und werden als Schutzgruppen für Carbonsäuren eingesetzt.^[209]



Schema 37. Saure und basische Hydrolyse der Oxazoline (S,S) -39.

Reagenzien und Bedingungen: a) H⁺, R²OH. b) OH⁻, R²OH.

1.3.6.2 Darstellung der α -Hydroxycarbonsäuremethylester (S) -30

Die Spaltung des Oxazolinrings bei gleichzeitiger Verseifung des Acetylschutzgruppe in den *in-situ* dargestellten Zwischenprodukten (S,S) -39 wurde in siedender, methanolischer Salzsäure realisiert (Tabelle 9).^[P1] Ein Recycling des freigesetzten (S) -*tert*-Leucinols [(S)-33d], welches bei der Ringspaltung der Oxazoline (S,S) -39 entstand, wurde nicht versucht.

Nach Kondensation der Orthoester **29** mit dem *N*-Hydroxy- β -aminoalkohol (S) -32d, Acylierung der Oxazolin-*N*-oxide (S) -36, Deprotonierung der *N*-acylierten Nitronen (S) -37, [3,3]-sigmatroper MHACU der Keten-*N,O*-acetale (S,Z) -38 und abschließender saurer Methanololyse der α -Acetoxy-2-oxazoline (S,S) -39 wurden die α -Hydroxycarbonsäureester (S) -30 in durchweg guten Ausbeuten ($\geq 67\%$) und exzellenten Enantiomerenüberschüssen ($\geq 94\%$) isoliert. Erstmals wurden die nahezu enantiomerenreinen Methylester der Naturstoffe L-3-Phenylmilchsäure (S) -30a,^[210] (S) - α -Hydroxyönanthsäure (S) -30c^[211] und (S) - α -Hydroxymyris-

tinsäure (*S*)-**30d**^[212] über eine stereoselektive α -Hydroxylierung der Orthoester **29a,d** und **e** dargestellt. Die literaturbekannten Drehwerte bestätigten die Enantiomerenreinheit und die (*S*)-Konfiguration der α -Hydroxyester (*S*)-**30a–d** (vgl. Abschnitt 1.3.3.3).^[210–211,212,213] Problemlos ließ sich auch der mit einer Etherfunktionalität ausgestattete Orthoester **29h** in dem Eintopf-Verfahren einsetzen. Der entsprechende Ester (*S*)-**30f** wurde in guter Ausbeute von 67% und mit einem hervorragenden Enantiomerenüberschuss von 98% erhalten. Schwieriger gestaltete sich die α -Hydroxylierung des bromhaltigen Orthoesters **29g**, weil dieses Substrat unter den Standardreaktionsbedingungen leicht zu einer Brom/Chlor-Austauschreaktion neigte. Man fand eine Produktmischung vor, welche neben dem erwarteten bromhaltigen α -Hydroxyester (*S*)-**30g** auch das korrespondierende chlorhaltige Produkt (*S*)-**30h** zu 42% enthielt. Chlorfreies Arbeiten mit der Reagenzkombination Ac₂O/HBr anstelle von AcCl/HCl vermied die Brom/Chlor-Austauschreaktion und garantierte die Darstellung des bromhaltigen α -Hydroxycarbonsäureesters (*S*)-**30g** in guter Ausbeute (70%) und hoher optischer Reinheit (98% ee).

Tabelle 9. Eintopf-Verfahren zur Darstellung der α -Hydroxycarbonsäuremethylester (*S*)-**30**.

| Nr. | 29 | R ² | R ³ | Reinheit 29 [%] ^b | (<i>S</i>)- 30 | Ausbeute [%] ^c | α_D (Lit.) [°] | ee [%] |
|-----|-----------|----------------|--|-------------------------------------|-------------------------|---------------------------|--------------------------------|-----------------|
| 1 | a | Me | Bn | 100 | a | 80 | -6.99 (-7.30) ^[210] | 96 ^d |
| 2 | c | Et | CH ₂ Bn | 45 | b | 72 | 23.6 (23.7) ^[213] | 96 ^e |
| 3 | d | Me | (CH ₂) ₄ CH ₃ | 40 | c | 75 | 7.05 (-7.12) ^[211] | 94 ^e |
| 4 | e | Me | (CH ₂) ₁₀ CH ₃ | 82 | d | 71 | 7.35 (7.45) ^[212] | 98 ^e |
| 5 | f | Me | (CH ₂) ₁₁ CH ₃ | 52 | e | 73 | 5.52 (-3.6) ^[214] | 96 ^e |
| 6 | h | Me | (CH ₂) ₂ OBn | >90 | f | 67 | 1.23 | 98 ^e |
| 7 | g | Me | (CH ₂) ₄ Br | 53 | g/h ^f | 69 | - | n.e. |
| 8 | g | Me | (CH ₂) ₄ Br | 53 | g ^g | 70 | 6.70 | 97 ^e |

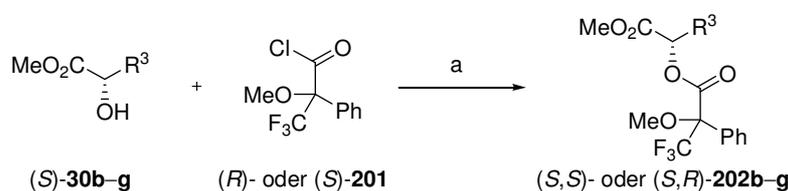
^a Reagenzien und Bedingungen: **A**: (*S*)-**32d**, TFA, CH₂Cl₂, RT, 1 h, dann Vakuum. **B**: AcCl, NEt₃, CH₂Cl₂, -78 °C, 3 h. **C**: HCl, MeOH, Δ , 1 d. ^b Kontaminiert durch die korrespondierenden Methyl- oder Ethylester **34**. ^c Die Ausbeuten beziehen sich auf das limitierende Reagenz (*S*)-**32d**. ^d Die Bestimmung des ee erfolgte per HPLC auf chiraler Phase. ^e Die Bestimmung erfolgte über die ¹H-NMR-Spektren der Mosherester. ^f Produkt war ein

untrennbares 58:42-Gemisch von (*S*)-**30g** und dem Cl/Br-Austauschprodukt (*S*)-**30h**.^g Es wurde Ac₂O und methanolische HBr verwendet, um einen Cl/Br-Austausch im Hydrolyseschritt zu vermeiden.

1.3.6.3 Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse in (*S*)-**30**

Die optische Reinheit des Esters (*S*)-**30a** wurde per HPLC an chiraler Phase ermittelt, die der Verbindungen (*S*)-**30b–g** anhand der ¹H-NMR-Spektren der entsprechenden (*S*)- und (*R*)-Mosherester (*S,S*)- und (*S,R*)-**202b–g** (Tabelle 10).^[P1] Die Veresterung der α -Hydroxycarbonsäureester (*S*)-**30a–g** mit den (*R*)-(-)- und (*S*)-(+)- α -Methoxy- α -trifluoromethylphenyl-essigsäurechloriden [(*R*)- und (*S*)-**201**] erfolgte in CH₂Cl₂ in Gegenwart von NEt₃ und einer katalytischen Menge an DMAP.

Tabelle 10. Darstellung der Mosherester (*S,S*)- und (*S,R*)-**202b–g**.

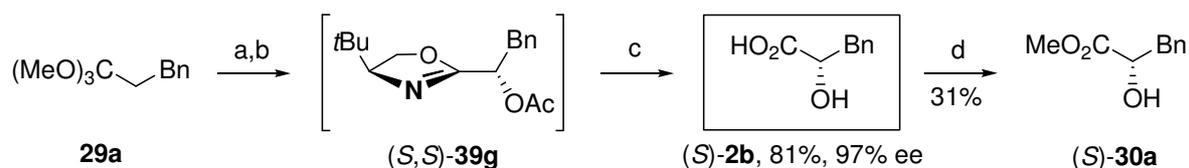


| Nr. | (<i>S</i>)- 30 | R ³ | Ausbeute (de) [%] (<i>S,S</i>)- 202 | Ausbeute (de) [%] (<i>S,R</i>)- 202 |
|-----|-------------------------|--|--|--|
| 1 | b | CH ₂ Bn | 86 (96) | 67 (96) |
| 3 | c | (CH ₂) ₄ CH ₃ | 77 (94) | 74 (94) |
| 5 | d | (CH ₂) ₁₀ CH ₃ | 51 (98) | 65 (98) |
| 7 | e | (CH ₂) ₁₁ CH ₃ | 69 (96) | 63 (96) |
| 9 | f | (CH ₂) ₂ OBn | 69 (98) | 56 (98) |
| 11 | g | (CH ₂) ₄ Br | 61 (97) | 57 (97) |

^a Reagenzien und Bedingungen: NEt₃, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 18 h. ^b Der de wurde nach wässriger Aufarbeitung und Chromatographie aus den ¹H-NMR-Spektren der aufgereinigten Produkte ermittelt.

1.3.6.4 Darstellung von L-Phenylmilchsäure (*S*)-**2b**

Am Beispiel des Naturstoffs L-Phenylmilchsäure [(*S*)-**2b**] wurde gezeigt, dass sich das Eintopf-Verfahren auch zur Synthese enantiomerenangereicherter α -Hydroxycarbonsäuren nutzen lässt (Schema 38).^[P1] Der finale Hydrolyseschritt wurde in wässriger Salzsäure durchgeführt, wodurch die freie α -Hydroxycarbonsäure (*S*)-**2b** anstelle des entsprechenden Esters (*S*)-**30a** entstand. Kondensation des Orthoesters **29a** mit dem *N*-Hydroxy- β -aminoalkohol (*S*)-**32d**, gefolgt von Acylierung, Deprotonierung und [3,3]-sigmatroper MHACU lieferte das Oxazolin (*S,S*)-**39g**, welches *in-situ* durch Einwirken von wässriger Salzsäure gespalten und hydrolysiert wurde. Die stark enantiomerenangereicherte L-Phenylmilchsäure [(*S*)-**2b**, 80%, 97% ee] wurde auf diese Weise erstmalig synthetisiert. Nach Veresterung des Produkts (*S*)-**2b** wurde der Enantiomerenüberschuss des Esters (*S*)-**30a** per HPLC an chiraler Phase ermittelt.



Schema 38. Darstellung von L-Phenylmilchsäure [(*S*)-**2b**].

Reagenzien und Bedingungen: a) (*S*)-**32d**, TFA, CH_2Cl_2 , RT, 1 h, dann Vakuum. b) AcCl , NEt_3 , CH_2Cl_2 , -78°C , 3 h. c) 6 N HCl, Δ , 3 d. d) MeOH, konz. H_2SO_4 (katalytische Menge), Δ , 1 d.

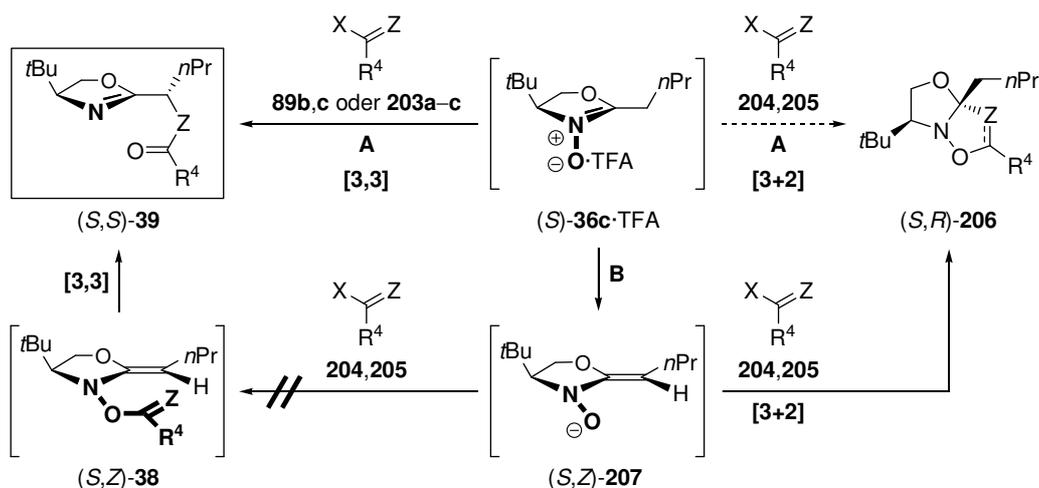
1.4 Exkurs: Erweiterung der Methode

1.4.1 Einleitung

In unserem Arbeitskreis nahm E.-M. Tanzer im Rahmen ihrer Diplomarbeit Variationen am Acylierungsreagenz vor.^[196] Hintergrund dieser Arbeit war die Erweiterung der bisher auf die α -Acetoxylierung limitierte Multiheteroatom-Cope-Umlagerung. Zur stereoselektiven Darstellung von α -Aminosäuren (*S*)-**8** sollte direkt ein Stickstoffatom oder eine potentielle Abgangsgruppe wie z.B. ein Sulfonsäureester eingeführt werden. Als Grundlage dienten Publikationen von Lobo, Prabhakar und Abramovitch.^[150,156]

1.4.2 α -Aminierungen und α -Thionierungen

Zur diastereoselektiven Synthese von α -Amidooxazolinen (*S,S*)-**39** mit X = NPMP, NPh wurden die Imidoylchloride **89b,c** mit dem chiralen Oxazolin-*N*-oxid (*S*)-**36c** umgesetzt (Tabelle 11). Die entsprechenden Produkte (*S,S*)-**39** wurden nur in sehr geringen Ausbeuten ($\leq 15\%$) und mit unzufriedenstellenden Diastereomerenüberschüssen ($\leq 57\%$) erhalten. Auch mit dem potentiellen Schwefelüberträger *N,N*-Dimethylthiocarbamoylchlorid (**203a**) wurde lediglich ein schwacher Umsatz (15%) bei einer sehr niedrigen Stereoselektivität ($< 3\%$) beobachtet. Keine Reaktion bzw. eine Zersetzung der Edukte trat bei Verwendung der Elektrophile **203b** und **c** ein. Außerdem wurden die Dipolarophile **204** und **205** getestet, welche allerdings mit dem Nitron (*S*)-**36c** anstelle der [3,3]-sigmatropen Umlagerungen auch unerwünschte 1,3-dipolare Cycloadditionen zu Bicyclen des Typs (*S,R*)-**206** eingehen können. Um diese Cycloadditionen zu unterdrücken, wurde das Oxazolin-*N*-oxid (*S*)-**36c** zunächst zu (*S,Z*)-**207** deprotoniert. Das stark nucleophile Enhydroxylamin (*S,Z*)-**207** hätte unter der Bildung der umlagerungsfähigen Keten-*N,O*-acetale (*S,Z*)-**38** die Elektrophile **204** und **205** angreifen sollen. Diese Strategie verhinderte die 1,3-dipolaren Cycloadditionen jedoch nicht. Die cyclischen Produkte (*S,R*)-**206** wurden in akzeptablen Ausbeuten (53–60%) und mit hervorragenden $> 98\%$ de gebildet.

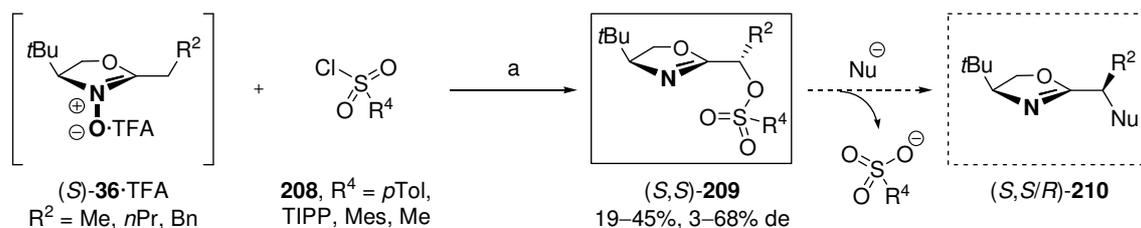
Tabelle 11. Versuche zur α -Sulfurierung und α -Aminierung *via* MHACU.

| Nr. | Acylierungsreagenz | Ausbeute (de) [%] (<i>S,S</i>)- 39 | Ausbeute (de) [%] (<i>S,R</i>)- 208 |
|-----|--------------------|---|--|
| 1 | 89b | 11 (42) | - |
| 2 | 89c | 15 (57) | - |
| 3 | 203a | 15 (<3) | - |
| 4 | 203b | keine Reaktion, bzw. Zersetzung | |
| 5 | 203c | keine Reaktion, bzw. Zersetzung | |
| 6 | 204 | - | 53 (>98) |
| 7 | 205 | - | 60 (>98) |

^a Reagenzien und Bedingungen: **A**: NEt₃, CH₂Cl₂, -78 °C, 3 h. **B**: LiHMDS, THF, -78 °C, 1 h.

1.4.3 α -Sulfoxylierungen

Die Sulfurylierungen der Oxazolin-*N*-oxide (*S*)-**36** mit Sulfurylchloriden **208** sollten MHACUs zu α -sulfoxylierten Oxazolininen des Typs (*S,S*)-**209** einleiten, welche in späteren Umsetzungen mit diversen Nucleophilen Nu⁻ Substitutionsreaktionen unter Inversion am α -Kohlenstoffatom (S_N2-Mechanismus) eingehen könnten (Schema 39). Dadurch wären unterschiedliche α -funktionalisierte oder α -verzweigte Oxazoline (*S,S*)-**210** in hoher optischer Reinheit zugänglich. Die Umlagerungen zu (*S,S*)-**209** verliefen jedoch nur mit sehr geringer Stereoselektivität und die Ausbeuten waren aufgrund vieler Nebenreaktionen nicht hoch genug, um eine Fortsetzung dieser Untersuchungen zu rechtfertigen.



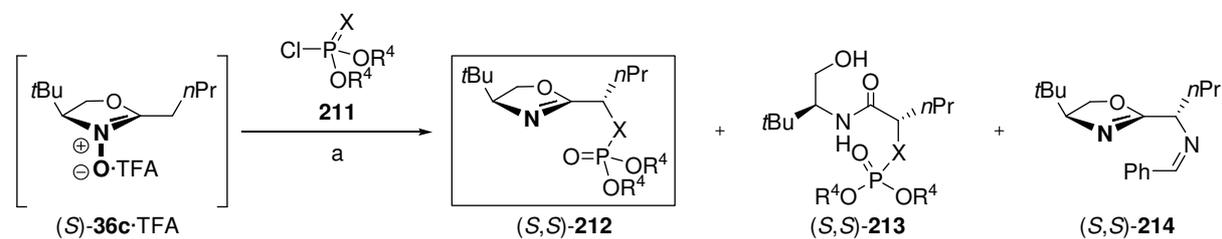
Schema 39. Substitution der α -Sulfonsäureester in den durch Umlagerungen mit Sulfonylchloriden **208** dargestellten Oxazolinen (S,S) -**209**.

Reagenzien und Bedingungen: a) NEt_3 , CH_2Cl_2 , -78°C , 3 h.

1.4.4 α -Phosphorylierungen

Vor dem Hintergrund, leicht zugängliche, chirale Phosphanliganden als Chiralitätsüberträger in der MHACU einzusetzen, wurden die Phosphorylchloride **211a,b** als Acylierungsreagenzien getestet (Tabelle 12). Außerdem sollten Iminophosphorylverbindungen wie **211c** enantiomerenreine α -Aminosäurederivate zugänglich machen. Die Umlagerungen des phosphorylierten Oxazolin- N -oxids (S) -**36c** wurden allerdings von etlichen Nebenreaktionen begleitet: Beispielsweise wurden die Oxazoline (S,S) -**212a,b** zu den Amiden (S,S) -**213** hydrolytisch zersetzt und die Reaktion des Iminophosphorylchlorids **211c** lieferte das α -aminierte, dephosphorylierte Imin (S,S) -**214**.

Tabelle 12. Versuche zur α -Sulfurierung und α -Aminierung via Multiheteroatom-Cope-Umlagerung.



| Nr. | 211 | X | R^4 | Ausbeute (de) [%] | | Ausbeute (de) [%] |
|-----|------------|-----|-------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | | | | (S,S) - 212 | (S,S) - 213 | (S,S) - 214 |
| 1 | a | O | Ph | 26 (77) | 23 (71) | - |
| 2 | b | O | Et | - | 52 (50) | - |
| 3 | c | NBn | | - | - | 10 (75) |

^a Reagenzien und Bedingungen: NEt_3 , CH_2Cl_2 , -78°C , 3 h.

1.5 Zusammenfassung

Es wurden neue Reaktionsbedingungen für eine Eintopf-Synthese stark diastereomerenangereicherter α -Acetoxy-Oxazoline (*S,S*)-**39** ausgehend von chiralen *N*-Hydroxyl- β -aminoalkoholen (*S*)-**32** und Orthoestern **29** entwickelt. Der Reaktionstyp wurde bereits von Langlois beschrieben.^[78] Die eigenen Arbeiten beinhalteten wichtige Verbesserungen der bekannten Methode in Bezug auf Ausbeute, Stereoselektivität und Substratzugänglichkeit. Als Novum wurde die fünfstufige Eintopf-Synthese von nahezu optisch reinen α -Hydroxycarbonsäureestern (*S*)-**30** und L-Phenylmilchsäure [(*S*)-**2b**] präsentiert.^[P1]

Die Modellreaktionssequenz umfasste die Kondensation des chiralen Hydroxylamins (*S*)-**32c** mit dem Orthoester **29i** zum chiralen Oxazolin-*N*-oxid (*S*)-**36a** und dessen *O*-Acylierung mit Acetylchlorid oder -anhydrid zum *O*-acylierten Nitronderivat (*S*)-**37a**, welches unter Einwirkung einer Base selektiv zum (*Z*)-Enolat (*S,Z*)-**38a** deprotoniert wurde. Der vierte Schritt war eine diastereoselektive [3,3]-sigmatrope MHACU des Keten-*N,O*-acetals (*S,Z*)-**38a**, die das α -Acetoxy-Oxazolin (*S,S*)-**39a** in reproduzierbaren Ausbeuten von $\geq 73\%$ mit mittelmäßigen Diastereomerenüberschüssen von 63–77% lieferte (Abschnitt 1.3.3.2).

Das neugebildete Stereozentrum des Hauptdiastereomers ist *S*-konfiguriert. Dies wurde durch Hydrolyse zu (*S,S/R*)-**188a** (65% de) mittels ¹H-NMR-spektroskopischem Vergleich mit der diastereomerenreinen Referenzsubstanz (*S,S*)-**188a** bestimmt. Allen anderen Umlagerungsprodukten (*S,S*)-**39** wurde im Analogieschluss die gleiche Konfiguration zugeordnet (Abschnitt 1.3.3.3).

Die Deprotonierung [(*S*)-**37** \rightarrow (*S,Z*)-**38**] und die Umlagerung [(*S,Z*)-**38** \rightarrow (*S,S*)-**39**] stellen die stereochemischen Schlüsselschritte dar. Die die asymmetrische Induktion bestimmenden Abläufe wurden ausführlich diskutiert und die Reaktionen durch gezielte Veränderungen der Reaktionsbedingungen und der Reaktanden optimiert.^[P1] Das Oxazolin (*S,S*)-**39k** wurde unter den optimierten Parametern mit einer sehr guten Ausbeute von 87% und einem hervorragendem Diastereomerenüberschuss von 98% erhalten (Abschnitt 1.3.4).

Im Anschluss an die Optimierung wurde die Substratazeptanz der Reaktion ermittelt.^[P1] Es wurden einige Orthoester **29** mit nicht funktionalisierten (Alkane, Aromaten) und zwei Orthoester **29** mit funktionalisierten Seitenketten (Ether, Bromid) in die Oxazoline (*S,S*)-**39** transformiert. Dabei wurden gute Ausbeuten (71–83%) und durchweg exzellente Stereoselektivitäten ($\geq 96\%$) erzielt (Abschnitt 1.3.5).

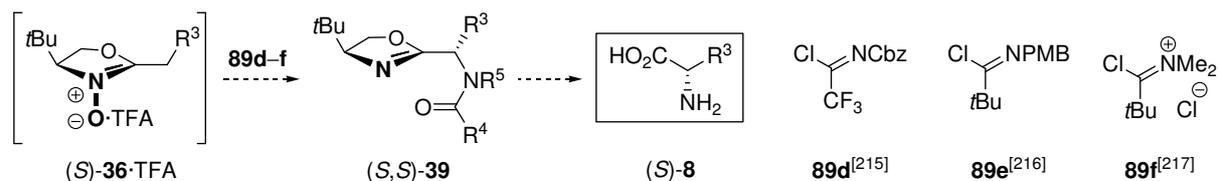
Das Hauptziel dieser Arbeit, die Eintopf- α -Hydroxylierungsreaktion α -unfunktionalisierter Carbonsäurederivate **29** zu optisch hochreinen α -Hydroxycarbonsäuren (*S*)-**2** und -estern (*S*)-**30**, wurde durch Einwirken von methanolischer Salzsäure auf die *in-situ* erzeugten Oxazoline (*S,S*)-**39** realisiert.^[P1] Man erhielt die stark enantiomerenangereicherten α -Hydroxycarbonsäureester (*S*)-**30** ($\geq 94\%$ ee) in guten Ausbeuten (67–80%). L-Phenylmilchsäure [(*S*)-**2b**] wurde exemplarisch durch einen abschließenden wässrig-sauren Hydrolyseschritt dargestellt

(80%, 97% ee). Die Vorzeichen der Drehwerte der bekannten Ester (*S*)-**30a–d** und von L-Phenylmilchsäure (*S*)-**2b** bestätigten die zunächst nur im Analogieschluss zugeordneten absoluten Konfigurationen der Oxazoline (*S,S*)-**39** (Abschnitt 1.3.6).

Die hier erarbeitete Methode birgt noch eine Schwachstelle, nämlich dass ein zweifacher Überschuss an Orthoester **29** eingesetzt werden muss. Für effiziente α -Hydroxylierungen von komplexeren Vorstufen als die hier verwendeten Vertreter **29** ist die Sequenz daher nur bedingt geeignet. Da bei der Synthese der intermediären Oxazolin-*N*-oxide (*S*)-**36** nicht auf den Einsatz der Orthoester **29** verzichtet werden konnte, sollten sich zukünftige Optimierungen insbesondere der Stöchiometrie im Kondensationsschritt widmen und effektivere Orthoestersynthesen hervorbringen.

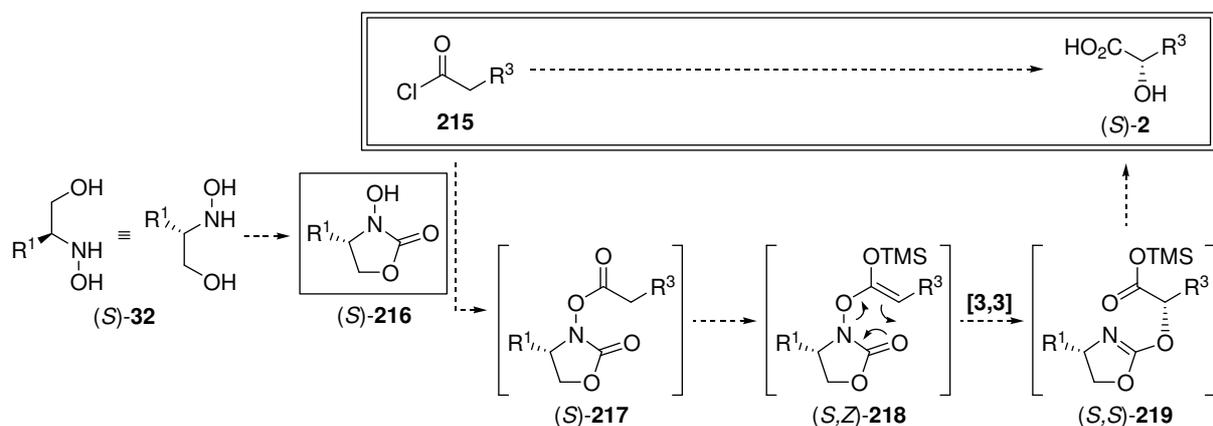
1.6 Ausblick

Die stereoselektive Synthese von α -Acylaminoxazolinen (*S,S*)-**39** und von α -Aminosäuren (*S*)-**8** konnte bisher nicht etabliert werden, da die eingesetzten Imidoylchloride **89b,c** in der MHACU unzufriedenstellende Ergebnisse lieferten und offensichtlich zu unreaktiv waren (s. Abschnitt 1.4). Die Verbindungen **89d-f**^[215–217] sollten aufgrund der aktivierenden *N*-Substituenten stark elektrophile Imidreaktivitäten aufweisen und somit für α -Aminierungsreaktionen besser geeignet sein (Schema 40).



Schema 40. Vielversprechende Imidoylchloride **89d-f** für die diastereoselektive α -Aminierung.

Für die Durchführung der MHACUs sind die reaktiven Orthoester **29** noch unverzichtbar, weil nur sie eine sehr milde und effektive Darstellung der chiralen Oxazolin-*N*-oxide (*S*)-**36** ermöglichen. Die Nachteile, der benötigte zweifache Überschuss an **29** und deren schwierige Synthese schränken allerdings die Anwendbarkeit der entwickelten Strategie ein. Ein alternatives Arrangement der Multiheteroatom-Cope-Systems könnte ohne den Einsatz von Orthoestern stereoselektive α -Hydroxylierungen von leicht zugänglichen α -unfunktionalisierten Carbonsäurechloriden **215** ermöglichen (Schema 41). Chirale *N*-Hydroxyoxazolidinone (*S*)-**216** wären durch Cyclisierung von Hydroxylaminen (*S*)-**32** mit 1,1'-Carbonyldiimidazol darstellbar.^[218] Baseninduzierte Veresterung des Säurechlorids **215** ergäbe das Hydroxamsäurederivat (*S*)-**217**, welches unter Perlmutter-Reaktionsbedingungen^[151] in das Cope-System (*S,Z*)-**218** überführt werden könnte. Das α -hydroxylierte Produkt (*S,S*)-**219** würde so über eine MHACU mit hoher Diastereoselektivität aufgebaut. Enantiomerenangereicherte α -Hydroxycarbonsäuren (*S*)-**2** könnten nach einem abschließenden Hydrolyseschritt isoliert werden.

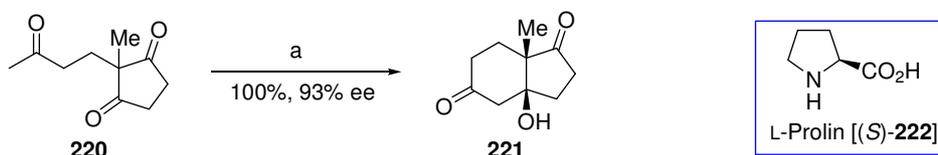


Schema 41. α -Hydroxylierungsstrategie über eine MHACU zur Vermeidung der Orthoester **29**.

2 STUDIEN ZUR ENTWICKLUNG NEUER, CHIRALER ORGANOKATALYSATOREN ALS L-PROLIN-ERSATZSTOFFE

2.1 Einleitung

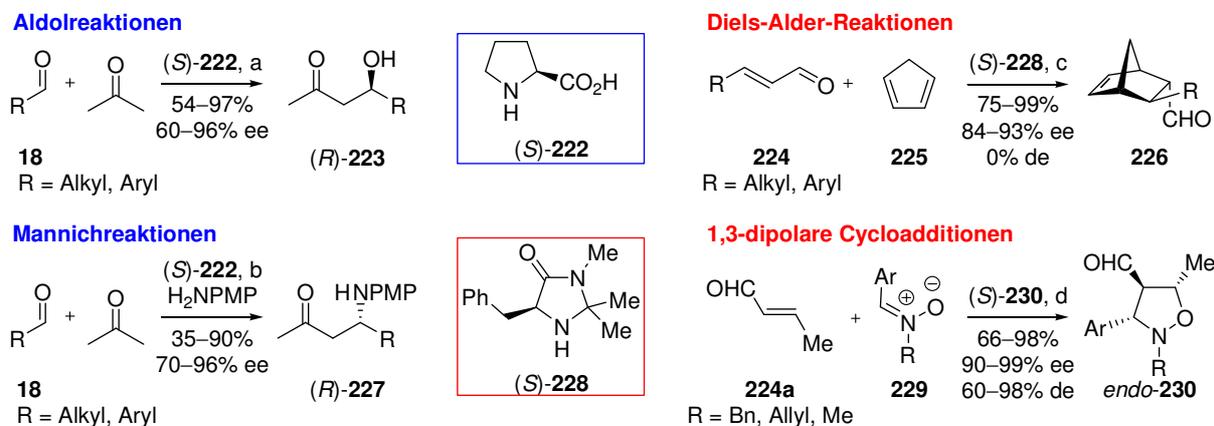
Die asymmetrische Organokatalyse hat sich in den vergangenen zehn Jahren zu einem der wichtigsten Instrumente in der übergangsmetallfreien, stereoselektiven Synthese chiraler Moleküle entwickelt.^[219,220] Bereits in den Siebziger Jahren schufen Hajos, Parrish, Eder, Sauer und Wiechert mit einer L-Prolin-katalysierten intramolekularen Aldolreaktion die Basis des heute sehr populären Forschungsgebiets (Schema 42).^[221] Dieses erste Beispiel eines hoch enantioselektiven, Aminosäure-katalysierten Prozesses erfolgte durch eine enantiogruppendifferenzierende Cyclisierung des Triketons **220**.



Schema 42. Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion.

Reagenzien und Bedingungen: a) (S)-**222** (3 Mol-%), DMF, RT, 20 h.

Als List und MacMillan 2000 bahnbrechende Arbeiten über enantioselektive Enamin-katalysierte Aldol- und Mannich- sowie Iminium-katalysierte Diels-Alder- und 1,3-dipolare Cycloadditionsreaktionen publizierten, bekam die bis *dato* fast in Vergessenheit geratene asymmetrische Organokatalyse wieder frischen Aufwind (Schema 43).^[222–227] Unzählige Forschergruppen entwickelten seitdem vielfältige Anwendungsreaktionen und trugen dazu bei, dass sich die Organokatalyse heute gegenüber der schon lange etablierten Übergangsmetall-katalysierten Variante behaupten kann.^[228,229]



Schema 43. Organokatalysierte enantioselektive Aldol-, Mannich- und Cycloadditionsreaktionen.

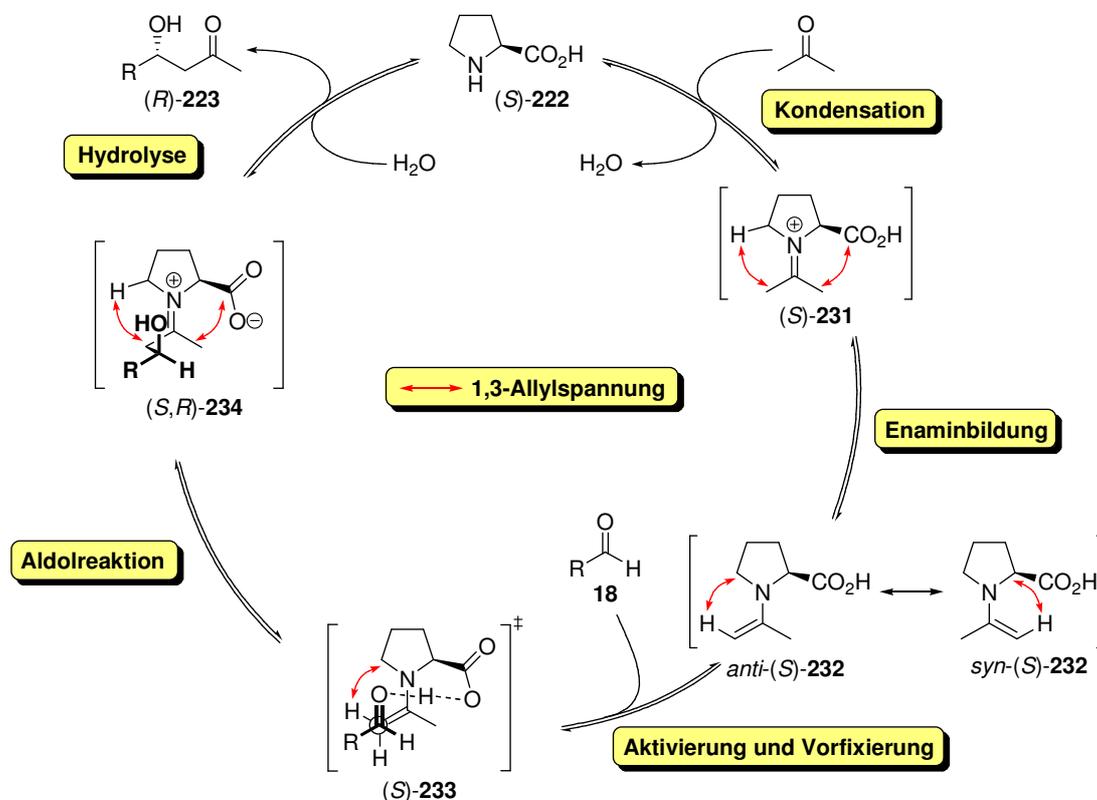
Reagenzien und Bedingungen: a) (S)-**222** (30 Mol-%), DMSO/Aceton 4:1, RT, 2–48 h. b) (S)-**222** (35 Mol-%), DMSO/Aceton 4:1, RT, 12–48 h. c) (S)-**228**·HCl (5 Mol-%), MeOH/H₂O, RT, 14–24 h. d) (S)-**228**·HCl (20 Mol-%), MeNO₂/H₂O, –20 °C.

Der größte Vorteil der Organokatalyse liegt im Verzicht auf toxische Metalle, da diese bereits in Spuren organische Produkte kontaminieren können. Eine aufwendige Reinigung der Produkte war somit hinfällig. Zudem reduziert die einfache Herstellungsweise der zumeist unempfindlichen Katalysatormoleküle und die simple Reaktionsführung die anfallenden Kosten. Daher fördern auch wirtschaftliche Vorteile neben den ökologischen und gesundheitlichen Aspekten das Interesse an der Organokatalyse.

Die proteinogene α -Aminosäure L-Prolin [(*S*)-**222**], der wohl prominenteste Vertreter unter den Organokatalysatoren, wurde häufig als "kleines Molekül mit großer Wirkung" geadelt, da sie ausgezeichnete katalytische Eigenschaften in Enamin-katalysierten Aldol-, Mannich-, Michael- und verwandten Reaktionen besitzt.^[230–232] Das ist insbesondere auf die bifunktionale und starre Struktur von (*S*)-**222** zurückzuführen und soll anhand des Katalysekreislaufs der direkten, enantioselektiven Aldolreaktion verdeutlicht werden (Schema 44).^[222] Das nucleophile Pyrrolidinderivat (*S*)-**222** kondensiert mit Aceton unter Bildung des Iminiumions (*S*)-**231**, welches zu dem chiralen Enamin *anti*-(*S*)-**232** tautomerisiert.^[233] Die Carbonsäurefunktion in α -Position fixiert das Elektrophil **18** vor und aktiviert es über eine Wasserstoffbrückenbindung. Die resultierende Übergangszustandsgeometrie in **233** erlaubt eine *Re*-selektive Aldolreaktion zum Iminiumion (*S,R*)-**234**, welches hydrolytisch gespalten wird und das stark enantiomerenangereicherte Aldolprodukt (*R*)-**223** sowie den Katalysator (*S*)-**222** freigt.

Jedoch besteht ein Manko in den teilweise sehr langen Reaktionszeiten von mehreren Tagen, die trotz hoher Katalysatorladungen und starkem Ketonüberschuss notwendig sind. Gemäß quantenmechanischen Rechnungen kommen die Deprotonierung des Iminiumions (*S*)-**231** bzw. die Bildung des Enamins (*S*)-*anti*-**232** sowie der C–C-Knüpfungsschritt als geschwindigkeitsbestimmende Schritte in Frage.^[234–236] Nach Boyd *et al.* baut sich bereits das L-Prolin-Aceton-Addukt nur sehr langsam auf, noch bevor überhaupt eine Iminiumionbildung eintritt.^[237] Die unterschiedlichen theoretischen Befunde weisen jedoch alle auf die gleiche Problematik hin: Aufgrund der α -Carbonsäurefunktion ist L-Prolin [(*S*)-**222**] ein relativ stark α -verzweigtes sekundäres Amin, dessen Angriff auf die Carbonylgruppe des Acetons sterisch gehindert ist. Zusätzlich hemmend wirken die relativ geringe Elektrophilie und eine sterische Belastung des Ketons. Die Aldoladdition [(*S*)-**233** \rightarrow (*S,R*)-**234**, C–C-Knüpfungsschritt], in der das Enamin in ein Iminiumion übergeht, sowie die initiale Bildung des Enamins [(*S*)-**231** \rightarrow (*S*)-**232**] sind ebenso sterischen Einflüssen ausgesetzt.^[238] Die in den Iminiumionen (*S*)-**231** und (*S,R*)-**234** sowie in den Enaminen (*S*)-**232** und (*S*)-**233** auftretenden 1,3-Allylspannungen sind aufgrund ähnlicher sterischer Einflüsse nur schwer miteinander vergleichbar.^[204] Daher ist nicht offensichtlich, welcher oder ob überhaupt einer der beiden Isomerisierungsschritte geschwindigkeitsbestimmend ist.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Sterik des Katalysatormoleküls einen signifikanten Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit der organokatalysierten Aldolreaktion von Aceton mit Aldehyden **18** hat.



Schema 44. Der Katalysekreislauf der L-Prolin-katalysierten, enantioselektiven Aldoladdition.

Die theoretischen Vorhersagen werden durch die Ergebnisse der Katalysatoren **235–241** in der Aldolreaktion von *para*-Nitrobenzaldehyd (**18d**) mit Aceton gestützt, die einen antiproportionalen Zusammenhang zwischen dem α -Verzweigungsgrad der Amine **235–241** und den Ausbeuten an **(R)-223a** zeigen (Tabelle 13).^[239] Mit steigender sterischer Beladung der Katalysatoren verschlechtern sich die Umsätze, angefangen von einer mit β -Prolin (**235**)^[240] erzielten quantitativen Ausbeute über die guten Ergebnisse mit L-Prolin [(*S*)-**222**] bis hin zu den weniger guten Katalyseergebnissen mit den α -verzweigten Aminen, dem Bicyclus **241**,^[240] α -Methyl-L-Prolin (**237**),^[239] Perhydroindolsäure (**238**)^[241] und 2,2-Dimethyl-4-thiazolidincarbonsäure (**239**).^[239] Darüber hinaus belegen die Ergebnisse, dass eine Carbonsäurefunktion in α -Position einen effizienteren Chiralitätstransfer als eine in β -Position [z.B. β -Prolin (**235**)] erlaubt. Mit sechs- und siebengliedrigen α -unverzweigten Ringsystemen wie dem *N*-Phenylalaninbispidinamid (*S*)-**240**^[242] und der binaphthylischen Aminosäure **241**^[243] wurden ebenfalls sehr gute Ergebnisse erzielt.

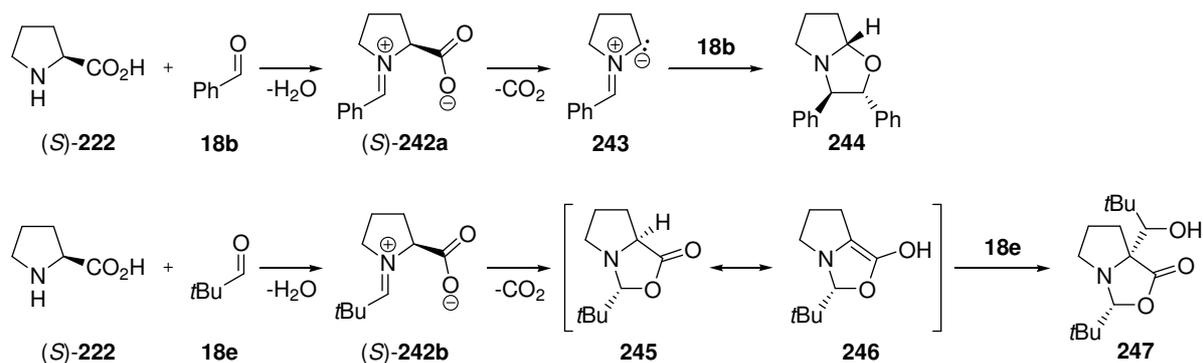
Tabelle 13. Asymmetrische Aldolreaktion diverser Katalysatoren im Vergleich mit L-Prolin [(*S*)-**222**]

| Katalysator | 235 | (<i>S</i>)- 222 | 236 | 237 | 238 ^b | 239 | 240 ^{b,c} | 241 ^d |
|--------------|-----|--------------------------|-----|-----|------------------|-----|--------------------|------------------|
| [Mol-%] | 20 | 20 | 20 | 20 | 10 | 20 | 30 | 5 |
| t [h] | 4 | 4 | 4 | 4 | 75 | 4 | 48 | 24 |
| Ausbeute [%] | 100 | 68 | 40 | 26 | 33 | <10 | 70 | 82 |
| ee [%] | 5 | 76 | 32 | 61 | 80 | - | 91 | 95 |

^a Reagenzien und Bedingungen: Katalysator, DMSO/Aceton 4:1, RT, t. ^b Es wurde reines Aceton eingesetzt. ^c Die Reaktion wurde bei 0 °C durchgeführt und 3,3,5,5-Tetrabromobiphenol (30 Mol-%) als Additiv zugesetzt. ^d DMSO wurde durch DMF ersetzt.

Ungünstig ist weiterhin, dass die α -Funktionalisierung in L-Prolin [(*S*)-**222**] und die hohe Reaktivität der Aldehyde **18** zahlreiche Nebenreaktionen ermöglichen (Schema 45). Bekannt ist beispielsweise, dass (*S*)-**222** mit Benzaldehyd (**18b**) nach Kondensation zu (*S*)-**242a** unter Decarboxylierung zum Azomethinylid **243** reagieren kann, welches mit **18b** eine 1,3-dipolare Cycloadditionsreaktion zu **244** eingeht.^[244] Kinetische Studien von Maruoka *et al.* belegen sogar, dass die katalytische Aktivität bei 5 Mol-% Katalysator (*S*)-**222** nach 30 min aufgrund der Cycloaddition fast zum Erliegen kommt.^[243] Die Cyclisierung der Aminosäure (*S*)-**222** mit Pivaldehyd (**18e**) via (*S*)-**242b** zum Oxazolidinon (*S,S*)-**245**, welches via **246** das Aldolprodukt **247** formt, stellt einen weiteren möglichen, aber ungewollten Reaktionspfad dar.^[245]

Um die Nebenreaktionen des Katalysators (*S*)-**222** mit den reaktiven Aldehyden **18** zu unterdrücken, muss das reaktionsträge Keton als Cosolvens und damit im erheblichen Überschuss eingesetzt werden, was aber letztendlich die Anwendbarkeit der direkten Aldolreaktion stark einschränkt. Der chemische Abbau von α -Aminosäuren wie (*S*)-**222** erschwert zudem ihren katalytischen Einsatz und erfordert für optimale Umsätze ebenfalls "größere Mengen" an (*S*)-**222** (typischerweise 10–30 Mol-%).

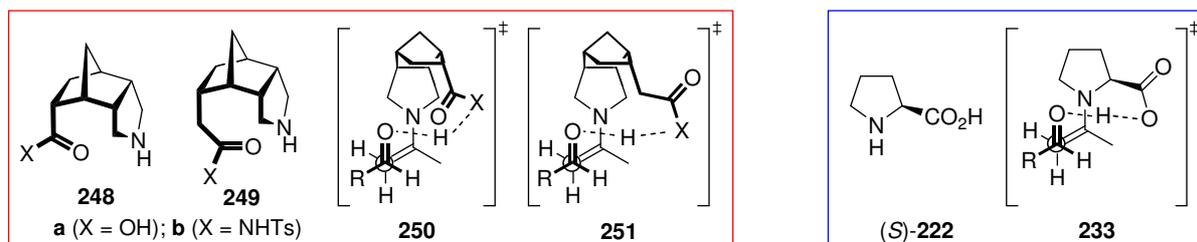


Schema 45. L-Prolin-spezifische Nebenreaktionen.

Auf Grundlage dieser Erkenntnisse sollten in den eigenen Arbeiten die Norbornylamino-säuren **248** und **249** sowie die Isoxazolidine **252**, (*R,S*)-**253** und (*R*)-**254** als völlig neue Organokatalysatortypen entwickelt werden da sie verglichen mit L-Prolin [(*S*)-**222**] höhere Reaktivitäten besitzen könnten.

2.2 Eigener Ansatz

Die Idee hinter den tricyclischen Aminosäuren **248** und **249** war die Separierung von Amino- und Carbonsäurefunktion (Abb. 7). Die Nucleophilie der gänzlich α -unsubstituierten Pyrrolidinderivate **248** und **249** sollte aufgrund minimierter sterischer Belastungen und 1,3-Allylspannungen optimal ausgeprägt sein. Die benötigten aciden Gruppen in **248** und **249** sollten *endo*-orientiert an ein Norbornangerüst gebunden werden, was aufgrund ihrer räumlichen Nähe zur Aminofunktion eine bifunktionelle Katalyse erlauben müsste. Ähnlich wie L-Prolin [(*S*)-**222**, vgl. ÜZ **233**] könnte der starre Tricyclus eine definierte Geometrie in den Übergangszuständen **250** und **251** fördern und so eine essentielle Voraussetzung für hohe asymmetrische Induktionen erfüllen. Eine zusätzliche Reaktivitätssteigerung könnte der Austausch der Carbonsäureeinheit in **248** und **249** durch die acidere Sulfonamidgruppe in **248b** und **249b** bringen.^[246] Demgemäß versprach dieser Katalysatortyp in Enamin-katalysierten Reaktionen hervorragende Stereoselektivitäten und Umsätze bei kurzen Reaktionszeiten, was anhand enantioselektiver Aldol- und Mannichreaktionen getestet werden sollte.

Abb. 7. Die neuartigen tricyclischen Organokatalysatoren **248** und **249** als L-Prolin-Ersatzstoffe.

Das Potential chiraler Isoxazolidine der Typen (*R,S*)-**253** und (*R*)-**254** als Katalysatoren für enantioselektive Diels-Alder-Reaktionen wurde noch nicht untersucht (Abb. 8). Aufgrund des α -Heteroatom-Effekts^[247] sollten (*R,S*)-**253** und (*R*)-**254** nucleophiler als Pyrrolidine sein und,

wie acyclische, alkylierte Hydroxylamine und Hydrazine auch, Iminium-katalysierte Diels-Alder-Reaktionen stärker beschleunigen als sekundäre, acyclische Amine.^[248–250] Ob cyclische Hydroxylamine bessere Ergebnisse erzielen würden als Pyrrolidine wie (*S*)-**228** oder Hydrazide des Typs **255**, ist eine weitere interessante Frage.^[224,251] Da die Katalysatoreigenschaften weder von achiralen noch von chiralen Isoxazolidinen bekannt waren, sollten im Rahmen dieser Arbeit die cyclischen, teilweise literaturbekannt^[252,253] Hydroxylamine **252**, (*R,S*)-**253** und (*R*)-**254** dargestellt und ihr Potential als Organokatalysatoren in enantioselektiven Diels-Alder-Reaktionen evaluiert werden. Die achirale Verbindung **252** dient als Modellsubstanz und soll zur Ermittlung der allgemeinen Katalysatorwirkung von Isoxazolidinen herangezogen werden. Die chiralen Modellsubstanzen (*R,S*)-**253** und (*R*)-**254** wären leicht derivatisierbar und könnten die Basis zur Synthese weiterer strukturell diverser Isoxazolidinderivate bilden.

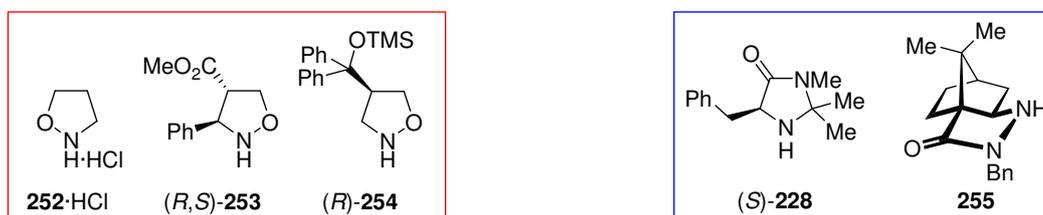


Abb. 8. Das Isoxazolidin **252** und die neuen chiralen Organokatalysatoren (*R,S*)-**253** und (*R*)-**254**.

Für den zweiten Teil dieser Promotionsarbeit ergab sich folgende Aufgabenstellung:

- Enantioselektive Darstellung der tricyclischen Aminosäuren **248a,b** und **249a,b** aufbauend auf Vorarbeiten von C. Mehler.^[254]
- Anwendung der Zielmoleküle **248a,b** und **249a,b** in enantioselektiven Aldol- und Mannichreaktionen. Ihr Potential als chirale Organokatalysatoren sollte evaluiert und mit dem von L-Prolin [(*S*)-**222**] verglichen werden.
- Darstellung der literaturbekannten Isoxazolidine **252** und (*R,S*)-**253**.
- Enantioselektive Synthese des neuen Isoxazolidins (*R*)-**254**.
- Einsatz des Hydroxylamins **252** als achiraler Katalysator in der organokatalysierten Diels-Alder-Reaktion.
- Durchführung von enantioselektiven Diels-Alder-Reaktionen mit den chiralen Isoxazolidinen (*R,S*)-**253** und (*R*)-**254**.

2.3 Chirale Norbornan-basierte Aminosäuren als Organokatalysatoren

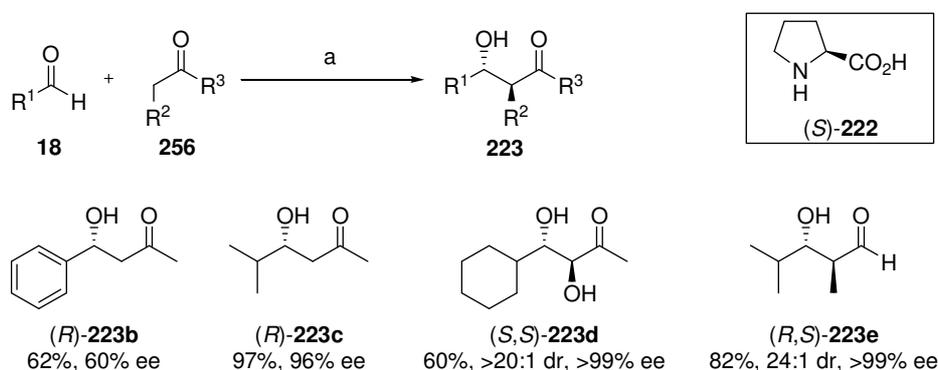
2.3.1 Kenntnisstand

2.3.1.1 L-Prolin [(S)-222] als universell einsetzbarer Organokatalysator

In der Einleitung wurde die Funktionsweise von L-Prolin [(S)-222] als Organokatalysator in chemischer und struktureller Hinsicht und der Mechanismus eines Enamin-katalysierten Prozesses am Beispiel der direkten, enantioselektiven Aldolreaktion von Aceton und *para*-Nitrobenzaldehyd (**18d**) beleuchtet. In diesem Kapitel soll eine kurze Übersicht über stereoselektive, Enamin-katalysierte Reaktionen gegeben werden, die das vielseitige Potential der proteinogenen Aminosäure L-Prolin [(S)-222] als asymmetrischer Katalysator hervorhebt.

2.3.1.1.1 Direkte Aldolreaktionen

Zunächst ist die direkte Aldolreaktion unmodifizierter Carbonylverbindungen des Typs **256** mit aromatischen oder aliphatischen Aldehyden **18** anzuführen (Schema 46).^[230,232] Die Ausbeuten und die Enantiomerenüberschüsse der Aldolprodukte **223** sind stark von den Aldehyden **18** abhängig und im Fall aromatischer Produkte wie z.B. (*R*)-**223b** niedriger als bei aliphatischen, verzweigten β -Hydroxyketonen des Typs (*R*)-**223c**.^[222] Hydroxyacetone (**256**, $R^2 = \text{OH}$, $R^3 = \text{Me}$) lieferte als Cosolvens das *anti*- α,β -Dihydroxyketon (*S,S*)-**223d** mit exzellenter Regio- und Stereoselektivität.^[255] Eine besonders nützliche Variante der direkten Aldoladdition ist die Reaktion α -unverzweigter Aldehyde **256** ($R^2 = \text{Me}$, $R^3 = \text{H}$) als Donoren mit α -verzweigten Aldehyden **18** als Akzeptoren.^[256] Beispielsweise wurde das Aldolprodukt (*R,S*)-**223e** in guter Ausbeute und hervorragender Diastereo- und Enantioselectivität (82%, 24:1 dr, >99% ee) erhalten.

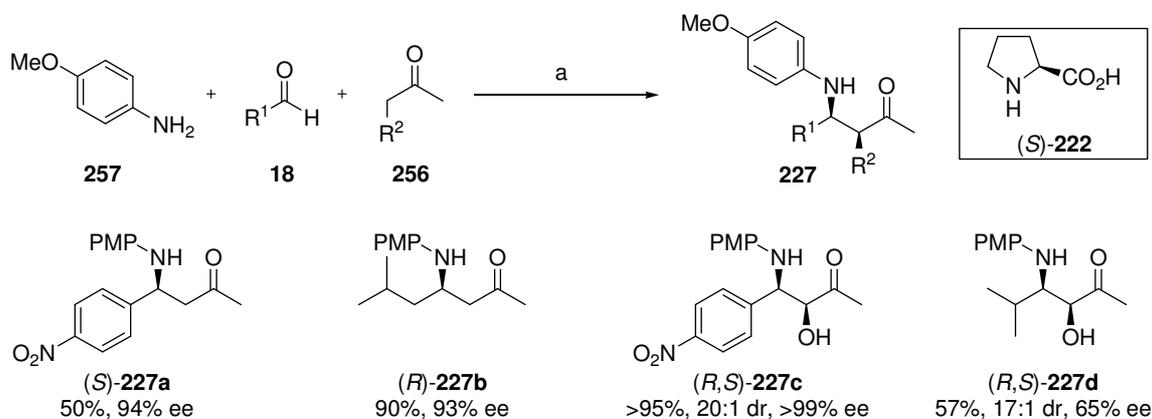


Schema 46. Direkte, von L-Prolin [(S)-222] katalysierte Aldoladditionen.

Reagenzien und Bedingungen: a) (*S*)-222 (10–40 Mol-%), DMSO, RT, 8–16 h.

2.3.1.1.2 Dreikomponenten-Mannichreaktionen

Die zweite organokatalytische Paradereaktion der Aminosäure L-Prolin [(*S*)-**222**] ist die stereoselektive Mannichreaktion, welche ein überaus wichtiges Instrument für die Synthese von chiralen β -Aminoketonen des Typs **227** darstellt (Schema 47).^[231,232] List zeigte, dass von L-Prolin [(*S*)-**222**] katalysierte Dreikomponentenreaktionen von Aceton mit *para*-Anisidin (**257**) und aromatischen oder aliphatischen Aldehyden **18** zu den enantiomerenangereicherten β -Aminoketonen **227** mit zum Teil sehr guten Ausbeuten führen.^[223,231] Die Imine entstehen dabei *in-situ*. Der Austausch von Aceton durch Hydroxyaceton (**256**, R² = OH) als Donor ermöglicht auch die Darstellung der *syn*-konfigurierten 1,2-Aminoalkohole (*R,S*)-**227c** und **d**. Die Regioselektivität war erstaunlich hoch, denn (*R,S*)-**227c** wurde als einziges Produkt isoliert.

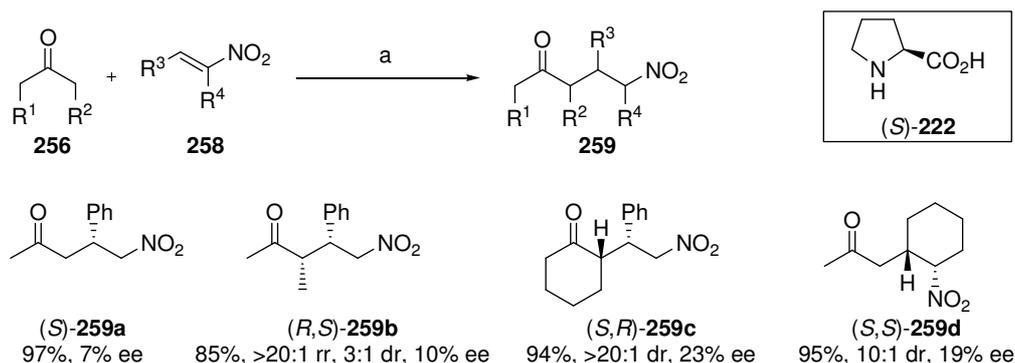


Schema 47. Von L-Prolin [(*S*)-**222**] katalysierte, stereoselektive Dreikomponenten-Mannichreaktionen.

Reagenzien und Bedingungen: a) (*S*)-**222** (20–35 Mol-%), DMSO, RT.

2.3.1.1.3 Michaeladditionen

Nach dem erfolgreichen Einsatz der Aldehyde **18** als Akzeptoren in Aldol- und Mannichreaktionen suchten List und Mitarbeiter nach weiteren Elektrophilen, welche unter Enamin-Katalyse mit den Ketonen **257** C–C-Verknüpfungsreaktionen eingehen. Wiederum als Pionierarbeit wurde die Enamin-katalysierte Michaeladdition unmodifizierter Ketone **257** an Nitroolefine **258** präsentiert (Schema 48).^[257] Ungleich der direkten Aldolreaktion und der Dreikomponenten-Mannichreaktion wurden hier typischerweise jedoch nur geringe Enantiomerenüberschüsse erzielt. Die Ausbeuten sowie Regio- und die Diastereomerenverhältnisse (rr und dr) der γ -Nitroketone **259** waren indes sehr gut. Diese Ergebnisse demonstrieren, dass eine starke Wechselwirkung zwischen dem Elektrophil **258** und der vorfixierenden Carboxylgruppe in (*S*)-**222** für eine optimale asymmetrische Induktion notwendig ist. Da der Michaelakzeptor **258** nur schwach mit der Säurefunktionalität in Wechselwirkung tritt, ist die Stereoselektivität in diesem Fall niedrig.^[220] Wenig später publizierten Enders *et al.* ein verbessertes Protokoll dieser Michaeladdition, welches die Synthese von γ -Nitroketonen **259** mit bis zu 76% optischer Reinheit erlaubte.^[258]

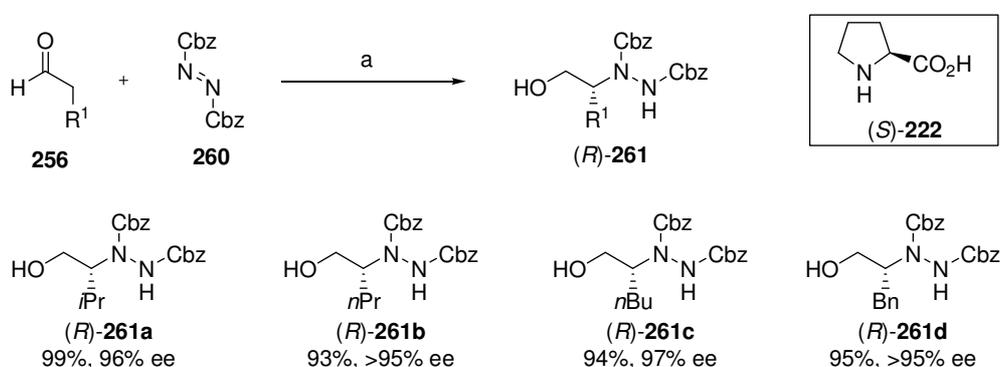


Schema 48. L-Prolin-katalysierte, stereoselektive Michael-Reaktionen.

Reagenzien und Bedingungen: a) (S)-222 (15 Mol-%), DMSO, RT, 2–24 h.

2.3.1.1.4 α -Aminierung von Aldehyden

Wie im ersten Kapitel dieser Dissertationsschrift beschrieben, ist die stereoselektive α -Funktionalisierung von Carbonsäurederivaten von großem Interesse. Die Organokatalyse bietet die Möglichkeit, mit L-Prolin [(S)-222] als Promoter α -unverzweigte Aldehyde **256** enantioselektiv zu (R)-**261** zu aminieren (Schema 49).^[259] Dieses Verfahren eröffnet einen simplen Zugang zu stark enantiomerenangereicherten α -Aminoaldehyden, β -Aminoalkoholen, α -Aminosäuren und Oxazolidinonen.^[260] Als Stickstoffüberträger werden elektrophile Azodicarboxylate des Typs **260** eingesetzt, welche aufgrund ihrer starken Lewisbasizität optimale Voraussetzungen für einen effektiven Chiralitätstransfer gewährleisten.

Schema 49. Organokatalysierte, enantioselektive α -Aminierung von Aldehyden **256**.

Reagenzien und Bedingungen: a) (S)-222 (10 Mol-%), MeCN, 0 °C \rightarrow RT, 3 h, dann NaBH₄, EtOH.

2.3.1.1.5 Zusammenfassung

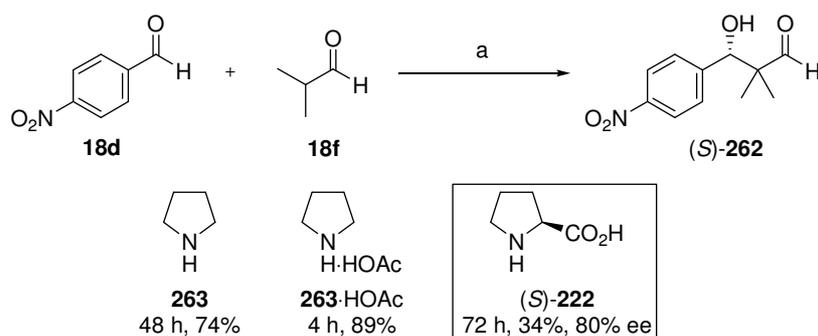
Anhand der stereoselektiven Aldol-, Mannich-, Michael- und α -Aminierungsreaktionen wurde das hervorragende, organokatalytische Potential des "kleinen" Moleküls L-Prolin [(S)-222] hervorgehoben. Ausgehend von diesen Pionierleistungen auf dem wiederbelebten Gebiet der asymmetrischen Organokatalyse wurden zahlreiche Verbesserungen an den Reaktionsbedingungen und am Katalysatordesign vorgenommen sowie neue Reaktionstypen entwickelt.

Der folgende Abschnitt behandelt die Konzepte zur Optimierung der Eigenschaften von L-Prolin [(*S*)-**222**] als Organokatalysator.

2.3.1.2 Konzepte zur Steigerung der Reaktivität von L-Prolin [(*S*)-**222**]

2.3.1.2.1 Einleitung

In der Einleitung zu Kapitel 2 wurde erörtert, dass die Reaktivität von Pyrrolidin-basierten Katalysatoren hoch sein sollte, wenn die sterische Hinderung in α -Position zum sekundären Amin minimal ist. Dieses Prinzip zeigt sich auch deutlich in der Aldolreaktion von Isobutyraldehyd (**18f**) mit *para*-Nitrobenzaldehyd (**18d**, Schema 50). Eine 1:1-Kombination von Pyrrolidin und Essigsäure (**263**·AcOH) liefert das Aldolprodukt (*S*)-**262** bereits in 4 h zu 89%,^[261] während L-Prolin [(*S*)-**222**] für 34% Umsatz einen Zeitraum von 72 h benötigt.^[262] Ein weiterer Trend zeigt sich bei der Verwendung von reinem Pyrrolidin (**263**) als Katalysator. Aufgrund der fehlenden Säureaktivierung steigt die Reaktionszeit im Vergleich zu **263**·AcOH auf das Zwölfwache an.^[261]

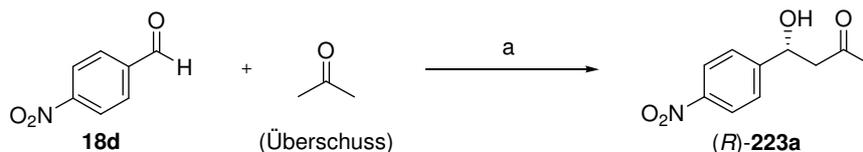


Schema 50. Aldolreaktion von Pyrrolidin **263b** im Vergleich mit L-Prolin [(*S*)-**222**].^[261,262]

Reagenzien und Bedingungen: a) Katalysator (20–30 Mol-%), DMSO, RT, t.

Zur Verbesserung der Reaktivität von Pyrrolidin-basierten Katalysatoren sowie für das Design neuer Katalysatoren sind somit zwei Faktoren besonders wichtig: Je höher die Nucleophilie und je geringer die sterische Hinderung im Pyrrolidin ist, desto reaktiver sollte der Katalysator sein. Weiterhin sollte eine saure Gruppe mit höherer Acidität das Elektrophil besonders gut aktivieren und den Übergangszustand der Aldolreaktion zusätzlich stabilisieren.^[263]

Im Folgenden werden bekannte Katalysatoren mit L-Prolin [(*S*)-**222**] anhand der Ergebnisse, die in der Aldolreaktion von Aceton mit *para*-Nitrobenzaldehyd (**18d**) erzielt werden, verglichen (Schema 51). Besonders berücksichtigt werden folgende Aspekte: Natur desamins, Substitutionsmuster des Pyrrolidinrings, Variation der Säuregruppe und alternative Grundstrukturen.



Schema 51. Benchmarkreaktion für den Vergleich verschiedener Katalysatoren mit L-Prolin [(*S*)-**222**].

Reagenzien und Bedingungen: a) Katalysator (10–40 Mol-%), DMSO, RT, t.

2.3.1.2.2 Die Natur desamins

List und Barbas untersuchten neben L-Prolin [(*S*)-**222**] auch die acyclischen α -Aminosäuren L-Valin [(*S*)-**8a**] und L-Phenylglycin [(*S*)-**8b**] sowie das sekundäre Derivat *N*-Methyl-L-Valin [(*S*)-**264**] auf ihre Eignung als Organokatalysatoren in der im vorherigen Abschnitt vorgestellten Aldolreaktion zu (*R*)-**223a** (Abb. 9). Zusätzlich wurden die cyclischen Aminosäuren (*S*)-2-Azetidincarbonsäure [(*S*)-**265**] und (*S*)-Pipicolinsäure [(*S*)-**266**] getestet, um den Einfluss der Ringgröße zu ermitteln. Die acyclischen primären und sekundären Aminokatalysatoren (*S*)-**8** und (*S*)-**264** ergaben das Produkt (*R*)-**223a** lediglich in Spuren. Allein die cyclische Aminosäure (*S*)-**265** zeigte neben L-Prolin [(*S*)-**222**] eine signifikante katalytische Wirkung. (*S*)-Pipicolinsäure [(*S*)-**266**] erwies sich ebenfalls als ungeeignet.

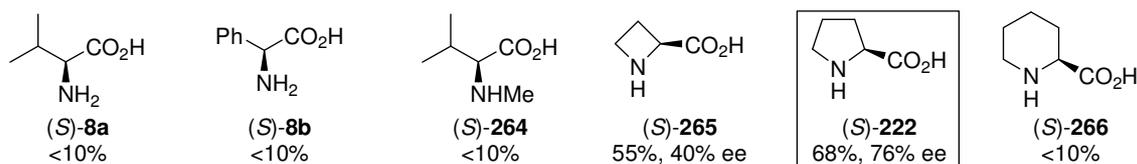


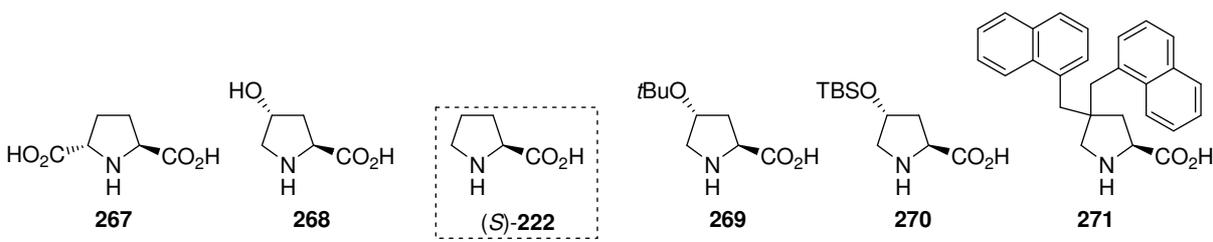
Abb. 9. Vergleich acyclischer und cyclischer Amine als Organokatalysatoren in der Aldolreaktion zu (*R*)-**223a** (s. Schema 51).

2.3.1.2.3 Kern-modifizierte L-Prolin-Derivate

Im Folgenden werden Kern-modifizierte L-Prolin-Derivate, also Katalysatoren mit zusätzlichen Substituenten am Pyrrolidinring, betrachtet (Tabelle 14). Nicht aufgeführt sind die Katalysatoren **235–239**, die bereits in der Einleitung zu Kapitel 2 (Tabelle 13) beschrieben wurden. Ein zusätzlicher Substituent am Pyrrolidinring könnte nicht nur einen Einfluss auf das stereochemische Ergebnis der Reaktion ausüben, sondern auch die Löslichkeit des Katalysatormoleküls und damit die Aktivität entscheidend beeinflussen.^[264] Zum Vergleich standen die Katalysatoren **267–271**, welche in Tabelle 14 absteigend nach ihrer Polarität sortiert sind. Hydroxyprolin (**268**) war, dicht gefolgt von L-Prolin [(*S*)-**222**], der effektivste Katalysator unter den aufgeführten.^[222,239] Im Hinblick auf die Reaktionszeiten überzeugten die sehr polare Pyrrolidindicarbonsäure **267**^[265] und das sehr unpolare 4,4-Di(methylnaphthyl)-substituierte Prolinderivat **271** am wenigsten.^[266] In beiden Fällen schlug sich auch die geringe Katalysatorladung von nur 10 Mol-% in den sehr langen Reaktionszeiten nieder. Das Substitutionsmuster von **271** wirkte sich allerdings sehr positiv auf die asymmetrische Induktion (95% ee)

aus. Die alkylierten und silylierten Hydroxyproline **269**^[222,239] und **270**^[264] produzierten nicht so gute Ergebnisse wie L-Prolin [(*S*)-**222**] selbst. In Bezug auf die Reaktion von Aceton mit *para*-Nitrobenzaldehyd (**18d**) übt demgemäß eine zusätzliche, leicht polare Gruppe in 4-Position des Pyrrolidinrings eine positive Wirkung auf die Katalysatoraktivität aus, während ein großer, unpolarer Substituent an selber Stelle die Stereoselektivität fördert.

Tabelle 14. Unterschiedlich substituierte L-Prolinderivate in der asymmetrischen Aldolreaktion zu (*R*)-**223a** (s. Schema 51).



| Katalysator | 267 | 268 | (<i>S</i>)- 222 | 269 | 270 ^a | 271 |
|--------------|------------|------------|--------------------------|------------|-------------------------|------------|
| [Mol-%] | 10 | 20 | 20 | 20 | 30 | 10 |
| t [h] | 18 | 4 | 4 | 4 | 3 | 20 |
| Ausbeute [%] | 63 | 85 | 68 | >50 | 60 | 60 |
| ee [%] | 67 | 78 | 76 | 62 | 62 | 95 |

^a Die Reaktion wurde in Wasser durchgeführt.

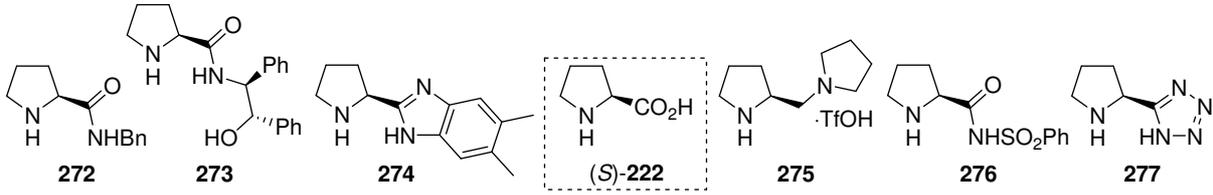
2.3.1.2.4 Säure-modifizierte L-Prolin-Derivate

Ein wichtiger Faktor im Katalysatordesign ist der pK_a -Wert der Säurefunktion. Je acider diese Funktionalität ist, desto stabiler ist die Wasserstoffbrückenbindung zu dem Aldehyd im Übergangszustand der direkten Aldolreaktion und desto stärker dessen Aktivierung.^[263] Diese Stabilisierung/Aktivierung wirkt sich auf die asymmetrische Induktion aus und führt zu einem besseren stereochemischen Ergebnis. Diesen Trend gibt auch die folgende Gegenüberstellung unterschiedlich Säure-modifizierter L-Prolin-Derivate wieder (Tabelle 15).

Das am wenigsten acide Amid **272** lieferte den geringsten Enantiomerenüberschuss von nur 21%.^[267] Die zusätzliche Koordinationsstelle des marginal acideren Amidoalkohols **273** sorgte schon bei Raumtemperatur für eine verstärkte Stabilisierung des Übergangszustands, was sich in der Verbesserung des optischen Reinheits (69% ee) zeigte. Tiefe Temperaturen (-25 °C) erhöhen die Stereoselektivität nochmals auf beachtliche 93% ee.^[268,267] Obwohl das Benzimidazol **274** eine noch höhere Acidität besitzt, war keine effizientere asymmetrische Induktion zu verzeichnen (44% ee).^[269] Der Katalysator **274** erzielte erst mit Unterstützung von TFA bessere Ergebnisse (82% ee). Mit dem TfOH-Salz des Diamins **275**, das einen etwas niedrigeren pK_a -Wert als L-Prolin [(*S*)-**222**] hat, wurde eine leichte Verbesserung des Enantiomerenüberschusses (88% ee) erreicht.^[270] Den höchsten Umsatz (100%) und den bes-

ten Enantiomerenüberschuss (92% ee) erzielte das Sulfonsäureimid **276**.^[271] Die leicht durchzuführende Derivatisierung der Aminosäure (*S*)-**222** zu Sulfonsäureimiden wie **276** brachte die größte Verbesserung für enantioselektive Aldolreaktionen bei geringstem Syntheseaufwand. Das noch acidere Tetrazol **277** lieferte ähnliche Werte (78% ee) wie L-Prolin [(*S*)-**222**, 76% ee] und überzeugte durch eine sehr hohe Reaktivität, welche sich in der kurzen Reaktionszeit von 10 min niederschlug.^[272] Die Vorteile des Derivats **277** liegen in der guten Löslichkeit, der mesomeren Stabilisierung der positiven Ladung im Übergangszustand und in der geringen Tendenz, unerwünschte bicyclische Oxazolidinone mit Aldehyden zu bilden.

Tabelle 15. pK_a -Werte und Katalyseergebnisse unterschiedlich Säure-modifizierter L-Prolinderivate in der asymmetrischen Aldolreaktion zu (*R*)-**223a** (s. Schema 51).



| Katalysator | 272 ^a | 273 ^a | 274 | (<i>S</i>)- 222 | 275 | 276 ^a | 277 |
|----------------|-------------------------|-------------------------|----------------------|--------------------------|------------|-------------------------|------------|
| pK_a in DMSO | 27.8 | 25.5 | 18.4 | ~12 | ~10 | 9.6 | 8 |
| t [h] | k. A. | 12 (24) ^b | 8 (24) ^c | 4 | 2 | 24–48 | 10 min |
| Ausbeute [%] | 80 | 89 (66) ^b | 40 (87) ^c | 68 | 60 | 100 | 82 |
| ee [%] | 21 | 69 (93) ^b | 44 (82) ^c | 76 | 88 | 92 | 79 |

^a Die Reaktion wurde in Aceton durchgeführt. ^b Die Werte in Klammern wurden bei -25 °C ermittelt. ^c Die Werte wurden in reinem Aceton unter Zusatz von TFA (2 Mol-%) bei -5 °C ermittelt.

2.3.1.2.5 Nicht auf L-Prolin basierende Katalysatoren

Neben dem in Tabelle 13 vorgestellten Bispidin **240** und dem Binaphthylderivat **241** gibt es nur wenige Organokatalysatoren, deren Formtyp nicht auf dem L-Prolin-Strukturmotiv basiert. In der Aldolreaktion zu (*R*)-**228** (s. Schema 51) wurden außerdem noch saure Diamine wie **278** sehr erfolgreich eingesetzt (Abb. 10).^[273,232] *Cinchona*-Alkaloide des Typs **279**, welche insbesondere in der Phasentransferkatalyse hohes Potential zeigen,^[274] katalysieren die Aldolreaktion hingegen mit mäßigen Erfolg.^[275,276] Beide Strukturen arbeiten nach dem gleichen Prinzip: Das primäre Amin aktiviert Aceton zum Enamin und das protonierte, tertiäre Amin aktiviert und koordiniert den Aldehyd **18d** vor.

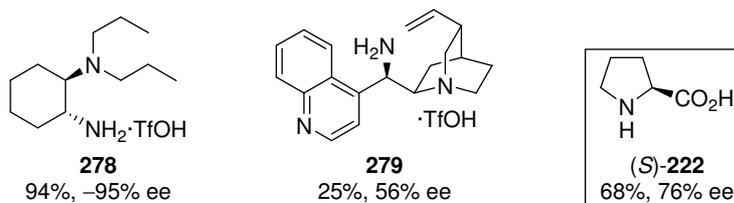


Abb. 10. Chirale Diamine als Organokatalysatoren für die direkte Aldolreaktion zu (*R*)-**223a** (s. Schema 51).

2.3.1.2.6 Zusammenfassung

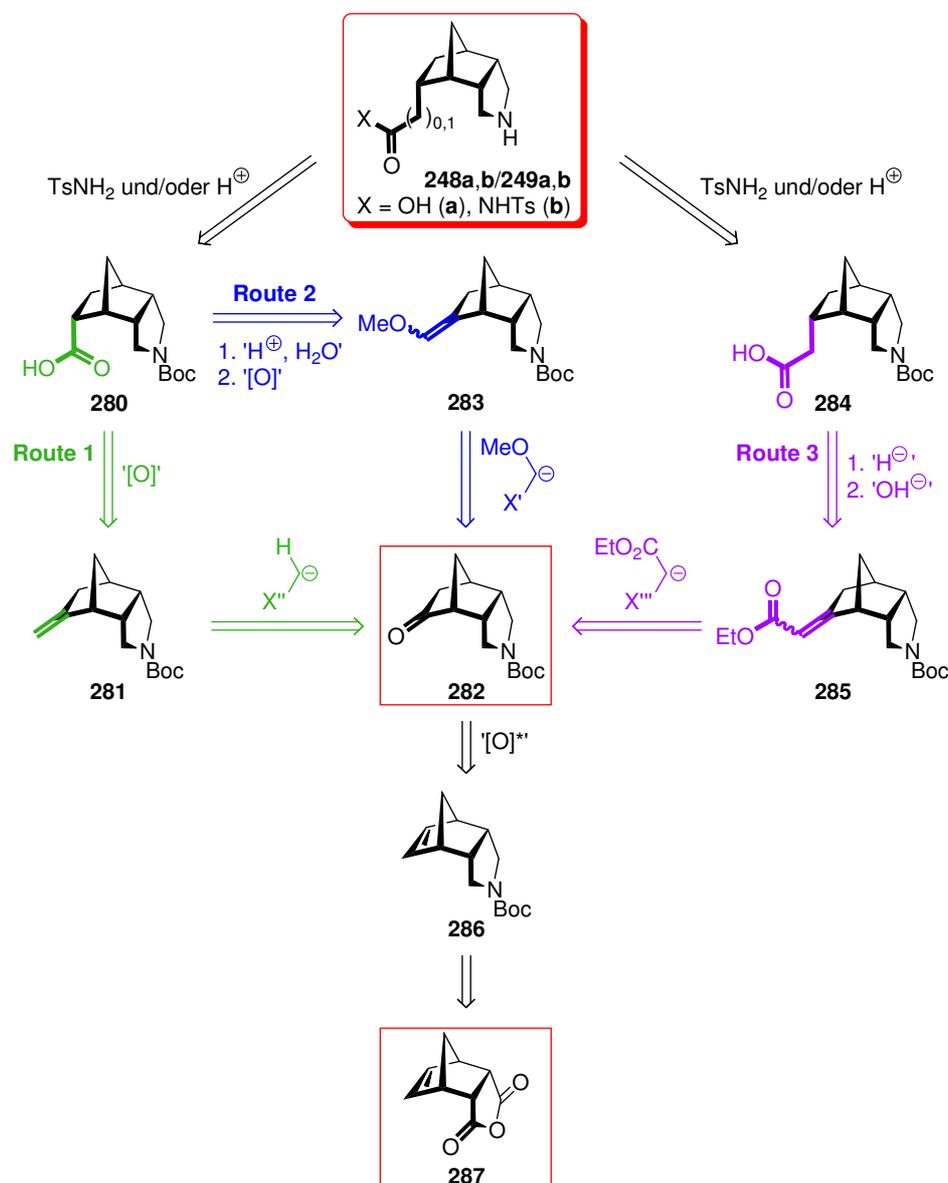
Unterschiedliche Organokatalysatoren wurden mit L-Prolin [(*S*)-**222**] in struktureller und Reaktivitäts-relevanter Hinsicht verglichen, wobei die individuellen Strukturmerkmale einzelner Verbindungen mit den jeweils erzielten Ergebnissen in Zusammenhang gebracht wurden. Aus diesen Struktur-Reaktivitäts-Beziehungen lassen sich Konzepte ableiten, welche zu einer Steigerung der Reaktivität L-Prolins [(*S*)-**222**] führen. Die wichtigsten Hinweise sind eine Minimierung der Sterik in α -Position des Pyrrolidins, die eine Beschleunigung des geschwindigkeitsbestimmenden Schritts, also die Aktivierung des Acetons zum Enamin, zur Folge hat. Außerdem stabilisieren sehr acide Sulfonsäureimide die Geometrie des Übergangszustands stärker als andere Funktionalitäten, woraus eine bessere Stereoselektivität resultiert.

Aus diesen Beobachtungen heraus manifestieren sich die Anforderungen an neue Organokatalysatoren, die in unserem Arbeitskreis entwickelt werden sollten. Die chiralen Aminosäuren **248** und **249** versprechen, genau diese Anforderungen zu erfüllen: Ein α -unverzweigtes Pyrrolidin für höchste Reaktivität, eingebaut in ein starres, chirales Norbornanskelett für eine stabile Übergangsgeometrie mit optimaler asymmetrischer Induktion. Die leicht derivatisierbare Carbonsäuregruppe in der Peripherie des Norbornangerüsts koordiniert und aktiviert den Aldehyd in unmittelbarer Nähe zum Enamin direkt am Reaktionszentrum.

2.3.2 Synthese der Norbornan-basierten Katalysatoren

2.3.2.1 Retrosynthese

Die tricyclischen, *endo*-konfigurierten Aminosäuren **248a/249a** und Aminosulfonsäureimide **248b/249b** sollten sich am einfachsten ausgehend von kommerziell erhältlichem *endo*-Carbicanhydrid (**287**) darstellen lassen (Schema 52).^[277] Wichtige Vorstufen für die Zielmoleküle wären die *N*-Boc-geschützten Carbonsäuren **280** und **284**. Der Aufbau der Sulfonsäureimide unter Steglich-Bedingungen^[278,279] und/oder das säureinduzierte Entschützen der Aminofunktion könnten die finalen Syntheseschritte ausgehend von **280** und **284** sein. Die Ameisensäureeinheit in **280** müsste durch Addition einer C₁-Einheit, z.B. nach Wittig, an das Keton **282** eingeführt werden. Route 1 sieht nach O/CH₂-Austausch an **282** die diastereoselektive Oxidation des terminalen Olefins **281** vor. Diese Transformation könnte entweder in zwei

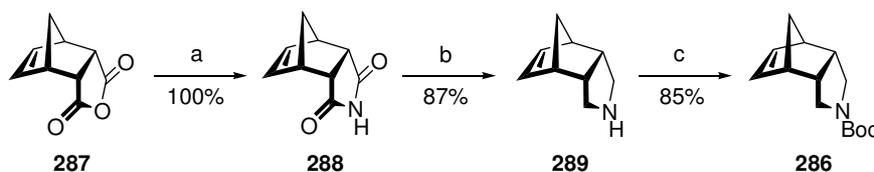


Schema 52. Retrosynthetische Zerlegung der Zielmoleküle **248** und **249**.

Stufen (Hydroborierung und Oxidation) oder in drei (Epoxidierung, Isomerisierung und Oxidation) realisiert werden. Nach Anfügen einer Methoxymethylideneinheit an **282** zu **283** müsste die Carbonsäure **280** ebenfalls durch Hydrolyse und Oxidation zugänglich sein (Route 2). Die Einführung einer Ethoxycarbonylmethylidengruppe in das Keton **282** hätte die Bildung des α,β -ungesättigten Esters **285** zur Folge, welches zu dem Essigsäurederivat **284** *endo*-selektiv reduziert und verseift werden könnte. Die Schlüsselzwischenstufe, das enantiomerenreine Keton **282** wäre prinzipiell aus dem *meso*-Olefin **286** durch eine seitendifferenzierende Funktionalisierung (z.B. einer Hydrosilylierung oder Hydroborierung gefolgt von einer Oxidation) darstellbar. In einer dreistufigen Sequenz (O/NH-Austausch, Reduktion und *N*-Boc-Schützen) sollte sich *endo*-Carbicanhydrid (**287**) in das Pyrrolidinderivat **286** überführen lassen.

2.3.2.2 Darstellung des *N*-Boc-Pyrrolidins **286**

Die Darstellung des tricyclischen, *N*-Boc-geschützten Pyrrolidins **286** wurde in drei Stufen und guten 74% Ausbeute ausgehend von kommerziell erhältlichem *endo*-Carbicanhydrid (**287**) realisiert (Schema 53).^[P2] Diese Synthese wurde bereits in ähnlicher Form im Arbeitskreis Breuning im Rahmen der Diplomarbeit von Christian Mehler erarbeitet (22% Gesamtausbeute von **287**).^[254] Zunächst wurde das Anhydrid **287** mit Ammoniumacetat in Essigsäure quantitativ in das Imid **288** überführt. Augustin *et al.* und C. Mehler verwendeten anstelle von Ammoniumacetat ein Ammoniumchlorid-Natriumacetat-Gemisch, was allerdings zu niedrigeren Ausbeuten an Imid **288** (82% bzw. 52%) führte.^[280,254] Das Imid **288** wurde mit Lithiumaluminiumhydrid zu dem sekundären Amin **289** in 87% Ausbeute reduziert. Das *N*-Boc-Pyrrolidinderivat **286** wurde schließlich durch Schützen von **289** mit Boc₂O in 85% Ausbeute erhalten.



Schema 53. Darstellung des Olefins **286** ausgehend von dem Anhydrid **287**.

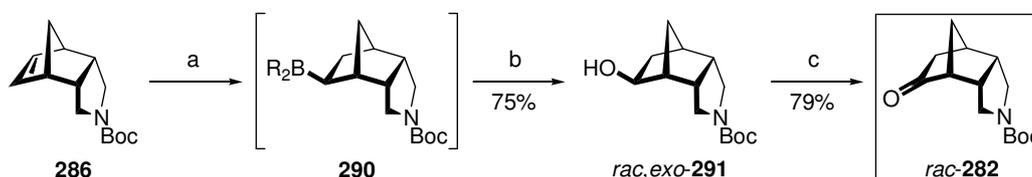
Reagenzien und Bedingungen: a) NH₄OAc, HOAc, Δ , 4 d. b) LiAlH₄, THF, Δ , 1 d. c) Boc₂O, CH₂Cl₂, RT, 16 h.

2.3.2.3 Darstellung des chiralen Ketons **282**

2.3.2.3.1 Vorarbeit: nichtstereoselektive Hydroborierung des Olefins **286**

Bei aufwendiger Synthese chiraler Moleküle wie den Aminosäuren **248** und **249** ist es ratsam, die häufig verlustreichen Vorarbeiten mit preiswertem, racemischem Material durchzuführen. Deshalb etablierte C. Mehler die nichtstereoselektive Hydroborierung des symmetrischen

Olefins **286**, welches den racemischen *exo*-konfigurierten Alkohol *rac,exo*-**291** diastereomerenrein lieferte (Schema 54).^[254,P2] Das Edukt **286** wurde mit NaBH₄ und Dimethylsulfat hydroboriert und das intermediär gebildete Boran **290** *in-situ* mit Wasserstoffperoxid oxidiert. Der Alkohol *rac,exo*-**291**, welchen man als einziges Diastereomer in 75% Ausbeute erhielt, wurde mit PCC zu dem racemischen Keton *rac*-**282** (75%) oxidiert.

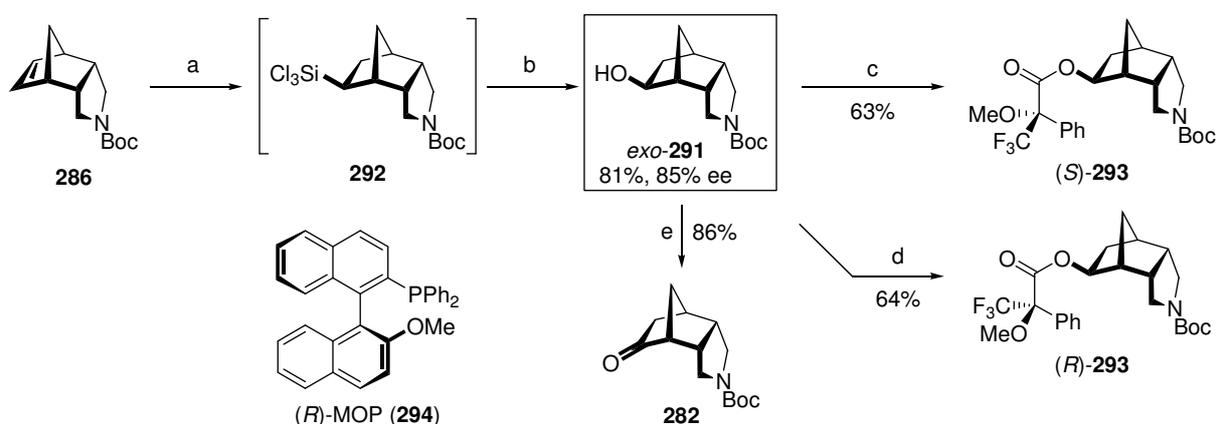


Schema 54. Hydroborierung des symmetrischen Olefins **286** und anschließende Oxidation zu *rac*-**282**.

Reagenzien und Bedingungen: a) NaBH₄, Me₂SO₄, THF, RT, 6 h. b) NaOH, H₂O₂, Δ, 90 min. c) PCC, Celite[®], CH₂Cl₂, RT, 24 h.

2.3.2.3.2 Enantioselektive Hydrosilylierung des Olefins **286**

Für die asymmetrische Darstellung des Alkohols *exo*-**291** erwies sich Hayashis Methode der diastereo- und enantioselektiven Hydrosilylierung von symmetrischen Norbornenen zu *exo*-konfigurierten Alkoholderivaten als geeignet (Schema 55).^[281] Behandlung des olefinischen Tricyclus **286** mit Trichlorsilan in Gegenwart katalytischer Mengen an [Pd(C₃H₅)Cl]₂ und (*R*)-MOP [(*R*)-2-Diphenylphosphino-2'-methoxy-1,1'-binaphthyl] ergab das Intermediat **292**, welches nach Wasserstoffperoxid-vermittelterm SiCl₃/OH-Austausch den tricyclischen Alkohol *exo*-**291** in 81% Ausbeute und 85% ee lieferte.^[P2] Dem Hauptenantiomer wurde im Einklang mit den analogen literaturbekannten Hydrosilylierungen^[281] von Norbornenderivaten die in *exo*-**291** dargestellte absolute Konfiguration zugeordnet. Der Enantiomerenüberschuss in *exo*-**291** wurde ¹H-NMR-spektroskopisch anhand der Diastereomerenreinheit der

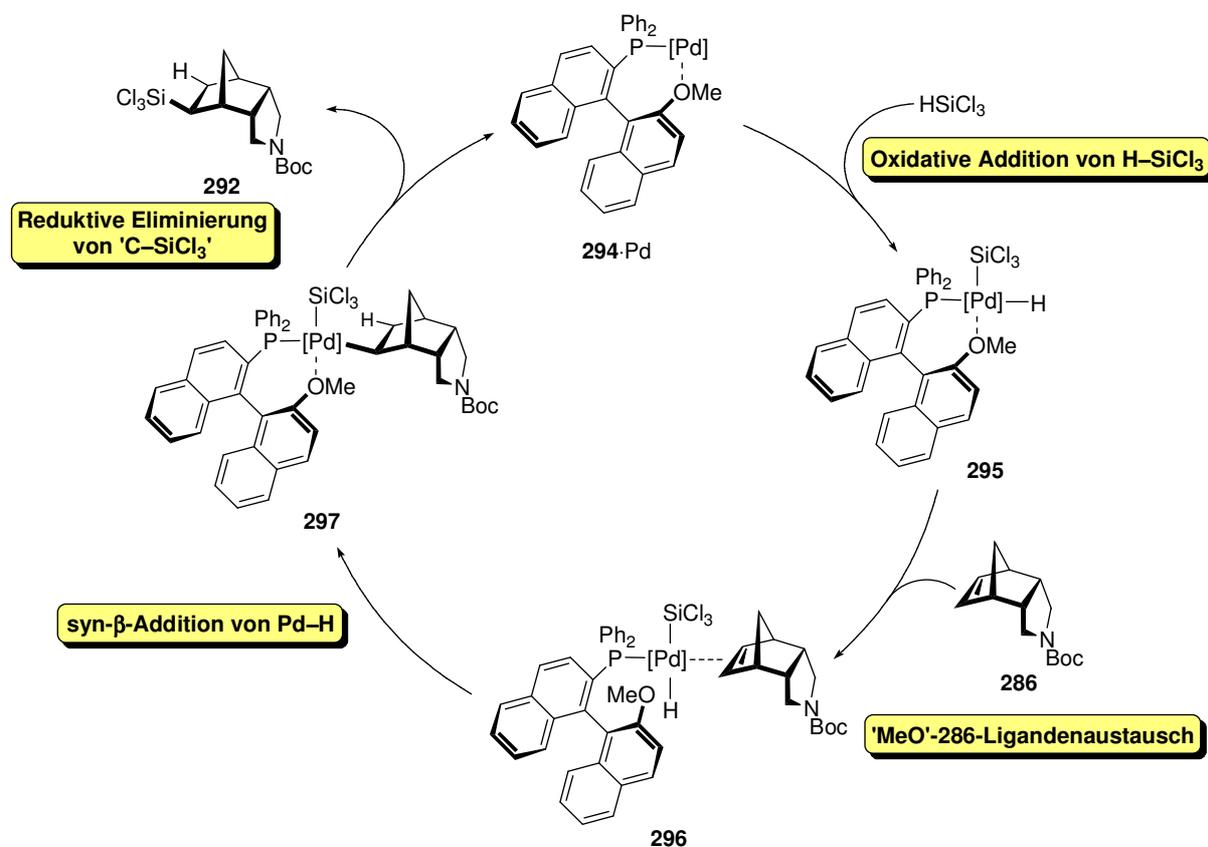


Schema 55. Enantioselektive Darstellung des Alkohols *exo*-**291**.

Reagenzien und Bedingungen: a) HSiCl₃, [Pd(C₃H₅)Cl]₂ (0.06 Mol-%), (*R*)-MOP (0.25 Mol-%), Toluol, RT, 3 d, dann Vakuum. b) KF, KHCO₃, H₂O₂, THF/MeOH, RT, 1 d. c) (*R*)-**291**, NEt₃, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 18 h. d) (*S*)-**291**, NEt₃, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 18 h. e) PCC, Celite[®], CH₂Cl₂, RT, 24 h.

korrespondierenden (*S*)- und (*R*)-konfigurierten Mosherester (*S*)-**293** und (*R*)-**293** bestimmt. Die Acylierung des Produkts *exo*-**291** mit den Moshersäurechloriden (*R*)-**201** und (*S*)-**201** (63% bzw. 64%) erfolgte unter von DMAP-Katalyse. Nach Oxidation des Alkohols *exo*-**291** erhielt man das chirale Keton **282** in 47% Gesamtausbeute über fünf Stufen ausgehend von *endo*-Carbicanhydrid (**287**).

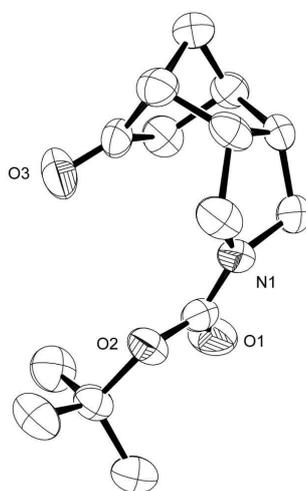
Der heutzutage allgemein akzeptierte Mechanismus für die Übergangsmetall-katalysierte Hydrosilylierung von Olefinen wurde bereits von Chalk und Harrod im Jahre 1965 publiziert und ist für die Hydrosilylierung von **286** in Schema 56 vereinfacht dargestellt.^[282,283] Im ersten Schritt addiert der chirale Palladium-(*R*)-MOP-Komplex **294**·Pd Trichlorsilan oxidativ und bildet den quadratisch planaren Komplex **295**. Dieser koordiniert das elektronenreiche Olefin **286** wahrscheinlich unter Austritt der nur schwach gebundenen Methoxygruppe. Die Bildung des Komplexes **297** aus **296** geht mit einer diastereoseiten-differenzierenden Hydropalladierung einher, d.h. einer stereospezifischen *syn*- β -Addition des Palladiumatoms und des Hydrids an das Olefin. An dieser Stelle wird die chirale Information in das Norbornangerüst eingeführt, wobei der axialchirale (*R*)-MOP-Ligand als asymmetrischer Induktor dient. Die abschließende Silizium-Insertion in die Palladium-Kohlenstoff-Bindung findet unter Retention am neu gebildeten Stereozentrum statt und ist letztendlich eine reduktive Eliminierung.



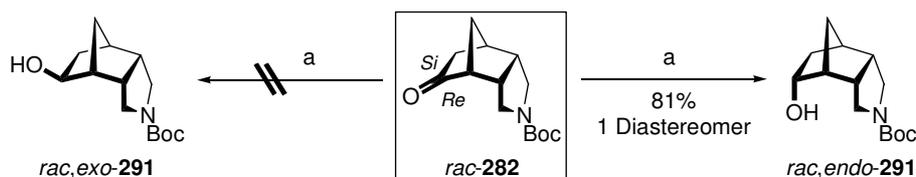
Schema 56. Schematische Darstellung des Katalysezyklus der Pd-katalysierten, enantioselektiven Hydrosilylierung des Olefins **286**.

2.3.2.3.3 Kristallstruktur des Ketons **282**

An einem Einkristall des enantiomerenangereicherten Ketons **282** wurde eine Röntgenstrukturanalyse vorgenommen (Abb. 11).^[P2] Die Kristallstruktur gibt die asymmetrische, käfigartige Struktur des Ketons **282** deutlich wieder, jedoch genügte die Messwerte nicht, um dessen absolute Konfiguration zu bestimmen. Auffällig ist, dass die *N*-Boc-Pyrrolidinspitze der größeren Brücke der Carbonylgruppe zugewandt, also *endo*-orientiert ist. Dies widerspricht den Erwartungen, wonach sich die *N*-Boc-Pyrrolidinspitze *exo*-orientieren müsste, um sterische Wechselwirkungen zu minimieren. Eine mögliche Erklärung für diese Tatsache wäre eine konstruktive, sekundäre Orbitalwechselwirkung zwischen den π -Orbitalen des Ketons und denen des Carbamats, wie sie in vergleichbarer Form auch bei Diels-Alder-Reaktionen vorkommen und so zu *endo*-konfigurierten [4+2]-Cycloadditionsprodukten führen (*Alder-Stein-Regel*).^[284,285]

Abb. 11. Kristallstruktur des chiralen Ketons **282**.

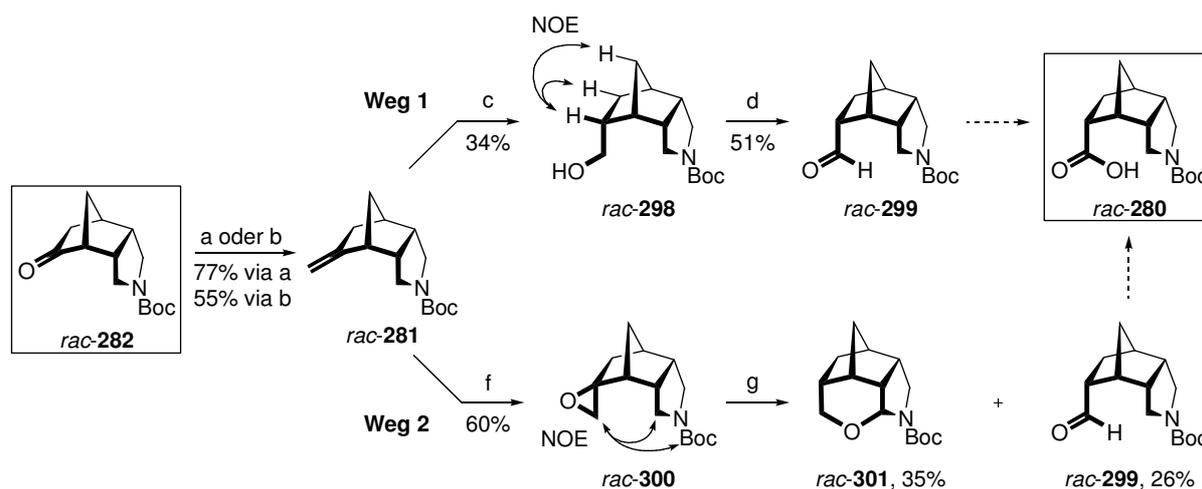
Die halbgeschlossene, käfigartige Struktur von **282** bestimmt auch die Richtung der Addition von Nucleophilen an die Ketonfunktion (Schema 57). Wie erwartet, wurde die konkave *Re*-Seite der Carbonylfunktion in **282** gegenüber einem nucleophilen Angriff sterisch vollkommen abgeschirmt. Die Reduktion des Ketons *rac*-**282** mit Natriumborhydrid ergab den *endo*-konfigurierten Alkohol *endo,rac*-**291** als einziges Diastereomer in 81% Ausbeute. Das bereits bekannte *exo*-Analogon *exo,rac*-**291** (s. Schema 55) wurde nicht detektiert.

Schema 57. *Endo*-selektive Reduktion des Ketons *rac*-**282**.

Reagenzien und Bedingungen: a) NaBH₄, EtOH, 0 °C → RT, 2 d.

2.3.2.4 Darstellung der Carbonsäure 280 — Route 1

Die Darstellung der Carbonsäure *rac*-280 erfordert die Einführung einer C₁-Seitenkette, welche anschließend durch geeignete Transformationen zur Carbonsäure oxidiert werden muß.^[P2] Zunächst wurde die Ketogruppe in *rac*-282 in ein terminales Olefin in *rac*-281 überführt (Schema 58). Die Methylideneinheit ließ sich problemlos über eine Wittig-Reaktion mit Methyltriphenylphosphoniumbromid (77%) oder über eine Tebbe-artige Olefinierung mit CH₂Cl₂ in Gegenwart von Mg, TiCl₄ und THF^[286] (55%) einführen. Die anschließende Hydroborierung des Olefins *rac*-281 lieferte den *endo*-konfigurierten Alkohol *rac*-298 mit hoher Diastereoselektivität, aber geringer Ausbeute (34%, Weg 1). Die *endo*-Konfiguration von *rac*-298 wurde NMR-spektroskopisch anhand von NOESY-Spektren bewiesen. Auch hier blockte der *endo*-annelierte Pyrrolidinring die konkave Seite vollständig ab. PCC-Oxidation des Alkohols *rac*-298 ergab den Aldehyd *rac*-299 zu 51%. Aufgrund der geringen Gesamtausbeute von nur 13% über drei Stufen wurde ein alternativer Zugang zu dem Aldehyd *rac*-299 untersucht (Weg 2). Epoxidierung des Olefins *rac*-281 mit MCPBA lieferte mit perfekter Diastereoselektivität das spirocyclische Epoxid *rac*-300 in 60% Ausbeute. NOESY-Experimente ließen klar auf die dargestellte relative Konfiguration von *rac*-300 schließen und bestätigten auch für diese Reaktion einen *Si*-Seitenangriff. Die Epoxidfunktion in *rac*-300 wurde im folgenden Schritt säurekatalysiert isomerisiert. Der Aldehyd *rac*-299 entstand zwar diastereoselektiv, jedoch lediglich als Nebenprodukt zu 26%. Als Hauptkomponente (35%) fiel im Produktgemisch das tetracyclische *N,O*-Acetal *rac*-301 an. Der finale Oxidationsschritt zu *rac*-280 wurde an dieser Stelle noch nicht untersucht, da zu wenig Material an Aldehyd *rac*-299 zur Verfügung stand.

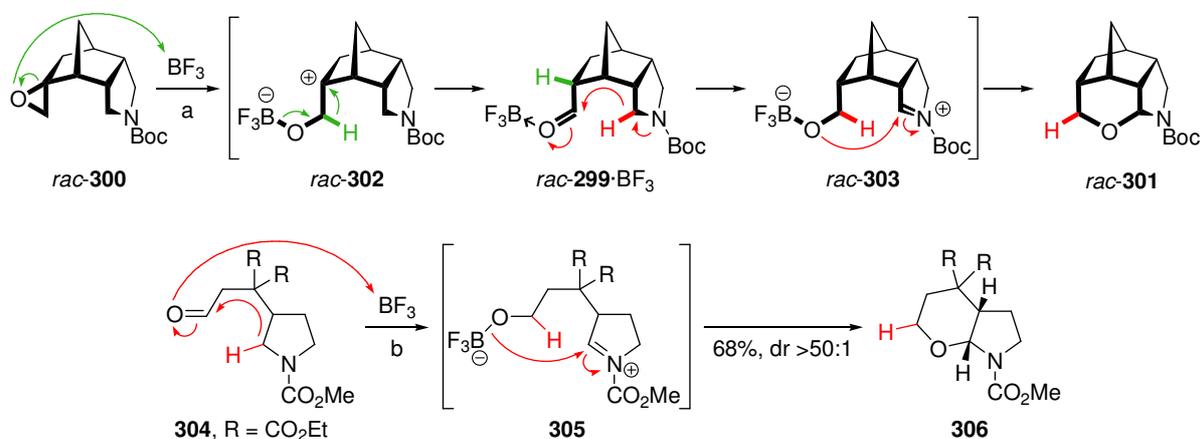


Schema 58. Ergebnisse der Route 1 zur Darstellung der Säure 280.

Reagenzien und Bedingungen: a) MePPh₃⁺Br⁻, KO^tBu, Toluol, Δ, 7 h. b) Mg, TiCl₄, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 2 h. c) NaBH₄, Me₂SO₄, THF, 0 °C → RT, 18 h, dann NaOH, H₂O₂, RT, 3 h. d) PCC, CH₂Cl₂, RT, 6 h. e) MCPBA, CH₂Cl₂, RT, 3 h. f) BF₃·OEt₂, Toluol, 0 °C, 5 min.

Das strukturell interessante Aminal *rac*-301 war das Produkt einer unerwarteten Lewisäure-katalysierten, intramolekularen Cyclisierungsreaktion des Aldehyds *rac*-299 (Schema 59).

Dessen BF_3 -Komplex $\text{rac-299}\cdot\text{BF}_3$ entsteht aus dem Epoxid rac-300 durch Aktivierung des Sauerstoffs mit $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, regioselektiver Ringöffnung des Oxirans zum tertiären Carbeniumion rac-302 und [1,2]-Hydridverschiebung (grün). Allerdings unterlag in der sauren Reaktionslösung der noch aktivierte Aldehyd $\text{rac-299}\cdot\text{BF}_3$ einer weiteren [1,5]-Hydridverschiebung zu dem Iminiumion rac-303 , welches zu dem gefundenen Hauptprodukt rac-301 cyclisierte (rot). Ein wirklich interessanter Aspekt dieser Reaktionsfolge war die unter sehr milden Reaktionsbedingungen verursachte C–H-Aktivierung eines sp^3 -hybridisierten Kohlenstoffatoms in einem Pyrrolidinring. Dieser Mechanismus war nicht unbekannt. Sames und Mitarbeiter formulierten 2005 für die intramolekulare Ringschlussreaktion des Carbamatgeschützten Pyrrolidins **304** zu dem bicyclischen Ketal **306** eine vergleichbare Lewisäure-katalysierte [1,5]-Hydridverschiebungs-Cyclisierungs-Tandemreaktion und bewiesen die [1,5]-Hydridverschiebung sogar mit Deuterierungsexperimenten.^[287]



Schema 59. Die Mechanismen der Epoxid-Isomerisierung von rac-300 (grün) und der [1,5]-Hydridverschiebungs-Cyclisierungs-Tandemreaktion der Aldehyde $\text{rac-299}\cdot\text{BF}_3$ und **304**^[287] (rot).

Reagenzien und Bedingungen: a) $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, Toluol, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 5 min. b) $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, CH_2Cl_2 , RT, 48 h.

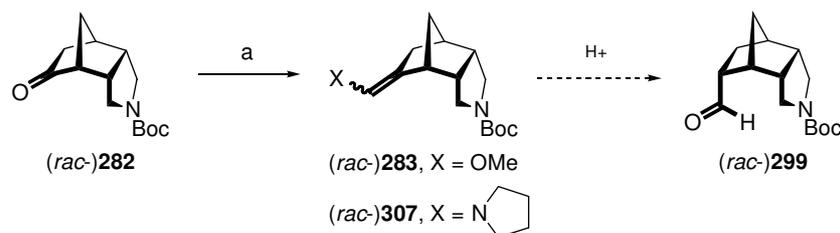
2.3.2.5 Optimierte Darstellung der Carbonsäure **280** — Route 2

2.3.2.5.1 Einführung einer Methoxymethylidengruppe in **282**

Da die Einführung einer Methylideneinheit in rac-282 mit den darauffolgenden, notwendigen Funktionalisierungen des Olefins rac-281 weder über die Hydroborierungs-Oxidations-Sequenz noch über die Epoxidierungs-Isomerisierungs-Oxidations-Strategie eine effektive Darstellung der Carbonsäure rac-280 erlaubte, wurde versucht, den Enolether rac-283 oder das Enamin rac-307 direkt in einer Stufe aus rac-282 aufzubauen (Tabelle 16).^[P2] Solche funktionellen Gruppen sollten sich säurekatalytisch hydrolysieren lassen und damit den Aldehyd rac-299 liefern.^[288] Initiale Versuche, die Homologisierung nach konventioneller Art über eine Wadsworth-Horner-Emmons-Reaktion mit lithiiertem Diethylpyrrolidinomethylphosphonsäureester^[289] (Nr. 1) oder über eine Peterson-Reaktion mit Methoxy(trimethylsilyl)methan^[290] (Nr. 2,3) führten nicht zum gewünschten Ergebnis. Auch eine Umsetzung mit dem Wittig-Reagenz Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid bei $110\text{ }^\circ\text{C}$ führte nicht ans Ziel

(Nr. 4). Spuren des Homologisierungsprodukts *rac*-**283** wurden erst nach Absenkung der Reaktionstemperatur auf 60 °C gefunden (Nr. 5,6). Daraufhin wurde unter der Variation der Base, des Lösungsmittels und der Temperatur eine Reihe publizierter Wittig-Protokolle getestet.^[291–293] Mit KO*t*Bu in Toluol/THF lieferte die Olefinierung den gewünschten Enolether *rac*-**283** in 85% Ausbeute (Nr. 10). Das enantiomerenangereicherte, homologisierte Methoxyolefin **283** wurde analog synthetisiert (Nr. 11); es wurde ein nicht trennbares 1:1-Gemisch der *E/Z*-Diastereomeren (84% Ausbeute) erhalten.

Tabelle 16. Ergebnisse der Homologisierungsreaktionen an (*rac*-)**282**.



| Nr. | Olefinierungsreagenz | Base | Solvens | T [°C] | t [h] | Ausbeute [%] |
|-----|----------------------|---------------------------------|-------------------|-----------|-------|-----------------|
| 1 | | <i>n</i> BuLi | THF | -78 → RT | 24 | 0 |
| 2 | | <i>n</i> BuLi | THF | -78 → RT | 24 | 0 |
| 3 | | <i>sek</i> BuLi, KO <i>t</i> Bu | THF | -78 → -20 | 18 | 0 |
| 4 | | KO <i>t</i> Bu | Toluol | 110 | 1 | 0 |
| 5 | | KO <i>t</i> Bu | Toluol | 60 | 24 | ~20 |
| 6 | | KHMDS | Toluol | 60 | 6 | <10 |
| 7 | | KO <i>t</i> Bu | Et ₂ O | -15 → RT | 24 | 25 |
| 8 | | LiHMDS | THF | -78 → RT | 24 | 55 |
| 9 | | KHMDS | THF | -78 → RT | 24 | ~50 |
| 10 | | KO <i>t</i> Bu | Toluol/THF | RT | 20 | 85 |
| 11 | | KO <i>t</i> Bu | Toluol/THF | RT | 24 | 84 ^b |

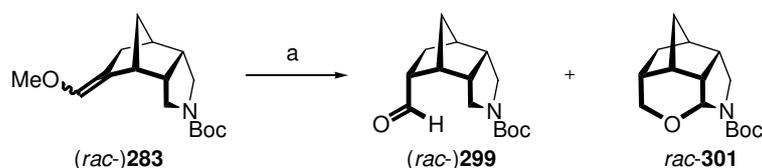
^a Reagenzien und Bedingungen: Olefinierungsreagenz, Base, Solvens, T, t. ^b Die Reaktion wurde mit dem enantiomerenangereicherten Keton **282** durchgeführt.

2.3.2.5.2 Säurekatalysierte Isomerisierung des Enolethers (*rac*-)**283**

Die nächste Herausforderung bildete die säurekatalysierte Hydrolyse des Enolethers in (*rac*-)**283** (Tabelle 17),^[P2] denn es bestand das Risiko, dass die säurelabile Carbamatgruppe ebenfalls abgespalten wurde. Der Schutz des Pyrrolidinstickstoffs war jedoch aufgrund der anstehenden oxidativen Überführung des Aldehyds (*rac*-)**299** in die Säure (*rac*-)**280** weiterhin unabdingbar. Eine vergleichbare Situation wurde von Pu und Ma mit Trichloressigsäure (TCA) und katalytischen Mengen an Wasser in hoher Verdünnung gelöst.^[288] Die hydroly-

tische Spaltung des Ethers *rac*-**283** wurde gemäß dieser Vorschrift durchgeführt. Anstatt des Aldehyds *rac*-**299** wurde allerdings das tetracyclische *N,O*-Acetal *rac*-**301** erhalten, welches durch [1,5]-Hydridverschiebung-Cyclisierung entstanden sein musste (Nr. 1, Mechanismus s. Kapitel 2.3.2.4, Schema 59). Dünnschichtchromatographische Untersuchungen zeigten, dass die unerwünschte Ringschlussreaktion zu *rac*-**301** bei der Aufarbeitung auftrat. In der sauren organischen Phase – die in unpolaren Solventien gut lösliche TCA konnte mit wässriger, basischer NaHCO₃-Lösung nicht vollständig aus der organischen Phase extrahiert werden – trat die TCA-katalysierte Umlagerung des Aldehyds *rac*-**299** ein. Um dies zu unterbinden, wurde als Trocknungsmittel anstelle des lewissaurem MgSO₄ basisches K₂CO₃ eingesetzt, was in der organischen Phase evtl. vorhandene TCA-Reste nachträglich neutralisieren sollte. Diese minimale Veränderung erwies sich als sehr effektiv und der Aldehyd (*rac*-)**299**, der selektiv als *endo*-Isomer anfiel, wurde nach relativ kurzer Reaktionszeit nun auch mit reproduzierbaren Ausbeuten von >75% erhalten. Die hohe *endo*-Selektivität ist auf die stark gekrümmte Struktur des Norbornansystems zurückzuführen. Die Protonierung des Methoxymethylens in (*rac*-)**283** erfolgte ausschließlich von der konvexen Seite.

Tabelle 17. Ergebnisse der säurekatalytischen Hydrolyse des Enolethers (*rac*-)**283**.

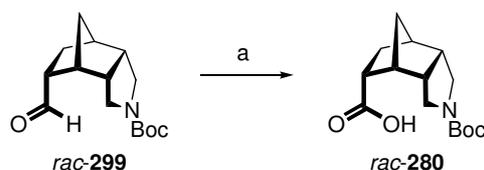


| Nr. | Trocknungsmittel | Ausbeute (<i>rac</i> -) 299 [%] | Ausbeute <i>rac</i> - 301 [%] |
|-----|--------------------------------|---|--------------------------------------|
| 1 | MgSO ₄ | - | 62 |
| 2 | K ₂ CO ₃ | 78 | - |
| 12 | K ₂ CO ₃ | 76 ^b | - |

^a Reagenzien und Bedingungen: TCA, H₂O, CH₂Cl₂, RT, 1.5–3 h. ^b Die Reaktion wurde mit dem enantiomerenangereicherten Enolether **283** durchgeführt.

2.3.2.5.3 Oxidation des Aldehyds (*rac*-)**299** zur Carbonsäure (*rac*-)**280**

Der finale Oxidationsschritt zur Carbonsäure (*rac*-)**280** wurde zunächst unter Berufung auf verschiedene Standardprotokolle mit KMnO₄ oder Cu(I)Cl versucht (Tabelle 18).^[295–297] Die Kombination von Natriumhypochlorid mit Wasserstoffperoxid als Oxidationsmittel erwies sich letztendlich als die einzige funktionierende Methode, welche *rac*-**280** mit sehr guten Ausbeuten von bis zu 84% lieferte.^[298] Oxidation des enantiomerenangereicherten Aldehyds **299** lieferte die Carbonsäure **280** in 75%.^[P2] Ausgehend von dem Keton **282** war **280** somit in drei Stufen und einer Gesamtausbeute von 48% synthetisierbar.

Tabelle 18. Versuche zur Oxidation des Aldehyds (*rac*-**299**) zur Carbonsäure (*rac*-**280**).

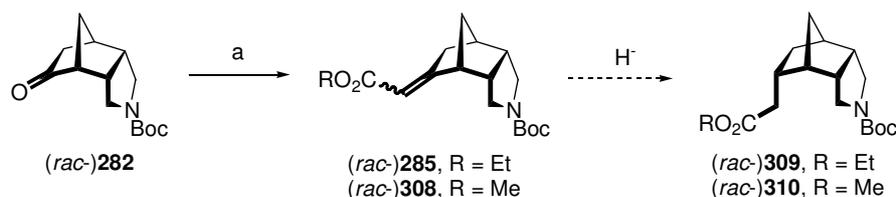
| Nr. | Oxidationsmittel | Puffer/Additiv | Solvens | t | Ausbeute [%] |
|-----|--|---------------------------------|---------------------------------|--------|-----------------|
| 1 | KMnO ₄ | KHCO ₃ | <i>t</i> BuOH, H ₂ O | 10 min | 0 |
| 2 | KMnO ₄ | KH ₂ PO ₄ | <i>t</i> BuOH | 2 h | 0 |
| 3 | KMnO ₄ | <i>n</i> Bu ₄ NBr | Toluol, H ₂ O | 1 h | 0 |
| 4 | CuCl, <i>t</i> BuOOH | - | MeCN, H ₂ O | 4 h | 0 |
| 5 | NaClO ₂ , H ₂ O ₂ | KH ₂ PO ₄ | MeCN, H ₂ O | 6 h | 84 |
| 6 | NaClO ₂ , H ₂ O ₂ | KH ₂ PO ₄ | MeCN, H ₂ O | 6 h | 75 ^b |

^a Reagenzien und Bedingungen: Oxidationsmittel, Puffer/Additiv, Solvens, RT, t. ^b Die Reaktion wurde mit dem enantiomerenangereicherten Aldehyd **299** durchgeführt.

2.3.2.6 Darstellung der Carbonsäure **284** — Route 3

2.3.2.6.1 Einführung einer Ethoxycarbonylmethylideneinheit in **282**

Die "C₂-Verlängerung" des Ketons *rac*-**282** in die Ester *rac*-**309** bzw. *rac*-**310** sollte *via* den Acrylaten *rac*-**285** bzw. *rac*-**308** realisiert werden, weil deren Doppelbindungen *exo*-selektiv reduzierbar sein müssten (Tabelle 19). Die Addition einer C₂-Einheit wurde zunächst unter Wittig-Bedingungen versucht, führte jedoch nicht zum angestrebten Ergebnis (Nr. 1).^[299] Dies war insofern überraschend, da die analogen Transformationen *rac*-**282** gut funktionierten (vgl. Abschnitte 2.3.2.4 und 2.3.2.5.1). Auch die häufig als Alternative zur Wittig-Reaktion einsetzbare Wadsworth-Horner-Emmons-Reaktion lieferte weder bei niedrigen noch bei hohen Temperaturen oder bei der Variation der Base das gesuchte Produkt *rac*-**308** (Nr. 2–4). Weiterhin wurde eine Acylierung über eine Reformatsky-Reaktion unter Kupfer-Katalyse versucht (Nr. 5).^[300] Die Peterson-Olefinierung war die einzige geeignete Methode für die erwünschte Transformation (Nr. 6).^[301] Der Acrylester *rac*-**285** wurde in 58% Ausbeute isoliert; alle Versuche, die Ausbeute an *rac*-**285** durch Variation der Base oder der Stöchiometrie zu steigern, halfen nicht (Nr. 7–9). Die Reaktion erlaubte die Synthese des enantiomerenangereicherten Acrylesters **285** als ein 77:23-Gemisch der *E/Z*-Isomeren mit einer Ausbeute von 50%.^[P2]

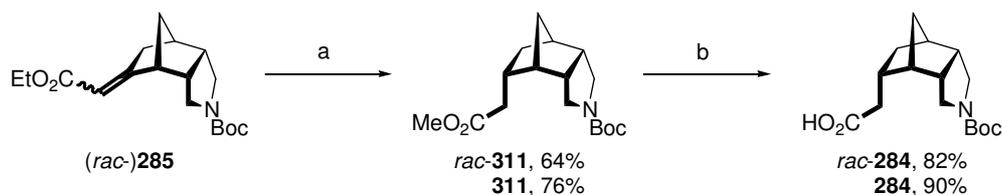
Tabelle 19. Ergebnisse der Alkoxy-carbonylmethylen-Addition an (*rac*)-**282**.

| Nr. | Olefinierungsreagenz | Base/Additiv | Solvens | T [°C] | t [h] | Ausbeute [%] |
|-----|--|---------------|---------|----------|-------|-----------------|
| 1 | MeO ₂ C-CH ₂ -PPh ₃ Br | KOtBu | Toluol | Δ | 4 | 0 |
| 2 | MeO ₂ C-CH ₂ -P(O)OEt ₂ | <i>n</i> BuLi | THF | 0 → RT | 6 | 0 |
| 3 | | <i>n</i> BuLi | THF | Δ | 24 | 0 |
| 4 | | KOtBu | Toluol | Δ | 6 | 0 |
| 5 | EtO ₂ C-CH ₂ -Br | Zn, CuCl | THF | RT | 2 | 0 |
| 6 | EtO ₂ C-CH ₂ -TMS | LDA (2.0) | THF | -78 → RT | 24 | 58 |
| 7 | | LiHMDS (2.0) | THF | -78 → RT | 18 | 41 |
| 8 | | LDA (4.0) | THF | -78 → RT | 18 | 22 |
| 9 | | LDA (12.0) | THF | -78 → RT | 18 | 0 |
| 10 | | LDA (2.0) | THF | -78 → RT | 24 | 50 ^b |

^a Reagenzien und Bedingungen: Olefinierungsreagenz, Base, Solvens, T, t. ^b Die Reaktion wurde mit dem enantiomerenangereicherten Keton **282** durchgeführt.

2.3.2.6.2 Reduktion des Acrylats (*rac*)-**285** und Verseifung des Esters (*rac*)-**311**

Die Reduktion des Acrylesters *rac*-**285** erfolgte in Anlehnung an eine von C. Mehler erarbeitete Vorschrift zur Reduktion der konjugierten Doppelbindung eines α,β -ungesättigten Esters (Schema 60).^[254] Die in alkalischem Methanol mit elementarem Magnesium durchgeführte Reduktion wurde von einer Umesterung des Ethylesters *rac*-**285** begleitet und lieferte den Methylester *rac*-**311** diastereoselektiv in 64% Ausbeute. Abschließend wurde der Ester *rac*-**311** zur Säure *rac*-**284** verseift (82%). Die entsprechende Reaktionssequenz am enantiomerenangereicherten Ester **285** ergab das Zwischenprodukt **311** in 76%, welches mit sehr hohen 90% Ausbeute von zu dem Endprodukt **284** verseift wurde.^[P2] Die Gesamtausbeute an optisch aktiver Carbonsäure **284** betrug somit – ausgehend von *endo*-Carbicanhydrid **287** – 16% über acht Stufen.



Schema 60. Darstellung der tricyclischen Carbonsäure (*rac*-)**284** aus dem Acrylester (*rac*-)**285**.

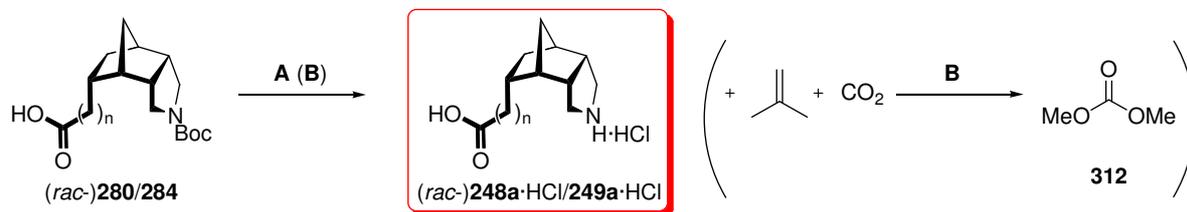
Reagenzien und Bedingungen: a) Mg, MeOH, RT, 16 h. b) KOH, EtOH/H₂O, Δ, 1 d.

2.3.2.7 Darstellung der Zielmoleküle **248a,b** und **249a,b** – Finale Schritte

2.3.2.7.1 Entschützen des Pyrrolidins in **280** und **284**

Das Entschützen der racemischen Carbonsäuren *rac*-**280** und *rac*-**284** wurde zunächst unter milden Reaktionsbedingungen (RT, 4 h) in methanolischer Salzsäure erfolgreich durchgeführt, war aber in diesem Solvens von der unerwünschten Bildung des Kohlensäuredimethylesters (**312**) begleitet (Tabelle 20). Der Kohlensäureester **312** wurde bei gleichzeitiger Anwesenheit von Methanol und Kohlenstoffdioxid in dem stark sauren Reaktionsmilieu gebildet. Die schwer flüchtige Verbindung (90–93°C)^[302] ließ sich im Vakuum auch bei höheren Temperaturen nicht vollständig entfernen. Durch Einwirken wässriger, siedender Salzsäure auf die *N*-Boc-geschützten Carbonsäuren *rac*-**280** und *rac*-**284** wurden die racemischen Aminosäuren *rac*-**248a** und *rac*-**249a** ohne Nebenreaktionen freigesetzt. Die Carbamate in *rac*-**280** und *rac*-**284** wurden gespalten, die entstandenen flüchtigen Spaltprodukte im Vakuum vollständig entfernt und die angestrebten Produkte als Hydrochloride *rac*-**248a**·HCl und *rac*-**249a**·HCl mit Ausbeuten von 81% und 71% erhalten. Nach Etablierung dieser Reaktion an racemischem Material wurden auch die enantiomerenangereicherten Zielmoleküle **248a**·HCl und **249a**·HCl zu 79% und 71% dargestellt, die somit ausgehend von kommerziell erhältlichem *endo*-Carbic-anhydrid **287** mit Gesamtausbeuten von 24% und 11% über insgesamt neun Stufen stereoselektiv synthetisiert wurden.^[P2]

Tabelle 20. Darstellung der Zielmoleküls **248a/249a** und Bildung des Kohlensäuredimethylesters **312**.



| Nr. | Edukt | n | Produkt | Ausbeute [%] ^b |
|-----|-------------------------|---|--------------------------|---------------------------|
| 1 | <i>rac</i> - 280 | 0 | <i>rac</i> - 248a | 80 |
| 2 | <i>rac</i> - 284 | 1 | <i>rac</i> - 249a | 71 |
| 3 | 280 | 0 | 248a | 79 |
| 4 | 284 | 1 | 249a | 71 |

^a Reagenzien und Bedingungen: A: HCl, H₂O, Δ, 1 d. B: HCl, MeOH. ^b via A.

2.3.2.7.2 Kristallstruktur der Aminosäure **249a**

Die Röntgenstrukturanalyse eines Einkristalls der Aminosäure **249a** gibt deren käfigartige Struktur wieder (Abb. 12).^[P2] In der Zelle ist ein fehlgeordnetes Molekül Methanol eingeschlossen. Im Gegensatz zu der Kristallstruktur des Ketons **282** (vgl. Abschnitt 2.3.2.3.3) war die NH-Spitze des Pyrrolidins dem konkaven Innenraum nicht zugeneigt. Der Essigsäuresubstituent war dem Käfiginneren ebenfalls abgewandt.

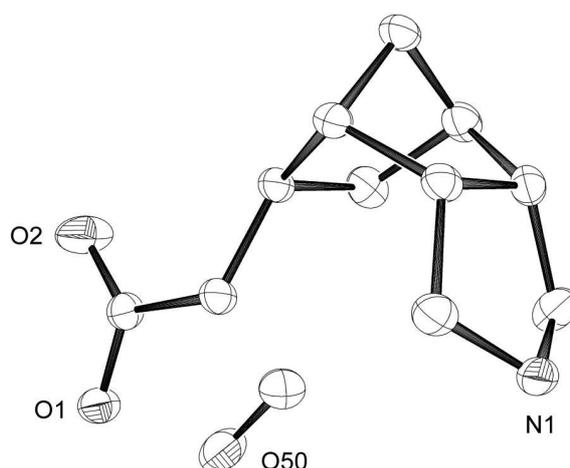
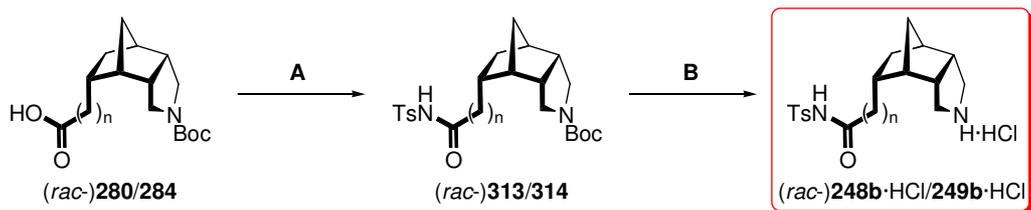


Abb. 12. Kristallstruktur der optisch aktiven Aminosäure **249a**·MeOH.

2.3.2.7.3 Synthese der *N*-Tosylamide **248b** und **249b**

Die letzten Schritte in der Synthese der *N*-Tosylamide **248b/249b** bestanden in der Kupplung der Carbonsäuren **280/284** mit Tosylamid zu den *N*-Boc-geschützten Derivaten **313/314** sowie dem Freisetzen der Zielmoleküle **248b/249b** (Tabelle 21). Die Steglich-Kupplung wurde in Anlehnung an eine Literaturvorschrift^[303] mit Tosylamid, DCC und DMAP durchgeführt und lieferte die Sulfonamide *rac*-**313** und *rac*-**314** zu 36% und 59%. Für das Entfernen der *N*-Boc-Schutzgruppen in *rac*-**314** wurde nicht auf das Protokoll zum Entschützen von **280** und **284** zurückgegriffen, weil die neu aufgebaute *N*-Tosylamidgruppe in *rac*-**314** unter den harschen Reaktionsbedingungen verseift worden wäre. Deshalb wurde die Transformation unter milderen Bedingungen durchgeführt. Die Reaktion in etherischer Salzsäure bzw. in einem Gemisch von etherischer Salzsäure und Methanol bei Raumtemperatur hatte den Vorteil, dass das gewünschte Produkt *rac*-**249b** als unlösliches Hydrochlorid aus der Reaktionsmischung ausfiel (35%). Die enantiomerenangereicherten Zielmoleküle **248b**·HCl (38%) und **249b**·HCl (42%) wurden in analoger Weise präpariert. Ausgehend von *endo*-Carbicanhydrid **287** lieferte die zehnstufige Totalsynthese die Sulfonamide **248b**·HCl/**249b**·HCl in jeweils 5% Gesamtausbeute.^[P2]

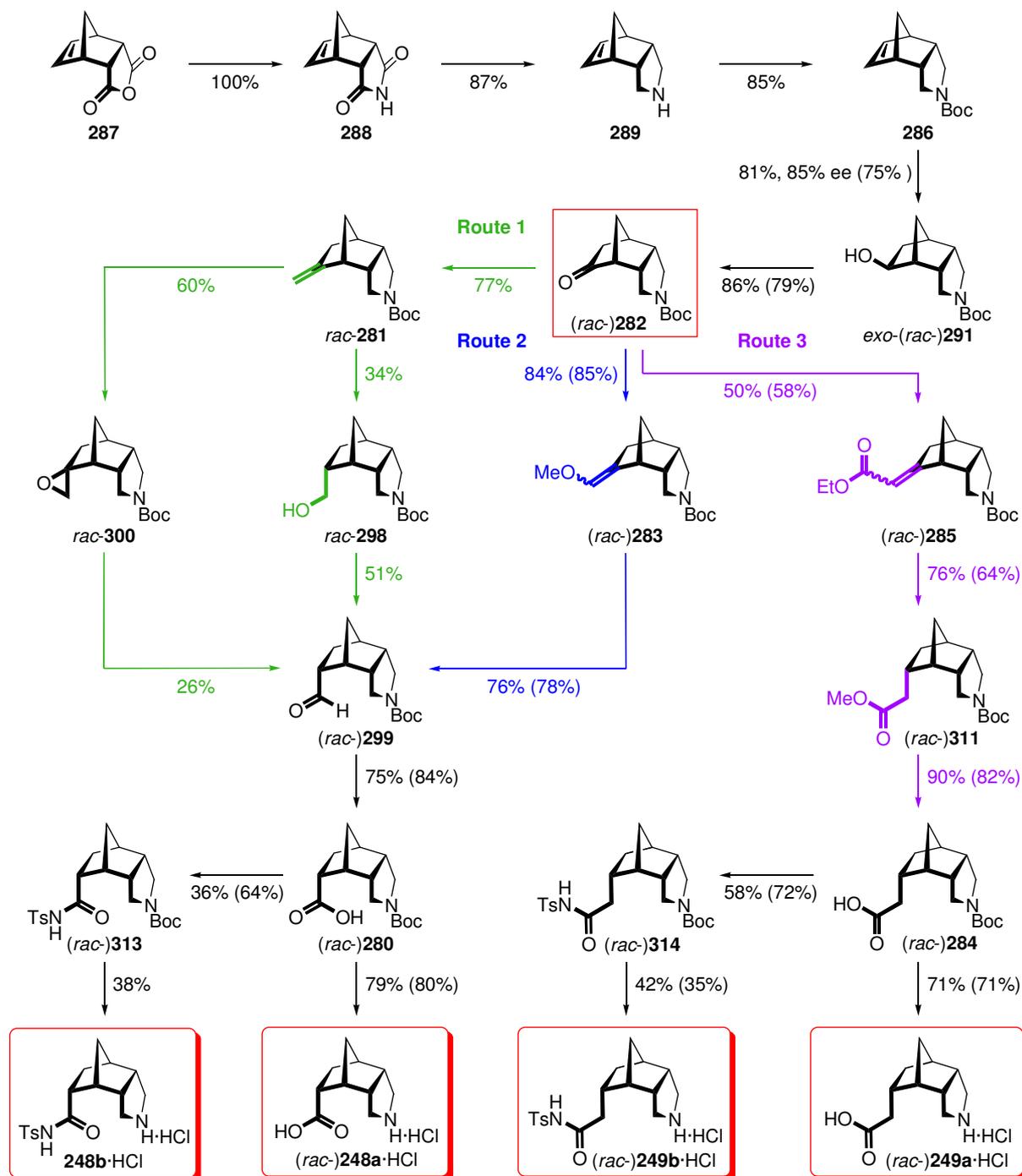
Tabelle 21. Darstellung der *N*-Tosylamide **248b** und **249b**.

| Nr. | Edukt | n | t [d] | Steglich-Kupplung | | N-Boc-Entschützung | | | |
|-----|-------------------------|---|-------|--------------------------|-----------|--------------------------|-------|--------------------------|-----------|
| | | | | Produkt | Ausb. [%] | Solvens | t [h] | Produkt | Ausb. [%] |
| 1 | <i>rac</i> - 280 | 0 | 4 | <i>rac</i> - 313a | 36 | wurde nicht durchgeführt | | | |
| 2 | <i>rac</i> - 284 | 1 | 4 | <i>rac</i> - 314a | 58 | Et ₂ O | 20 | <i>rac</i> - 249b | 35 |
| 3 | 280 | 0 | 1 | 313a | 64 | Et ₂ O/MeOH | 3 | 248b | 38 |
| 4 | 284 | 1 | 4 | 314a | 72 | Et ₂ O | 20 | 249b | 42 |

^a Reagenzien und Bedingungen: **A**: TsNH₂, DCC, DMAP, CH₂Cl₂, RT, t. **B**: HCl, Solvens, RT, t.

2.3.3 Übersicht über die Darstellung der Zielmoleküle 248 und 249

Schema 61 gibt eine zusammenfassende Übersicht über die Synthese der Zielmoleküle **248** und **249**. Die Ausbeuten beziehen sich auf die Umsetzungen mit enantiomerenangereicherten und racemischen (in Klammern) Material. ^[P2]



Schema 61. Übersicht über die Totalsynthese der Zielmoleküle **(rac)-248a,b** und **(rac)-249a,b**.

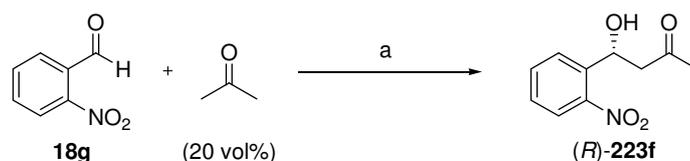
2.3.4 Anwendung der Norbornan-basierten Katalysatoren

2.3.4.1 Enantioselektive Aldol- und Mannichreaktionen

Um das Potential der Aminosäuren und Aminosulfonamide **248** und **249** als chirale Organokatalysatoren zu evaluieren, wurden sie in enantioselektiven Aldol- und Mannichreaktionen getestet. Als Vergleich wurden parallel dazu die entsprechenden L-Prolin-katalysierten [(*S*)-**222**] Benchmarkreaktionen durchgeführt.

Als erste Modellreaktion wurde die Aldoladdition von Aceton mit *ortho*-Nitrobenzaldehyd (**18g**) gewählt und unter literaturbeschriebenen Reaktionsbedingungen durchgeführt (Tabelle 22).^[222] Die Hydrochloride **248**·HCl/**249**·HCl wurden *in-situ* durch Zugabe von Triethylamin neutralisiert. Die Katalysatoren **248**/**249** zeigten insgesamt nur geringe katalytische Aktivitäten. Die Aminosäuren **248a**/**249a** lieferten das Aldolprodukt **223f** zu maximal 54% als Racemat (Nr. 1,2), während die Aminosulfonamide **248b**/**249b** die Reaktion nicht katalysierten (Nr. 3,4). L-Prolin [(*S*)-**222**] produzierte das gute literaturbekannte Ergebnis (74%, 78% ee, Nr. 5).

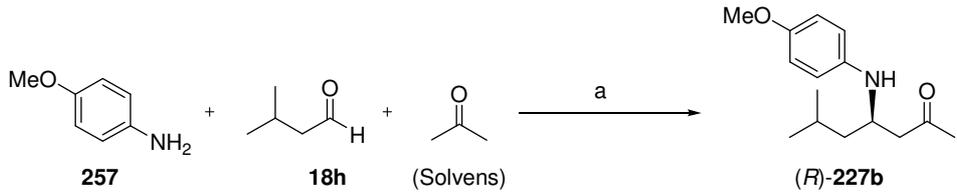
Tabelle 22. Ergebnisse der von **248** und **249** katalysierten enantioselektiven Aldolreaktionen.



| Nr. | Katalysator | Additiv | t [h] | Ausbeute [%] | ee [%] |
|-----|--------------------------|-----------------------------|-------|--------------|--------|
| 1 | 248a | NEt ₃ (30 Mol-%) | 72 | 30 | 5 |
| 2 | 249a | NEt ₃ (30 Mol-%) | 72 | 54 | 0 |
| 3 | 248b | NEt ₃ (30 Mol-%) | 72 | 0 | - |
| 4 | 249b | NEt ₃ (30 Mol-%) | 72 | 0 | - |
| 5 | (<i>S</i>)- 222 | - | 3 | 74 | 78 |

^a Reagenzien und Bedingungen: Katalysator (30 Mol-%), Additiv, DMSO/Aceton 4:1, RT, t.

Die enantioselektive Dreikomponenten-Mannichreaktion von Isovaleraldehyd (**18h**), *para*-Anisidin (**257**) und Aceton wurde als weitere Testreaktion für die neuen chiralen Katalysatoren **248**/**249** ausgewählt. Das Aminoketon **227b** wurde in racemischer Form mit Ausbeuten von maximal 28% isoliert (Nr. 1–4). Das mit L-Prolin [(*S*)-**222**] erzielte Ergebnis (49%, 75% ee, Nr. 5) war wesentlich besser, lag aber noch unter dem Literaturwert (90%, 93% ee).^[223]

Tabelle 23. Ergebnisse der von **248** und **249** katalysierten enantioselektiven Mannichreaktionen.


| Nr. | Katalysator | Additiv | t [h] | Ausbeute [%] | ee [%] |
|-----|--------------------------|-----------------------------|-------|--------------------------|--------------------------|
| 1 | 248a | NEt ₃ (30 Mol-%) | 18 | 28 | 7 |
| 2 | 249a | NEt ₃ (30 Mol-%) | 18 | 5 | 2 |
| 3 | 248b | NEt ₃ (30 Mol-%) | 20 | 26 | 0 |
| 4 | 249b | NEt ₃ (30 Mol-%) | 20 | 27 | 0 |
| 5 | (<i>S</i>)- 222 | - | 18 | 49 (90) ^[223] | 75 (93) ^[223] |

^a Reagenzien und Bedingungen: Katalysator (30 Mol-%), Additiv, Aceton, RT, t.

2.3.4.2 Deutung der Ergebnisse

Die Aminosäuren und Sulfonamide **248** und **249** eignen sich nicht als chirale Organokatalysatoren für Aldol- und Mannichreaktionen (Abb. 13), auch wenn eine Enaminkatalyse in Gegenwart von **248** und **249** eintrat, da sowohl das Aldolprodukt **223e** wie auch das Mannichprodukt **227b** gebildet wurden. Leider waren die gebildeten Produkte **223f** und **227b** jedoch mehr oder minder racemisch; es fand somit kein Chiralitätstransfer durch die Katalysatoren **248** und **249** statt. Das lässt die Schlussfolgerung zu, dass eine selektive Vorordination des Aldehyds über die acide Gruppe, so wie sie in Abb. 13 in den Übergangszuständen **250** und **251** dargestellt ist, nicht stattfindet.

Die schlechten Ausbeuten und langen Reaktionszeiten könnten ihre Ursachen im stark konkaven Reaktionsraum haben, der für Elektrophile der Größe eines Aldehyds zu eng sein könnte. Dafür spricht, dass die Norbornanderivate **281–283** und **285** von Elektrophilen oder Nucleophilen stets selektiv von der konvexen und nicht von der konkaven Seite angegriffen werden (vgl. Abschnitt 2.3.2). Die Reaktion eines nicht aktivierten (oder intermolekular aktivierten) Aldehyds mit dem Enamin an der konvexen Seite der Katalysatoren **248/249** würde die langen Reaktionszeiten und auch die geringen Stereoselektivitäten erklären.

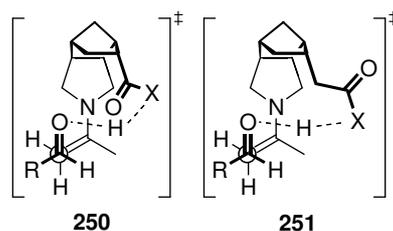
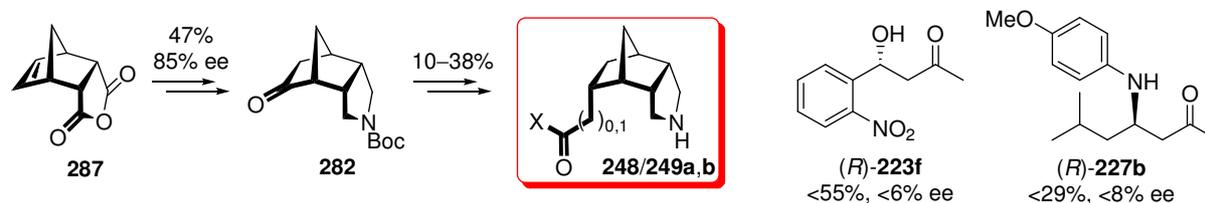


Abb. 13. Postulierte Übergangszustände der durch **248** und **249** organokatalysierten Aldolreaktion.

2.3.5 Zusammenfassung

Ziel des Projekts war die stereoselektive Synthese der neuen, käfigartigen Aminosäuren und -sulfonamide **248** und **249** sowie deren Anwendung als chirale Organokatalysatoren in enantioselektiven Aldol- und Mannichreaktionen (Schema 62). Die neun- bis zehnstufigen Synthesen der Zielmoleküle **248** und **249** gingen von kommerziell erhältlichem *endo*-Carbic-anhydrid (**287**) aus und erlaubten Gesamtausbeuten von 4–14%. Als stereochemischer Schlüsselschritt wurde eine Pd-katalysierte, enantioselektive Hydrosilylierung des *meso*-Olefins **286** genutzt.^[281] Der Enantiomerenüberschuss des dargestellten Alkohols *exo*-**291** wurde anhand der Diastereomerenreinheit der entsprechenden Mosherester ermittelt und betrug 85%. Die neu entwickelten Moleküle **248** und **249** katalysierten die enantioselektiven Aldol- und Mannichreaktionen nur sehr langsam und ergaben die Produkte **223f** und **227b** in nahezu racemischer Form.

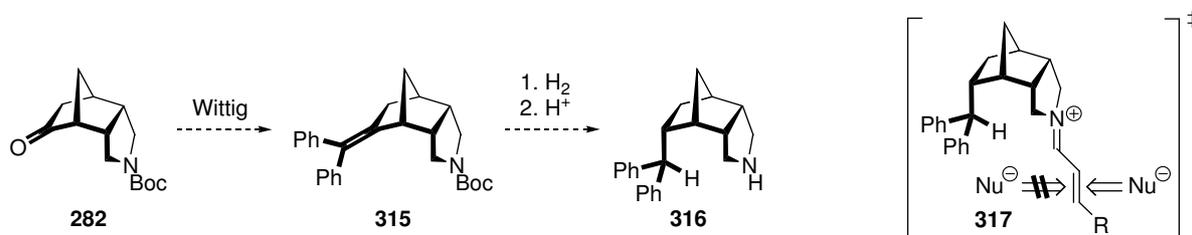


Schema 62. Zusammenfassung der Synthese- und Katalyseergebnisse.

2.3.6 Ausblick

Eine Verbesserung der organokatalytischen Leistung der erstmals dargestellten Aminosäuren **248** und **249** erscheint wenig aussichtsreich. Eventuell könnte eine Variation des Lösungsmittels in den durch **248** und **249** katalysierten Aldol- oder Mannichreaktionen zu ersten signifikanten Enantiomerenüberschüssen führen.

Einen gänzlich neuen Ansatz zur Nutzung von Norbornanderivaten als Organokatalysatoren könnte die Iminium-Katalyse bieten (Schema 63). Da die bisher ungenügenden Katalysergebnisse wohl eine Folge des zu stark gekrümmten und engen Käfiginnenraums sind, sollte man das Reaktionszentrum gezielt an die Außenseite des Norbornankäfigs verlegen. Ersetzt man die acide Gruppe durch einen großen Passiv-Substituenten, dann sollte das chirale, bicyclische Rückgrat als stereochemischer Dirigent in asymmetrischen, Iminium-katalysierten Reaktionen fungieren. Bei einer solchen Reaktion würde der chirale Katalysator z.B. einen α,β -ungesättigten Aldehyd unter Bildung eines Iminiums **317** aktivieren. Aufgrund sterischer Wechselwirkungen mit dem Passiv-Substituenten sollte sich die in **317** dargestellte (*E*)-Geometrie an der Iminium-Doppelbindung einstellen, was die Grundlage für eine hochgradig stereoselektive Reaktion (z.B. Diels-Alder-Reaktion) bilden würde. Außerdem würde sich die Reaktion hier ungehindert außerhalb des Norbornangerüsts abspielen können. Ein aussichtsreicher Kandidat wäre demnach das Diphenylmethylnorbornanderivat **316**, welches sich ausgehend von dem chiralen Keton **282** in nur drei Stufen (Wittig, Hydrierung, Entschützen) darstellen lassen müsste.



Schema 63. Vorschlag für die Darstellung des potentiellen Iminium-Katalysators **316**.

2.4 Isoxazolidine als Organokatalysatoren für Iminium-katalysierte Reaktionen

2.4.1 Kennnizstand

2.4.1.1 Iminium-Katalyse

Im vorhergehenden Kapitel wurden L-Prolin [(*S*)-**222**] und die künstlichen Aminosäuren **248** und **249** als chirale Organokatalysatoren für Enamin-Reaktionen vorgestellt. Das folgende Kapitel führt über die Entwicklung und Synthese monofunktionaler Hydroxylamine an die Iminium-Katalyse heran.^[227]

Als Beispiel für eine gut untersuchte Iminium-katalysierte Reaktion soll die Diels-Alder-Reaktion zwischen Cyclopentadien **225** und den α,β -ungesättigten Aldehyden **224** herangezogen werden (Schema 64).^[304] Die erste hoch enantioselektive, organokatalysierte Diels-Alder-Reaktion stellten MacMillan *et al.* im Jahr 2000 vor.^[225] In Gegenwart des chiralen Imidazolidinons (*S*)-**228** entstand ein 1:1-Gemisch der diastereomeren Cycloadditionsprodukte *endo*-**226** und *exo*-**226** mit hervorragenden Ausbeuten (bis zu 99%) sowie beachtlichen Enantiomerenüberschüssen (84–93%).



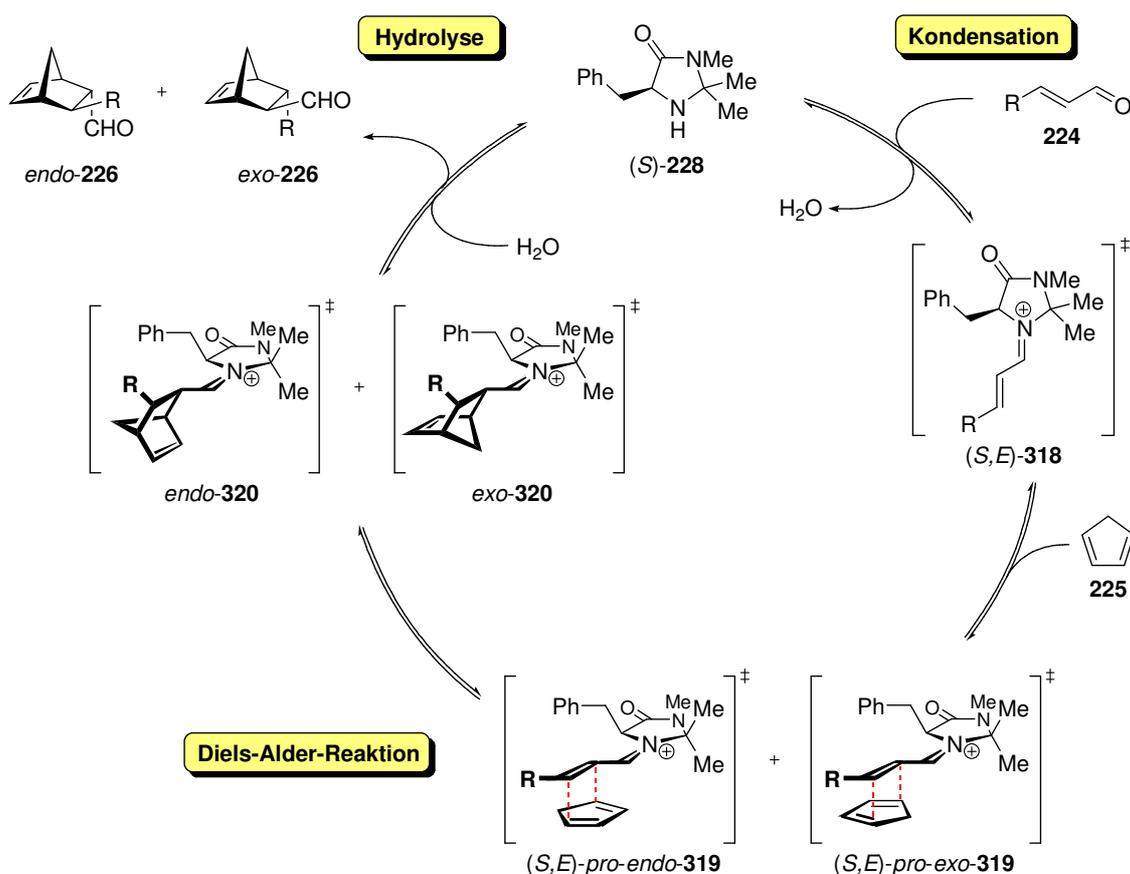
Schema 64. Iminium-katalysierte, enantioselektive Diels-Alder-Reaktion nach MacMillan.^[225]

Reagenzien und Bedingungen: a) (*S*)-**228**·HCl (5 Mol-%), MeOH/H₂O, RT, 14–24 h.

Der Mechanismus Iminium-katalysierter Reaktionen wird anhand der oben vorgestellten Diels-Alder-Reaktion exemplarisch vorgestellt (Schema 65).^[225] Im ersten Schritt reagiert der Katalysator (*S*)-**228** mit dem α,β -ungesättigten Aldehyd **224** unter reversibler Kondensation zu dem Iminiumion (*S,E*)-**318**, das als aktiviertes, kationisches Dienophil mit dem elektronenreichen Dien **225** eine [4+2]-Cycloaddition bereits unter milden Reaktionsbedingungen eingeht. Nach erfolgter Diels-Alder-Reaktion werden die primär gebildeten Iminiumsalze *endo*- und *exo*-**320** hydrolytisch in die Norbornenderivate *endo*- und *exo*-**226** sowie den Katalysator (*S*)-**228** gespalten.

Für die Enantiomerenreinheit der diastereomeren Cycloadditionsprodukte *endo*- und *exo*-**226** sind zwei strukturelle Eigenschaften des Intermediats (*S,E*)-**318** entscheidend. Zum einen ist dies die *E*-Konfiguration an der Iminium-Doppelbindung, die stark begünstigt ist, da hier die intramolekularen sterischen Wechselwirkungen zwischen dem Olefin und den geminalen Methylgruppen minimal sind.^[305] Zum anderen blockiert die Benzylgruppe eine der beiden potentiellen Einflugschneisen des Cyclopentadiens (**225**), so dass (*S,E*)-**318** selektiv von der Unterseite her angegriffen werden kann. Die exakte Orientierung der Benzylgruppe in

(*S,E*)-**318** ist umstritten. Berechnungen zufolge könnte die Benzylgruppe parallel (MacMillan)^[225] oder orthogonal (Houk)^[306] zu dem Iminiumion angeordnet sein.^[227] Die *E*-Konfiguration und die effektive, sterische Blockade einer Angriffsfläche in (*S,E*)-**318** führen zu einer starken *Re/Si*-Seitendifferenzierung während der Diels-Alder-Reaktion, die infolgedessen hochgradig enantioselektiv verläuft. Die geringe *endo/exo*-Selektivität resultiert aus den nahezu identischen Übergangszuständen (*S,E*)-*pro-endo*-**319** und (*S,E*)-*pro-exo*-**319**, welche zu einem Produktgemisch der Diastereomere *endo*- und *exo*-**226** führen. Stärker unsymmetrische Diene liefern zum Teil sehr hohe Überschüsse an einem der beiden Isomere.^[225]



Schema 65. Katalyzyklus der Iminium-katalysierten, enantioselektiven Diels-Alder-Reaktion.^[225]

2.4.1.2 Der α -Heteroatomeffekt in der Iminium-katalysierten Organokatalyse

2.4.1.2.1 Diels-Alder-Reaktion

Die katalytischen Eigenschaften acyclischer oder cyclischer Hydroxylamine, Hydrazine und ihrer Derivate sind bisher nur wenig untersucht, obwohl diese Verbindungen aufgrund ihrer hohen Nucleophilie vielversprechende Kandidaten für die Organokatalyse wären (Tabelle 24). Die aktuellsten Studien dazu publizierten Tomkinson und Suzuki Ende 2009. Sie testeten eine Reihe achiraler, acyclischer und cyclischer Katalysatoren, welche ein Heteroatom in α -Position zum reaktiven Stickstoffzentrum besitzen, anhand der Diels-Alder-Reaktion

zwischen Cyclopentadien **225** und Zimtaldehyd **224b**.^[248–250,307] Die acyclischen, unfunctionalisierten Derivate, das Hydroxylamin **322** und das Hydrazin **326**, katalysierten die Reaktion schneller als Dimethylamin (**321**). Die Pyrrolidinanaloga **252** und **323** sowie Piperazin (**327**) zeigten sich weniger reaktiv. Die acylierten Derivate **324**, **328**, **325** und **329** erwiesen sich als effektive Katalysatoren. Besonders gute Ausbeuten von $\geq 98\%$ bei kurzer Reaktionszeit von 6 h wurden mit dem acyclischen Carbamat **328** und dem Piperazinderivat **329** erzielt. Die Ursache für die bessere katalytische Aktivität der, verglichen mit Hydroxylaminen und Hydrazinen, weniger nucleophilen, acylierten Katalysatoren war deren geringere Basizität.^[307] Der finale Hydrolyseschritt wird durch derartige schwach basischen Abgangsgruppen erleichtert.

Tabelle 24. Von Hydroxylaminen oder Hydrazinen und ihren Derivaten katalysierte Diels-Alder-Reaktion.

$\text{Ph-CH=CH-CHO} + \text{Cyclopentadien} \xrightarrow{\text{a}} \text{endo-226a} + \text{exo-226a}$

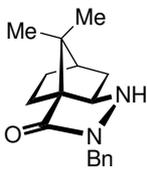
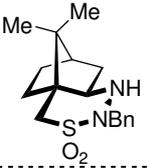
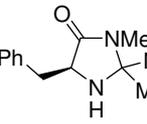
| Katalysator | t [h] | endo:exo | Ausb. [%] | Katalysator | t [h] | endo:exo | Ausb. [%] |
|-------------|-------|----------|---------------------------|-------------|-------|----------|-------------------------|
| 321 | 48 | 38:62 | 22 ^[248,249] | 252 | 24 | 34:66 | 8 ^{[250],d} |
| 322 | 72 | 34:66 | 80 ^[248,249] | 323 | 24 | 81:19 | 25 ^{[307],b} |
| 324 | 6 | 35:65 | 28 ^[249] | 325 | 11 | 33:67 | 70 ^{[307],b} |
| 326 | 72 | 68:32 | 48 ^{[248,249],c} | 327 | 24 | 79:21 | 28 ^{[250],c,d} |
| 328 | 6 | 35:65 | 98 ^[249,250] | 329 | 6 | 32:68 | 99 ^{[250],d} |

^a Reagenzien und Bedingungen: a) Katalysator-HCl (10 Mol-%), MeOH/H₂O (19:1), RT, t. ^b Solvens: MeOH/H₂O (9:1) ^c Der Katalysator wurde als das Bishydrochloridsalz eingesetzt. ^d Solvens: MeOH 100%.

Noch bevor Tomkinson und Suzuki ihre Studien publizierten, existierten wissenschaftliche Arbeiten über die Verwendung des Hydrazids **255** sowie des Sulfonylhydrazins **330a** als chirale Organokatalysatoren für die Diels-Alder-Reaktion (Tabelle 25).^[251,308–310] In Bezug auf Ausbeute und optischer Reinheit der Cycloadditionsprodukte *endo:exo*-**226a** zeigte das Pyrazolidin-3-on **255** bereits gute Werte. Allerdings waren für die guten Umsätze (90%) hohe Katalysatorladungen (20 Mol-%) und lange Reaktionszeiten (>24 h) notwendig.^[251,308] Das hexacyclische Sulfonylhydrazin **330a** besaß schon bei geringerer Katalysatorladung (10 Mol-%) eine exzellente Beschleunigungswirkung.^[309] Nach der kurzen Reaktionszeit von zwei Stunden wurde das Produkt mit einer guten Ausbeute von 73% und einem Enantiomerenüberschuss von $\geq 85\%$ isoliert. Abgesehen von der optimierbaren Ausbeute von 70% und dem nicht idealen Enantiomerenüberschuss von $\geq 85\%$ erwies sich dieser Katalysator als

noch effektiver als MacMillans Imidazolium (*S*)-**228**.^[225] Bei gleicher Katalysatorladung von 10 Mol-% war das neuartige Hydrazin **330a** viermal schneller als das etablierte Auxiliar (*S*)-**228**.

Tabelle 25. Chirale Hydrazinderivate **255** und **330a** als Katalysatoren für die Diels-Alder-Reaktion.

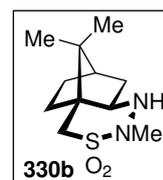
| Katalysator | Mol-% | Solvens | t [h] | <i>endo:exo</i> | ee [%] | Ausbeute [%] |
|---|-----------------|-----------------------|-------|-----------------|--|---------------------|
|  255 | 20 ^a | MeOH/H ₂ O | k. A. | 32:68 | 82 (<i>endo</i>) | 90 ^[251] |
| | 20 ^a | MeOH | 24–48 | 34:64 | 88 (<i>endo</i>) 90 (<i>exo</i>) | 96 ^[308] |
|  330a | 10 ^b | MeNO ₂ | 2 | 40:60 | 87 (<i>endo</i>), 85 (<i>exo</i>) | 73 ^[309] |
| | 20 ^c | Sole ^d | k. A. | 57:43 | 80 (<i>endo</i>) | 90 ^[310] |
|  (<i>S</i>)- 228 | 5 ^e | MeOH/H ₂ O | 21 | 43:57 | 93 (<i>exo</i>) | 99 ^[225] |
| | 10 ^e | MeOH/H ₂ O | 8 | 43:57 | 93 (<i>endo</i>), 93 (<i>exo</i>) | 99 ^[225] |

^a **255** wurde als TfOH-Salze eingesetzt. ^b **330a** wurde als HClO₄-Salz eingesetzt. ^c **330a** wurde als CF₃SO₃H-Salz eingesetzt. ^d ges. NaCl-Lsg. ^e (*S*)-**228** wurde als HCl-Salz eingesetzt.

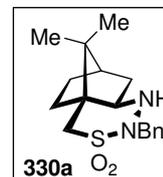
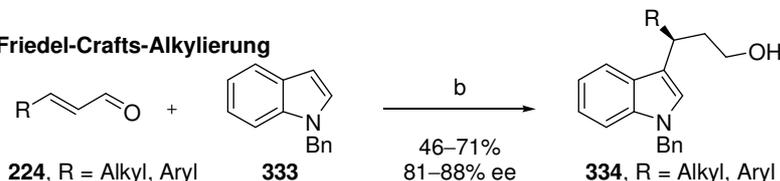
2.4.1.2.2 Andere Iminium-katalysierte Reaktionen

Neben der Diels-Alder-Reaktion waren noch weitere Iminium-katalysierte Reaktionstypen Gegenstand von Untersuchungen zu dem Einfluss des α -Effekts auf die Leistung von Organokatalysatoren (Schema 66).^[227] Lee und Mitarbeiter wendeten die Aza-Michael-Addition des Carbamats **331** auf α,β -ungesättigte Aldehyde des Typs **224** an.^[311] Das Sulfonylhydrazin **330b** katalysierte die stereoselektive Addition mit bis zu 90% ee und Ausbeuten zwischen 40 und 84%. Die erste, durch **330a** organokatalysierte enantioselektive Friedel-Crafts-Alkylierung des Indols **333** mit Acroleinderivaten des Typs **224** publizierten Lee *et al.*^[312] Die Alkylierungsprodukte **334** wurden in moderaten Ausbeuten (46–71%) und stabilen Enantiomerenüberschüssen von >80% gebildet. Eine weitere erfolgreiche Anwendung des Hydrazins **255** stellten Ogilvie *et al.* vor.^[313] Die 1,3-dipolare Cycloaddition von Crotonaldehyd (**224a**) an die Nitron **229** lieferte die mehrfach substituierten Isoxazolidine *exo/endo*-**230** als Gemisch mit optischen Reinheiten zwischen 59 und 94% sowie exzellenten Ausbeuten von bis zu 94%. Eine geeignete Applikation für achirales Pyrazolidin-Dihydrochlorid (**323**·2HCl) ist die Biginelli-Reaktion.^[314] Im Verlauf dieser Dreikomponentenreaktion kondensieren Acetessigsäureethylester (**335**), Harnstoff (**336**) und ein aromatischer Aldehyd **18** zu 3,4-Dihydropyrimidin-2(1*H*)-onen des Typs **337**.

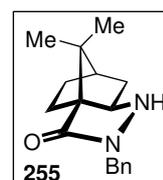
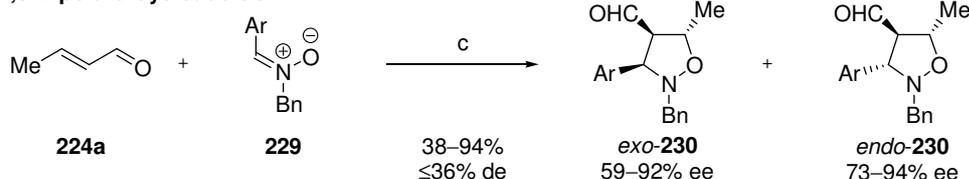
Aza-Michael-Addition



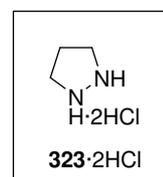
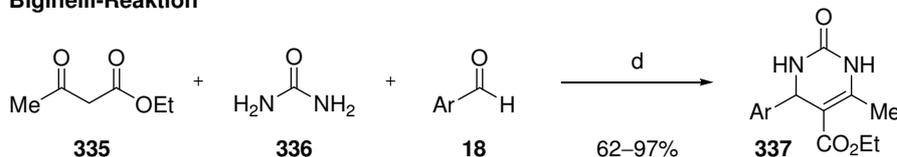
Friedel-Crafts-Alkylierung



1,3-Dipolare Cycloaddition



Biginelli-Reaktion



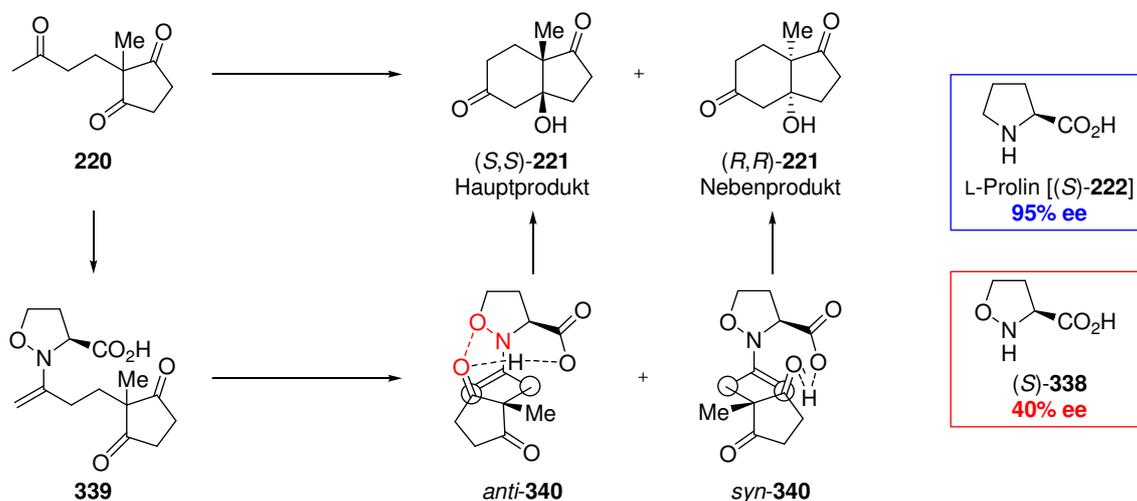
Schema 66. Verschiedene von Hydrazinen Iminium-katalysierte Reaktionen.

Reagenzien und Bedingungen: a) **330b** (20 Mol-%), TCA (20 Mol-%), Toluol, RT, 4–48 h. b) **330a** (30 Mol-%), TFA (30 Mol-%), Toluol, -40 °C, 20–36 h, dann NaBH₄. c) **255** (20 Mol-%), CF₃SO₃H (20 Mol-%), H₂O (50 Mol-%), MeNO₂, 4 °C, 48 h. d) **323·2HCl** (10 Mol-%), *i*PrOH oder DMSO, 2–48 h, RT.

2.4.1.2.3 Enamin-Katalyse

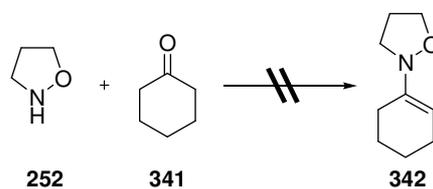
Zahlreiche organische C–C-Verknüpfungsreaktionen verlaufen über einen Enamin-Mechanismus, der von vielen sekundären Aminen, insbesondere aber von der bekannten proteinogenen Aminosäure L-Prolin [(*S*)-**222**], vermittelt wird.^[224] Neben der Iminium-Katalyse bilden diese Reaktionen eine zweite wichtige Klasse der Organokatalyse. Wie in der Einleitung zu Abschnitt 2.1 erläutert wurde, beruht dieser Mechanismus auf der Eigenschaft sekundärer Amine, mit enolisierbaren Carbonylverbindungen nucleophil reagierende Enamine zu generieren. Gerade dieser Teilschritt, der als geschwindigkeitsbestimmend angesehen wird, wurde intensiv untersucht. Houk *et al.* berechneten die Beschleunigungswirkung des α -Heteroatoms im Oxoprolin (*S*)-**338** im Vergleich zu L-Prolin [(*S*)-**222**] anhand der intramolekularen Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion (Schema 67).^[315] Die kalkulierten Aktivierungsenergien für den Cyclisierungsprozess waren für die Referenzsubstanz (*S*)-**222** und (*S*)-**338** fast identisch. Die erwartete Verbesserung durch den α -Heteroatomeffekt blieb aber aus, da im Übergangszustand *anti*-**340** destabilisierende $\delta^- \text{NO} \cdots \text{O}^{\delta^-}$ -Wechselwirkungen zwischen dem α -Sauerstoffatom und einer Carbonylgruppe auftraten. Die gleiche störende Wechselwirkung

fürte auch zu einer Verringerung der Energiedifferenz zwischen den Übergangszuständen *anti*- und *syn*-**340**, was eine signifikante Minderung des berechneten Enantiomerenüberschusses auf 40% ee zur Folge hatte.



Schema 67. Theoretische Kalkulation des Potentials von (S)-**338** in der Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion.^[315]

Über den praktischen Einsatz von Hydroxylaminen, Hydrazinen und deren Derivaten in Enamin-katalysierten Reaktionen war nichts bekannt. Eine Publikation von Hickmott aus den frühen Achtziger Jahren beschrieb sogar, dass Isoxazolidin (**252**) und Cyclohexanon (**341**) nicht miteinander reagieren (Schema 68).^[316] Ursachen sind die geringe Reaktivität und die thermische Instabilität von **252**, die extremere Reaktionsbedingungen nicht zulassen. Darüber hinaus wurde angemerkt, dass sich der induktive Effekt des α -Sauerstoffatoms in **342** negativ auf die stabilisierende Konjugation zwischen dem Elektronenpaar des Stickstoffs und der Doppelbindung auswirkt. Dieses Experiment liefert somit Indizien dafür, warum Isoxazolidin-katalysierte Reaktionen über den Enamin-Mechanismus unbekannt sind. Die Tatsache, dass die Enaminbildung selbst unter äquimolaren Bedingungen nicht funktioniert, schließt deren katalytische Anwendung aus.



Schema 68. Isoxazolidin (**252**) und Cyclohexanon (**341**) reagieren nicht zu dem Enamin **342**.^[316]

2.4.1.2.4 Zusammenfassung

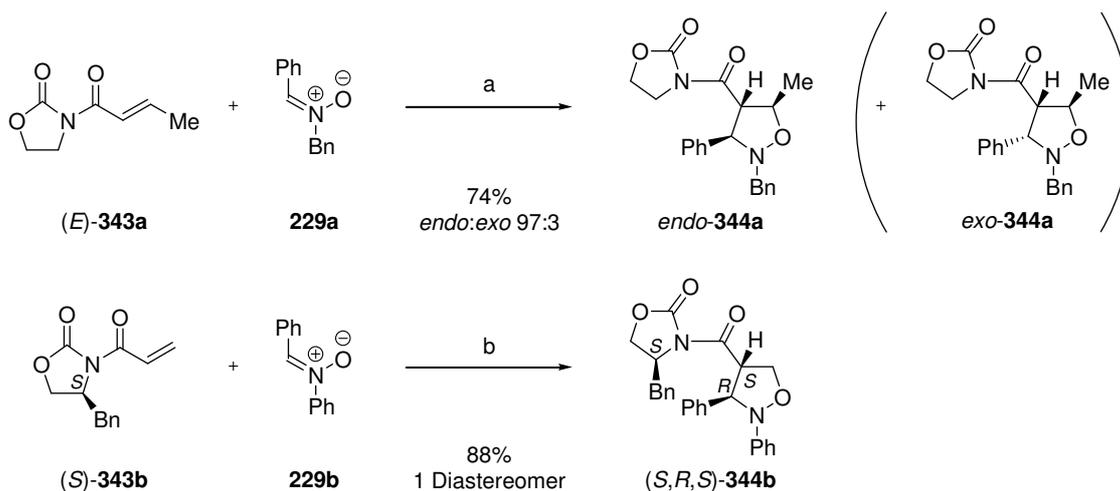
Es wurde anhand von Diels-Alder-, Aza-Michael-, Biginelli- und 1,3-dipolaren Cycloadditionsreaktionen gezeigt, dass Amine mit einem zusätzlichen α -Heteroatom durchaus das Potential besitzen, als chirale oder achirale Auxiliare Iminium-katalysierte Reaktionen zu fördern. Als überaus geeignete, chirale Kandidaten erwiesen sich die Sulfonylhydrazine **330** sowie Hydrazide des Typs **255**. Hickmott zeigte, dass sich Hydroxylamine aufgrund ihrer geringen Reaktivität, thermischen Instabilität und elektronischen Eigenschaften nicht als Enamin-Katalysatoren eignen.^[316] Während die eigenen Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der achiralen und chiralen Isoxazolidine **252**, (*R,S*)-**253** und (*R*)-**254** als Organokatalysatoren angefertigt wurden, informierte Tomkinson, dass das Isoxazolidin **252** in der Iminium-Katalyse nur ein unbefriedigendes Potential besitzt.^[250] Die eigenen Arbeiten wurden dennoch fortgeführt.

2.4.1.3 Stereoselektive Synthese von 3-Phenyl-4-carbonsäureisoxazolidinderivaten

2.4.1.3.1 Diastereoselektive Verfahren

Chirale 3-Phenyl-4-carbonsäureisoxazolidine des Typs **344** lassen sich über 1,3-dipolare Cycloadditionsreaktionen von Olefinen **343** mit Nitronen **229** unter Lewisäure-Katalyse mit Lanthanidtriflaten wie Ytterbiumtriflathydrat [$\text{Yb}(\text{OTf})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$] in Gegenwart von Molsieb 4Å darstellen (Schema 69).^[160] Das zugesetzte Molsieb 4Å bindet das Kristallwasser, erhöht die Katalysatoraktivität und trägt maßgeblich zur Selektivität der Reaktionen bei. Die $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ -katalysierten Cyclisierungen verlaufen mit guten Ausbeuten sowie unter hoher Stereokontrolle und Regioselektivität. Unkatalysierte [3+2]-Cycloaddition sind hingegen zumeist unselektiv, sehr langsam und ergeben je nach Substitutionsmuster der Edukte bis zu acht stereo- und regioisomere Produkte.

Die Umsetzung des (*E*)-Crotonsäureamids (*E*)-**343a** mit dem *N*-Benzylnitron **229a** in Gegenwart von $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ und Molsieb 4Å liefert das racemische, Cycloadditionsprodukt als 97:3-Gemisch der Isomeren *endo*- und *exo*-**344a**.^[317] Das chirale Acryloyloxazolidinon (*S*)-**343b** reagiert mit dem *N*-Phenylnitron **229b** unter vergleichbaren Reaktionsbedingungen diastereoselektiv zu enantiomerenreinem *endo*-Oxazolidin (*S,R,S*)-**344b** (88%).^[318] Damit ist die 1,3-dipolare Cycloaddition achiraler oder chiraler Olefine des Typs **343b** mit Nitronen wie **229** den Ergebnissen nach zu urteilen ein leistungstarkes Werkzeug für die einfache Konstruktion regioisomerenreiner, diastereomeren- und/oder enantiomerenreiner und bis zu dreifach substituierter Isoxazolidine des Typs **344**.

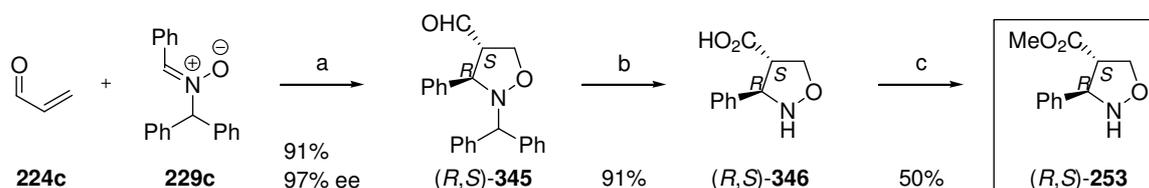


Schema 69. Diastereoselektive Synthese racemischer oder enantiomerenreiner Isoxazolidine **344**.^[317,318]

Reagenzien und Bedingungen: a) Yb(OTf)₃·H₂O (10 Mol-%), MS 4Å, CH₂Cl₂, RT. b) Yb(OTf)₃·H₂O (20 Mol-%), MS 4Å, CH₂Cl₂, RT, 16 h.

2.4.1.3.2 Enantioselektive Verfahren

Das literaturbekannte Isoxazolidin (*R,S*)-**253**, welches im Rahmen dieser Arbeit synthetisiert und als Katalysator in stereoselektiven Diels-Alder-Reaktionen eingesetzt werden sollte, wurde von Maruoka in drei Stufen mit einer Gesamtausbeute von 33% dargestellt (Schema 70).^[253,319] Der stereoselektive Schlüsselschritt ist eine enantioselektive, 1,3-dipolare Cycloaddition von Acrolein (**224c**) an das *N*-(Diphenylmethyl)nitron **229c**. Die Reaktion wurde durch den chiralen Übergangsmetallkomplex (*S,S*)-[BINOL·Ti(*i*OPr)]₂O katalysiert und lieferte das 4-Formylisoxazolidin (*R,S*)-**345** in sehr guten 91% Ausbeute und exzellenten 97% ee. Die *N*-Diphenylmethylschutzgruppe lässt sich unter milden, oxidativen Bedingungen bei gleichzeitiger Oxidation des Aldehyds entfernen. Veresterung der Carbonsäure (*R,S*)-**346** liefert schließlich das Isoxazolidin (*R,S*)-**253**.



Schema 70. Synthese des 3-Phenyl-4-methoxycarbonylisoxazolidins (*R,S*)-**253** nach Maruoka.^[253]

Reagenzien und Bedingungen: a) (*S,S*)-[BINOL·Ti(*i*OPr)]₂O (10 Mol-%), CH₂Cl₂, -40 °C. b) 2-Methylbut-2-en, *t*BuOH, NaClO₂, NaH₂PO₄·H₂O, RT, 12 h. c) Konz. HCl, MeOH, Δ, 24 h.

2.4.1.3.3 Zusammenfassung

Die enantio- und diastereoselektiven Darstellungsmethoden von 3-alkylierten oder 3-arylierten 4-Carbonsäureisoxazolidinderivaten des Typs **344** sind sehr gut untersucht. Von großem synthetischen Nutzen ist dabei der selektive Aufbau von bis zu drei chiralen Zentren in nur ei-

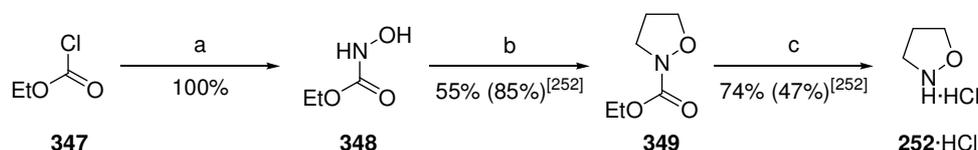
nem Reaktionsschritt bei gleichzeitiger Kontrolle der Regioselektivität. Dies ist das Ergebnis eines Übergangsmetall-katalysierten, orbitalgesteuerten und konzertierten Mechanismus.^[160] Unkatalysierte 1,3-dipolare Cycloadditionen sind hingegen vollkommen unselektiv.

Es ist jedoch nicht jedes beliebige Isoxazolidin über einen solchen einfachen Zugangsweg darstellbar. In den folgenden Kapiteln werden drei verschiedene Synthesen beschrieben, welche zu unterschiedlich substituierten Isoxazolidinen wie **252**, (*R,S*)-**253** und (*R*)-**254** führen sollten.

2.4.2 Synthese der Isoxazolidine **252**, (*R,S*)-**253** und (*R*)-**254**

2.4.2.1 Synthese des achiralen Isoxazolidins (**252**)

Die Darstellung des literaturbekannten, achiralen Isoxazolidins **252** erfolgte gemäß publizierter Arbeitsvorschriften von Streith und Rapoport (Schema 71).^[320,252] Chlorameisensäureethylester (**347**) wurde mit Hydroxylamin-Hydrochlorid quantitativ zu *N*-Hydroxyurethan (**348**) umgesetzt (Streith: Chlorameisensäuremethylester anstelle von **347**, 62%).^[320] Die Ringschlussreaktion erfolgte durch Umsetzung von 1,3-Dibrompropan mit **348** und lieferte *N*-(Ethoxycarbonyl)isoxazolidin (**349**) zu 55%.^[252] Nach Entfernen der Schutzgruppe in **349** wurde das Endprodukt **252** als Hydrochloridsalz mit einer Ausbeute von 74% (Gesamtausbeute über drei Stufen: 41%) isoliert.^[252]



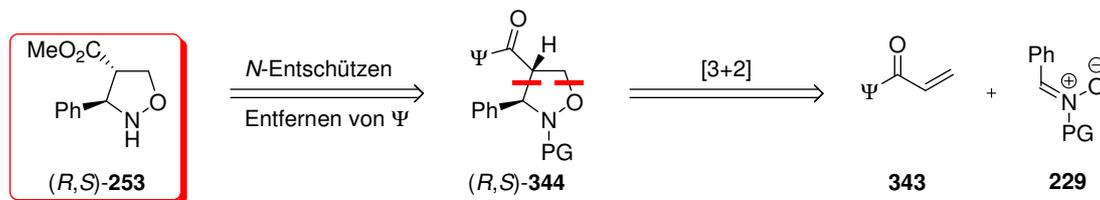
Schema 71. Synthese des achiralen Isoxazolidins (**252**·HCl).

Reagenzien und Bedingungen: a) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, Et_2O , H_2O , RT, 18 h. b) 1,3-Dibrompropan, EtOH , Δ , 2 h. c) 5.2 N HCl , H_2O , Δ , 4 h.

2.4.2.2 Synthese der enantiomeren *endo*-4-Methoxycarbonyl-3-phenylisoxazolidine (*R,S*)-**253** und (*S,R*)-**253**

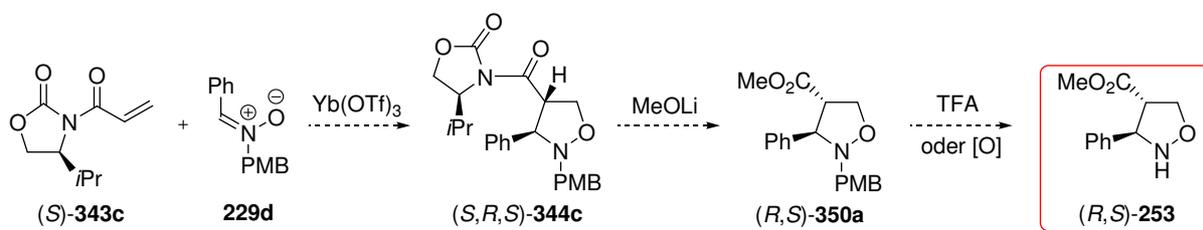
2.4.2.2.1 Retrosynthese und Syntheseplanung

Durch einen zweifachen retrosynthetischen Schnitt könnte das *endo*-konfigurierte Isoxazolidin (*R,S*)-**253** in ein chirales Acrylat **343** und ein Nitron **229** zerlegt werden (Schema 72); die Fragmente sollten sich durch eine diastereoselektive 1,3-dipolare Cycloadditionsreaktion zu dem Isoxazolidin (*R,S*)-**344** zusammenfügen lassen. Darüber hinaus wären ein Entfernen der Stickstoffschutzgruppe PG und des chiralen Auxiliars Ψ notwendige Syntheseschritte.



Schema 72. Retrosynthetische Zerlegung des Isoxazolidins (*R,S*)-**253**.

Die Syntheseplanung startete mit der $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ -katalysierten diastereoselektiven [3+2]-Cycloadditionsreaktion des chiralen *N*-Acryloyloxazolidinon (*S*)-**343c** mit dem *N*-Benzyliden-(*para*-methoxybenzyl)-*N*-oxid (**229d**, Schema 73). Oxazolidinone des Typs (*S*)-**343c** mit einem Isopropylrest hatten sich in stereoselektiven [3+2]-Cycloadditionen bereits bewährt.^[321] Das Oxazolidinonderivat (*S,R,S*)-**344c** sollte sich anschließend durch Umsetzung mit lithiiertem Methanol in den Methylester (*R,S*)-**350** überführen lassen.^[322] Die Abspaltung der Stickstoffschutzgruppe, ohne die oxidativ^[323] und reduktiv^[324] labile N–O-Bindung zu gefährden, war die größte Herausforderung. Die *O*–*N*-Benzylschutzgruppe wäre nur durch Einsatz stöchiometrischer Mengen reinen Palladiums (Pd-Black) zuverlässig entfernbar.^[325,326] Deshalb sollte eine Schutzgruppe gefunden werden, welche sich hydrolytisch spalten ließ. Die *para*-Methoxybenzylgruppe könnte diese Bedingung erfüllen, da sie sich unter sehr milden oxidativen Bedingungen^[327,328] wie auch unter starker Säureeinwirkung hydrolytisch^[329,330] entfernen lässt. Aufgrund der engen, strukturellen Verwandtschaft zur Benzylgruppe^[317,321], die in derartigen Cycloadditionen bereits etabliert war, erwartete man keine Umsatz- oder Stereoselektivitätseinbußen in dem Cycloadditionsschritt.

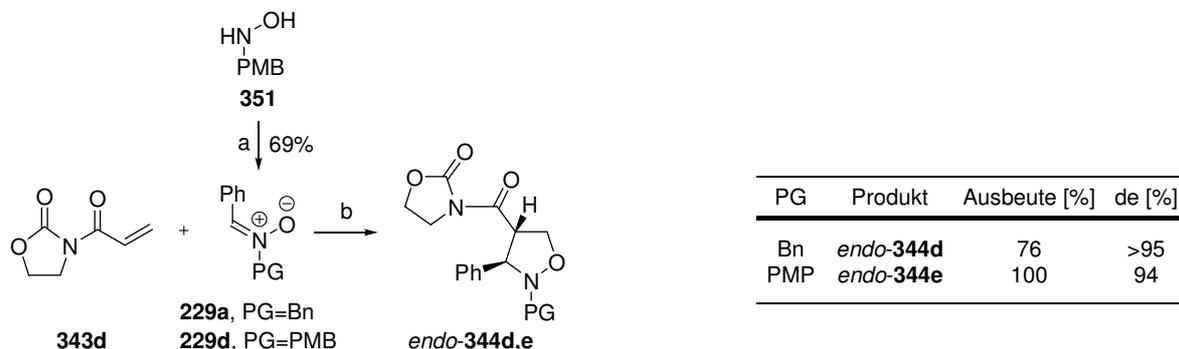


Schema 73. Detaillierte Syntheseplanung des Zielmoleküls (*R,S*)-**253** ausgehend von (*S*)-**343c** und **229d**.

2.4.2.2.2 Synthese des racemischen Isoxazolidins *endo*-**253**

Erste Erfahrungen mit $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ -katalysierten 1,3-dipolaren Cycloadditionen wurden durch die Reaktion des achiralen Acryloyloxazolidinons **343d**^[331] mit den Nitronen **229a**^[332] und **229d** gesammelt (Schema 74). Letzteres wurde durch Kondensation von *N*-*para*-Methoxybenzylhydroxylamin **351**^[333] mit Benzaldehyd (**18b**) synthetisiert. In Analogie zu einer Literaturvorschrift wurden das Oxazolidinon **343d** und die Nitrone **229a,d** in Gegenwart des Katalysators $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ und Molsieb 4Å zur Reaktion gebracht.^[317,318] Die *endo*-konfigurierten Isoxazolidine *endo*-**344d** und **e** wurden mit zum Teil quantitativen Ausbeuten und einer Diastereomerenreinheit von >93% de gebildet. Die erstmals verwendete PMB-Schutzgruppe hatte verglichen mit der etablierten Benzylgruppe keine Nachteile bezüglich Ausbeute und

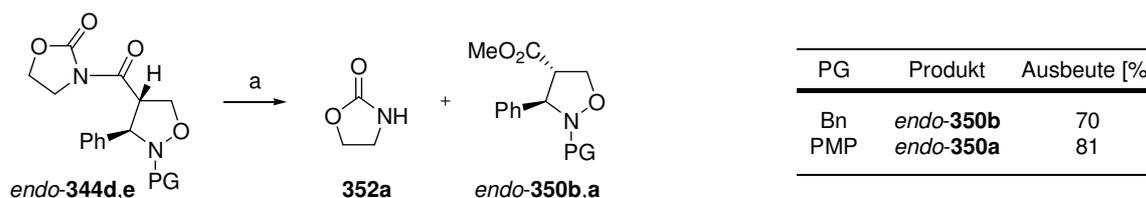
Stereoselektivität. Auf die relative Konfiguration der Produkte *endo*-**344d,e** wird im späteren Verlauf dieses Abschnitts eingegangen.



Schema 74. 1,3-Dipolare Cycloadditionsreaktion achiraler Edukte **343d** und **229a,d**.

Reagenzien und Bedingungen: a) Benzaldehyd (**18b**), MgSO₄, CH₂Cl₂, RT, 18 h. b) Yb(OTf)₃·H₂O (20 Mol-%), MS 4Å, CH₂Cl₂, RT, 3 d.

Die Isoxazolidine *endo*-**344d** und **e** wurden anschließend unter sehr milden Reaktionsbedingungen mit Lithiummethanolat in die Methylester *endo*-**350a** und **b** überführt (Schema 75). Das abgespaltene Oxazolidinon **352a** wurde nicht reisoliert.

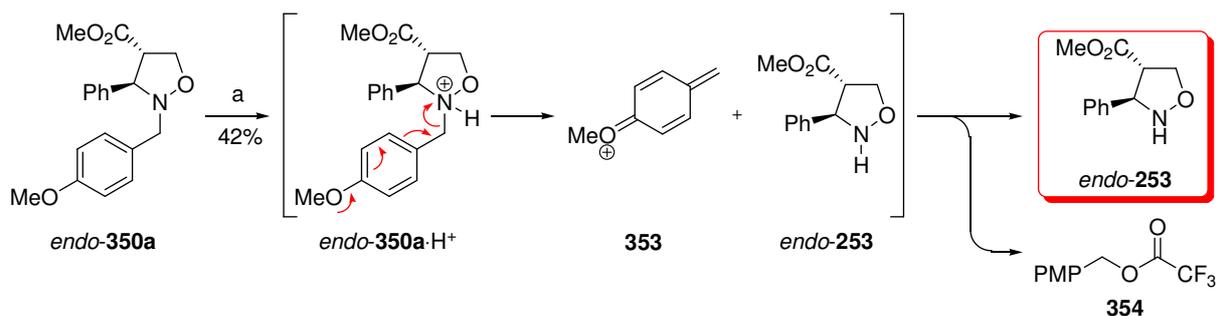


Schema 75. Veresterung der Isoxazolidine *endo*-**344d** und **e**.

Reagenzien und Bedingungen: a) MeOH, *n*BuLi, THF, -20 °C → RT, 2–18 h.

Nach dem Cycloadditionsschritt und der Überführung der Oxazolidinonderivate *endo*-**344** in die Methylester *endo*-**350** wurde versucht, die *para*-Methoxybenzylgruppe aus *endo*-**350a** zu entfernen, ohne die N–O-Bindung unbeabsichtigt zu reduzieren oder zu oxidieren (Schema 76). Zunächst wurde, einem Protokoll der Arbeitsgruppe von Orru folgend, das Isoxazolidin *endo*-**350a** in siedender Trifluoressigsäure gerührt.^[330] Das zu 42% isolierte Produkt wurde durch einen Vergleich mit den NMR-Spektren von Maruoka als das gesuchte, entschützte Isoxazolidin *endo*-**253** identifiziert.^[253] Dieser Vergleich bestätigte die *endo*-Konfiguration der Cycloadditionsprodukte *endo*-**344d** und **e**.

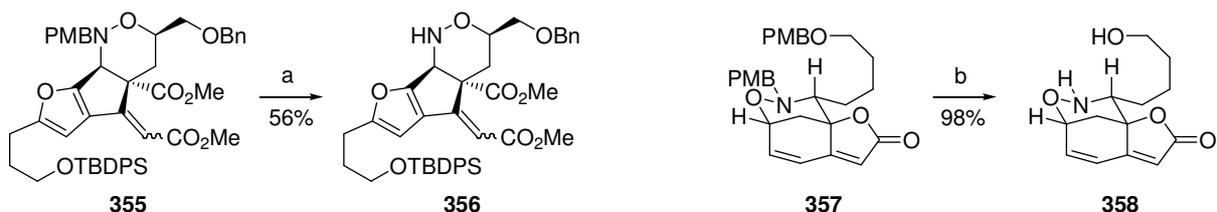
Der Abspaltungsprozess beginnt mit der Protonierung des Isoxazolidinstickstoffs. In der Siedehitze tritt *endo*-**253** als Abgangsgruppe aus der kationischen Spezies *endo*-**350a**·H⁺ aus. Der +M-Effekt der *para*-Methoxygruppe unterstützt diesen Vorgang über Mesomerieeffekte. Neben *endo*-**253** wird das Abspaltungsprodukt **353** gebildet, welches mit Trifluoressigsäure zum Trifluoressigsäureester **354** reagiert.



Schema 76. Saure Spaltung der PMB-Schutzgruppe in *endo*-**350** mit TFA.

Reagenzien und Bedingungen: a) TFA, Δ , 18 h.

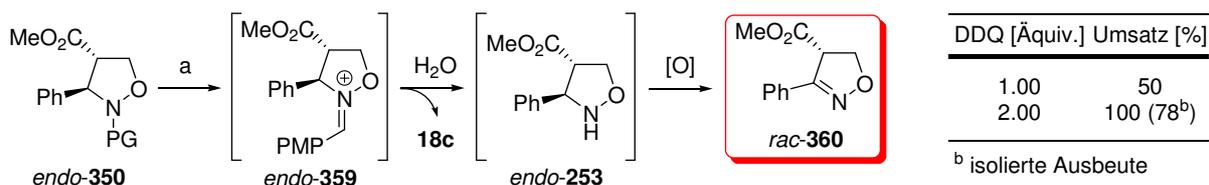
Die oxidative Behandlung von *endo*-**350** wurde als Alternative zur Darstellung von *endo*-**253** untersucht. Kerr *et al.* nutzten DDQ zum Entfernen der PMB-Schutzgruppe aus den 1,2-Morpholinen **355** und **357** (Schema 77).^[327,328] Das 3-arylierte Derivat **355** ließ sich nur mit moderater Ausbeute entschützen, weil der Aromat **356** einer Folgeoxidation unterlegen war. Im Gegensatz dazu konnte das stabile, 3-alkylierte Morpholin **358** fast quantitativ isoliert werden.



Schema 77. Oxidative Spaltung der PMB-Schutzgruppe an den 3-arylierten und 3-alkylierten Morpholinen **355** und **357**.

Reagenzien und Bedingungen: a) DDQ, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ 9:1, RT, 5 h. b) DDQ, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ 9:1, 0 °C, 24 h.

Da das Isoxazolidin *endo*-**253** wie **356** auch 3-aryliert war, musste hier mit einer Überoxidation gerechnet werden (Schema 78). Um diese zu vermeiden wurde zunächst nur mit einem Äquivalent DDQ gearbeitet. Eine ^1H -NMR-spektroskopische Untersuchung des Reaktionsgemisches zeigte neben dem Edukt *endo*-**350** auch das Isoxazolin *rac*-**360** zu 50%, welches durch Überoxidation des eigentlich angestrebten Zielmoleküls *endo*-**253** entstanden war. Die zweifache Menge an DDQ lieferte das überoxidierte Produkt *rac*-**360** quantitativ (78% isolierte Ausbeute). Die Erkenntnis aus diesen Reaktionen war, dass das Isoxazolidin *endo*-**253** aufgrund von Folgeoxidationen unter den getesteten Reaktionsbedingungen nicht darstellbar ist.



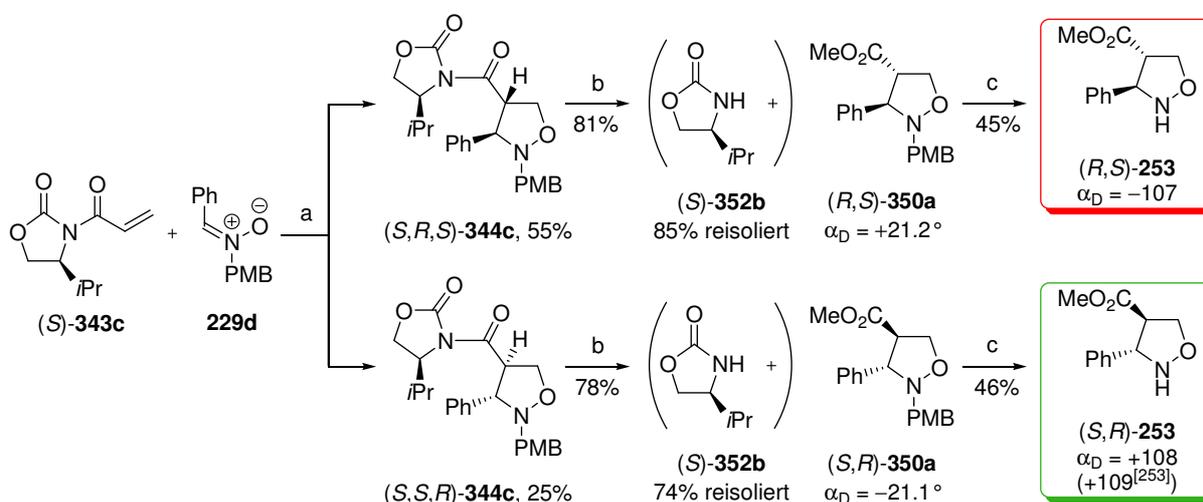
Schema 78. Oxidative Spaltung der PMB-Schutzgruppe mit DDQ lieferte das Isoxazolin *rac*-**360**.

Reagenzien und Bedingungen: a) DDQ, CH_2Cl_2 , H_2O , 0 °C \rightarrow RT, 7 h.

2.4.2.2.3 Stereoselektive Synthese beider Enantiomere des Isoxazolidins *endo*-253

Die mit achiralem Material durchgeführte dreistufige Synthese lieferte das stark diastereomerenangereicherte Isoxazolidin *endo*-253 als Racemat. Die Darstellung der optisch aktiven Enantiomere (*R,S*)-253 und (*S,R*)-253 wurde ausgehend von dem chiralen *N*-Acryloyloxazolidinon (*S*)-343c^[334] durchgeführt (Schema 79). Die 1,3-dipolare Cycloaddition von (*S*)-343c mit dem *N*-PMB-Nitron 229d lieferte ein 31:69-Gemisch konstitutionell identischer Diastereomere 344c und "*dia*-344c", deren relativen Konfigurationen unbekannt waren. Die Diastereoselektivität von 38% war wesentlich geringer als jene von vergleichbaren, dokumentierten Umsetzungen (vgl. auch Abschnitt 2.4.1.3.1, Schema 69).^[318,321] Nach chromatographischer Trennung des Diastereomergemischs lieferte die Veresterung der Isoxazolidine 344c und *dia*-344c das Oxazolidinon (*S*)-352b (bis zu 85% reisoliert) sowie die enantiomerenreinen Methylester (*R,S*)-350a und (*S,R*)-350a. Ihre ¹H-NMR-Spektren entsprachen dem von racemischem *endo*-350a und ihre im Betrag identischen Drehwerte besaßen unterschiedliche Vorzeichen.

Das Isoxazolidingemisch 344c wurde durch die 1,3-dipolare Cycloaddition mit hervorragenden *endo/exo*- und Regioselektivitäten gebildet. Verantwortlich für die moderate Diastereoselektivität war eine sehr ineffektive asymmetrische Induktion. Trotz des hohen sterischen Anspruchs der Isopropylgruppe war die Differenzierung zwischen der *Re*- und der *Si*-Seite des Olefins (*S*)-343c nur unzureichend.



Schema 79. Diastereoselektive Cycloaddition und Folgeschritte zu (*R,S*)-253 und (*S,R*)-253.

Reagenzien und Bedingungen: a) Yb(OTf)₃·H₂O (20 Mol-%), MS 4Å, CH₂Cl₂, RT, 2 d. b) MeOH, *n*BuLi, THF, -20 °C → RT, 18 h. c) TFA, Δ, 1 h.

Das Entfernen der *para*-Methoxybenzylgruppe aus (*R,S*)- und (*S,R*)-350a lieferte beide Enantiomere (*R,S*)-253 und (*S,R*)-253 mit Ausbeuten von 43–46%, welche im Rahmen des Erwarteten lagen. Ihre Struktur und ihre absolute Konfiguration wurden anhand der bekannten Spektren und des Drehwerts der literaturbekannten Verbindung (*S,R*)-253 bestimmt.^[253] Die bekannten Konfigurationen der Endprodukte (*R,S*)-253 und (*S,R*)-253 legten die absoluten

und die relativen Konfigurationen der diastereomeren Cycloadditionsprodukte (*S,R,S*)-**344c** und (*S,S,R*)-**344c** rückwirkend fest.

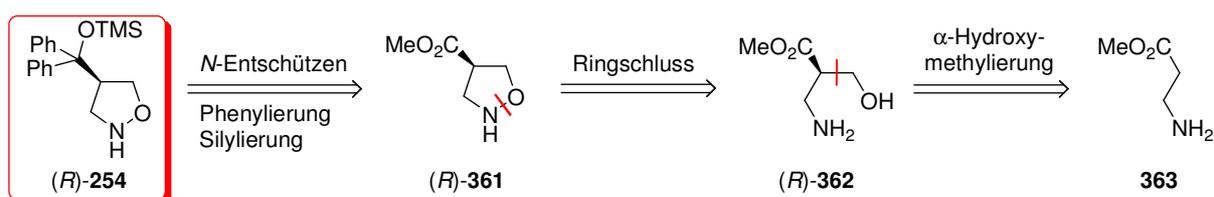
2.4.2.2.4 Zusammenfassung

Das racemische Isoxazolidin *endo*-**253** wurde in drei Stufen (diastereoselektive Cycloaddition, Veresterung, Entschützen) mit einer Gesamtausbeute von 35% dargestellt. Die schwierige Abspaltung der O–N-Schutzgruppe wurde unter sauren Reaktionsbedingungen realisiert. Die oxidative Spaltung lieferte anstelle des Produkts *endo*-**253** das durch Überoxidation entstandene Isoxazolin *rac*-**360**. Die 1,3-dipolare Cycloaddition war auch mit chiralen Edukten sehr gut anwendbar. In insgesamt nur fünf Syntheseschritten wurden beide Enantiomere des *endo*-konfigurierten Isoxazolidins *endo*-**253** dargestellt. Die Gesamtausbeuten betragen für (*R,S*)-**253** 20% und für (*S,R*)-**253** 9%. Positiv hervorzuheben ist außerdem die effektive Reisolierung des chiralen Oxazolidinons (*S*)-**352b** von 74–85%.

2.4.2.3 Versuche zur Synthese des 3-unsubstituierten Isoxazolidins (*R*)-**254**

2.4.2.3.1 Retrosynthese und Syntheseplanung

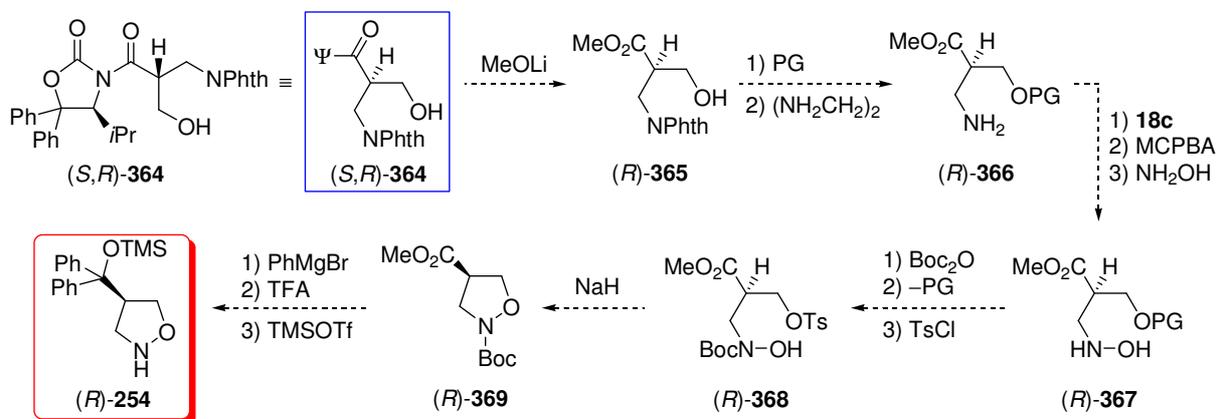
Die stereoselektive Darstellung des 4-substituierten Isoxazolidins (*R*)-**254** ist ausgehend von achiralem β -Alaninmethylester (**363**) vorstellbar (Schema 80). Eine mögliche Vorstufe des α,α -Diphenylmethylsilylethers (*R*)-**254** wäre der Methylester (*R*)-**361**. Ein retrosynthetischer Schnitt durch N–O-Bindung könnte zu dem β^2 -Homoserinderivat (*R*)-**362** führen, welches selbst über die stereoselektive α -Hydroxymethylierung des β -Alaninderivats **363** zugänglich wäre.



Schema 80. Retrosynthese des Isoxazolidins (*R*)-**254**.

Der detaillierte Synthesepfad basiert auf dem β^2 -Homoserinderivat (*S,R*)-**364** als chiraalem Edukt, welches ausgehend von L-Valin [(*S*)-**8a**] in insgesamt acht Stufen zugänglich ist (Schema 81).^[335–337] Nach Abspaltung des chiralen Auxiliars durch Veresterung von (*S,R*)-**364** zu (*R*)-**365** sollte zunächst die Alkoholfunktion geschützt werden, um nach Abspaltung der Phthalimidgruppe eine stark polare Spezies und Nebenreaktionen bei der Oxidation des Amins zu vermeiden. Nach Überführung von (*R*)-**365** in (*R*)-**366** und schließlich in (*R*)-**367** müsste ein erneutes Maskieren des Stickstoffatoms sowie O-Schutzgruppen/Tosylat-Austausch die Cyclisierungsvorstufe (*R*)-**368** ergeben. Diese würde, nach Deprotonierung des

N-Boc-Hydroxylamins (*S*)-**368** unter Substitution des tosylierten Alkohols das Isoxazolidin (*R*)-**369** ergeben.^[338,339] Phenylierung des Methylesters (*R*)-**369**, Spaltung des Carbamats und *O*-Silylierung wären die finalen Schritte in der Synthese des Zielmoleküls (*R*)-**254**.

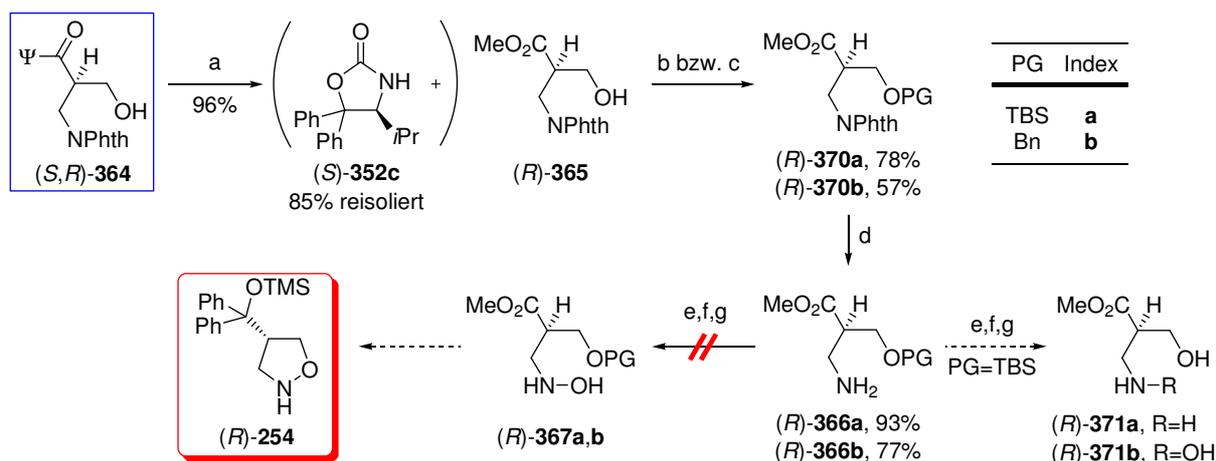


Schema 81. Detaillierte Syntheseplanung für das Zielmolekül (*R*)-**254**.

2.4.2.3.2 Eigene Ergebnisse

Die Veresterung des Startmaterials (*S,R*)-**364** lieferte den Methylester (*R*)-**365** in fast quantitativer Ausbeute; das Superquat-Auxiliar (*S*)-**352c** konnte zu 85% isoliert werden (Schema 82). Die primäre Alkoholfunktion in (*R*)-**365** wurde zunächst als *tert*-Butyldimethylsilylether in (*R*)-**370a** (78%) maskiert. Diese sterisch anspruchsvolle und unpolare Schutzgruppe versprach Stabilität sowohl unter den basischen, als auch unter den leicht sauren Reaktionsbedingungen der folgenden Schritte. Nach Abspaltung der Phthalimidgruppe mit Ethylendiamin wurde das primäre Amin (*R*)-**366a** zu 93% isoliert. Die indirekte Oxidation von (*R*)-**366a** wurde unter den zur Synthese der *N*-Hydroxy- β -aminoalkohole (*S*)-**32** (vgl. Abschnitt 1.3.1.2, Tabelle 2) erprobten Reaktionsbedingungen versucht. Das *N*-hydroxylierte Produkt (*R*)-**367a** wurde nicht isoliert. Vermutlich trat unter den sauren Reaktionsbedingungen doch eine Silyletherspaltung ein, wobei die sehr polaren und gut wasserlöslichen Verbindungen (*R*)-**371a** oder **b** entstanden. Die wässrige Phase wurde jedoch nicht auf die mögliche Existenz der denkbaren Nebenprodukte (*R*)-**371a** oder **b** hin untersucht. Auf die Theorie bauend, dass die *tert*-Butyldimethylsilylschutzgruppe nicht die benötigte chemische Stabilität besaß, wurde der Benzylether (*R*)-**366b** ausgehend von (*R*)-**365** durch *O*-Benzylierung (57%) und Phthalimidspaltung (77%) synthetisiert. Die Oxidation des Amins (*R*)-**366b** mißglückte an experimentellen Fehlern. Eine Wiederholung des Experiments war mangels Materials nicht möglich.

Die angestrebte Synthese des neuartigen Isoxazolidins (*R*)-**254** wurde an dieser Stelle abgebrochen. Es sprachen sowohl die erfolglose indirekte Oxidation der primären Amine (*S*)-**366a** und **b** als auch die insgesamt sehr lange Route von in der Summe siebzehn Schritten gegen einen vielversprechenden Abschluss dieses Projekts.



Schema 82. Gescheiterte Synthese des Isoxazolidins (*R*)-**254**.

Reagenzien und Bedingungen: a) *n*BuLi, MeOH, THF, -20 °C → 0 °C, 3 h. b) TBSCl, Imidazol, CH₂Cl₂, RT, 18 h. c) BnBr, Ag₂O, KI, CH₂Cl₂, Δ, 4 h. d) (H₂NCH₂)₂, MeOH, RT, 3–18 h. e) **18c**, CH₂Cl₂, MgSO₄, RT. f) MCPBA, CH₂Cl₂, RT. g) H₂NOH·HCl, MeOH, RT.

2.4.3 Anwendung der Isoxazolidine **252** und (*S,R*)-**253** in der Organokatalyse

2.4.3.1 Diels-Alder-Reaktion

Das achirale Isoxazolidin **252** wurde in der Iminium-katalysierten Diels-Alder-Reaktion von Zimtaldehyd **224b** mit Cyclopentadien **225** unter den in der Literatur üblichen Reaktionsbedingungen getestet (Tabelle 26).^[250,307] Die nicht überzeugenden Ergebnisse, die von Tomkinsons Arbeitsgruppe in reinem Methanol erzielt wurden, wurden bestätigt (Nr. 1 und 2).^[250] Unter Suzukis Reaktionsbedingungen (Methanol/Wasser 10:1) wurde eine deutliche Verbesserung erzielt (Nr. 3 und 4).^[307] Es wurde ein Umsatz von 44% beobachtet und nach wässriger Aufarbeitung 28% eines 19:81-Gemischs der Aldehyde **226a** und der Acetale **372** isoliert. Letztere entstanden in dem sauren Reaktionsmilieu durch Acetalisierung von **226a** mit Methanol. Das Diastereomerenverhältnis der *endo*- und *exo*-Produkte von 46:54 war mit Literaturwerten vergleichbar und lag im Rahmen des Erwarteten. Um den Einfluss des Lösemittels auf die Diels-Alder-Reaktion zu ermitteln, wurde zusätzlich in Wasser und in Acetonitril gearbeitet (Nr. 5 und 6). Die Umsätze stagnierten unter den veränderten Bedingungen, während sich das *endo:exo*-Verhältnis in Acetonitril etwas besser entwickelte. Das Methanol/Wasser-Gemisch stellte sich somit deutlich als das beste Medium dar.

Unter diesen Reaktionsbedingungen wurde das chirale Isoxazolidin (*S,R*)-**253** eingesetzt (Nr. 7). Die Reaktion lieferte 72% eines 10:90-Gemischs aus **226a** und **372** mit einem *endo/exo*-Verhältnis von 47:53. Dieser komfortablen Umsatzsteigerung stand allerdings ein sehr geringer Enantiomerenüberschuss von 7% (*endo*) bzw. 15% (*exo*) gegenüber, welcher vollkommen außerhalb der Konkurrenz zu den hervorragenden asymmetrischen Induktionen der etablierten Katalysatoren **255**, **330** und (*S*)-**228** (vgl. Abschnitt 2.4.1.2.1, Tabelle 25) stand.

Tabelle 26. Durch **252** und (*S,R*)-**253** katalysierte Diels-Alder-Reaktion.

| Nr. | Katalysator | Solvens | t [d] | <i>endo:exo</i> | 231a:372 | Ausbeute | ee [%] <i>endo:exo</i> |
|-----|----------------------------|------------------------------|-------|-----------------|-----------------|--------------------|------------------------|
| 1 | 252 | MeOH | 1 | 34:66 | 100:0 | 8 ^[250] | - |
| 2 | 252 | MeOH | 3 | - | - | - | - |
| 3 | 252 | MeOH/H ₂ O (10:1) | 2 | 41:59 | 19:81 | 44 ^b | - |
| 4 | 252 | MeOH/H ₂ O (10:1) | 2 | 46:54 | 19:81 | 28 | - |
| 5 | 252 | H ₂ O | 6 | 49:51 | 100:0 | 17 ^b | - |
| 6 | 252 | MeCN | 6 | 37:63 | 100:0 | 10 ^b | - |
| 7 | (<i>S,R</i>)- 253 | MeOH/H ₂ O (10:1) | 3 | 47:53 | 10:90 | 72 | 7/15 ^c |

^a Reagenzien und Bedingungen: Katalysator·HCl (10 Mol-%), Solvens, RT, t. ^b Der Umsatz wurde aus den ¹H-NMR-Spektren direkt aus der Reaktionsmischung bestimmt. ^c Das Produktgemisch **226a/372** wurde vollständig hydrolysiert, mit NaBH₄ gemäß^[340] reduziert und die Enantiomeren an chiraler Phase getrennt.

2.4.3.2 Konjugierte Addition des *N*-Boc-Hydroxylamins **373** an Zimtaldehyd (**224b**)

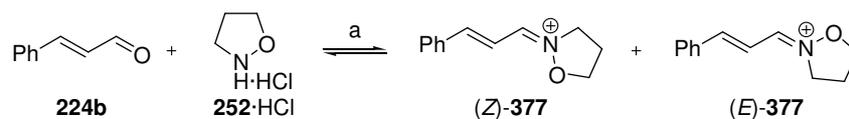
Als eine neue Anwendung für Isoxazolidine als Organokatalysatoren wurde die stereoselektive konjugierte Addition von *N*-Boc-Hydroxylamin **373** an Zimtaldehyd (**224b**) untersucht (Tabelle 27). Als Referenzkatalysator in der Iminium-katalysierten Darstellung des 5-Hydroxyisoxazolidins **374** diente das chirale Pyrrolidin (*S*)-**375**.^[341] Die damit von Córdova erzielten Enantio- und Diastereomenüberschüsse von $\geq 99\%$ wurden in einem eigenen Experiment reproduziert (Nr. 1, 2). Zusätzlich wurde (*R*)-2-Phenylpyrrolidin [(*R*)-**376**, ausgehend von kommerziell erhältlichem (*R*)-*N*-Boc-**376** darstellbar]^[342] als Organokatalysator und Vergleichssubstanz herangezogen. Das Ergebnis dieses Experiments sollte zeigen, wie hoch die optische Reinheit des Additionsprodukts **374** unter Einsatz eines pentacyclischen Katalysators wie (*S,R*)-**253** mit einem α -Phenylsubstituent sein könnte. Allerdings lieferte (*S*)-**376** einen geringen Enantiomerenüberschuss von 33%, was die Erwartungshaltung gegenüber dem 3-Phenylisoxazolidin (*S,R*)-**253** erheblich schmälerte. Tatsächlich zeigten die eigenen Katalysatoren **252** und (*S,R*)-**253** in dieser Transformation unter den gewählten Reaktionsbedingungen keinerlei Aktivität. Selbst nach zwei Tagen Reaktionszeit bei Raumtemperatur wurde das gewünschte Produkt **374** nicht detektiert.

Tabelle 27. Iminium-katalysierte Michael-Addition.

| Nr. | Katalysator | T [°C] | t [h] | Ausbeute [%] | ee [%] | de [%] |
|-----|----------------------------------|--------|-------|--------------|--------|----------------------|
| 1 | (<i>S</i>)- 375 | 4 | 3 | 80 | 99 | 100 ^[341] |
| 2 | (<i>S</i>)- 375 | 4 | 18 | 87 | 99 | 99 |
| 3 | (<i>S</i>)- 376 | 4 | 96 | 85 | 33 | 99 |
| 4 | 252 ·HCl/NEt ₃ | RT | 48 | - | - | - |
| 5 | (<i>S,R</i>)- 253 | RT | 48 | - | - | - |

^a Reagenzien und Bedingungen: Katalysator (20 Mol-%), CHCl₃, T, t.

Die Ursache für die nicht vorhandene katalytische Wirkung wurde in der Wahl des Lösemittels vermutet, weil die Umsätze der Diels-Alder-Reaktionen auch sehr empfindlich auf Solvensvariationen reagierten (vgl. Abschnitt 2.4.3.1, Tabelle 26). Darüber hinaus war die Bildung des Iminiumions **377** unbedingte Voraussetzung für eine katalysierte Reaktion (Tabelle 28). Deshalb wurde untersucht, in welchen Lösemitteln das Iminiumion **377** überhaupt gebildet wurde. Dazu wurden Zimtaldehyd (**224b**) und stöchiometrische Mengen des Isoxazolidins (**252**·HCl) mit verschiedenen Basen in unterschiedlichen deuterierten Solventien gerührt. Die Umsätze wurden direkt aus den Reaktionsmischungen ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt. Die Bildung des Iminiumions **377** hing stark von der Art der Base ab. Bei Verwendung von Triethylamin wurde **377** nicht detektiert (dies schloss die Bildung einer nicht detektierbaren, katalytisch wirksamen Menge des Intermediats **377** jedoch nicht aus). Quantitative Bildung des Nitrons **377** wurde in Methanol mit Pyridin beobachtet, während die Addition in Chloroform und Acetonitril unvollständig war. Offensichtlich förderte Pyridin die Kondensation. In der Literatur wurde Pyridin sogar zur beabsichtigten Synthese der Oxime von α,β -ungesättigten Aldehyden eingesetzt.^[343] Die Lösemittelvariation machte außerdem deutlich, dass das ionische Intermediat **377** in protischen Lösemitteln stärker stabilisiert wurde als in aprotischen. Aufbauend auf diese neuen Erkenntnisse wurde die Iminium-katalysierte Michaeladdition von *N*-Boc-Hydroxylamin (**373**) und Zimtaldehyd (**224b**) mit **252**·HCl als Katalysator und Pyridin durchgeführt. Leider wurde auch hier die erwünschte Addition nicht beobachtet.

Tabelle 28. Bildung des Nitrons **377** in verschiedenen Solventien.

| Nr. | Solvens | Base | Umsatz |
|-----|--------------------|------------------|------------------|
| 1 | CDCl ₃ | NEt ₃ | 0 |
| 2 | CD ₃ CN | NEt ₃ | 0 |
| 3 | CD ₃ OD | NEt ₃ | 0 |
| 4 | CDCl ₃ | Pyridin | 62 |
| 5 | CD ₃ CN | Pyridin | 64 |
| 6 | CD ₃ OD | Pyridin | 100 ^b |

^a Reagenzien und Bedingungen: Solvens, Base, RT, 2 h. ^b 20:80-Gemisch der *E/Z*-Isomere.

2.4.3.3 Diskussion der stereochemischen Ergebnisse

Für die geringen Enantioselektivitäten, welche mit den Katalysatoren (*R,S*)-**253** und (*S*)-**376** erzielt wurden, gibt es zwei mögliche Ursachen (Abb. 14). Wie in Abschnitt 2.4.1.1 erläutert, ist für einen guten Chiralitätstransfer in Iminium-katalysierten, enantioselektiven Reaktionen die sterische Blockade einer Einflugschneise des Elektrophils durch einen großen α -Substituenten genauso essentiell wie die selektive *E*- oder *Z*-Orientierung des Iminiumions. Die literaturbekannten Katalysatoren (*S*)-**228** und (*S*)-**375** bieten optimale Strukturcharakteristika zur Gewährleistung sehr guter Selektivitäten. Die *E*-Konfiguration in (*S,E*)-**319** vermeidet starke sterische Wechselwirkungen mit den geminalen Methylgruppen und die sehr flexible, aber große α -Benzylgruppe sperrte die obere Angriffsfläche weiträumig ab.^[305] Die extrem ausladende Diphenyltrimethylsilyloxyethergruppe des Prolinols (*S*)-**375** erfüllt beide Aufgaben gleichzeitig, denn sie bedingt eine effektive *E*-Konfiguration bei gleichzeitiger Blockade der *Re*-Seite in (*S,E*)-**379**.^[344] Die neuen Katalysatoren (*R,S*)-**253** und (*S*)-**376** besitzen jedoch einen sehr viel kleineren α -Phenylsubstituenten. Die stereochemischen Ergebnisse von 15% und 33% ee zeigen, dass dieser Substituent für eine ausreichende *E/Z*-Kontrolle und die Blockade einer Einflugschneise nicht voluminös genug ist.

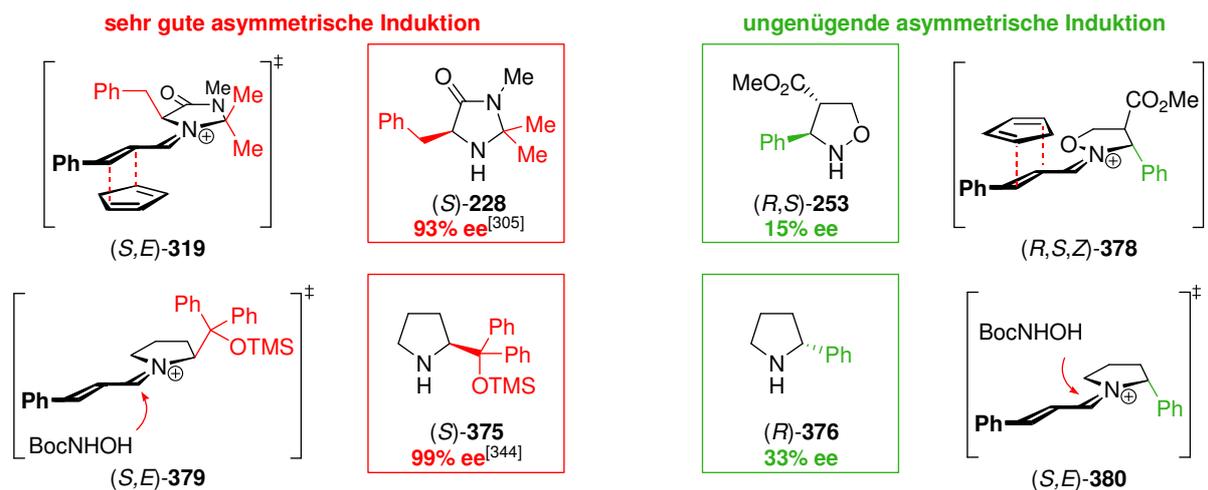


Abb. 14. Wichtige strukturelle Parameter mit Einfluss auf das stereochemische Ergebnis.

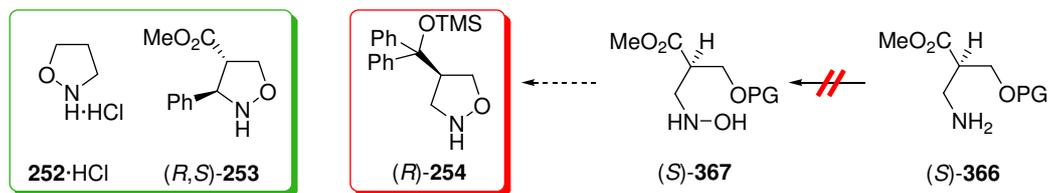
2.4.4 Zusammenfassung

Ein Ziel dieses Projekts war die Synthese der literaturbekannten Isoxazolidine **252**·HCl und (*R,S*)-**253** sowie des neuartigen α -unsubstituierten Vertreters (*R*)-**254** (Schema 83). Das achirale Zielmolekül wurde in Analogie zur Literatur in drei Stufen mit einer Gesamtausbeute von 41% dargestellt.^[320,252] Für das chirale Isoxazolidin (*R,S*)-**253** wurde ein neuer Syntheseweg entwickelt. Nach asymmetrischer 1,3-dipolarer Cycloaddition und Diastereomerentrennung wurden beide Enantiomere (*R,S*)-**253** und (*S,R*)-**253** in insgesamt fünf Stufen zu 9% und 19% synthetisiert. Die Darstellung des Isoxazolidins (*R*)-**254** scheiterte an der Oxidation des chiralen γ -Aminoethers (*S*)-**366**. Die extrem aufwendige stereoselektive Syntheseroute wurde abgebrochen.

Die Zielmoleküle **252**·HCl und (*R,S*)-**253** wurden als (chirale) Auxiliare in enantioselektiven, Iminium-katalysierten Reaktionen eingesetzt. Die Nucleophilie der cyclischen Hydroxylamine **252** und (*S,R*)-**253** sollte aufgrund des α -Heteroatomeffekts im Vergleich zu der von Pyrrolidinen verstärkt sein und in den getesteten Umsetzungen zu höheren Reaktionsgeschwindigkeiten führen. Doch genau das Gegenteil war der Fall. Die geringen oder vollständig ausgebliebenen Umsätze in Diels-Alder-Reaktionen und konjugierten Michael-Additionen deuteten eher auf eine wesentlich schwächere Nucleophilie hin. Die geringe asymmetrische Induktion des Katalysators (*R,S*)-**253** war auf den unglücklich gewählten Phenylsubstituenten zurückzuführen. Dies wurde anhand der ebenfalls unzufriedenstellenden Katalyseergebnisse mit dem strukturell verwandten (*S*)- α -Phenylpyrrolidin [(*S*)-**376**] bewiesen.

Fazit: Die Isoxazolidine reagieren prinzipiell als Organokatalysatoren, jedoch blieben die erzielten Ergebnisse in jeder Hinsicht weit hinter den erwarteten zurück. Die erwünschten positiven Beschleunigungseffekte, welche durch den α -Heteroatomeffekt ausgelöst werden sollten, wurden nicht beobachtet. Chirale Pyrrolidine sind in der Organokatalyse vielseitig an-

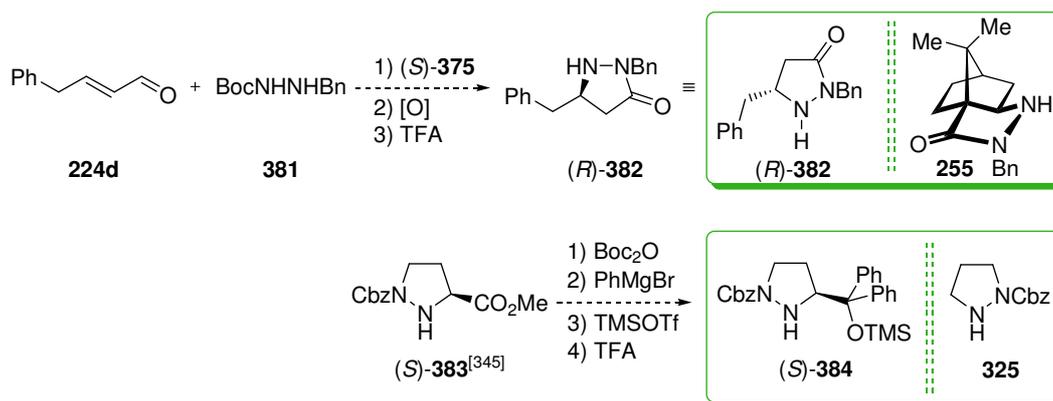
wendbar und überaus effektiv. Als potentieller Ersatz für Pyrrolidine sind Isoxazolidine nicht geeignet.



Schema 83. Die Zielmoleküle **252**·HCl, (R,S)-**253** und (R)-**254**.

2.4.5 Ausblick

Den zugrunde liegenden Ergebnissen nach zu urteilen, ist eine Fortsetzung der Untersuchungen von Isoxazolidinen als Organokatalysatoren nicht sinnvoll. Sehr viel aussichtsreicher scheinen die in Schema 84 dargestellten, cyclischen Hydrazide (R)-**382** und (S)-**384**. Als literaturbekannte Vorbilder könnte man hier das chirale Pyrazolidinon **255** und das Pyrazolidin **325** nennen.^[307–308] Beide Katalysatoren erzielten in der Iminium-katalysierten Diels-Alder-Reaktion Ergebnisse, welche sich mit jenen von Pyrrolidinen messen lassen konnten (vgl. Abschnitt 2.4.1.2.1). Die enantioselective Synthese des Katalysators (R)-**382** könnte über eine organokatalysierte, konjugierte Michael-Addition des Hydrazids **381** an den α,β -ungesättigten Aldehyd **224d** erfolgen. Entsprechende Umsetzungen des Hydroxylamins **373** mit Acroleinderivaten **224** sind bereits bekannt (vgl. Abschnitt 2.4.3.2, Tabelle 27).^[341] Das chirale Pyrazolidin (S)-**384** wäre in wenigen Schritten ausgehend von dem literaturbekannten Azaprolin (S)-**383** zugänglich.^[345]



Schema 84. Chirale Pyrazolidine als neuartige Organokatalysatoren.

3 EXPERIMENTALTEIL

3.1 Allgemeine Angaben

3.1.1 Verwendete Messgeräte

Schmelzpunkte (Schmp.): Kofler-Heiztisch-Mikroskop der Fa. *Reichert*. Sämtliche Werte sind unkorrigiert.

Drehwerte (α_D^T): Jasco P-1020 Polarimeter (10 cm Zelle).

Kernresonanzspektren ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$): Die Aufnahme der Spektren erfolgte bei Umgebungstemperatur an den Spektrometern AC 250 (250 MHz), Avance 400 (400 MHz) und DMX 600 (600 MHz) der Fa. *Bruker*. Die chemische Verschiebung ist in Einheiten der δ -Skala angegeben und bezieht sich auf $\delta_{\text{TMS}} = 0$ ppm. Als interner Standard diente bei den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren das Resonanzsignal der Restprotonen des verwendeten Lösungsmittels [$\delta(\text{CDCl}_3) = 7.26$ ppm, $\delta(\text{CD}_3\text{OD}) = 3.31$ ppm und $\delta(\text{CD}_3\text{CN}) = 1.94$ ppm], bei den $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren das ^{13}C -Resonanzsignal [$\delta(\text{CDCl}_3) = 77.0$ ppm, $\delta(\text{CD}_3\text{OD}) = 49.0$ ppm]. Zur Beschreibung der Multiplizitäten wurden folgende Symbole verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, quin. = Quintett, sept. = Septett, m = Multipllett und br = breit. Die Kopplungskonstanten J wurden in Hz angegeben. Signalzuordnungen in den ^1H - und ^{13}C -NMR Spektren der in Kapitel 3.3 beschriebenen Verbindungen erfolgten auf Basis von 2D-Experimenten (COSY, HMQC, HMBC und NOESY).

Infrarotspektren (IR): Jasco FT-IR-410 Spektrometer. Die Wellenzahl ist gegeben durch $\tilde{\nu}$.

Hochaufgelöste Massenspektren (HRMS): Bruker Daltonics micrOTOF focus.

Elementaranalyse: Leco-CHNS-932, durchgeführt am Institut für Anorganische Chemie der Universität Würzburg.

3.1.2 Chromatographische Methoden

Dünnschichtchromatographie (DC): Es wurden Kieselgel-DC-Aluminiumfolien F_{254} der Fa. *Merck* benutzt. Die Detektion der Substanzen erfolgte durch Fluoreszenzlöschung bei 254 nm oder durch Anfärben mit KMnO_4 oder I_2 .

Säulenchromatographie (SC) und Säulenfiltration (SF): Als Füllmaterial wurde Kieselgel (0.063–0.2 mm) der Fa. *Merck* verwendet.

Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC): Die zur Bestimmung der Enantiomerenverhältnisse genutzte Anlage bestand aus einer Knauer HPLC Pump 6, einem Rheodyne 7125 Syringe Loading Sample Injector und einem SunChrom SpectraFlow 600 DAD Detektor. Die Auswertung der Spektren erfolgte mit dem ChromStar 6.3 Programmpaket.

Die Fließmittelzusammensetzungen für DC, SC, SF und HPLC sind in Volumenprozent angegeben.

3.1.3 Vorbereitung der Versuche

Alle Reaktionen mit abs. Lösungsmitteln und hydrolyse- oder luftempfindlichen Substanzen wurden unter Argon als Schutzgas durchgeführt. *E/Z*- und Diastereomerenverhältnisse wurden $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch aus den aufgearbeiteten Reaktionslösungen oder aus den aufgereinigten Produkten bestimmt.

Lösungsmittel: Soweit nicht anders erwähnt, wurden die folgenden Lösungsmittel nach Standardmethoden gereinigt und getrocknet. Et_2O wurde über CaCl_2 vorgetrocknet und über Na-Draht frisch abdestilliert. CH_2Cl_2 wurde über P_2O_5 vorgetrocknet und von CaH_2 abdestilliert. MeOH und EtOH wurden mit Mg-Spänen zum Sieden erhitzt und abdestilliert. Die absolutierten Lösungsmittel wurden unter Argon-Atmosphäre über Molekularsieb 4Å gelagert. Toluol, Aceton und DMSO wurde über CaH_2 abdestilliert. THF wurde nach Vortrocknen über CaH_2 über K unter Rückfluss erhitzt und unmittelbar vor Gebrauch frisch destilliert.

Eingesetzte Substanzen: Soweit nicht anders erwähnt, wurden alle käuflichen Substanzen direkt ohne weitere Reinigung eingesetzt. Isovaleraldehyd wurde vor Gebrauch destilliert. *i*Pr₂NH wurde über CaH₂ zum Sieden erhitzt und abdestilliert. Bekannte Substanzen wurden entsprechend den angegebenen Literaturvorschriften dargestellt.

3.2 Stereoselektive Synthese von α -Hydroxycarbonsäuren und -estern über Multiheteroatom-Cope-Umlagerungen

3.2.1 Darstellung der *N*-Hydroxy- β -aminoalkohole (*S*)-32

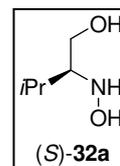
3.2.1.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift

Eine Mischung des enantiomerenreinen β -Aminoalkohols (*S*)-33 und *p*-Anisaldehyd (**18c**, 1.00 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (5.3 mL/mmol β -Aminoalkohol) wurde bei RT für 4 h gerührt, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das rohe Imin (*S*)-148 wurde in abs. CH₂Cl₂ gelöst und bei 0 °C tropfenweise mit einer Lösung von MCPBA (1.00 Äquiv., zuvor getrocknet über MgSO₄) in abs. CH₂Cl₂ versetzt. Nach 1 h bei 0 °C wurde die Lösung auf RT aufgetaut und für 1 h gerührt. Die farblose Suspension wurde abfiltriert, durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lsg. [1.1 mL/mmol (*S*)-33] neutralisiert und mit ges. NaCl-Lsg. [1.1 mL/mmol (*S*)-33] gewaschen. Trocknen über MgSO₄ und Entfernen des Lösemittels im Vakuum bei RT lieferten das rohe Oxaziridin (*S*)-149, welches in abs. MeOH [1.3 mL/mmol (*S*)-33] gelöst wurde. NH₂OH·HCl (2.00 Äquiv.) wurde in einer Portion hinzugegeben und für 3 d gerührt. Die rötliche Lösung wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand in Wasser [1.0 mL/mmol (*S*)-33] und Et₂O [1.2 mL/mmol (*S*)-33] aufgenommen. Die saure wässrige Phase wurde mit Et₂O [10 × 1.2 mL/mmol (*S*)-33] extrahiert, bis laut DC alle unpolaren Substanzen entfernt waren. Die etherische Phase wurde verworfen. Die wässrige Phase wurde mit NaHCO₃ gesättigt und mit Et₂O [10 × 1.2 mL/mmol (*S*)-33, zuvor frisch destilliert] extrahiert. Trocknen über MgSO₄ und Aufkonzentration im Vakuum ergaben den *N*-Hydroxy- β -aminoalkohol (*S*)-32 in analytisch reiner Form.

3.2.1.2 (*S*)-*N*-Hydroxyvalinol [(*S*)-32a]

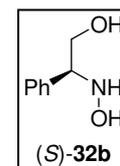
Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.2.1.1 wurde (*S*)-Valinol [(*S*)-33a, 974 mg, 9.44 mmol] umgesetzt und lieferte (*S*)-32a (560 mg, 4.70 mmol, 50%) als grünliches Öl. Das Hydrochloridsalz der Verbindung (*S*)-32a ist literaturbekannt.^[184]

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ 1.85 (*c* 0.32, CHCl₃). — R_f = 0.08 (CH₂Cl₂/MeOH 95:5). — ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 0.95 (d, 3 H, J = 7.0 Hz, CH₃), 1.00 (d, 3 H, J = 6.8 Hz, CH₃), 1.93 [m, 1 H, CH(CH₃)₂], 2.65 (ddd, 1 H, J = 7.5, 6.4, 3.9 Hz, NCH), 3.56 (dd, 1 H, J = 11.2, 7.6 Hz, OCHH), 3.72 (dd, 1 H, J = 11.3, 4.0 Hz, OCHH). — ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ = 19.1 (CH₃), 19.9 (CH₃), 27.9 [CH(CH₃)₂], 60.1 (CH₂), 70.0 (NCH). — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3366, 2963, 2876, 1638, 1498, 1468, 1389, 1369, 1043, 940 cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₅H₁₃NO₂ + H]⁺: ber. 120.1019. gef. 120.1019.



3.2.1.3 (*S*)-*N*-Hydroxyphenylglycinol [(*S*)-32b]

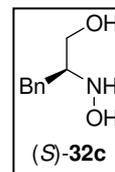
(*S*)-Phenylalaninol [(*S*)-33b, 521 mg, 3.80 mmol] wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.2.1.1 oxidiert und ergab (*S*)-32b (347 mg, 2.27 mmol, 60%) als farblosen Feststoff. Die Identität wurde ¹H-NMR-spektroskopisch durch Vergleich mit Literaturdaten geprüft.^[185]



3.2.1.4 (S)-N-Hydroxyphenylalaninol [(S)-32c]

Die gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.2.1.1 durchgeführte Oxidation von (S)-Phenylalaninol [(S)-33c, 1.00 g, 6.61 mmol] lieferte (S)-32c (622 mg, 3.72 mmol, 56%) als farblosen Feststoff.

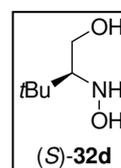
Schmp.: 42–44 °C. — $[\alpha]_D^{22}$ -40.6 (c 0.32, CHCl₃). — R_f = 0.08 (CH₂Cl₂/MeOH 95:5). — ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.71 (dd, 1 H, J = 13.8, 6.2 Hz, PhCHH), 2.84 (dd, 1 H, J = 13.7, 8.4 Hz, PhCHH), 3.19 (m, 1 H, NCH), 3.66 (dd, 1 H, J = 11.2, 6.6 Hz, OCHH), 3.78 (dd, 1 H, J = 11.2, 3.5 Hz, OCHH), 7.24 (m, 3 H, Ph), 7.32 (m, 2 H, Ph). — ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 34.5 (PhCH₂), 62.1 (OCH₂), 64.1 (CH), 126.6 (Ph), 128.7 (Ph), 129.2 (Ph), 138.0 (Ph). — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3247, 3025, 2946, 2883, 1603, 1496, 1455, 1085, 1056, 1033, 737, 700 cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₉H₁₃NO₂ + H]⁺: ber. 168.1019; gef. 168.1020. — C₉H₁₃NO₂ (167.21): ber. C 64.65, H 7.84, N 8.38; gef. C 64.60, H 7.73, N 8.50.



3.2.1.5 (S)-N-Hydroxy-tert-leucinol [(S)-32d]

(S)-tert-Leucinol [(S)-33d, 1.95 g, 16.6 mmol] wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.2.1.1 oxidiert und ergab (S)-32d (1.27 g, 9.54 mmol, 58%) als farblosen Feststoff.

Schmp. 73–75 °C. — $[\alpha]_D^{22}$ 1.6 (c 0.32, CHCl₃). — R_f = 0.08 (CH₂Cl₂/MeOH 95:5). — ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 [s, 9 H, C(CH₃)₃], 2.73 (dd, 1 H, J = 7.6, 3.0 Hz, CH), 3.78 (dd, 1 H, J = 11.5, 7.5 Hz, OCHH), 3.89 (dd, 1 H, J = 11.5, 3.0 Hz, OCHH). — ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 27.5 [C(CH₃)₃], 32.9 [C(CH₃)₃], 61.6 (CH₂), 71.2 (CH). — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3292, 2989, 2958, 2908, 2869, 1477, 1467, 1404, 1385, 1364, 1345, 1192, 1072, 1038, 1011, 895 cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₆H₁₅NO₂ + H]⁺: ber. 134.1176; gef. 134.1176. — C₆H₁₅NO₂ (133.19): ber. C 54.11, H 11.35, N 10.52; gef. C 54.18, H 11.25, N 10.44.



3.2.2 Darstellung der Orthoester 29

3.2.2.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift

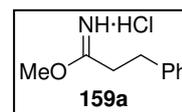
HCl-Gas (bei 0 °C durch Zutropfen von konz. H₂SO₄ zu NH₄Cl-Pulver erzeugt) wurde bei 0 °C durch eine Lösung des Nitrils **158** und Alkohol (MeOH oder Ethanol, 1.10 Äquiv.) in abs. Et₂O (0.6 mL/mmol **158**) geleitet. Es wurde gerührt, bis das Hydrochloridsalz des Imidäureesters **159** auskristallisierte. War dies nicht der Fall, wurde das Salz bei -10 °C auskristallisiert oder durch Aufkonzentration isoliert. Der meist farblose Feststoff wurde mit *n*-Pentan gewaschen und in abs. Alkohol (MeOH oder Ethanol, 0.2–0.3 mL/mmol **158**) gelöst. Nach 2 d bei RT wurde die Suspension in Et₂O (0.75 mL/mmol **158**) aufgenommen und bei 0 °C mit ges. NaHCO₃-Lsg. (0.6 mL/mmol **158**) und ges. NaCl-Lsg. (0.6 mL/mmol **158**) gewaschen. Trocknen über MgSO₄, Entfernen des Lösemittels im Vakuum und Destillation lieferte eine Mischung des Orthoesters **29** und des entsprechenden Esters **34** als farbloses Öl.

3.2.2.2 Trimethyl-3-phenylorthopropionsäureester (29a)

Der Imidsäureester **159a** (27.2 g, 136 mmol, 85%, farblose Kristalle) wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.2.2.1 ausgehend von 3-Phenylpropionitril (**158a**, 21.0 mL, 21.0 g, 160 mmol) und abs. MeOH gewonnen. Rühren von **159a** in abs. MeOH und fraktionierte Destillation (68–72 °C, 3.7–4.1 mbar) lieferte **29a** (15.1 g, 71.8 mmol, 53%, Reinheit 100%) als farbloses Öl. Das Intermediat **159a** wurde nur ¹H-NMR-spektroskopisch charakterisiert.

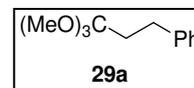
3.2.2.2.1 3-Phenylpropionimid säuremethylester-Hydrochlorid (**159a**)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.08 (s, 4 H, CH_2CH_2), 4.24 (s, 3 H, OCH_3), 7.23 (m, 3 H, Ph), 7.30 (m, 2 H, Ph), 11.69 (bs, 1 H, NH), 12.68 (bs, 1 H, NH).



3.2.2.2.2 Trimethyl-3-phenylorthopropionsäureester (**29a**)

Die spektroskopischen und physikalischen Daten des Orthoesters **29a** entsprechen denen der literaturbeschriebenen Verbindung.^[189]

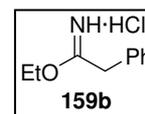


3.2.2.3 Triethylphenylorthoessigsäureester (**29b**)

Phenylacetonitril (**158b**, 7.00 mL, 7.11 g, 60.6 mmol) wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.2.2.1 mit abs. EtOH umgesetzt. Der Imidester **159b** wurde durch Aufkonzentration gewonnen und in abs. EtOH gerührt. Wässrige Aufarbeitung lieferte ein 66:34-Gemisch des Produkts **29b** (8.29 g, 34.8 mmol, 57%) und des korrespondierenden Esters **34b** (2.95 g, 17.9 mmol, 30%) als farbloses Öl. Die Verbindungen **159b** und **29b** wurden nur $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch charakterisiert.

3.2.2.3.1 Phenyllessigimid säureethylester-Hydrochlorid (**159b**)

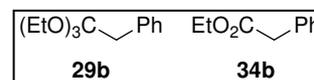
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.43 (t, 3 H, J = 7.0 Hz, CH_2CH_3), 4.04 (s, 2 H, PhCH_2), 4.60 (q, 2 H, J = 7.0 Hz, CH_2CH_3), 7.30–7.47 (m, 5 H, Ph), 11.62 (bs, 1 H, NH), 12.77 (bs, 1 H, NH).



3.2.2.3.2 Triethylphenylorthoessigsäureester (**29b**), Phenyllessig säureethylester (**34b**)

Die mit * markierten Signale in dem ^1H -Spektrum des Gemisches gehören zu dem Ester **34b** und entsprechen denen der literaturbeschriebenen Verbindung.^[346] Die mit # markierten Signale sind Überlagerungen der Verbindungen **29b** und **34b**.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.17 (t, 9 H, J = 7.1 Hz, CH_2CH_3), 1.25* (t, 1.5 H, J = 7.1 Hz, CH_2CH_3), 3.13 (s, 2 H, PhCH_2), 3.58 (q, 6 H, J = 7.1 Hz, CH_2CH_3), 3.61* (s, 1 H, PhCH_2), 4.18* (q, 1 H, J = 7.1 Hz, CH_2CH_3), 7.15–7.40# (m, 5 H, Ph).

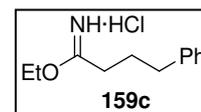


3.2.2.4 Triethyl-4-phenylorthobutansäureester (**29c**)

Das Nitril **158c** (4.62 g, 31.8 mmol) wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.2.2.1 mit abs. EtOH umgesetzt. Der Imidester **159c** wurde durch Aufkonzentration gewonnen und in abs. EtOH gerührt. Wässrige Aufarbeitung und Kugelrohrdestillation (150 °C, 0.8–1.0 mbar) lieferten ein 45:55-Gemisch des Orthoesters **29c** (2.20 g, 8.28 mmol, 26%) und des korrespondierenden Esters **34c** (1.95 g, 10.1 mmol, 32%) als farbloses Öl. Das Intermediat **159c** wurde nur $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch charakterisiert.

3.2.2.4.1 4-Phenylbutanimid säureethylester-Hydrochlorid (**159c**)

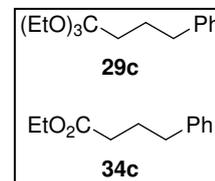
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.44 (br t, 3 H, J = 6.4 Hz, CH_2CH_3), 2.07 (br quint., 2 H, J = 7.3 Hz, 3-H), 2.74 (br quint., 4 H, J = 7.8 Hz, 2-H, 4-H), 3.03 (br q, 2 H, J = 6.5 Hz, CH_2CH_3), 7.19 (m, 3 H, Ph), 7.29 (m, 2 H, Ph), 11.39 (bs, 1 H, NH), 12.34 (bs, 1 H, NH).



3.2.2.4.2 Triethyl-4-phenylorthobutansäureester (**29c**), 4-Phenylbutansäureethylester (**34c**)

Die NMR-Spektren wurden vor der Kugelrohrdestillation aufgenommen und zeigen das ursprüngliche Mischungsverhältnis der Verbindungen **29c** und **34c** von 38:62. Die mit * markierten Signale in den ¹H- und ¹³C-Spektrum des Gemisches gehören zu dem Ester **34c** und entsprechen denen der literaturbeschriebenen Verbindung.^[347] Die mit # markierten Signale sind Überlagerungen der Verbindungen **29c** und **34c**.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.17 (t, 9 H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 1.26* (t, 4.8 H, *J* = 7.1 Hz), 1.65–1.78 (m, 4 H, H-2, H-3), 1.96* (quint., 3.2 H, *J* = 7.5 Hz, H-3), 2.32* (t, 3.2 H, *J* = 7.5 Hz, 2-H), 2.60–2.70# (m, 5.2 H, 4-H), 3.43 (q, 6 H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 4.13* (q, 3.2 H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 7.18# (m, 6.6 H, Ph), 7.28# (m, 4.4 H, Ph). — ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.2* (OCH₂CH₃), 15.1 (OCH₂CH₃), 24.5 (CH₂), 26.5* (CH₂), 31.2 (CH₂), 33.7* (CH₂), 35.1* (CH₂), 35.4 (CH₂), 56.9 (OCH₂CH₃), 60.2* (OCH₂CH₃), 115.1 (C-1), 125.8 (Ph), 125.9* (Ph), 128.3 (Ph), 128.37* (Ph), 128.43 (Ph), 128.5* (Ph), 141.4* (Ph), 142.1 (Ph), 173.5* (C-1). — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2977, 2931, 2898, 1736, 1454, 1371, 1221, 1199, 1095, 1057 cm⁻¹. — HRMS (EI, 70 eV): [C₁₄H₂₁NO₂]⁺ ber. 221.1536; gef. 221.1536. — EI (70 eV) *m/z* (%): 221 (8) [M – C₂H₅O]⁺, 192 (55) [M – C₄H₁₀O]⁺, 147 (72) [M – C₆H₁₅O₂]⁺, 104 (91) C₈H₁₈O₃⁺, 91 (92) [M – C₉H₁₉O₃]⁺, 88 (100) [M – C₉H₂₂O₃]⁺.

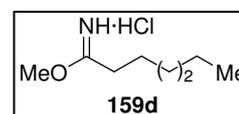


3.2.2.5 Trimethylorthoheptansäureester (**29d**)^[196]

Der Imidsäureester **159d** (2.60 g, 16.1 mmol, 100%, farbloser Schaum) wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.2.2.1 aus Hepta^[189,348] (**158d**, 1.80 g, 16.1 mmol) und abs. MeOH gewonnen. Rühren von **159d** in abs. MeOH und Kugelrohrdestillation (180 °C, Normaldruck) lieferten das Produkt als 40:60-Gemisch des Orthoesters **29d** (964 mg, 5.04 mmol, 31%) und des Esters **34d** (1.10 g, 7.56 mmol, 47%) als farbloses Öl. Das Intermediat **159d** wurde nur ¹H-NMR-spektroskopisch charakterisiert.

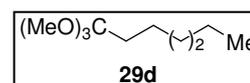
3.2.2.5.1 Heptanimidsäuremethylester-Hydrochlorid (**159d**)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.99 (dd, 3 H, *J* = 10.1, 8.4 Hz, H-7), 1.28 (m, 4 H, 2×CH₂), 1.30–1.37 (m, 2 H, CH₂), 1.68–1.76 (m, 2 H, CH₂), 2.74 (t, 2 H, *J* = 7.7 Hz, H-2), 4.28 (s, 3H, OCH₃).



3.2.2.5.2 Trimethylorthoheptansäureester (**29d**)

Die Identität wurde ¹H-NMR-spektroskopisch durch Vergleich mit Literaturdaten geprüft.^[189]

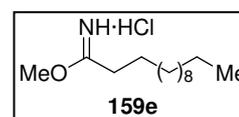


3.2.2.6 Trimethylorthotridecansäureester (**29e**)

Trideca^[349] (**158e**, 3.98 g, 20.0 mmol) wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.2.2.1 mit abs. MeOH umgesetzt. Einengen der Reaktionsmischung, Methanolyse des Imidsäureesters **159e**, wässrige Aufarbeitung und Kugelrohrdestillation lieferten ein 82:18-Gemisch des Orthoesters **29e** (3.89 g, 14.2 mmol, 71%) und des Esters **34e** (710 mg, 3.11 mmol, 16%) als farbloses Öl. Das Intermediat **159d** wurde nur ¹H-NMR-spektroskopisch charakterisiert.

3.2.2.6.1 Tridecaimidsäuremethylester-Hydrochlorid (**159e**)

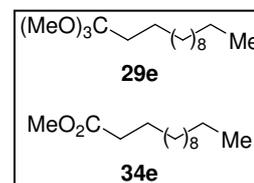
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.87 (t, 3 H, *J* = 6.9 Hz, 13-H), 1.17–1.40 (m, 18 H, 4–12-H), 1.73 (quint., 2 H, *J* = 7.5 Hz, 3-H), 2.74 (t, 2 H, *J* = 7.6 Hz, 2-H), 4.28 (s, 3 H, OCH₃), 11.60 (bs, 1 H, NH), 12.54 (bs, 1 H, NH).



3.2.2.6.2 Trimethylorthotridecansäureester (**29e**), Tridecansäuremethylester (**34e**)

Die mit * markierten Signale in den ^1H - und ^{13}C -Spektren des Gemisches gehören zu dem Ester **34e**. Die mit # markierten Signale sind Überlagerungen der Verbindungen **29e** und **34e**.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.88^\#$ (t, 3.67 H, $J = 6.8$ Hz, 13-H), 1.18–1.68 $^\#$ (m, 24.47 H, 3–12-H), 1.72 (m, 2 H, 2-H), 2.33* (t, 0.47 H, $J = 7.1$ Hz, 2-H), 3.23 [s, 9 H, $\text{C}(\text{OCH}_3)_3$], 3.66* (s, 0.67 H, OCH_3). — ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.1$ (C-13), 17.1* (C-13), 22.7 (CH_2), 22.8 (CH_2), 25.0* (CH_2), 25.4* (CH_2), 28.7* (CH_2), 28.8* (CH_2), 29.15* (CH_2), 29.25* (CH_2), 29.29* (CH_2), 29.31* (CH_2), 29.33 (CH_2), 29.44* (CH_2), 29.49* (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.56 (CH_2), 29.57 (CH_2), 29.63 (2 \times CH_2), 29.7 (CH_2), 30.4 (CH_2), 31.9 (CH_2), 34.1* (CH_2), 49.3 [$\text{C}(\text{OCH}_3)_3$], 51.4 [$\text{CO}_2(\text{CH}_3)$], 115.9 [$\text{C}(\text{OCH}_3)_3$]. — IR (film): $\tilde{\nu} = 2953, 2925, 2854, 1743, 1655, 1466, 1440, 1240, 1166, 1071, 1049$ cm^{-1} . — HRMS (EI, 70 eV): [$\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{NO}_2$] $^+$ ber. 243.2319; gef. 243.2317. — EI (70 eV) m/z (%): 243 (18) [$\text{M} - \text{CH}_3\text{O}$] $^+$, 228 (19) [$\text{M} - \text{C}_2\text{H}_6\text{O}$] $^+$, 185 (12) [$\text{M} - \text{C}_4\text{H}_9\text{O}_2$] $^+$, 143 (19), 105 (77), 101 (80), 74 (100).

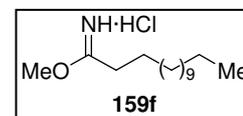


3.2.2.7 Trimethylorthotetradecansäureester (**29f**)^[196]

Der Imidsäureester **159f** (1.13 g, 4.07 mmol, 16%, farbloser Schaum) wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.2.2.1 ausgehend von Tetradeca (**158f**, 5.44 g, 6.60 mL, 26.0 mmol) und abs. MeOH gewonnen. Rühren von **159f** in abs. MeOH und Kugelrohrdestillation (190–210 °C, 9 mbar) lieferten das Produkt als 52:48-Gemisch des Orthoesters **29f** (409 mg, 1.42 mmol, 36%) und des Esters **34f** (318 mg, 1.31 mmol, 33%) als farbloses Öl.

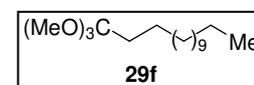
3.2.2.7.1 Tetradecanimidsäuremethylester-Hydrochlorid (**159f**)

^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 0.88$ (t, 3 H, $J = 6.9$ Hz, 14-H), 1.25–1.38 (m, 20 H, 4–13-H), 1.60–1.74 (m, 2 H, 3-H), 2.75 (t, 2 H, $J = 7.7$ Hz, 2-H), 4.29 (s, 3 H, OCH_3). — ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 14.1$ (C-14), 22.7 (CH_2), 25.7 (CH_2), 28.8 (CH_2), 29.0 (CH_2), 29.30 (CH_2), 29.34 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.59 (CH_2), 29.63 (CH_2), 29.66 (CH_2), 31.9 (CH_2), 32.9 (CH_2), 60.7 (OCH_3), 180.4 (C-1). — IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2915, 2849, 1645, 1571, 1470, 1415, 1394, 1202, 1111, 966, 890, 844, 827, 717$ cm^{-1} . — HRMS (ESI, pos.): [$\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{NO} + \text{H}$] $^+$ ber. 242.2479; gef. 242.2478.



3.2.2.7.2 Trimethylorthotetradecansäureester (**29f**)

^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 0.81$ (t, 3 H, $J = 6.9$ Hz, 14-H), 1.20 (m, 22 H, 4–13-H), 1.56 (m, 2 H, 3-H), 2.25 (m, 2 H, 2-H), 3.16 [s, 9H, $\text{C}(\text{OCH}_3)_3$]. — ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 17.1$ (C-14), 22.7 (CH_2), 25.4 (CH_2), 28.7 (CH_2), 28.8 (CH_2), 29.2 (CH_2), 29.25 (CH_2), 29.29 (CH_2), 29.34 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.7 (CH_2), 31.9 (CH_2), 34.1 (C-2), 51.0 (OCH_3), 119.8 (C-1). — IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2922, 2852, 1742, 1465, 1240, 1166, 1047, 720, 612$ cm^{-1} .

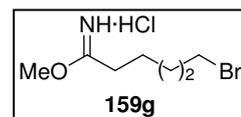


3.2.2.8 Trimethyl-6-bromorthohexansäureester (**29g**)

Der Imidsäureester **159g** (11.7 g, 47.8 mmol, 83%, farblose Kristalle) wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.2.2.1 ausgehend von 6-Bromhexa (**158g**, 10.2 g, 57.9 mmol) und abs. MeOH gewonnen. Methanolyse von **159g** und fraktionierte Destillation (60–110 °C, 5.2–5.3 mbar) lieferten **29g** (2.11 g, 8.29 mmol, 17%, Reinheit 100%) als farbloses Öl. Die Vorfraktion war ein 53:47-Gemisch des Produkts **29g** (1.36 g, 5.31 mmol, 11%) und des Esters **34g** (985 mg, 4.71 mmol, 10%). Das Intermediat **159g** wurde nur ^1H -NMR-spektroskopisch charakterisiert.

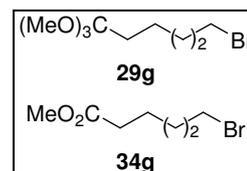
3.2.2.8.1 6-Bromhexanimidsäuremethylester-Hydrochlorid (**159g**)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.54 (m, 2 H, 4-H), 1.79 (quint., 2 H, J = 7.7 Hz, 3- oder 5-H), 1.90 (quint., 2 H, J = 7.1 Hz, 3- oder 5-H), 2.78 (t, 2 H, J = 7.6 Hz, 2-H), 3.41 (t, 2 H, J = 6.6 Hz, 6-H), 4.30 (s, 3 H, OCH_3), 11.68 (bs, 1 H, NH), 12.60 (bs, 1 H, NH).



3.2.2.8.2 Trimethyl-6-bromorthohexansäureester (**29g**), 6-Bromhexansäuremethylester (**34g**)

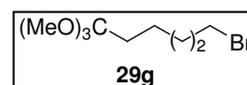
Das 53:47-Gemisch von **29g** und **34g** wurde nur $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch charakterisiert. Die mit * markierten Signale in den ^1H - und ^{13}C -Spektrum des Gemisches gehören zu dem Ester **34g**. Die mit # markierten Signale sind Überlagerungen der Verbindungen **29g** und **34g**.



$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.30–1.55# (m, 5.77 H, CH_2), 1.60–1.78# (m, 3.77 H, CH_2), 1.88# (quint., 3.78 H, J = 7.1 Hz, CH_2), 2.33* (t, 1.77 H, J = 7.3 Hz, 2-H), 3.23 (s, 9 H, OCH_3), 3.41* (t, 1.77 H, J = 6.7 Hz, 6-H), 3.42 (t, 2 H, J = 6.7 Hz), 3.67* (s, 2.66 Hz, OCH_3).

3.2.2.8.3 Trimethyl-6-bromorthohexansäureester (**29g**)

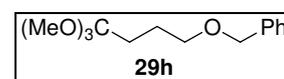
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.37 (m, 2 H, CH_2), 1.46 (m, 2 H, CH_2), 1.74 (m, 2 H, CH_2), 1.88 (quint., 2 H, J = 7.1 Hz, CH_2), 3.23 [s, 9 H, $\text{C}(\text{OCH}_3)_3$], 3.42 (t, 2 H, J = 6.8 Hz, 6-H). — $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 22.1 (CH_2), 28.0 (CH_2), 30.3 (CH_2), 32.7 (CH_2), 33.7 (CH_2), 49.4 (OCH_3), 115.68 (C-1). — IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2953, 2870, 2936, 1738, 1663, 1460, 1489, 1236, 1156, 1043, 986 cm^{-1} . — EI (70 eV) m/z (%): 225 (25) [$\text{M} - \text{CHO}$] $^+$, 223 (26) [$\text{M} - \text{CHO}$] $^+$, 143 (11) [$\text{M} - \text{CH}_2\text{OBr}$] $^+$, 105 (100).



3.2.2.9 Trimethyl-4-benzyloxyorthobutansäureester (**29h**)

Benzylalkohol (**174**, 455 μL , 476 mg, 44.0 mmol) wurde zu einer Mischung von Trimethyl-4-butansäureester (**169**, 764 μL , 1.00 g, 4.40 mmol) und NaH (60%ige Dispersion, 211 mg, 5.28 mmol) in abs. THF (3.3 mL) gegeben. Es wurde 2.5 h refluxiert, zweimal über Celite[®] (nachgewaschen mit CH_2Cl_2 und EtOAc) filtriert und das Lösemittel im Vakuum eingengt. Chromatographie [Al_2O_3 (bas., Akt. V), n -Pentan/EtOAc 1:0 \rightarrow 4:1] lieferte **29h** (253 mg, 997 μmol , 23%) als farbloses Öl. Der Orthoester **29h** wurde nur ^1H - und ^{13}C -NMR-spektroskopisch charakterisiert.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.67 (m, 2 H, 2-H oder 3-H), 1.86 (m, 2 H, 2-H oder 3-H), 3.24 [s, 9 H, $\text{C}(\text{OCH}_3)_3$], 2.61 (t, 2 H, 4-H), 4.51 (s, 2 H, PhCH_2), 7.26–7.40 (m, 5 H, Ph). — $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 23.4 (C-2 oder C-3), 27.1 (C-2 oder C-3), 49.4 [$\text{C}(\text{OCH}_3)_3$], 69.8 (C-4), 72.8 (PhCH_2), 115.8 (C-1), 127.46 (Ph), 127.49 (Ph), 128.3 (Ph), 138.6 (Ph).



3.2.3 Kondensation des *N*-Hydroxy- β -aminoalkohols (*S*)-**32c** mit dem Orthoester **29i**

3.2.3.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift und Ergebnisse

Zu einer Lösung von (*S*)-*N*-Hydroxyphenylalaninol [(*S*)-**32c**, 35.4–104 mg, 212–622 μmol] in abs. Solvens (1.0 mL/mmol Hydroxylamin) wurden bei RT TFA (3.00 Äquiv.) und Triethylorthopropionsäureester (**29i**, 3.00 Äquiv.) gegeben und es wurde bei entsprechender Temperatur 1–4 h gerührt. Der Reaktionsfortschritt wurde $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch anhand einer eingengten Stichprobe (ca. 100 μL) kontrolliert. Die Ergebnisse sind in

Tabelle 29 zusammengefasst. Die Verbindungen (*S*)-**36a** und (*S*)-**183** wurden nur ¹H-NMR-spektroskopisch charakterisiert.

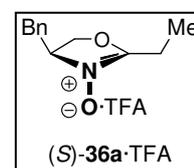
Tabelle 29. Reaktionsbedingungen und Umsätze.

| Nr. | Solvens | T [°C] | t [h] | (<i>S</i>)- 36a [%] ^a | 183 [%] ^a |
|-----|---------------------------------|--------|-------|---|-----------------------------|
| 1 | Toluol | 45 | 4 | 33 | 66 |
| 2 | Toluol | RT | 1 | 100 ^b | 0 |
| 3 | CH ₂ Cl ₂ | RT | 2 | 66 | 33 |
| 4 | CH ₂ Cl ₂ | RT | 2 | 100 ^b | 0 |

^a Die Umsätze beziehen sich auf die Minderkomponente (*S*)-**32c**. ^b Die Reaktionskolben wurden ausgeheizt.

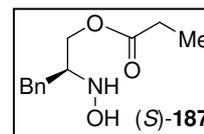
3.2.3.2 (*S*)-2-Ethyl-4-benzyl-4,5-dihydrooxazol-*N*-oxid [(*S*)-**36a**]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.11 (t, 3 H, *J* = 7.6 Hz, CH₂CH₃), 2.69 (q, 2 H, *J* = 7.8 Hz, CH₂CH₃), 3.15 (dd, 1 H, *J* = 14.4, 3.4 Hz, PhCHH), 3.27 (dd, 1 H, *J* = 14.4, 6.4 Hz, PhCHH), 4.59 (dd, 1 H, *J* = 9.3, 6.3 Hz, 5-H), 4.87 (t, 1 H, *J* = 9.7 Hz, 5-H), 4.95 (m, 1 H, 4-H), 7.23 (m, 2 H, Ph), 7.31–7.41 (m, 3 H, Ph).



3.2.3.3 (*S*)-(3-Phenyl-2-hydroxylaminopropyl)propionsäureester [(*S*)-**187**]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.12 (t, 3 H, *J* = 8.0 Hz, CH₂CH₃), 2.37 (q, 2 H, *J* = 7.5 Hz, CH₂CH₃), 2.92 (dd, 1 H, *J* = 13.8, 9.9 Hz, PhCHH), 3.26 (m, 1 H, PhCHH), 3.94 (m, 1 H, 4-H), 4.18 (dd, 1 H, *J* = 12.6, 6.8 Hz, 5-H), 4.35 (dd, 1 H, *J* = 12.6, 3.0 Hz, 5-H), 7.13–7.38 (m, 5 H, Ph).



3.2.4 Arbeitsvorschrift für eine Eintopf-Reaktion zur Darstellung des Oxazolins (*S,S*)-**39a**

3.2.4.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift und Ergebnisse

In einem ausgeheizten Reaktionskolben wurde eine Lösung von (*S*)-*N*-Hydroxyphenylalaninol [(*S*)-**32c**, 40.0–49.1 mg, 239–294 μmol] in abs. CH₂Cl₂ [1.0 mL/mmol (*S*)-**32c**] bei RT vorgelegt. Zugabe von TFA (3.00 Äquiv.) und Triethylorthopropionsäureester (**29i**, 3.00 Äquiv.) lieferten nach 1–2 h bei RT das Oxazolin-*N*-oxid (*S*)-**36a** quantitativ. Bei entsprechender Temperatur wurde abs. CH₂Cl₂ [1.0 mL/mmol (*S*)-**32c**] und Base (6.00 Äquiv.) hinzugegeben und 1 h gerührt. Nach Zugabe des Acylierungsreagenzes **35** (2.70 Äquiv.) wurde bei entsprechender Temperatur 3–18 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit CH₂Cl₂ [2.0 mL/mmol (*S*)-**32c**] verdünnt und mit ges. NaHCO₃-Lsg. [2.0 mL/mmol (*S*)-**32c**] gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ [2.0 mL/mmol (*S*)-**32c**] extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. [2.0 mL/mmol (*S*)-**32c**] gewaschen. Trocknen über MgSO₄, Entfernen des Lösemittels im Vakuum und Säulenchromatographie (Kieselgel, *n*-Pentan/Et₂O 1:0 → 1:1, nachgespült mit CH₂Cl₂/MeOH 95:5) lieferten entweder das Oxazolin (*S,S*)-**39a** oder das Amid (*S,S*)-**188a**. Die Ergebnisse sind in Tabelle 30 zusammengefasst. Die mit * markierten Signale in den ¹H und ¹³C-NMR-Spektren gehören zu den jeweiligen Nebendiastereomeren (*S,R*)-**39a** und (*S,R*)-**188a**. Das Amid (*S,S*)-**188a** wurde nur NMR- und massenspektroskopisch charakterisiert.

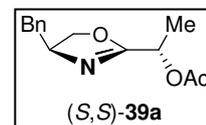
Tabelle 30. Ergebnisse der Modellreaktion zu (S,S)-39a.

| Nr. | T [°C] | t [h] | Base | 35 | (S,S)-39a ^a [%] | (S,S)-188a ^a [%] | de ^b [%] |
|-----|--------|-------|--------------------------------|-------------------|----------------------------|-----------------------------|---------------------|
| 1 | 0 → RT | 18 | NEt ₃ , DMAP (kat.) | Ac ₂ O | - | 79 | 65 |
| 2 | -78 | 18 | NEt ₃ , DMAP (kat.) | Ac ₂ O | 73 | - | 65 |
| 3 | -78 | 18 | <i>i</i> Pr ₂ NEt | Ac ₂ O | 78 | - | 63 |
| 4 | -78 | 18 | NEt ₃ | Ac ₂ O | 83 | - | 68 |
| 5 | -78 | 3 | NEt ₃ | AcCl | 80 | - | 77 |

^a Die Ausbeuten beziehen sich auf die Minderkomponente (S)-32c. ^b Der de wurde nach wässriger Aufarbeitung und Chromatographie aus den ¹H-NMR-Spektren der aufgereinigten Produkte ermittelt.

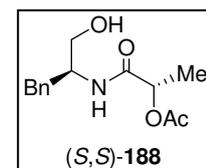
3.2.4.2 (S,S)-2-(1-Acetoxyethyl)-4-benzyl-4,5-dihydrooxazol [(S,S)-39a]

[α]_D²⁰ -62.3 (c 1.07, CHCl₃). — R_f = 0.09 (*n*-Pentan/Et₂O 2:1). — ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.47 (d, 3 H, *J* = 6.8 Hz, CHCH₃), 2.12 (s, 2.49 H, COCH₃), 2.16* (s, 0.51 H, COCH₃), 2.67 (dd, 1 H, *J* = 13.8, 8.5 Hz, PhCHH), 3.08 (dd, 0.83 H, *J* = 13.8, 5.3 Hz, PhCHH), 3.14* (dd, 0.17 H, *J* = 13.8, 5.0 Hz, PhCHH), 4.02* (dd, 0.17 H, *J* = 8.6, 7.3 Hz, 5-H), 4.04 (dd, 0.83 H, *J* = 8.5, 7.1 Hz, 5-H), 4.22 (dd, 1 H, *J* = 9.3, 8.6 Hz, 5-H), 4.42 (m, 1 H, 4-H), 5.41 (qd, 1 H, *J* = 6.8, 0.7 Hz, CHCH₃), 7.21 (m, 3 H, Ph), 7.29 (m, 2 H, Ph). — ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.89 (CHCH₃), 17.91* (CHCH₃), 20.9 (COCH₃), 41.3* (PhCH₂), 41.5 (PhCH₂), 65.2* (CHCH₃), 65.3 (CHCH₃), 67.17* (C-4), 67.22 (C-4), 72.1 (C-5), 72.3 (C-5), 126.5 (Ph), 126.6* (Ph), 128.50 (Ph), 128.52* (Ph), 129.3 (Ph), 137.6 (Ph), 166.0 (C-2), 170.0 (CO₂). — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3061, 3028, 2936, 2854, 1749, 1674, 1454, 1372, 1236, 1094, 970, 703 cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₁₄H₁₇NO₃ + H]⁺ ber. 248.1281; gef. 248.1282.



3.2.4.3 (S,S)-O-Acetylmilchsäure-(1-hydroxymethyl-2-phenyl)propylamid [(S,S)-188a]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.37 (d, 2.44 H, *J* = 6.8 Hz, CHCH₃), 1.41* (d, 0.56 H, *J* = 7.0 Hz, CHCH₃), 2.04* (s, 0.56 H, COCH₃), 2.06 (s, 2.44 H, COCH₃), 2.68 (bs, 1 H, OH), 2.84–2.96 (m, 2 H, PhCH₂), 3.61 (dd, 1 H, *J* = 11.1, 4.9 Hz, OCHH), 3.68 (dd, 1 H, *J* = 11.1, 3.8 Hz, OCHH), 4.16 (m, 1 H, NCH), 5.09* (q, 0.19 H, *J* = 6.8 Hz, CHCH₃), 5.14 (q, 0.81 H, *J* = 6.8 Hz, CHCH₃), 6.28* (br d, 0.19 H, *J* = 8.0 Hz, NH), 6.34 (br d, 0.81 H, *J* = 7.2 Hz, NH), 7.22 (m, 3 H, Ph), 7.31 (m, 2 H, Ph). — ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.7 (CHCH₃), 17.8* (CHCH₃), 20.86 (COCH₃), 20.95 (COCH₃), 36.73* (PhCH₂), 36.82 (PhCH₂), 52.3 (NCH), 52.4* (NCH), 63.5 (OCH₂), 63.8* (OCH₂), 70.6 (OCH), 126.7 (Ph), 128.6 (Ph), 129.2 (Ph), 137.3 (Ph), 169.5 (OCN), 170.7 (CO₂). — HRMS (ESI, pos.): [C₁₄H₁₉NO₄ + H]⁺ ber. 266.1387; gef. 266.1383.



3.2.5 Darstellung von (S,S)-188a durch Umsetzung von (S)-O-Acylmilchsäurechlorid [(S)-189] mit (S)-Phenylalaninol [(S)-33c]

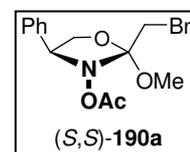
(S)-O-Acylmilchsäurechlorid [(S)-189, 100 μL, 119 mg, 788 μmol] wurde in abs. CH₂Cl₂ (3.3 mL) gelöst und bei 0 °C zu einer Lösung von (S)-Phenylalaninol [(S)-33c, 99.0 mg, 656 μmol] und Pyridin (63.4 μL, 62.3 mg, 788 μmol) in abs. CH₂Cl₂ (5.25 mL) getropft. Die Reaktionsmischung wurde auf RT aufgetaut, 24 h gerührt und mit 1 N HCl (1 mL) versetzt. Die organische Phase wurde mit ges. NaCl-Lsg. (3 × 3 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographie (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 100:0 → 100:3) lieferte (S,S)-188a (70.0 mg, 281 μmol, 43%) als farbloses Öl. Die Signale der ¹H und ¹³C-NMR-

Spektren der so hergestellten Verbindung (*S,S*)-**188a** sind identisch mit denen des Hauptdiastereomers (*S,S*)-**188a** aus der in Abschnitt 1.3.3.2 beschriebenen Umlagerung.

3.2.6 (*S,S*)-3-Acetoxy-2-methoxy-2-(2-phenylethyl)-4-phenyloxazolidin [(*S,S*)-**190a**]

In einem ausgeheizten Reaktionskolben wurde zu einer Suspension von (*S*)-*N*-Hydroxyphenylglycinol [(*S*)-**32b**, 41.5 mg, 271 μmol] in abs. CH_2Cl_2 (300 μL) TFA (60.4 μL , 92.7 mg, 813 μmol) und Trimethyl-3-phenylorthopropionsäureester (**29a**, 184 mg, 813 μmol) gegeben und 1 h gerührt. Es wurde mit abs. CH_2Cl_2 (300 μL) verdünnt, auf -78°C gekühlt und mit NEt_3 (225 μL , 164 mg, 1.63 mmol) alkalisch gemacht. Nach 1 h bei -78°C wurde die Reaktionsmischung mit AcCl (52.0 μL , 57.4 mg, 731 μmol) versetzt und weitere 3 h gerührt. Wasser (3 mL) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung mit Et_2O (3×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl -Lsg. (3 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographie [Kieselgel, deaktiviert mit konz. NH_3 (7.5 Gew.-%), *n*-Pentan/ Et_2O 1:0 \rightarrow 10:1] lieferte das Addukt (*S,S*)-**190a** (40.0 mg, 117 μmol , 43%) als farbloses Öl.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ -71.6 (*c* 2.25, CH_2Cl_2). — R_{f} = 0.31 (*n*-Pentan/ Et_2O 3:1). — $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.92 (s, 3 H, CCH_3), 2.01 (ddd, 1 H, J = 14.3, 12.5, 4.4 Hz, 2'-H), 2.29 (ddd, 1 H, J = 14.3, 12.3, 4.9 Hz, 2'-H), 2.75 (td, 1 H, J = 13.0, 5.0 Hz, 1'-H), 3.26 (td, 1 H, J = 12.9, 4.4 Hz, 1'-H), 3.46 (s, 3 H, OCH_3), 3.91 (dd, 1 H, J = 9.1, 8.1 Hz, 5- H_{Re}), 4.36 (t, 1 H, J = 8.2 Hz, 5- H_{Si}), 4.86 (t, 1 H, J = 8.7 Hz, 4-H), 7.19 (m, 1 H, Ph), 7.26–7.39 (m, 7 H, Ph), 7.50 (m, 2 H, Ph). — $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 19.1 (COCH_3), 29.7 (1'-C), 34.1 (2'-C), 50.8 (OCH_3), 65.0 (4-C), 70.2 (5-C), 114.8 (2-C), 125.7 (Ph), 127.9 (Ph), 128.2 (Ph), 128.3 (Ph), 128.5 (Ph), 128.6 (Ph), 136.7 (Ph), 142.1 (Ph), 168.9 (CO_2). — Wichtige NOESY-Wechselwirkungen: 4-H: 5- H_{Re} , 5- H_{Si} , OCH_3 , Ph-H; 5- H_{Si} : 4-H, 5- H_{Re} , OCH_3 ; 5- H_{Re} : 4-H, 5- H_{Si} , Ph-H; OCH_3 : 4-H, 5- H_{Si} , 2'-H. — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3028, 2943, 2898, 1772, 1455, 1365, 1252, 1195, 1065, 1043, 1002, 909 cm^{-1} . — HRMS (ESI, pos.): $[\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NNaO}_4 + \text{H}]^+$: ber. 364.1519; gef. 364.1519.



3.2.7 Optimierte Arbeitsvorschrift für eine Eintopf-Reaktion zur Darstellung der Oxazoline (*S,S*)-**39**

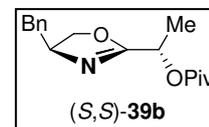
3.2.7.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift

In einem ausgeheizten Reaktionskolben wurden TFA (3.00 Äquiv.) und der Orthoester **29** (3.00 Äquiv., in analytisch reiner Form oder als Mischung mit dem korrespondierenden Ester **34**) bei RT zu einer Suspension des *N*-Hydroxy- β -aminoalkohols (*S*)-**32** in abs. CH_2Cl_2 [1.0 mL/mmol (*S*)-**32**] gegeben. Nach 1 h wurden das Lösemittel und alle flüchtigen Substanzen im Vakuum entfernt. Der ölige Rückstand wurde in abs. CH_2Cl_2 [2.0 mL/mmol (*S*)-**32**] gelöst, auf -78°C gekühlt, mit NEt_3 (6.00 Äquiv.) versetzt und 1 h gerührt. Das benötigte Acylierungsreagenz **35** (2.70 Äquiv.) wurde zugegeben und die Reaktion wurde 3 h gerührt. Die farblose Suspension wurde in Wasser aufgenommen [10 mL/mmol (*S*)-**32**] und mit Et_2O [2×33 mL/mmol (*S*)-**32**] extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl -Lsg. [10 mL/mmol (*S*)-**32**] gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, im Vakuum eingengt und säulenchromatographisch (Kieselgel, *n*-Pentan/ Et_2O 20:1 \rightarrow 1:1) aufgetrennt. Die mit * markierten Signale in den ^1H und ^{13}C -NMR-Spektren gehören zu den jeweiligen Nebendiastereomeren (*S,R*)-**39**.

3.2.7.2 (S,S)-2-(1-Pivaloxyethyl)-4-benzyl-4,5-dihydrooxazol [(S,S)-39b]

Das Oxazolin (S,S)-**39b** (77.0 mg, 266 μ mol, 88%, 62% de, farblose Flüssigkeit) wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.2.7.1 ausgehend von dem Hydroxylamin (S)-**32c** (50.9 mg, 304 μ mol), dem Orthoester **29i** und Pivaloylchlorid (**98**) dargestellt.

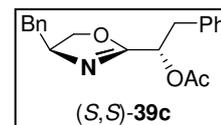
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.22 [s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.46 (d, 2.54 H, J = 6.8 Hz, CHCH_3), 1.47* (d, 0.57 H, J = 6.7 Hz, CHCH_3), 2.67 (dd, 1 H, J = 13.1, 8.1 Hz, PhCHH), 3.04 (dd, 0.81 H, J = 13.8, 5.4 Hz, PhCHH), 3.11* (dd, 0.19 H, J = 13.8, 5.2 Hz, PhCHH), 3.99* (dd, 0.19 H, J = 8.5, 7.4 Hz, 5-H), 4.01 (dd, 0.81 H, J = 8.5, 7.1 Hz, 5-H), 4.20 (dd, 1 H, J = 9.4, 8.6 Hz, 5-H), 4.41 (m, 1 H, 4-H), 5.37 (qd, 0.81 H, J = 6.8, 0.7, CHCH_3), 5.41* (qd, 0.19 H, J = 6.8, 0.9 Hz, CHCH_3), 7.21 (m, 3 H, Ph), 7.28 (m, 2 H, Ph). — $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 17.7* (CHCH_3), 17.8 (CHCH_3), 27.0 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 27.1* [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 38.6 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 41.4* (PhCH_2), 41.5 (PhCH_2), 64.90* (CHCH_3), 64.95 (CHCH_3), 67.18 (C-4), 67.24* (C-4), 71.5* (C-5), 72.1 (C-5), 126.5 (Ph), 128.4 (Ph), 128.5* (Ph), 129.27* (Ph), 129.32 (Ph), 137.64 (Ph), 137.66* (Ph), 166.3 (C-2), 177.5 (CO_2). — HRMS (ESI, pos.): [$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3 + \text{H}$] $^+$ ber. 290.1751; gef. 290.1751.



3.2.7.3 (S,S)-2-(1-Acetoxy-2-phenylethyl)-4-benzyl-4,5-dihydrooxazol [(S,S)-39c]

Der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.2.7.1 folgend wurde (S)-N-Hydroxyphenylalaninol [(S)-**32c**, 51.4 mg, 307 μ mol] mit Trimethyl-3-phenylorthopropionsäureester (**29a**) und AcCl zu (S,S)-**39c** (48.1 mg, 149 μ mol, 48%, 62% de, farblose Flüssigkeit) umgesetzt.

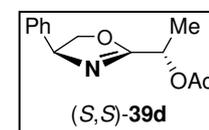
$[\alpha]_D^{21}$ -31.1 (c 1.07, CHCl_3). — R_f = 0.08 (*n*-Pentan/ Et_2O 3:1). — $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.06 (s, 3 H, CH_3), 2.56 (dd, 1 H, J = 13.7, 8.5 Hz, PhCHH), 3.00 (dd, 1 H, J = 13.8, 5.6 Hz, PhCHH), 3.07–3.19 (m, 2 H, PhCH_2), 3.97* (dd, 0.19 H, J = 8.5, 7.5 Hz, 5-H), 4.01 (dd, 0.81 H, J = 8.5, 6.9 Hz, 5-H), 4.19 (t, 1 H, J = 8.9 Hz, 5-H), 4.39 (m, 1 H, 4-H), 5.54 (ddd, 1 H, J = 8.1, 5.7, 0.5, 1'-H), 7.15 (m, 2 H, Ph), 7.22 (m, 4 H, Ph), 7.29 (m, 4 H, Ph). — $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 20.76 (CH_3), 20.79* (CH_3), 38.27 (PhCH_2), 38.36* (PhCH_2), 41.35* (PhCH_2), 41.54 (PhCH_2), 67.2* (CH), 67.3 (CH), 69.4 (CH), 72.1* (C-5), 72.3 (C-5), 126.5 (Ph), 126.6* (Ph), 126.9 (Ph), 128.38* (Ph), 128.41 (Ph), 128.50 (Ph), 128.53* (Ph), 129.23 (Ph), 129.27* (Ph), 129.4 (Ph), 136.0 (Ph), 137.6 (Ph), 164.7 (C-2), 169.9 (CO_2). — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3062, 3029, 2930, 1750, 1673, 1604, 1496, 1455, 1371, 1230, 1069, 1031, 975, 748, 701 cm^{-1} . — HRMS (ESI, pos.): [$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3 + \text{H}$] $^+$ ber. 324.1594; gef. 324.1594.



3.2.7.4 (S,S)-2-(1-Acetoxyethyl)-4-phenyl-4,5-dihydrooxazol [(S,S)-39d]

Das Oxazolin (S,S)-**39d** (51.0 mg, 219 μ mol, 75%, 82% de, farblose Flüssigkeit) wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.2.7.1 ausgehend von dem Hydroxylamin (S)-**32b** (44.7 mg, 292 μ mol), dem Orthoester **29i** und Acetylchlorid dargestellt.

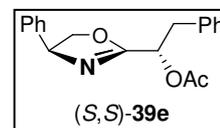
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.58 (d, 2.73 H, J = 6.8 Hz, CHCH_3), 1.59* (d, 0.27 H, J = 6.8 Hz, CHCH_3), 2.14 (s, 3 H, COCH_3), 4.14* (t, 0.09 H, J = 8.3 Hz, 5-H), 4.15 (t, 0.91 H, J = 8.2 Hz, 5-H), 4.66 (dd, 0.91 H, J = 10.2, 8.4 Hz, 5-H), 4.67* (dd, 0.09 H, J = 10.2, 8.5 Hz, 5-H), 5.22 (dd, 1 H, J = 10.1, 8.1 Hz, 4-H), 5.52 (qd, 1 H, J = 6.7, 0.9 Hz, 1'-H), 7.21 (m, 2 H, Ph), 7.27 (m, 1 H, Ph), 7.34 (m, 2 H, Ph). — $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 18.0 (C-2'), 18.1* (C-2'), 20.7* (COCH_3), 20.9 (COCH_3), 65.3 (CH), 65.4* (CH), 69.5 (CH), 69.6* (CH), 75.3* (C-5), 75.4 (C-5), 126.5 (Ph), 126.6* (Ph), 127.6 (Ph), 127.7* (Ph), 128.7 (Ph), 128.9* (Ph), 141.8* (Ph), 141.9 (Ph), 166.9 (C-2), 170.1 (CO_2). — HRMS (ESI, pos.): [$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3 + \text{H}$] $^+$ ber. 234.1125; gef. 234.1125.



3.2.7.5 (S,S)-2-(1-Acetoxy-2-phenylethyl)-4-phenyl-4,5-dihydrooxazol [(S,S)-39e]

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.2.7.1 wurden (*S*)-*N*-Hydroxyphenylglycinol [(*S*)-**32b**, 48.0 mg, 313 μmol], der Orthoester **29a** und AcCl miteinander umgesetzt. Die Reaktion lieferte das Oxazolin (*S,S*)-**39e** (66.0 mg, 213 μmol , 68%, 83% de) als farblose Flüssigkeit.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ -195.1 (*c* 1.07, CHCl_3). — R_{f} = 0.10 (*n*-Pentan/ Et_2O 3:1). — $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.05 (s, 2.75 H, CH_3), 2.06* (s, 0.25 H, CH_3), 3.14–3.27 (m, 2 H, 2'-H), 4.07 (t, 1 H, J = 8.2 Hz, 5-H), 4.59 (dd, 1 H, J = 10.3, 8.4 Hz, 5-H), 5.15 (dd, 1 H, J = 10.1, 8.2 Hz, 4-H), 5.63 (m, 1 H, 1'-H), 7.02 (m, 2 H, Ph), 7.22 (m, 6 H, Ph), 7.27–7.37 (m, 2 H, Ph). — $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 20.7 (CH_3), 38.2 (C-2'), 69.52 (CH), 69.54 (CH), 75.3 (C-5), 126.5 (Ph), 126.9 (Ph), 127.5 (Ph), 128.5 (Ph), 128.6 (Ph), 129.4 (Ph), 135.9 (Ph), 141.7 (Ph), 165.5 (C-2), 170.0 (CO_2). — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3062, 3030, 2962, 2930, 2901, 1749, 1672, 1496, 1455, 1371, 1231, 1179, 1030, 757, 700 cm^{-1} . — HRMS (ESI, pos.): $[\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3 + \text{H}]^+$: ges. 310.1438; gef. 310.1437.

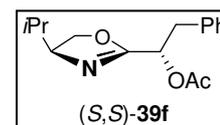


3.2.7.6 (S,S)-2-(1-Acetoxy-2-phenylethyl)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol

[(S,S)-39f]

Der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.2.7.1 folgend wurde (*S*)-*N*-Hydroxyvalinol [(*S*)-**32a**, 40.8 mg, 342 μmol] mit Trimethyl-3-phenylorthopropionsäureester (**29a**) und AcCl zu (*S,S*)-**39f** (56.0 mg, 203 μmol , 59%, 63% de, farblose Flüssigkeit) umgesetzt.

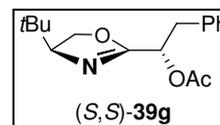
$[\alpha]_{\text{D}}^{21}$ -59.6 (*c* 1.07 CHCl_3). — R_{f} = 0.15 (*n*-Pentan/ Et_2O 2:1). — $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.82 (d, 2.45 H, J = 6.8 Hz, CH_3CH), 0.83* (d, 0.55 H, J = 6.8 Hz, CH_3CH), 0.87 (d, 2.45 H, J = 6.8 Hz, CH_3CH), 0.92* (d, 0.55 H, J = 6.7 Hz, CH_3CH), 1.62–1.75 [m, 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.03* (s, 0.55 H, COCH_3), 2.04 (s, 2.45 H, COCH_3), 3.06–3.21 (m, 2 H, 2'-H), 3.92 (m, 1 H, 4-H), 4.00 (t, 1 H, J = 8.0 Hz, 5-H), 4.23 (dd, 1 H, J = 9.6, 8.2 Hz, 5-H), 5.52 (ddd, 1 H, J = 8.3, 5.7, 0.5 Hz, 1'-H), 7.18–7.30 (m, 5 H, Ph). — $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 17.7* (CH_3CH), 17.9 (CH_3CH), 18.4 (CH_3CH), 18.7* (CH_3CH), 20.66 (COCH_3), 20.70* (COCH_3), 32.1* [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 32.3 [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 38.3 (C-2'), 38.4* (C-2'), 69.4* (CH), 69.5 (CH), 70.1* (C-5), 70.5 (C-5), 71.9 (CH), 72.0* (CH), 126.79* (Ph), 126.81 (Ph), 128.29* (Ph), 128.32 (Ph), 129.31 (Ph), 129.35* (Ph), 136.0 (Ph), 136.1 (Ph), 164.0 (C-2), 169.8 (CO_2). — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3063, 3031, 2960, 2931, 2874, 1750, 1675, 1371, 1231, 1068, 1042, 979, 749, 700 cm^{-1} ; HRMS (ESI, pos.): $[\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3 + \text{H}]^+$: ber. 276.1594; gef. 276.1595.



3.2.7.7 (S,S)-2-(1-Acetoxy-2-phenylethyl)-4-tert-butyl-4,5-dihydrooxazol [(S,S)-39g]

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.2.7.1 wurden (*S*)-*N*-Hydroxy-*tert*-leucinol [(*S*)-**32d**, 40.2 mg, 302 μmol], der Orthoester **29a** und AcCl miteinander umgesetzt. Die Reaktion lieferte das Oxazolin (*S,S*)-**39g** (68.3 mg, 236 μmol , 78%, 96% de) als farblosen Feststoff. Die analoge Reaktion mit Ac_2O anstelle von AcCl lieferte das Produkt (*S,S*)-**39g** in 80% Ausbeute und 96% de.

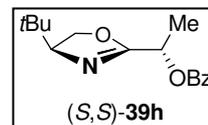
Schmp. 41–44 $^{\circ}\text{C}$. — $[\alpha]_{\text{D}}^{21}$ -81.5 (*c* 1.07, CHCl_3). — R_{f} = 0.29 (*n*-Pentan/ Et_2O 2:1). — $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.83 [s, 8.82 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 0.85* [s, 0.18 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 2.03* (s, 0.05 H, COCH_3), 2.05 (s, 2.95 H, COCH_3), 3.12 (dd, 1 H, J = 14.0, 8.5 Hz, 2'-H), 3.17 (dd, 1 H, J = 13.9, 5.4 Hz, 2'-H), 3.87 (ddd, 1 H, J = 10.1, 7.7, 0.6 Hz, 4-H), 4.11 (dd, 1 H, J = 8.7, 7.8 Hz, 5-H), 4.19 (dd, 1 H, J = 10.1, 8.7 Hz, 5-H), 5.51 (ddd, 1 H, J = 8.5, 5.6, 0.5 Hz, 1'-H), 7.19–7.30 (m, 5 H, Ph). — $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 20.7 (COCH_3), 25.6 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 33.6 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 38.3 (C-2'), 69.2 (C-5), 69.6 (CH), 75.7 (CH), 126.8 (Ph), 128.4 (Ph), 129.3 (Ph), 136.1 (Ph), 164.1 (C-2), 169.9 (CO_2). — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3033, 2956, 2907, 2871, 1739, 1681, 1393, 1370, 1241, 1179, 1072, 945, 746, 700, 491 cm^{-1} . — HRMS (ESI, pos.): $[\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3 + \text{H}]^+$: ber. 290.1751; gef. 290.1751.



3.2.7.8 (S,S)-2-(1-Benzoyloxyethyl)-4-tert-butyl-4,5-dihydrooxazol [(S,S)-39h]

Der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.2.7.1 folgend wurde (*S*)-*N*-Hydroxy-*tert*-leucinol [(*S*)-32d, 36.1 mg, 271 μmol] mit Triethylorthopropionsäureester (29i) und Benzoylchlorid zu (*S,S*)-39h (50.9 mg, 185 μmol, 68%, 96% de, farblose Flüssigkeit) umgesetzt.

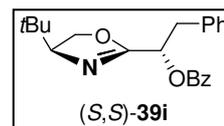
$[\alpha]_D^{22}$ -10.6 (*c* 1.07 CHCl₃). — ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.87 [s, 8.81 H, C(CH₃)₃], 0.09* [s, 0.19 H, C(CH₃)₃], 1.64 (d, 3 H, *J* = 6.8 Hz, 2'-H), 3.90 (ddd, 1 H, *J* = 10.0, 7.4, 0.6 Hz, 4-H), 4.14 (dd, 1 H, *J* = 8.7, 7.5 Hz, 5-H), 4.21 (dd, 1 H, *J* = 10.0, 8.8 Hz, 5-H), 5.65 (qd, 1 H, *J* = 6.8, 0.5 Hz, 1'-H), 7.43 (m, 2 H, Ph), 7.56 (tt, 1 H, *J* = 7.4, 1.5 Hz, Ph), 8.08 (m, 2 H, Ph). — ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.2 (C-2'), 25.6 [C(CH₃)₃], 33.7 [C(CH₃)₃], 66.0 (CH), 69.2 (C-5), 75.6 (CH), 128.3 (Ph), 129.79 (Ph), 129.84 (Ph), 133.1 (Ph), 165.4 (C-2 oder CO₂), 165.6 (C-2 oder CO₂). — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2959, 2906, 2871, 1725, 1666, 1452, 1318, 1269, 1112, 714 cm⁻¹; HRMS (ESI, pos.): [C₁₆H₂₁NO₃ + H]⁺: ber. 276.1594; gef. 276.1594.



3.2.7.9 (S,S)-2-(1-Benzoyloxy-2-phenylethyl)-4-tert-butyl-4,5-dihydrooxazol [(S,S)-39i]

Das Oxazolin (*S,S*)-39i (127 mg, 361 μmol, 88%, 95% de, farblose Flüssigkeit) wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.2.7.1 ausgehend von dem Hydroxylamin (*S*)-32d (54.7 mg, 411 μmol), dem Orthoester 29a und Benzoesäurechlorid dargestellt.

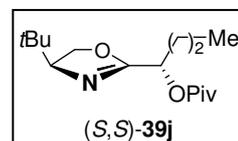
$[\alpha]_D^{22}$ -77.1 (*c* 1.07, CHCl₃). — *R*_f = 0.42 (*n*-Pentan/Et₂O 2:1). — ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.83 [s, 8.77 H, C(CH₃)₃], 0.86* [s, 0.23 H, C(CH₃)₃], 3.25–3.37 (m, 2 H, 2'-H), 3.90 (ddd, 1 H, *J* = 10.1, 7.7, 0.5 Hz, 4-H), 4.12 (dd, 1 H, *J* = 8.6, 7.7 Hz, 5-H), 4.20 (dd, 1 H, *J* = 10.1, 8.7 Hz, 5-H), 5.75 (m, 0.97 H, 1'-H), 5.82* (m, 0.03 H, 1'-H), 7.21 (m, 1 H, Ph), 7.31 (m, 4 H, Ph), 7.42 (m, 2 H, Ph), 7.54 (m, 1 H, Ph), 8.02 (m, 2 H, Ph). — ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 25.7 [C(CH₃)₃], 33.6 [C(CH₃)₃], 38.6 (C-2'), 69.2 (C-5), 70.3 (CH), 75.8 (CH), 126.9 (Ph), 128.3 (Ph), 128.4 (Ph), 129.4 (Ph), 129.7 (Ph), 129.8 (Ph), 133.1 (Ph), 136.2 (Ph), 164.2 (C-2), 165.6 (CO₂). — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3063, 3031, 2956, 2905, 2869, 1727, 1677, 1603, 1478, 1452, 1364, 1315, 1265, 1177, 1112, 1070, 1027, 979, 744, 711 cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₂₂H₂₅NO₃ + H]⁺: ber. 352.1907; gef. 352.1909.



3.2.7.10 (S,S)-2-(1-Pivaloxybutyl)-4-tert-butyl-4,5-dihydrooxazol [(S,S)-39j]

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.2.7.1 wurden (*S*)-*N*-Hydroxy-*tert*-leucinol [(*S*)-32d, 48.5 mg, 364 μmol], der Orthoester 29j und Pivaloylchlorid miteinander umgesetzt. Die Reaktion lieferte das Oxazolin (*S,S*)-39j (76.6 mg, 270 μmol, 74%, 98% de) als farbloses Öl.

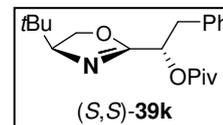
$[\alpha]_D^{22}$ -88.8 (*c* 1.07, CHCl₃). — *R*_f = 0.59 (*n*-Pentan/Et₂O 3:1). — ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.86 [s, 8.90 H, CHC(CH₃)₃], 0.87* [s, 0.10 H, CHC(CH₃)₃], 0.94 (t, 3 H, *J* = 7.5 Hz, 4'-H), 1.23* [s, 0.10 H, COC(CH₃)₃], 1.24 [s, 8.80 H, COC(CH₃)₃], 1.33–1.54 (m, 2 H, 3'-H), 1.75–1.92 (m, 2 H, 2'-H), 3.86 (ddd, 1 H, *J* = 10.1, 7.4, 0.6 Hz, 4-H), 4.10 (dd, 1 H, *J* = 8.7, 7.5 Hz, 5-H), 4.16 (dd, 1 H, *J* = 10.0, 8.7 Hz, 5-H), 5.24 (dd, 1 H, *J* = 8.4, 5.0 Hz, 1'-H). — ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.7 (C-4'), 18.5 (C-3'), 25.7 [C(CH₃)₃], 27.1 [C(CH₃)₃], 33.7 [CHC(CH₃)₃], 34.25 (C-2'), 38.72 [COC(CH₃)₃], 68.43 (CH), 68.97 (C-5), 75.56 (CH), 165.23 (C-2), 177.62 (CO₂). — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2961, 2907, 2873, 1738, 1683, 1480, 1465, 1396, 1365, 1281, 1193, 1155, 1113, 998 cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₁₆H₂₉NO₃ + H]⁺: ber. 284.2220; gef. 284.2224.



3.2.7.11 (S,S)-2-(1-Pivaloxyloxy-2-phenylethyl)-4-tert-butyl-4,5-dihydrooxazol [(S,S)-39k]

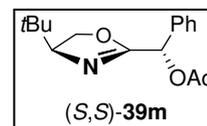
Der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.2.7.1 folgend wurde der *N*-Hydroxy- β -aminoalkohol (*S*)-**32d** (40.6 mg, 305 μ mol) mit Trimethyl-3-phenylorthopropionsäureester (**29a**) und Pivaloylchlorid **98** zu (*S,S*)-**39k** (87.3 mg, 263 μ mol, 86%, 98% de, farblose Flüssigkeit) umgesetzt.

$[\alpha]_D^{22}$ -65.5 (*c* 1.07, CHCl₃). — R_f = 0.53 (*n*-Pentan/Et₂O 2:1). — ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.85 [s, 9 H, CHC(CH₃)₃], 1.15 [s, 9 H, COC(CH₃)₃], 3.14 (dd, 1 H, *J* = 14.1, 9.3 Hz, 2'-H), 3.20 (dd, 1 H, *J* = 14.0, 4.9 Hz, 2'-H), 3.89 (ddd, 1 H, *J* = 10.1, 7.5, 0.6 Hz, 4-H), 4.11 (dd, 1 H, *J* = 8.7, 7.6 Hz, 5-H), 4.18 (dd, 1 H, *J* = 10.1, 8.7 Hz, 5-H), 5.45 (ddd, 0.99 H, *J* = 9.3, 5.0, 0.5 Hz, 1'-H), 5.58* (ddd, 0.01 H, *J* = 9.0, 5.0, 0.9 Hz, 1'-H), 7.19–7.30 (m, 5 H, Ph). — ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 25.6 [C(CH₃)₃], 26.9 [C(CH₃)₃], 33.6 [CHC(CH₃)₃], 38.4 (C-2'), 38.5 [COC(CH₃)₃], 69.1 (C-5), 69.2 (CH), 75.6 (CH), 126.7 (Ph), 128.2 (Ph), 129.4 (Ph), 136.3 (Ph), 164.5 (C-2), 177.2 (CO₂). — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3065, 3031, 2957, 2906, 2871, 1738, 1681, 1479, 1396, 1365, 1281, 1150, 977, 744, 699 cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₂₀H₂₉NO₃ + H]⁺: ber. 332.2220; gef. 332.2219.



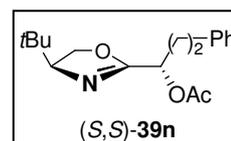
3.2.7.12 (S,S)-2-(Acetoxyphenylmethyl)-4-tert-butyl-4,5-dihydrooxazol [(S,S)-39m]

Das Oxazolin (*S,S*)-**39m** (30.0 mg, 109 μ mol, 32%, 87% de, gelbliche Flüssigkeit) wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.2.7.1 ausgehend von dem Hydroxylamin (*S*)-**32d** (45.3 mg, 340 μ mol), dem Orthoester **29b** (52:48-Mischung mit dem korrespondierenden Methylester **34b**) und Acetylchlorid dargestellt. Die spektroskopischen Daten von (*S,S*)-**39m** und des Minderdiastereomers (*S,R*)-**39m** entsprachen denen der literaturbeschriebenen Verbindungen.^[207]



3.2.7.13 (S,S)-2-(1-Acetoxy-3-phenylpropyl)-4-tert-butyl-4,5-dihydrooxazol [(S,S)-39n]

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.2.7.1 wurden (*S*)-*N*-Hydroxy-*tert*-leucinol [(*S*)-**32d**, 47.1 mg, 354 μ mol], der Orthoester **29c** (45:55-Mischung mit dem korrespondierenden Methylester **34c**) und Acetylchlorid miteinander umgesetzt. Die Reaktion lieferte das Oxazolin (*S,S*)-**39n** (81.4 mg, 268 μ mol, 76%, 97% de) als farblosen Feststoff.

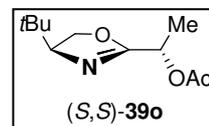


Schmp. 50–53 °C. — $[\alpha]_D^{22}$ -66.9 (*c* 1.07, CHCl₃). — R_f = 0.16 (*n*-Pentan/Et₂O 3:1). — ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.87 [s, 8.85 H, C(CH₃)₃], 0.89* [s, 0.15 H, C(CH₃)₃], 2.13 (s, 3 H, COCH₃), 2.17 (m, 2 H, 2'-H), 2.64–2.82 (m, 2 H, 3'-H), 3.88 (ddd, 1 H, *J* = 10.1, 7.5, 0.7 Hz, 4-H), 4.12 (dd, 1 H, *J* = 8.7, 7.6 Hz, 5-H), 4.18 (dd, 1 H, *J* = 10.2, 8.8 Hz, 5-H), 5.31 (bdd, 1 H, *J* = 7.4, 5.6 Hz, 1'-H), 7.19 (m, 3 H, Ph), 7.28 (m, 2 H, Ph). — ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 20.8 (COCH₃), 25.7 [C(CH₃)₃], 31.4 (C-2'), 33.7 [C(CH₃)₃], 33.8 (C-3'), 68.5 (CH), 69.2 (C-5), 75.6 (CH), 126.1 (Ph), 128.4 (Ph), 128.5 (Ph), 140.7 (Ph), 164.6 (C-2), 170.2 (CO₂). — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2974, 2957, 2934, 2906, 2885, 1736, 1685, 1388, 1372, 1236, 1171, 1082, 1055, 701 cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₁₈H₂₅NO₃ + H]⁺: ber. 304.1907; gef. 304.1908.

3.2.7.14 (S,S)-2-(1-Acetoxyethyl)-4-tert-butyl-4,5-dihydrooxazol [(S,S)-39o]

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.2.7.1 wurde der *N*-Hydroxy- β -aminoalkohol (*S*)-**32d** (40.6 mg, 305 μ mol) mit Triethylorthopropionsäureester (**29i**) und Acetylchlorid zu (*S,S*)-**39o** (55.0 mg, 258 μ mol, 74%, 97% de, farblose Flüssigkeit) umgesetzt.

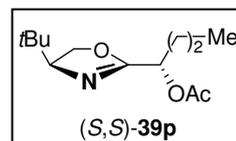
$[\alpha]_D^{21}$ -113.1 (*c* 1.07, CHCl₃). — R_f = 0.16 (*n*-Pentan/Et₂O 3:1). — ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.86 [s, 8.85 H, C(CH₃)₃], 0.88* [s, 0.15 H, C(CH₃)₃], 1.49 (d, 3 H, *J* = 6.8 Hz, 2'-H), 2.10 (s, 3 H, COCH₃), 3.87 (ddd, 1 H, *J* = 10.1, 7.5, 0.8 Hz, 4-H), 4.12 (dd, 1 H, *J* = 8.7, 7.5 Hz, 5-H), 4.19 (dd, 1 H, *J* = 10.1, 8.7 Hz, 5-H), 5.38 (qd, 1 H, *J* = 6.9, 0.7 Hz, 1'-H). — ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.1 (C-2'), 20.9 (COCH₃), 25.6 [C(CH₃)₃], 33.7 [C(CH₃)₃], 65.4 (CH), 69.2 (C-5), 75.5 (CH), 165.4 (C-2), 170.0 (CO₂). — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2957, 2907, 2871, 1752, 1679, 1480, 1370, 1236, 1096, 1044, 972, 917 cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₁₁H₁₉NO₃ + H]⁺: ber. 214.1438; gef. 214.1439.



3.2.7.15 (S,S)-2-(1-Acetoxybutyl)-4-tert-butyl-4,5-dihydrooxazol [(S,S)-39p]

Das Oxazolin (*S,S*)-**39p** (53.7 mg, 223 μ mol, 71%, 97% de, farblose Flüssigkeit) wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.2.7.1 ausgehend von dem Hydroxylamin (*S*)-**32d** (42.0 mg, 315 μ mol), dem Orthoester **29j** und Acetylchlorid dargestellt.

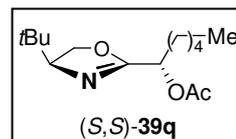
$[\alpha]_D^{21}$ -95.7 (*c* 1.07, CHCl₃). — R_f = 0.27 (*n*-Pentan/Et₂O 3:1). — ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.85 [s, 8.85 H, C(CH₃)₃], 0.87* [s, 0.15 H, C(CH₃)₃], 0.92 (t, 3 H, *J* = 7.4 Hz, 4'-H), 1.32–1.50 (m, 2 H, 3'-H), 1.74–1.86 (m, 2 H, 2'-H), 2.10 (s, 3 H, COCH₃), 3.86 (ddd, 1 H, *J* = 10.1, 7.6, 0.5 Hz, 4-H), 4.10 (dd, 1 H, *J* = 8.7, 7.6 Hz, 5-H), 4.17 (dd, 1 H, *J* = 10.1, 8.7 Hz, 5-H), 5.28 (dd, 1 H, *J* = 7.6, 5.7 Hz, 1'-H). — ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.6 (C-4'), 18.4 (C-3'), 20.8 (COCH₃), 25.7 [C(CH₃)₃], 33.6 [C(CH₃)₃], 34.2 (C-2'), 68.8 (CH), 69.1 (C-5), 75.5 (CH), 164.9 (C-2), 170.2 (CO₂). — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2960, 2910, 2873, 1750, 1678, 1479, 1467, 1368, 1230, 1127, 1113, 1067, 1031, 986 cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₁₃H₂₃NO₃ + H]⁺: ber. 242.1751; gef. 242.1752.



3.2.7.16 (S,S)-2-(1-Acetoxyhexyl)-4-tert-butyl-4,5-dihydrooxazol [(S,S)-39q]

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.2.7.1 wurden (*S*)-*N*-Hydroxy-*tert*-leucinol [(*S*)-**32d**, 40.0 mg, 300 μ mol], der Orthoester **29d** (40:60-Mischung mit dem korrespondierenden Methylester **34d**) und Acetylchlorid miteinander umgesetzt. Die Reaktion lieferte das Oxazolin (*S,S*)-**39q** (64.7 mg, 240 μ mol, 80%, 97% de) als farblose Flüssigkeit.

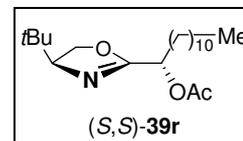
$[\alpha]_D^{22}$ -59.7 (*c* 1.87, MeOH). — R_f = 0.28 (*n*-Pentan/Et₂O 1:1). — ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.86 [m, 12 H, C(CH₃)₃, 6'-H], 1.29 (m, 4 H, 4'-H, 5'-H), 1.38 (m, 2 H, 3'-H), 1.81 (m, 2 H, 2'-H), 2.09* (s, 0.04 H, COCH₃), 2.10 (s, 2.96 H, COCH₃), 3.86 (ddd, 1 H, *J* = 10.1, 7.6, 0.6 Hz, 4-H), 4.10 (dd, 1 H, *J* = 8.7, 7.6 Hz, 5-H), 4.17 (dd, 1 H, *J* = 10.1, 8.7 Hz, 5-H), 5.26 (t, 1 H, *J* = 6.6 Hz, 1'-H). — ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.9 (C-6'), 20.8 (COCH₃), 22.4 (C-5'), 24.7 (C-3'), 25.7 [C(CH₃)₃], 31.3 (C-4'), 32.0 (C-2'), 33.6 [C(CH₃)₃], 69.08 (C-1'), 69.09 (C-5), 75.5 (C-4), 164.8 (C-2), 170.2 (CO₂). — IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2955, 2871, 1746, 1674, 1522, 1367, 1226, 1029, 984, 731 cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₁₅H₂₇NO₃ + H]⁺: ber. 270.2064; gef. 207.2064.



3.2.7.17 (S,S)-2-(1-Acetyldodecyl)-4-tert-butyl-4,5-dihydrooxazol [(S,S)-39r]

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.2.7.1 wurde der *N*-Hydroxy- β -aminoalkohol (*S*)-**32d** (42.0 mg, 315 μ mol) mit **29e** (82:18-Mischung mit dem korrespondierenden Methylester **34e**) und Acetylchlorid zu (*S,S*)-**39r** (91.9 mg, 260 μ mol, 83%, 97 %de, farblose Flüssigkeit) umgesetzt.

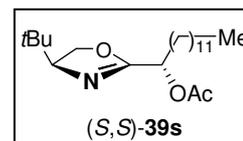
$[\alpha]_D^{21}$ -61.1 (*c* 1.07, CHCl₃). — R_f = 0.58 (*n*-Pentan/Et₂O 3:1). — ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.87 [m, 12 H, C(CH₃)₃, 12'-H], 1.22–1.45 [m, 18 H, (CH₂)₉CH₃], 1.83 [m, 2 H, 2'-H], 2.11* (s, 0.04 H, COCH₃), 2.12 (s, 2.96 H, COCH₃), 3.88 (dd, 1 H, *J* = 10.1, 7.6 Hz, 49-H), 4.13 (m, 1 H, 5-H), 4.19 (dd, 1 H, *J* = 10.0, 8.8 Hz, 5-H), 5.28 (t, 1 H, *J* = 6.6 Hz, 1'-H). — ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.1 (C-12'); 20.8 (COCH₃), 22.7 (CH₂), 25.1 (CH₂), 25.7 [C(CH₃)₃], 29.1 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.6 (2 \times CH₂), 31.9 (CH₂), 32.1 (CH₂), 33.7 [C(CH₃)₃], 69.1 (C-5), 69.2 (CH), 75.6 (CH), 164.8 (C-2), 170.3 (CO₂). — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2954, 2925, 2855, 1752, 1678, 1479, 1467, 1367, 1234, 1126, 1087, 1046, 1030, 983 cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₂₁H₄₀NO₃ + H]⁺: ber. 354.3003; gef. 354.3002.



3.2.7.18 (S,S)-2-(1-Acetoxytridecyl)-4-tert-butyl-4,5-dihydrooxazol [(S,S)-39s]

Das Oxazolin (*S,S*)-**39s** (42.5 mg, 116 μ mol, 77%, 96% de, farblose Flüssigkeit) wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.2.7.1 ausgehend von dem Hydroxylamin (*S*)-**32d** (20.0 mg, 150 μ mol), dem Orthoester **29f** (52:48-Mischung mit dem korrespondierenden Methylester **34f**) und Acetylchlorid dargestellt.

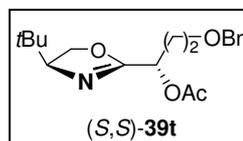
$[\alpha]_D^{22}$ -14.0 (*c* 0.99, MeOH). — R_f = 0.40 (*n*-Pentan/Et₂O 1:1). — ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 [m, 12 H, C(CH₃)₃, 13'-H], 1.21–1.34 [m, 18 H, (CH₂)₉CH₃], 1.34–1.44 (m, 2 H, 3'-H), 1.82 (m, 2 H, 2'-H), 2.10* (s, 0.06 H, COCH₃), 2.12 (s, 2.94 H, COCH₃), 3.88 (ddd, 1 H, *J* = 10.1, 7.6, 0.6 Hz, 4-H), 4.11 (dd, 1 H, *J* = 8.7, 7.6 Hz, 5-H), 4.19 (dd, 1 H, *J* = 10.1, 8.7 Hz, 5-H), 5.28 (t, 1 H, *J* = 6.6 Hz, 1'-H). — ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.1 (C-13'), 20.8 (COCH₃), 22.7 (CH₂), 25.0 (CH₂), 25.7 [C(CH₃)₃], 29.1 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.58 (CH₂), 29.61 (CH₂), 29.64 (CH₂), 31.9 (CH₂), 32.1 (CH₂), 33.7 [C(CH₃)₃], 69.1 (C-1'), 69.1 (C-5), 75.6 (C-4), 164.9 (C-2), 170.3 (CO₂). — IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2923, 2853, 1746, 1664, 1525, 1466, 1367, 1228, 1047, 917, 732, 644 cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₂₂H₄₁NO₃ + H]⁺: ber. 368.3159; gef. 368.3159.



3.2.7.19 (S,S)-2-(1-Acetoxy-3-benzyloxypropyl)-4-tert-butyl-4,5-dihydrooxazol [(S,S)-39t]

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.2.7.1 wurden (*S*)-*N*-Hydroxy-*tert*-leucinol [(*S*)-**32d**, 20.0 mg, 150 μ mol], der Orthoester **29h** und Acetylchlorid miteinander umgesetzt. Die Reaktion lieferte das Oxazolin (*S,S*)-**39t** (37.0 mg, 111 μ mol, 74%, 97% de) als farblose Flüssigkeit.

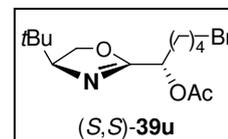
$[\alpha]_D^{21}$ -90.0 (*c* 1.07, CHCl₃). — R_f = 0.23 (*n*-Pentan/EtOAc 3:1). — ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.85 [s, 9 H, C(CH₃)₃], 2.06* (s, 0.04 H, COCH₃), 2.07 (s, 2.96 H, COCH₃), 2.09–2.24 (m, 2 H, 2'-H), 3.57 (dd, 2 H, *J* = 6.9, 5.6 Hz, 3'-H), 3.84 (ddd, 1 H, *J* = 10.1, 7.5, 0.7 Hz, 4-H), 4.11 (dd, 1H, *J* = 8.7, 7.5 Hz, 5-H), 4.16 (dd, 1 H, *J* = 10.1, 8.7 Hz, 5-H), 4.46 (d, 1 H, *J* = 12.0 Hz, PhCHHO), 4.52 (d, 1 H, *J* = 12.0 Hz, PhCHHO), 5.47 (dd, 1 H, *J* = 8.5, 4.6 Hz, 1'-H), 7.31 (m, 5 H, Ph). — ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 20.7 (COCH₃), 25.7 [C(CH₃)₃], 32.4 (C-2'), 33.7 [C(CH₃)₃], 65.5 (CH₂), 66.3 (CH), 69.2 (CH₂), 72.9 (CH₂), 75.5 (CH), 127.56 (Ph), 127.65 (Ph), 128.3 (Ph), 138.2 (Ph), 164.7 (C-2), 170.0 (CO₂). — IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2956, 2905, 2868, 1747, 1677, 1479, 1454, 1365, 1227, 1096, 1027, 979 cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₁₉H₂₇NO₄ + H]⁺: ber. 334.2013; gef. 334.2013.



3.2.7.20 (S,S)-2-(1-Acetoxy-5-bromopentyl)-4-tert-butyl-4,5-dihydrooxazole [(S,S)-39u]

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.2.7.1 wurde der *N*-Hydroxy- β -aminoalkohol (*S*)-**32d** (42.8 mg, 321 μ mol) mit **29g** und Acetylchlorid zu (*S,S*)-**39u** (82.9 mg, 248 μ mol, 77%, 96% de, farblose Flüssigkeit) umgesetzt. Die analoge Reaktion mit einem 53:47-Gemisch des Orthoesters **29g** und dem korrespondierenden Ester **34g** lieferte das Produkt (*S,S*)-**39u** in 70% Ausbeute und 96% de.

$[\alpha]_{\text{D}}^{21}$ -69.4 (*c* 1.07, CHCl₃). — R_f = 0.21 (*n*-Pentan/Et₂O 3:1). — ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.84 [s, 9 H, C(CH₃)₃], 1.54 (m, 2 H, 3'-H), 1.85 (m, 4 H, 2'-H, 4'-H), 2.08* (s, 0.06 H, COCH₃), 2.09 (s, 2.93 H, COCH₃), 3.37 (t, 2 H, *J* = 6.8 Hz, 5'-H), 3.85 (ddd, 1 H, *J* = 10.1, 7.6, 0.6 Hz, 4-H), 4.09 (dd, 1 H, *J* = 8.7, 7.6 Hz, 5-H), 4.17 (dd, 1 H, *J* = 10.1, 8.7 Hz, 5-H), 5.26 (t, 1 H, *J* = 6.4 Hz, 1'-H). — ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 20.7 (COCH₃), 23.6 (CH₂), 25.6 [C(CH₃)₃], 31.1 (CH₂), 32.1 (CH₂), 33.0 (CH₂), 33.6 [C(CH₃)₃], 68.6 (CH), 69.1 (C-5), 75.5 (CH), 164.4 (C-2), 170.0 (CO₂). — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2956, 2907, 2870, 1748, 1678, 1479, 1368, 1230, 1145, 1082, 1050, 1028, 983, 928 cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₁₄H₂₄BrNO₃ + H]⁺: ber. 334.1012; gef. 334.1014.



3.2.8 Eintopf-Darstellung der α -Hydroxycarbonsäureester (*S*)-30

3.2.8.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift

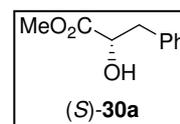
In einem ausgeheizten Reaktionskolben wurden TFA (3.00 Äquiv.) und der Orthoester **29** (3.00 Äquiv., in analytisch reiner Form oder als Mischung mit dem korrespondierenden Ester **34**) bei RT zu einer Suspension von (*S*)-*N*-Hydroxy-*tert*-leucinol [(*S*)-**32d**] in abs. CH₂Cl₂ [1.0 mL/mmol (*S*)-**32d**] gegeben. Nach 1 h wurden das Lösemittel und alle flüchtigen Substanzen im Vakuum entfernt. Der ölige Rückstand wurde in abs. CH₂Cl₂ [2.0 mL/mmol (*S*)-**32d**] gelöst, auf -78 °C gekühlt, mit NEt₃ (6.00 Äquiv.) versetzt und 1 h gerührt. Acetylchlorid (2.70 Äquiv.) wurde zugegeben und die Reaktion 3 h gerührt. Die farblose Suspension wurde mit methanolischer Salzsäure [1.24 M, 21.2 mL/mmol (*S*)-**32d**] versetzt und 1 d refluxiert. Aufnahme in Wasser [17 mL/mmol (*S*)-**32d**], Extraktion mit Et₂O [3 \times 33 mL/mmol (*S*)-**32d**], Trocknen der vereinigten, organischen Phasen, Einengen des Lösemittels unter vermindertem Druck und Säulenchromatographie (Kieselgel, *n*-Pentan/Et₂O 10:1 \rightarrow 4:1) lieferten den reinen Ester (*S*)-**30**.

3.2.8.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift — Darstellung der Mosherester (*S,S*)-202 und (*S,R*)-202

(*R*)-(-)- oder (*S*)-(+)- α -Methoxy- α -trifluoromethylphenyllessigsäurechlorid [(*R*)-**201** oder (*S*)-**201**, 2.00 Äquiv.] wurde bei RT zu einer Lösung des α -Hydroxyesters (*S*)-**30**, NEt₃ (2.00 Äquiv.) und einer katalytischen Menge an DMAP in abs. CH₂Cl₂ [50 mL/mmol (*S*)-**30**] gegeben. Nach 18 h wurde Wasser [200 mL/mmol (*S*)-**30**] hinzugegeben und die Reaktionsmischung mit Et₂O [3 \times 375 mL/mmol (*S*)-**30**] extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeengt. Säulenchromatographie (Kieselgel, *n*-Pentan/Et₂O 1:0 \rightarrow 10:1) lieferte die Mosherester (*S,S*)-**202** und (*S,R*)-**202** als farblose Flüssigkeiten. Der ee der Produkte (*S*)-**30b–g** wurde über den de der entsprechenden Mosherester (*S,S*)-**202b–g** und (*S,R*)-**202b–g** bestimmt.

3.2.8.3 (S)-2-Hydroxy-3-phenylpropionsäuremethylester [(S)-30a]

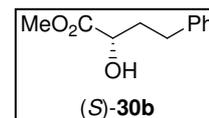
Der Ester (S)-**30a** (56.0 mg, 311 μmol , 80%, 96% ee, farbloser Feststoff) wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.2.8.1 aus (S)-**32d** (51.9 mg, 390 μmol) und Trimethyl-3-phenylorthopropionsäureester (**29a**) dargestellt. Die Identität wurde $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch durch Vergleich mit Literaturdaten geprüft.^[210]



$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -6.99 (*c* 1.00, CHCl_3). — Ref.^[210]: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -7.30 (*c* 1.00, CHCl_3). — HPLC-Analytik (Daicel Chiralcel OD-H, *n*-Hexan/*i*PrOH 99.5:0.5, 1.0 mL/min, 207 nm): t_{R} (*R*-Enantiomer) = 42.3 min; t_{R} (*S*-Enantiomer) = 45.4 min.

3.2.8.4 (S)-2-Hydroxy-4-phenylbuttersäuremethylester [(S)-30b]

Der Orthoester **29c** (45:55-Gemisch mit dem korrespondierenden Ethylester **34c**) wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.2.8.1 mit dem Hydroxylamin (S)-**32d** (40.7 mg, 306 μmol) zur Reaktion gebracht. Der α -Hydroxyester (S)-**30b** (42.9 mg, 221 μmol , 72%) wurde als farblose Flüssigkeit in 96% ee erhalten. Die Identität wurde $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch durch Vergleich mit Literaturdaten geprüft.^[213]

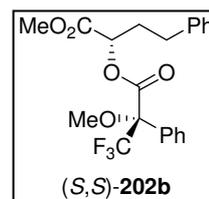


$[\alpha]_{\text{D}}^{21}$ 23.6 (*c* 1.00, CHCl_3). — Ref.^[213]: $[\alpha]_{\text{D}}^{19}$ 23.7 (*c* 1.00, CHCl_3).

3.2.8.4.1 (S)-Mosherester von (S)-30b

Der (S)-Mosherester (S,S)-**202b** (9.50 mg, 23.1 μmol , 86%, 96% de) wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.2.8.2 aus (S)-**30b** (5.18 mg, 26.7 μmol) und (*R*)-**201** erhalten.

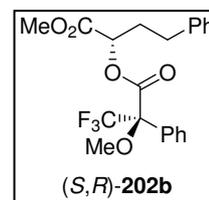
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.19 (m, 2 H, PhCH_2CH_2), 2.51–2.67 (m, 2 H, PhCH_2), 3.68 (br s, 3 H, F_3CCOCH_3), 3.76 (s, 3 H, CO_2CH_3), 5.13 (t, 1 H, J = 6.4 Hz, OCH), 7.13 (m, 2 H, Ph), 7.17–7.29 (m, 3 H, Ph), 7.44 (m, 3 H, Ph), 7.70 (m, 2 H, Ph).



3.2.8.4.2 (R)-Mosherester von (S)-30a

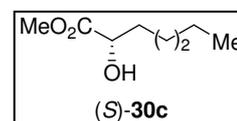
Das Mosheresterchlorid (S)-**201** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.2.8.2 mit (S)-**30b** (5.18 mg, 26.7 μmol) zu (S,R)-**202b** (7.4 mg, 18.0 μmol , 67%, 96% de) umgesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.26 (m, 2 H, PhCH_2CH_2), 2.66–2.81 (m, 2 H, PhCH_2), 3.59 (br s, F_3CCOCH_3), 3.72 (s, 3 H, CO_2CH_3), 5.18 (t, 1 H, J = 6.3 Hz, OCH), 7.14 (m, 2 H, Ph), 7.21 (m, 1 H, Ph), 7.29 (m, 2 H, Ph), 7.44 (m, 3 H, Ph), 7.61 (m, 2 H, Ph).



3.2.8.5 (S)-2-Hydroxyönansäuremethylester [(S)-30c]

Der Ester (S)-**30c** (18.0 mg, 112 μmol , 75%, 94% ee, farblose Flüssigkeit) wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.2.8.1 aus (S)-**32d** (20.0 mg, 150 μmol) und Trimethylorthoheptansäureester (**29d**, 40:60-Gemisch mit dem korrespondierenden Methyl-ester **34d**) dargestellt. Die Identität wurde $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch durch Vergleich mit Literaturdaten geprüft.^[350]

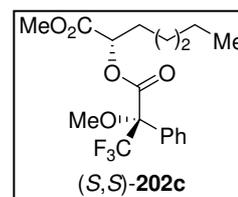


$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ 7.05 (*c* 2.1, CHCl_3); Ref.^[211]: $[\alpha]_{\text{D}}^{27}$ -7.12 (*c* 2.2, CHCl_3 , *R*-Enantiomer).

3.2.8.5.1 (S)-Mosherester von (S)-30c

Der (S)-Mosherester (S,S)-**202c** (12.6 mg, 33.5 μ mol, 77%, 94% de) wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.2.8.2 aus (S)-**30c** (7.00 mg, 43.7 μ mol) und (R)-**201** erhalten.

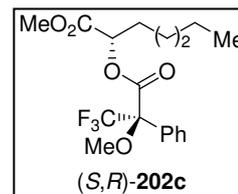
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.80–0.90 [m, 3 H, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$], 1.09–1.37 [m, 6 H, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$], 1.85 (m, 2 H, OCH_2CH), 3.65 (br s, 3 H, F_3CCOCH_3), 3.79 (s, 3 H, CO_2CH_3), 5.17 (t, 1 H, J = 6.5 Hz, OCH), 7.41 (m, 3 H, Ph), 7.65 (m, 2 H, Ph).



3.2.8.5.2 (R)-Mosherester von (S)-30c

Das Mosheresterchlorid (S)-**201** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.2.8.2 mit (S)-**30c** (7.00 mg, 43.7 μ mol) zu (S,R)-**202c** (12.2 mg, 32.4 μ mol, 74%, 94% de) umgesetzt.

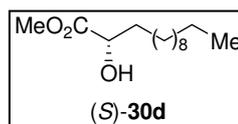
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.80–0.92 [m, 3 H, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$], 1.10–1.36 [m, 4 H, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$], 1.41 [m, 2 H, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$], 1.91 (m, 2 H, OCH_2CH), 3.56 (br s, 3 H, F_3CCOCH_3), 3.75 (s, 3 H, CO_2CH_3), 5.18 (t, 1 H, J = 6.4 Hz, OCH), 7.36–7.46 (m, 3 H, Ph), 7.59 (m, 2 H, Ph).



3.2.8.6 (S)-2-Hydroxytridecansäuremethylester [(S)-30d]

Der Orthoester **29e** (82:18-Gemisch mit dem korrespondierenden Methylester **34e**) wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.2.8.1 mit dem Hydroxylamin (S)-**32d** (39.8 mg, 299 μ mol) zur Reaktion gebracht. Der α -Hydroxyester (S)-**30d** (49.2 mg, 212 μ mol, 71%) wurde als farbloses Öl in 98% ee erhalten. Die Identität wurde $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch durch Vergleich mit Literaturdaten geprüft.^[212]

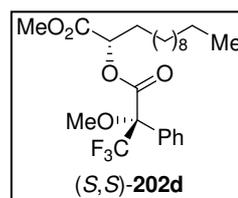
$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ 7.35 (c 1.20, CHCl_3). — Ref.^[212]: $[\alpha]_{\text{D}}^{21}$ 7.45 (c 1.20, CHCl_3).



3.2.8.6.1 (S)-Mosherester von (S)-30d

Der (S)-Mosherester (S,S)-**202d** (6.1 mg, 13.6 μ mol, 51%, 98% de) wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.2.8.2 aus (S)-**30d** (6.18 mg, 26.6 μ mol) und (R)-**201** erhalten.

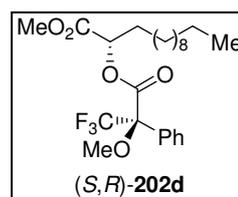
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.88 [t, 3 H, J = 6.9 Hz, $(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$], 1.13–1.35 [m, 18 H, $(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$], 1.85 (m, 2 H, OCH_2CH), 3.65 (br s, 3 H, F_3CCOCH_3), 3.78 (s, 3 H, CO_2CH_3), 5.16 (t, 1 H, J = 6.5 Hz, OCH), 7.41 (m, 3 H, Ph), 7.65 (m, 2 H, Ph).



3.2.8.6.2 (R)-Mosherester von (S)-30d

Das Mosheresterchlorid (S)-**201** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.2.8.2 mit (S)-**30d** (6.18 mg, 26.6 μ mol) zu (S,R)-**202d** (7.8 mg, 17.4 μ mol, 65%, 98% de) umgesetzt.

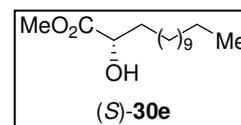
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.88 [t, 3 H, J = 6.9 Hz, $(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$], 1.18–1.45 [m, 18 H, $(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$], 1.91 (m, 2 H, OCH_2CH), 3.57 (br s, 3 H, F_3CCOCH_3), 3.75 (s, 3 H, CO_2CH_3), 5.18 (t, 1 H, J = 6.4 Hz, OCH), 7.42 (m, 3 H, Ph), 7.59 (m, 2 H, Ph).



3.2.8.7 (S)-2-Hydroxymyristinsäuremethylester [(S)-30e]

Der Ester (S)-30e (28.2 mg, 109 μmol , 73%, 96% ee, farbloser Feststoff) wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.2.8.1 aus (S)-32d (20.0 mg, 150 μmol) und dem Orthoester 29f (52:48-Gemisch mit dem korrespondierenden Methylester 34f) dargestellt.

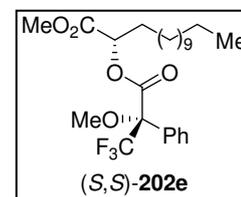
Schmp. 32–34 °C. — $[\alpha]_{\text{D}}^{21}$ 5.52 (*c* 1.00, CHCl_3). — Ref.^[214]: $[\alpha]_{\text{D}}$ -3.6 (*c* 9.00, CHCl_3 , absolute Konfiguration unbekannt). — R_{f} = 0.41 (*n*-Pentan/ Et_2O 1:1). — $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.88 [t, 3 H, J = 6.9 Hz, CH_2CH_3], 1.20–1.50 [m, 20 H, $(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$], 1.64 (m, 1 H, OCHCHH), 1.78 (m, 1 H, OCHCHH), 2.67 (d, 1 H, J = 5.7 Hz, OH), 3.79 (s, 3 H, OCH_3), 4.19 (m, 1 H, OCH). — $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 14.1 (CH_2CH_3), 22.7 (CH_2), 24.7 (CH_2), 29.30 (CH_2), 29.34 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.62 (CH_2), 29.63 (CH_2), 29.7 (CH_2), 31.9 (CH_2), 34.4 (CH_2), 52.4 (CH), 70.5 (OCH_3), 175.9 (CO_2). — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2914, 2848, 1736, 1466, 1439, 1278, 1225, 1204, 1121, 1093, 1079, 1010, 722 cm^{-1} . — HRMS (ESI, pos.): $[\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{O}_3 + \text{Na}]^+$: ber. 281.2087; gef. 281.2087.



3.2.8.7.1 (S)-Mosherester von (S)-30e

Der (S)-Mosherester (S,S)-202e (6.30 mg, 13.3 μmol , 69%, 96% de) wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.2.8.2 aus (S)-30e (5.00 mg, 19.4 μmol) und (R)-201 erhalten.

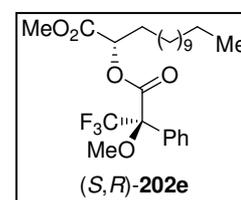
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.88 [t, 3 H, J = 6.9 Hz, $(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$], 1.14–1.36 [m, 20 H, $(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$], 1.85 (m, 2 H, OCH_2CH), 3.66 (br s, 3 H, F_3CCOCH_3), 3.78 (s, 3 H, CO_2CH_3), 5.16 (t, 1 H, J = 6.5 Hz, OCH), 7.41 (m, 3 H, Ph), 7.64 (m, 2 H, Ph).



3.2.8.7.2 (R)-Mosherester von (S)-30e

Das Mosheresterchlorid (S)-201 wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.2.8.2 mit (S)-30e (5.00 mg, 19.4 μmol) zu (S,R)-202e (5.80 mg, 12.2 μmol , 63%, 96% de) umgesetzt.

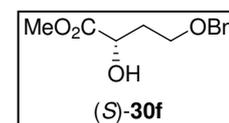
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.88 [t, 3 H, J = 6.9 Hz, $(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$], 1.21–1.33 [m, 18 H, $(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$], 1.35–1.45 [m, 2 H, $(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$], 1.91 (m, 2 H, OCH_2CH), 3.57 (br s, 3 H, F_3CCOCH_3), 3.75 (s, 3 H, CO_2CH_3), 5.18 (t, 1 H, J = 6.4 Hz, OCH), 7.42 (m, 3 H, Ph), 7.59 (m, 2 H, Ph).



3.2.8.8 (S)-4-Benzyloxy-2-hydroxybuttersäuremethylester [(S)-30f]

Der Orthoester 29h wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.2.8.1 mit dem Hydroxylamin (S)-32d (19.5 mg, 146 μmol) zur Reaktion gebracht. Der α -Hydroxyester (S)-30f (22.0 mg, 98.1 μmol , 67%) wurde als farbloses Öl in 98% ee erhalten.

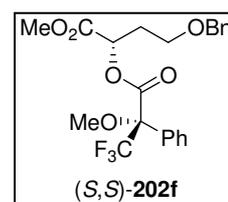
$[\alpha]_{\text{D}}^{21}$ 1.23 (*c* 0.70, CHCl_3). — R_{f} = 0.16 (*n*-Pentan/ EtOAc 3:1). — $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.00 (dtd, 1 H, J = 14.4, 6.8, 4.9 Hz, 3-H), 2.13 (dddd, 1 H, J = 14.4, 6.8, 5.0, 4.1 Hz, 3-H), 3.14 (d, 1 H, J = 5.4 Hz, OH), 3.66 (m, 2 H, 4-H), 3.72 (s, 3 H, OCH_3), 4.37 (m, 1 H, 2-H), 4.47 (d, 1 H, J = 11.8 Hz, PhCHH), 4.51 (d, 1 H, J = 11.8 Hz, PhCHH), 7.27–7.38 (m, 5 H, Ph). — $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 33.9 (C-3), 52.4 (C-2), 66.3 (CH_2O), 68.5 (OCH_3), 73.3 (CH_2O), 127.7 (Ph), 127.8 (Ph), 128.4 (Ph), 138.0 (Ph), 175.3 (CO_2); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2954, 2862, 1733, 1453, 1364, 1101, 1027, 736, 697 cm^{-1} . — HRMS (ESI, pos.): $[\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4 + \text{Na}]^+$: ber. 247.0941; gef. 247.0941.



3.2.8.8.1 (S)-Mosherester von (S)-30f

Der (S)-Mosherester (S,S)-**202f** (7.70 mg, 17.4 μmol , 69%, 98% de, farblose Flüssigkeit) wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.2.8.2 aus (S)-**30f** (5.67 mg, 25.3 μmol) und (R)-**201** erhalten.

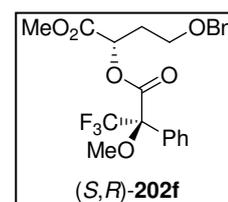
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.11 (m, 1 H, 3-H), 2.22 (m, 1 H, 3-H), 3.35 (ddd, 1 H, J = 9.6, 8.4, 4.5 Hz, 4-H), 3.47 (m, 1 H, 4-H), 3.65 (br s, 3 H, F_3CCOCH_3), 3.74 (s, 3 H, CO_2CH_3), 4.36 (m, 2 H, PhCH_2), 5.42 (dd, 1 H, J = 8.9, 4.0 Hz, 2-H), 7.27–7.43 (m, 8 H, Ph), 7.65 (m, 2 H, Ph).



3.2.8.8.2 (R)-Mosherester von (S)-30f

Das Mosheresterchlorid (S)-**201** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.2.8.2 mit (S)-**30f** (5.67 mg, 25.3 μmol) zu (S,R)-**202f** (6.30 mg, 14.3 μmol , 56%, 98% de) umgesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.17 (m, 1 H, 3-H), 2.27 (m, 1 H, 3-H), 3.51 (br s, 3 H, F_3CCOCH_3), 3.57 (m, 2 H, 4-H), 3.71 (s, 3 H, CO_2CH_3), 4.46 (m, 2 H, PhCH_2), 5.41 (dd, 1 H, J = 8.5, 4.2 Hz, 2-H), 7.27–7.42 (m, 8 H, Ph), 7.58 (m, 2 H, Ph).

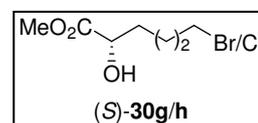


3.2.8.9 (S)-6-Bromo-2-hydroxycapronsäuremethylester [(S)-30g]

3.2.8.9.1 Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.2.8.1

Der *N*-Hydroxy- β -aminoalkohol (S)-**32d** (39.2 mg, 294 μmol) wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.2.8.1 mit dem Orthoester **29g** zur Reaktion gebracht. Als Produkt wurde ein untrennbares 58:42-Gemisch des gewünschten Produkts (S)-**30g** (26.6 mg, 118 μmol , 40%) und des chlorhaltigen Pendants (S)-**30h** (15.4, 26.6 mg, 85.4 μmol , 29%) isoliert. Die mit * markierten NMR-Signale gehören zu dem chlorhaltigen Ester (S)-**30h**.

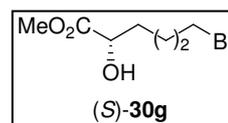
R_f = 0.22 (*n*-Pentan/EtOAc 3:1). — $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.50–1.75 (m, 3 H), 1.77–1.95 (m, 3 H), 2.78 (bs, 1 H, OH), 3.40 (t, 1.16 H, J = 6.8 Hz, 6-H), 3.53* (t, 0.84 H, J = 6.7 Hz, 6-H), 3.79 (s, 3 H, OCH_3), 4.15–4.25 (m, 1 H, 2-H). — $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 22.2* (C-4), 23.5 (C-4), 32.2* (CH_2), 32.3 (CH_2), 33.2 (CH_2), 33.3 (CH_2), 33.5* (CH_2), 44.6* (C-6), 52.57* (C-2), 52.58 (C-2), 70.1 (OCH_3), 70.2* (OCH_3), 175.5 (CO_2). — IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3481, 2952, 2866, 1734, 1439, 1215, 1147, 1097, 999 cm^{-1} . — HRMS (ESI, pos.): $[\text{C}_7\text{H}_{13}\text{BrO}_3 + \text{Na}]^+$: ber. 246.9940; gef. 246.9940.



3.2.8.9.2 Verbesserte Arbeitsvorschrift zur Vermeidung des Cl/Br-Austauschs

Der Ester (S)-**30g** (49.4 mg, 219 μmol , 70%, 97% ee, farblose Flüssigkeit) wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.2.8.1 aus (S)-**32d** (41.8 mg, 314 μmol) und dem Orthoester **29g** dargestellt. Anstelle AcCl und methanolischer HCl wurde Ac_2O (80.3 μL , 86.7 mg, 849 μmol) und methanolische HBr [Lösung von 10.4 M HBr (262 μL , 2.72 mmol) in MeOH (6.30 mL)] verwendet.

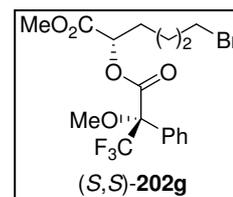
$[\alpha]_D^{21}$ 6.70 (*c* 1.00, CHCl_3). — R_f = 0.22 (*n*-Pentan/EtOAc 3:1). — $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.51–1.73 (m, 3 H), 1.77–1.95 (m, 3 H), 2.73 (d, 1 H, J = 5.4 Hz, OH), 3.41 (t, 2 H, J = 6.8 Hz, 6-H), 3.80 (s, 3 H, OCH_3), 4.20 (m, 1 H, 2-H). — $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 23.5 (C-4), 32.3 (CH_2), 33.2 (CH_2), 33.3 (CH_2), 52.6 (C-2), 70.1 (OCH_3), 175.5 (CO_2). — IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3481, 2952, 2866, 1734, 1439, 1215, 1147, 1097, 999 cm^{-1} . — HRMS (ESI, pos.): $[\text{C}_7\text{H}_{13}\text{BrO}_3 + \text{Na}]^+$: ber. 246.9940; gef. 246.9940.



3.2.8.9.3 (*S*)-Mosherester von (*S*)-**30g**

Der (*S*)-Mosherester (*S,S*)-**202g** (14.3 mg, 32.3 μ mol, 61%, 97% de, farblose Flüssigkeit) wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.2.8.2 aus (*S*)-**30g** (12.0 mg, 53.3 μ mol) und (*R*)-**201** erhalten.

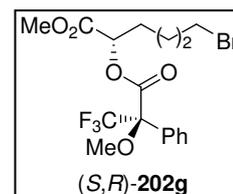
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.41 (m, 2 H), 1.77 (m, 2 H), 1.90 (m, 2 H), 3.28 (m, 2 H, 6-H), 3.66 (br s, 3 H, F_3CCOCH_3), 3.80 (s, 3 H, CO_2CH_3), 5.17 (m, 1 H, 2-H), 7.43 (m, 3 H, Ph), 7.64 (m, 2 H, Ph).



3.2.8.9.4 (*R*)-Mosherester von (*S*)-**30g**

Das Mosheresterchlorid (*S*)-**201** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.2.8.2 mit (*S*)-**30g** (12.0 mg, 53.3 μ mol) zu (*S,R*)-**202g** (13.5 mg, 30.5 μ mol, 57%, 97% de) umgesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.58 (m, 2 H), 1.81–1.92 (m, 2 H), 1.96 (m, 2 H), 3.37 (t, 2 H, J = 6.6 Hz, 6-H), 3.57 (br s, 3 H, F_3CCOCH_3), 3.76 (s, 3 H, CO_2CH_3), 5.20 (t, J = 6.2 Hz, 2-H), 7.43 (m, 3 H, Ph), 7.58 (m, 2 H, Ph).

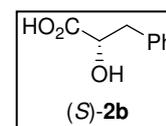


(*S,R*)-**202g** war zu ca. 20% mit dem 6-Chloroderivat kontaminiert. Das Chloridion, welches der Br/Cl-Austausch verursacht hat, stammte ursprünglich von dem Mosherchlorid (*S*)-**201**.

3.2.9 Eintopf-Darstellung von L-Phenylmilchsäure [(*S*)-**2b**]

3.2.9.1 L-Phenylmilchsäure [(*S*)-**2b**]

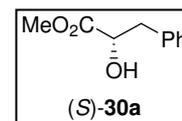
In einem ausgeheizten Reaktionskolben wurden TFA (66.1 μ L, 890 μ mol) und 3-Phenylorthopropionsäureester (**29a**, 209 mg, 890 μ mol, als 93:7-Mischung mit dem korrespondierenden Methylester **34a**) bei RT zu einer Suspension von (*S*)-*N*-Hydroxy-*tert*-leucinol [(*S*)-**32d**, 39.5 mg, 297 μ mol] in abs. CH_2Cl_2 (300 μ L) gegeben. Nach 1 h wurden das Lösemittel und alle flüchtigen Substanzen im Vakuum entfernt. Der ölige Rückstand wurde in abs. CH_2Cl_2 (600 μ L) gelöst, auf -78°C gekühlt, mit $\text{N}(\text{Et})_3$ (247 μ L, 1.78 mmol) versetzt und 1 h gerührt. Acetylchlorid (56.9 μ L, 801 μ mol) wurde zugegeben und die Reaktion 3 h gerührt. Die orangefarbene Suspension wurde mit Salzsäure (6.0 M, 1.26 mL) versetzt und 3 d refluxiert. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser (5 mL) versetzt und mit Et_2O (5 \times 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Digegieren des Rückstands mit CH_2Cl_2 (1 mL), Verwerfen der flüssigen Phase und Waschen des Feststoffs mit *n*-Pentan (2 \times 4 mL) lieferten die reine Säure (*S*)-**2a** (40.0 mg, 241 μ mol, 81%, 97% ee) als farblosen Feststoff. Die Identität wurde $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch durch Vergleich mit Literaturdaten geprüft.^[45] Nach Veresterung von (*S*)-**2b** zu (*S*)-**30a** wurde der ee über HPLC an chiraler Phase gemessen.



$[\alpha]_{\text{D}}^{21}$ -26.9 (c 1.00, Aceton); Ref.^[351]: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -27.6 (c 1.00, Aceton).

3.2.9.2 Veresterung von L-Phenylmilchsäure [(*S*)-**2b**]

In Gegenwart katalytischer Mengen an konz. H_2SO_4 wurde L-Phenylmilchsäure [(*S*)-**2b**, 27.0 mg, 162 μ mol] in abs. MeOH (1.00 mL) 1 d refluxiert. Et_2O (5 mL) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung mit ges. NaHCO_3 -Lsg. (3 mL) neutralisiert. Die organische Phase wurde mit ges. NaCl-Lsg. (3 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Entfernen des Lösemittels unter vermindertem Druck ergab den Methylester (*S*)-**30a** (9.00 mg, 50.0 μ mol, 31%, 97% ee). Die spektroskopischen und physikalischen Daten entsprachen denen der literaturbeschriebenen Verbindung.^[210]



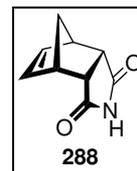
HPLC-Analytik (Daicel Chiralcel OD-H, *n*-Hexan/*i*PrOH 99.5:0.5, 1.0 mL/min, 207 nm): t_{R} (*R*-Enantiomer) = 42.3 min; t_{R} (*S*-enantiomer) = 45.4 min.

3.3 Entwicklung neuer, chiraler Organokatalysatoren als L-Prolin-Ersatzstoffe

3.3.1 Darstellung des *N*-Boc-Pyrrolidins **286**

3.3.1.1 3,5-Dioxo-*endo*-4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en (**288**)

Eine Lösung von *endo*-Carbicanhydrid (**287**, 25.2 g, 154 mmol) und NH₄OAc (35.5 g, 461 mmol) in Essigsäure (500 mL) wurden bei 140 °C für 4 d gerührt. Das Lösungsmittel wurde evaporiert, Wasser (200 mL) hinzugegeben und die Mischung mit EtOAc (4 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck aufkonzentriert. Das Imid **288** (25.1 g, 154 mmol, 100%) wurde als farbloser Feststoff erhalten und ohne weitere Aufreinigung im nächsten Syntheseschritt wiedereingesetzt.



Die spektroskopischen und physikalischen Daten entsprachen denen der literaturbeschriebenen Verbindung.^[280]

3.3.1.2 *endo*-4-Azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en (**289**)

LiAlH₄ (23.3 g, 614 mmol) wurde in abs. THF (200 mL) suspendiert und eine Lösung des Imids **288** (25.1 g, 154 mmol) in abs. THF (300 mL) wurde bei 0 °C tropfenweise hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 90 °C gerührt und nach 1 d auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von Wasser (60 mL) wurde die Mischung über Celite® abfiltriert und mit EtOAc (500 mL) gewaschen. Das Solvens wurde im Vakuum entfernt und das Amin **289** (18.1 g, 134 mmol, farbloser Feststoff, 87%) ohne weitere Aufreinigung dem folgenden Reaktionsschritt zugeführt.

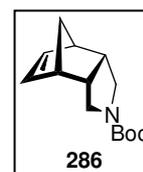


Die spektroskopischen und physikalischen Daten entsprachen denen der literaturbeschriebenen Verbindung.^[352]

3.3.1.3 4-*tert*-Butoxycarbonyl-*endo*-4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en (**286**)

Eine Lösung desamins **289** (14.2 g, 105 mmol), Boc₂O (25.1 g, 115 mmol) und DMAP (1.28 mg, 10.5 mmol) in CH₂Cl₂ (500 mL) wurde für 16 h bei RT gerührt. Wasser (200 mL) wurde hinzugegeben und die Reaktionsmischung mit CH₂Cl₂ (2 × 120 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. (200 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, *n*-Pentan/Et₂O 1:0 → 4:1) aufgereinigt. Das *N*-Boc-geschützte Amin **286** (21.3 g, 90.5 mmol, 85%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

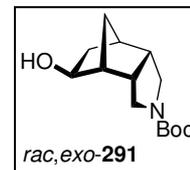
Schmp.: 35–37 °C. — $R_f = 0.75$ (CH₂Cl₂). — ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, partielle Signalverdoppelung aufgrund der rotationsgehinderten *N*-Boc-Gruppe): $\delta = 1.39$ (d, 1 H, $J = 8.4$ Hz, 10-H), 1.40 [s, 9 H, C(CH₃)₃], 1.51 (dt, 1 H, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 10-H'), 2.83 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.86 (br s, 1 H, 1/7-H), 2.88 (br s, 1 H, 1/7-H), 2.97 (dd, 1 H, $J = 11.7, 2.1$ Hz, 3/5-H), 3.06 (dd, 1 H, $J = 11.8, 2.6$ Hz, 3/5-H), 3.20 (m, 2 H, 3/5-H'), 6.14 (m, 1 H, 8/9-H), 6.19 (m, 1 H, 8/9-H). — ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃, partielle Signalverdoppelung aufgrund der rotationsgehinderten *N*-Boc-Gruppe): $\delta = 28.5$ [C(CH₃)₃], 44.5 (C-2/6), 45.6 (C-2/6), 46.5 (C-1/7), 46.5 (C-1/7), 48.0 (C-3/5), 48.4 (C-3/5), 51.8 (C-10), 78.7 [C(CH₃)₃], 134.9 (C-8/9), 135.5 (C-8/9), 153.9 (CO₂N). — IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2967, 2871, 1741, 1697, 1406, 1254, 1176, 1136, 1114, 878, 715, 567$ cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₁₄H₂₁NO₂ + Na]⁺: ber. 258.1465; gef. 258.1465. — C₁₄H₂₁NO₂ (253.32): ber. C 71.46, H 8.99, N 5.95; gef. C 71.18, H 8.98, N, 5.88.



3.3.2 Darstellung des chiralen Ketons **282**

3.3.2.1 4-*tert*-Butoxycarbonyl-2-*endo*,6-*endo*,8-*exo*-4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-8-ol (*rac,exo*-**291**)

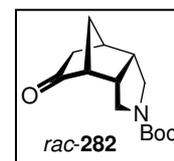
Zu einer Lösung des Alkens **286** (4.44 g, 18.9 mmol) in abs. THF (80 mL) wurde bei 0 °C NaBH₄ (927 mg, 24.5 mmol) in einer Portion gegeben. Me₂SO₄ (4.05 g, 3.04 mL, 32.1 mmol) wurde innerhalb von 15 min zugetropft und die Reaktion wurde 6 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von H₂O₂ (35%, 44 mL), NaOH (1 N, 22 mL) und Wasser (33 mL) bei 0 °C wurde die Reaktionsmischung 90 min refluxiert. THF wurde evaporiert und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (4 × 50 mL) bei 0 °C extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. (50 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (Kieselgel, *n*-Pentan/Et₂O 4:3 → 2:3) lieferte den racemischen Alkohol *rac,exo*-**291** (3.59 g, 14.2 mmol, 75%) als farbloses Öl.



Die spektroskopischen Daten sind mit denen von *exo*-**291** aus Abschnitt 3.3.2.3 identisch.

3.3.2.2 4-*tert*-Butoxycarbonyl-*endo*-4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-8-on (*rac*-**282**)

PCC (6.08 g, 28.2 mmol) und Celite[®] (26.0 g) wurden in CH₂Cl₂ (130 mL) suspendiert und eine Lösung von *rac,exo*-**291** (3.57 g, 14.1 mmol) in CH₂Cl₂ (130 mL) wurde zugetropft. Die Mischung wurde über Nacht bei RT gerührt und über Celite[®] abfiltriert. Der Filterkuchen wurde mit EtOAc (300 mL) gewaschen, die vereinigten organischen über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, *n*-Pentan/Et₂O 1:0 → 0:1) aufgereinigt und ergab das racemische Keton *rac*-**282** (2.78 g, 11.1 mmol, 79%) als farblosen Feststoff.

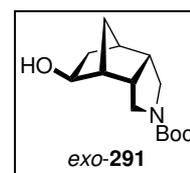


Die spektroskopischen Daten von *rac*-**282** sind mit denen von **282** aus Abschnitt 3.3.2.4 identisch.

3.3.2.3 (1*R*,2*S*,6*S*,7*R*,8*S*)-4-*tert*-Butoxycarbonyl-4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-8-ol (*exo*-**291**)

Das Alken **286** (2.39 g, 10.2 mmol) wurde in abs. Toluol (4.8 mL) unter Argon-Atmosphäre gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nacheinander wurden (*R*)-MOP (12.0 mg, 25.6 μmol), [Pd(C₃H₅)Cl]₂ (2.30 mg, 6.29 μmol) und Trichlorsilan (4.43 g, 3.31 mL, 32.7 mmol) hinzugegeben. Die Reaktion wurde auf RT erwärmt und 3 d gerührt. Nach Entfernen des Solvens im Vakuum wurde der Rückstand in THF (22 mL) und MeOH (22 mL) gelöst und in eine Suspension von KF (4.74 g, 81.6 mmol) und KHCO₃ (10.2 g, 102 mmol) in THF (22 mL) und MeOH (22 mL) gegossen. Nach Zugabe von H₂O₂ (30%, 12.3 mL) wurde die Mischung 1 d bei RT gerührt. Die Suspension wurde filtriert und der Filterkuchen mit MeOH (2 × 50 mL) gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum aufkonzentriert und in Wasser (50 mL) und Et₂O (50 mL) aufgenommen. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O (3 × 50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographie (Kieselgel, *n*-Pentan/Et₂O 4:3 → 3:4) des Rohprodukts lieferte *exo*-**291** (2.08 g, 8.21 mmol, 81%) als farbloses Öl.

[α]_D²² 12.8 (*c* 0.46, CH₂Cl₂). — *R*_f = 0.25 (CH₂Cl₂/MeOH 95:5). — ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, 1:1-Gemisch der Rotamere): δ = 1.18 (t, 1 H, *J* = 10.0 Hz, 9-H), 1.37 (m, 1 H, 10-H), 1.45 [s, 9 H, C(CH₃)₃], 1.79 (t, 1 H, *J* = 8.7 Hz, 10-H'), 1.94 (dd, 0.5 H, *J* = 12.4, 6.5 Hz, 9-H'), 2.03 (dd, 0.5 H, *J* = 13.2, 6.0 Hz, 9-H'), 2.25 (m, 2 H, 1-H, 7-H), 2.42 (m, 1 H, 2-H), 2.54 (s, 1 H, 6-H), 2.99 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 3.44 (d, 0.5 H, *J* = 12.1 Hz, 3-H'), 3.52 (d, 0.5 H, *J* = 11.9 Hz, 3-H'), 3.59 (d, 0.5 H, *J* = 12.1 Hz, 5-H'), 3.69 (d, 0.5 H, *J* = 12.0 Hz, 5-H'), 3.90 (br s, 0.5 H, 8-H), 3.92 (br s, 0.5 H, 8-H). — ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃, 1:1-Gemisch der Rotamere): δ = 28.5 [C(CH₃)₃], 35.6 (C-9), 36.0 (C-9), 38.3 (C-10), 40.5 (C-1), 41.2 (C-2), 41.6 (C-6), 42.2 (C-2), 42.6 (C-6), 45.2 (C-5), 45.7 (C-5), 46.1 (C-3), 46.5 (C-3), 49.4 (C-7), 69.1 (C-8), 69.4 (C-8), 79.3 [C(CH₃)], 154.0 (CO₂N). — IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3426,



2957, 2872, 1674, 1420, 1240, 1172, 1116, 874, 454 cm^{-1} . — HRMS (ESI, pos.): $[\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_3 + \text{Na}]^+$: ber. 276.1570; gef. 276.1572.

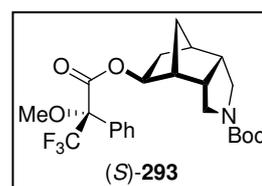
3.3.2.3.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Mosherester von *exo*-291

(*R*)-(-) oder (*S*)-(+)- α -Methoxy- α -trifluoromethylphenyllessigsäurechlorid [(*R*)-201 oder (*S*)-201, 2.00 Äquiv.] wurde bei RT zu einer Lösung des Alkohols *exo*-291, NEt_3 (2.70 Äquiv.) und einer katalytischen Menge an DMAP in abs. CH_2Cl_2 (37 mL/mmol *exo*-291) gegeben. Nach 18 h wurde Wasser (187 mL/mmol *exo*-291) hinzugegeben und die Reaktionsmischung mit Et_2O (3×375 mL/mmol *exo*-291) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographie (Kieselgel, *n*-Pentan/ Et_2O 1:0 \rightarrow 4:1) lieferte die Mosherester (*S*)-293 und (*R*)-293 als farblose Flüssigkeiten.

3.3.2.3.2 (*S*)-Mosherester (*S*)-293

Das (*S*)-Mosheresterchlorid (*S*)-201 (34.0 mg, 25.1 μL , 134 μmol) wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.3.2.3.1 in 85% de (nach Linienformanalyse) aus *exo*-291 (17.0 mg, 67.1 μmol) und dem (*R*)-Mosheresterchlorid (*R*)-201 (34.0 mg, 25.1 μL , 134 μmol) erhalten.

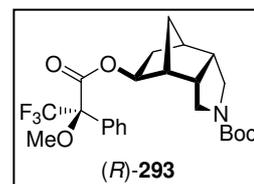
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.35 (m, 1 H), 1.43 (m, 1 H), 1.49 [s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.57 (br s, 1 H), 1.68 (br d, 1 H, J = 10.2 Hz), 2.08 (br s, 1H), 2.47 (m, 2 H), 2.61 (m, 1 H), 3.03 (m, 2 H), 3.42–2.62 (m, 4 H), 3.78 (d, 1 H, J = 12.2 Hz), 7.39 (m, 3 H, Ph), 7.51 (m, 2 H, Ph).



3.3.2.3.3 (*R*)-Mosherester (*R*)-293

Das Mosheresterchlorid (*S*)-201 (34.0 mg, 25.1 μL , 134 μmol) wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.3.2.3.1 mit *exo*-291 (17.0 mg, 67.1 μmol) zu (*R*)-293 (20.3 mg, 43.1 μmol , 64%, 85% de nach Linienformanalyse) umgesetzt.

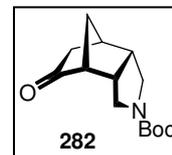
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.42 (m, 2 H), 1.48 [s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.59 (m, 2 H), 2.10 (m, 1 H), 2.30 (br s, 1 H), 2.45 (m, 2 H), 2.60 (m, 1 H), 3.04 (m, 2 H), 3.33–3.65 (m, 4 H), 3.78 (d, 1 H, J = 12.2 Hz), 7.39 (m, 3 H, Ph), 7.51 (m, 2 H, Ph).



3.3.2.4 (1*R*,2*S*,6*S*,7*R*)-4-*tert*-Butoxycarbonyl-4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-8-on (282)

Enantiomerenangereichertes Keton **282** (849 mg, 3.38 mmol, 86%) wurde ausgehend von *exo*-291 (1.00 g, 3.95 mmol) entsprechend der für *rac*-282 beschriebenen Arbeitsvorschrift in Abschnitt 3.36.2.2 dargestellt.

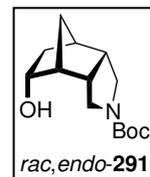
Schmp. 111–113 $^{\circ}\text{C}$. — $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ 99.9 (c 1.08, CH_2Cl_2). — R_f = 0.45 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5). — $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 1.43 [s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.74 (dd, 1 H, J = 10.3, 3.7 Hz, 10-H), 1.82 (d, 1 H, J = 10.4 Hz, 10-H'), 1.96 (m, 1 H, 9-H), 2.08 (m, 1 H, 9-H'), 2.58 (m, 1 H, 7-H), 2.68 (br s, 1 H, 1-H), 2.76 (m, 1 H, 2-H), 2.85 (m, 1 H, 6-H), 3.09 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 3.44 (m, 1 H, 5-H'), 3.61 (d, 1 H, J = 12.0 Hz, 3-H'). — $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3 , Gemisch der Rotamere): δ = 28.4 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 39.0 (C-1), 39.5 (C-9), 39.7 (C-10), 41.2 (C-2), 42.1 (C-2), 43.8 (C-6), 44.9 (C-6), 46.0 (C-3), 46.2 (C-3), 46.5 (C-5), 46.6 (C-5), 55.5 (C-7), 55.7 (C-7), 79.5 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 79.8 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 153.6 (CO_2N), 154.0 (CO_2N), 214.2 (C-8), 214.8 (C-8). — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3464, 2967, 2932, 2888, 1741, 1686, 1422, 1166, 1123, 457 cm^{-1} . — HRMS (ESI, pos.): $[\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_3 + \text{Na}]^+$: ber. 274.1414; gef. 274.1414. — $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (251.32): ber. C 66.91, H 8.42, N 5.57; gef. C 67.03, H 8.18, N 5.47.



3.3.2.5 4-*tert*-Butoxycarbonyl-2-*endo*,6-*endo*,8-*endo*-4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-8-ol (*rac,endo*-291)

Zu einer eisgekühlten Lösung des Ketons *rac*-282 (50.0 mg, 199 μ mol) in abs. Et₂O (2 mL) wurde NaBH₄ (23.0 mg, 608 μ mol) gegeben. Die Lösung wurde auf RT erwärmt und 2 d gerührt. Nach Zuabe von Wasser (5 mL) wurde mit CH₂Cl₂ (3 \times 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Alkohol *rac,endo*-291 (40.6 mg, 160 μ mol, 81%) wurde nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, *n*-Pentan/Et₂O 1:1) als farbloser Feststoff erhalten.

Schmp. 79–81 °C. — R_f = 0.25 (*n*-Pentan/Et₂O 1:1). — ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.14 (dt, 1 H, J = 13.8, 4.0 Hz, 9-H), 1.37 (dquin, 1 H, J = 10.1, 1.8 Hz, 10-H), 1.43 [s, 9 H, C(CH₃)₃], 1.46 (dt, 1 H, J = 10.2, 1.4 Hz, 10-H'), 1.99 (dddd, 1 H, J = 13.8, 11.0, 5.0, 1.3 Hz, 9-H), 2.06 (d, 1 H, J = 9.6 Hz, OH), 2.21 (bs, 1 H, 1-H), 2.29 (bs, 1 H, 7-H), 2.57–2.68 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.95–3.05 (m, 1 H, 5-H), 3.05–3.15 (m, 1 H, 3-H), 3.55 (d, 1 H, J = 11. Hz, 3-H), 4.11 (d, 1 H, J = 11.6 Hz, 5-H), 4.14–4.23 (m, 1 H, 8-H). — ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 28.4 [C(CH₃)₃], 32.1 (C-9), 40.5 (C-10), 41.0 (C-1), 43.0 (C-6), 43.2 (C-2), 45.0 (C-7), 46.6 (C-3), 47.1 (C-5), 74.8 (C-8), 79.8 [C(CH₃)₃], 155.1 (CO₂N). — IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3376, 2945, 2925, 2864, 1672, 1362, 1248, 1170, 1154, 1135, 1101, 1077, 1038, 877 cm⁻¹. HRMS (ESI, +): [C₁₄H₂₃NO₃ + Na]⁺: ber. 276.1570; gef. 256.1570. — C₁₄H₂₃NO₃: ber. C 66.37, H, 9.15, N, 5.53; gef. C 66.13, H 9.09, N 5.48.



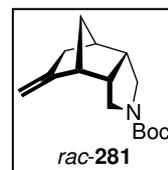
3.3.3 Darstellung der Carbonsäure 280 — Route 1

3.3.3.1 4-*tert*-Butoxycarbonyl-8-methyliden-*endo*-4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decan (*rac*-281)

3.3.3.1.1 Methyliden-Einführung via Wittig-Reaktion

Eeine Suspension von Methyltriphenylphosphoniumbromid (462 mg, 1.29 mmol) und KO^tBu (148 mg, 1.29 mmol) in abs. Toluol (2 mL) wurde 2 h refluxiert. Das racemische Keton *rac*-282 (250 mg, 995 μ mol) wurde hinzugegeben und die Reaktionsmischung 3 h refluxiert. Die Reaktionsmischung wurde in Wasser (5 mL) aufgenommen und mit Et₂O (3 \times 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (Kieselgel, *n*-Pentan/Et₂O 1:0 \rightarrow 4:1) ergab *rac*-281 (190 mg, 762 μ mol, 77%) als farbloses Öl.

R_f = 0.24 (*n*-Pentan/Et₂O 4:1). — ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, 1:1-Gemisch der Rotamere): δ = 1.43 [m, 9 H, C(CH₃)₃], 1.54 (br d, 1 H, J = 9.5 Hz, 10-H), 1.60 (br d, 1 H, J = 9.3 Hz, 10-H'), 1.99 (m, 1 H, 9-H), 2.10 (m, 1 H, 9-H'), 2.33 (br s, 1 H, 1-H), 2.51–2.63 (m, 3 H, 2-H, 6-H, 7-H), 3.02 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 3.47 (m, 1.5 H, 3-H', 5-H'), 3.58 (br d, 0.5 H, J = 12.0 Hz, 3-H', 5-H'), 4.69 (s, 1 H, C=CHH), 4.82 (br s, 1 H, C=CHH). — ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃, 1:1-Gemisch der Rotamere): δ = 28.5 [C(CH₃)₃], 31.5 (C-9), 40.8 (C-1), 41.9 (C-10), 42.2 (C-2 or C-6), 43.1 (C-2 or C-6), 44.1 (C-2 or C-6), 45.0 (C-2 or C-6), 45.8 (C-3 or C-5), 46.2 (C-3 or C-5), 46.3 (C-3 or C-5), 46.6 (C-3 or C-5), 50.7 (C-7), 50.8 (C-7), 78.8 [C(CH₃)₃], 105.0 (C=CH₂), 105.6 (C=CH₂), 148.6 (C-8), 149.6 (C-8), 153.6 (CO₂N), 153.9 (CO₂N). — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3069, 2955, 2870, 1697, 1416, 1391, 1364, 1240, 1173, 1111, 877 cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₁₅H₂₃NO₂ + Na]⁺: ber. 272.1621; gef. 272.1623.



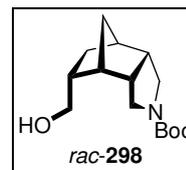
3.3.3.1.2 Methyliden-Einführung via CH_2Cl_2 -Aktivierung durch Mg/TiCl_4

Eine Lösung des Ketons *rac*-**282** (400 mg, 1.59 mmol) in abs. THF (3.1 mL) wurde bei 0 °C zu einer Suspension von Mg (309 mg, 12.7 mmol) und TiCl_4 (604 mg, 339 μL , 3.18 mmol) in abs. CH_2Cl_2 (6.3 mL) getropft. Die Reaktion wurde 1 h bei 0 °C und anschließend 1 h bei RT gerührt. Die Suspension wurde auf 0 °C gekühlt, mit ges. K_2CO_3 -Lsg. (20 mL) versetzt, über Celite® abfiltriert und mit CH_2Cl_2 (100 mL) nachgewaschen. Ges. K_2CO_3 -Lsg. (20 mL) wurde hinzugefügt und die Reaktionsmischung mit CH_2Cl_2 (2 \times 100 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint, mit ges. NaCl-Lsg. (100 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt. Das Produkt *rac*-**281** (220 mg, 882 μmol , 55%) wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel, *n*-Pentan/ Et_2O 1:0 \rightarrow 5:1) erhalten. Die spektroskopischen Daten von *rac*-**281** stehen in Abschnitt 3.3.3.1.2.

3.3.3.2 4-*tert*-Butoxycarbonyl-*endo*-8-(hydroxymethyl)-*endo*-4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]-decan (*rac*-**298**)

NaBH_4 (37.2 mg, 984 μmol) und Me_2SO_4 (163 mg, 123 μL , 1.29 mmol) wurden bei 0 °C zu einer Lösung von *rac*-**281** (189 mg, 758 μmol) in abs. THF (6 mL) gegeben. Nach 18 h bei RT wurde die Reaktionsmischung auf 0 °C gekühlt und mit Wasser (1.35 mL), NaOH (1 N, 900 μL) und H_2O_2 (30%, 1.74 mL) versetzt. Die Reaktion wurde 3 h bei RT gerührt. Wasser (20 mL) wurde hinzugegeben und die Mischung wurde mit Et_2O (3 \times 60 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. (20 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und evaporiert. Säulenchromatographische Aufreinigung (Kieselgel, *n*-Pentan/ Et_2O 1:0 \rightarrow 0:1) lieferte den racemischen Alkohol *rac*-**298** (68.4 mg, 256 μmol , 34%) als farbloses Öl.

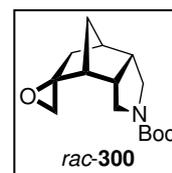
$R_f = 0.10$ (*n*-Pentan/ Et_2O 1:1). — $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.10$ (m, 1 H, 9-H), 1.46 [s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.50 (m, 1 H, 10-H), 1.54 (d, 1 H, $J = 9.5$ Hz, 10-H'), 1.67 (m, 1 H, 9-H'), 1.75 (br s, 1 H, OH), 2.16 (br s, 1 H, 8-H), 2.28 (br s, 1 H, 1-H), 2.40 (br d, 1 H, $J = 9.3$ Hz, 7-H), 2.59 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 3.05 (dd, 1 H, $J = 12.4, 8.6$ Hz, 3-H or 5-H), 3.12 (m, 1 H, 3-H or 5-H), 3.46–3.61 (m, 2 H, 3-H', 5-H'), 3.68 (m, 2 H, CH_2OH); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3 , Gemisch der Rotamere): $\delta = 25.1$ (C-9), 25.3 (C-9), 28.5 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 41.3 (C-1), 43.0 (C-2 or C-6), 43.06 (C-2 or C-6), 43.15 (C-7), 44.0 (C-10), 44.1 (C-2 or C-6), 44.2 (C-8), 44.8 (C-8), 45.7 (C-3 or C-5), 46.0 (C-3 or C-5), 46.5 (C-3 or C-5), 47.0 (C-3 or C-5), 64.2 (CH_2OH), 64.4 (CH_2OH), 79.3 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 154.39 (CO_2N), 154.45 (CO_2N). — IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3417, 2945, 2875, 1691, 1674, 1394, 1365, 1169, 1138, 1105, 1012, 874, 777$ cm^{-1} . — HRMS (ESI, pos.): [$\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_3 + \text{Na}$] $^+$: ber. 290.1727; gef. 290.1727.



3.3.3.3 4-*tert*-Butoxycarbonyl-spiro[*endo*-4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-8,1'-*exo*-2'-oxacyclopropan] (*rac*-**300**)

MCPBA (70%, 212 mg, 860 μmol) und NaHCO_3 (515 mg, 6.14 mmol) wurden bei 0 °C zu einer Lösung des Alkens *rac*-**281** (153 mg, 610 μmol) in CH_2Cl_2 (7 mL) gegeben. Die Reaktion wurde 3 h bei RT gerührt. Der Überschuss an MCPBA wurde durch Zugabe von Na_2SO_3 -Lsg. (0.5 M, 10 mL) zersetzt. Nach Extraktion mit CH_2Cl_2 (3 \times 10 mL) wurden die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaHCO_3 -Lsg. (10 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeengt. Säulenchromatographie (Kieselgel, *n*-Pentan/ Et_2O 1:0 \rightarrow 2:1) lieferte das Epoxid *rac*-**300** (97.7 mg, 368 μmol , 60%) als farblosen Feststoff.

Schmp. 60–62 °C. — $R_f = 0.33$ (*n*-Pentan/ Et_2O 1:1). — $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , 1:1-Gemisch der Rotamere): $\delta = 1.45$ [s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.52 (quin, 0.5 H, $J = 1.4$ Hz, 10-H), 1.53 (quin, 0.5 H, $J = 1.4$ Hz, 10-H), 1.55 (m, 0.5 H, 9-H), 1.57 (m, 0.5 H, 9-H), 1.76 (br d, 0.5 H, $J = 14.3$ Hz, 9-H'), 1.82 (br d, 0.5 H, $J = 14.0$ Hz, 9-H'), 1.85 (m, 1 H, 7-H), 1.89 (t, 0.5 H, $J = 1.5$ Hz, 10-H'), 1.90 (t, 0.5 H, $J = 1.5$ Hz, 10-H'), 2.42 (br s, 1 H, 1-H), 2.54 (m, 1 H, 2-H), 2.62 (m, 1 H, 6-H), 2.83 (d, 0.5 H, $J = 3.4$ Hz, CHHO), 2.86 (d, 0.5 H, $J = 3.9$ Hz, CHHO), 2.95 (d, 0.5 H, $J = 3.9$ Hz, CHHO), 3.02 (m, 2.5 H, 3-H, 5-H, CHHO), 3.55 (d, 0.5 H, $J = 12.2$ Hz, 3-H'), 3.61 (d, 0.5 H, $J = 11.9$ Hz, 3-H'), 3.65 (d, 0.5 H, $J = 12.0$ Hz, 5-H'), 3.78 (d, 0.5 H, $J = 12.1$ Hz, 5-H'). — $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3 ,

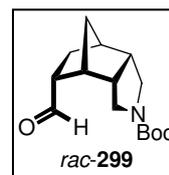


1:1-Gemisch der Rotamere): δ = 28.50 [C(CH₃)₃], 28.54 [C(CH₃)₃], 32.08 (C-9), 32.14 (C-9), 40.9 (C-10), 41.1 (C-1), 41.2 (C-1), 41.5 (C-2), 42.4 (C-6), 42.6 (C-2), 43.3 (C-6), 45.3 (C-5), 45.9 (C-5), 46.0 (C-3), 46.5 (C-3), 47.9 (C-7), 51.2 (CH₂O), 51.5 (CH₂O), 63.1 (C-8), 63.3 (C-8), 79.2 [C(CH₃)₃], 79.3 [C(CH₃)₃], 153.6 (CO₂N), 153.7 (CO₂N). — IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2956, 2868, 1686, 1481, 1426, 1364, 1242, 1164, 1133, 874, 762 cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₁₅H₂₃NO₃ + H]⁺: ber. 266.1751; gef. 266.1751.

3.3.3.4 4-tert-Butoxycarbonyl-2-endo,6-endo,8-endo-4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-8-carbaldehyd (*rac*-299)

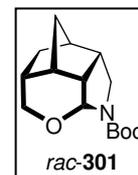
3.3.3.4.1 Oxidation des Alkohols *rac*-298

Eine Lösung von *rac*-298 (35.4 mg, 132 μ mol) in CH₂Cl₂ (1.50 mL) wurde bei RT zu einer Suspension von PCC (57.0 mg, 264 μ mol) und Celite[®] (251 mg) in CH₂Cl₂ (1.50 mL) gegeben. Die Mischung wurde 6 h bei RT gerührt, durch Celite[®] abfiltriert und der Filterkuchen wurde mit EtOAc (150 mL) nachgewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, *n*-Pentan/EtOAc 1:0 \rightarrow 2:1) aufgereinigt und lieferte den Aldehyd *rac*-299 (18.0 mg, 67.8 μ mol, 51%) als farbloses Öl. Die spektroskopischen Daten von *rac*-299 sind mit denen von 299 (Abschnitt 3.3.4.3.4) identisch.



3.3.3.4.2 4-tert-Butoxycarbonyl-2-endo,8-endo,12-endo-4-aza-6-oxatetracyclo[6,2,1,1^{2,5},0^{9,12}]undecan (*rac*-301) und *rac*-299 via Lewisäure-katalysierte Umlagerung von *rac*-300

Das Epoxid *rac*-300 (31.2 mg, 118 μ mol) wurde in abs. Toluol (11 mL) gelöst und BF₃·OEt₂ (4.14 mg, 3.70 μ L, 29.3 μ mol) wurde bei 0 °C zugegeben. Nach 5 min bei 0 °C wurde die Reaktionsmischung mit Et₂O (3 \times 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über K₂CO₃ getrocknet und im Vakuum evaporiert. Säulenchromatographische Auftrennung (Kieselgel, *n*-Pentan/Et₂O 1:0 \rightarrow 2:1) des Produktgemischs lieferte *rac*-301 (11.0 mg, 41.5 μ mol, 35%) als farblosen Feststoff und *rac*-299 (8.00 mg, 30.1 μ mol, 26%) als farbloses Öl.



rac-301: Schmp. 65–67 °C. — R_f = 0.40 (*n*-Pentan/Et₂O 1:1). — ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, 1:1-Gemisch der Rotamere): δ = 1.45 [s, 9 H, C(CH₃)₃], 1.56 (m, 1 H, 11-H), 1.62 (s, 2 H, 10-H, 10-H'), 1.71 (br dd, 1 H, J = 13.0, 4.0 Hz, 11-H'), 1.92 (m, 1 H, 8-H), 2.14 (br s, 1 H, 1-H), 2.19 (br s, 1 H, 9-H), 2.43 (br s, 1 H, 12-H), 2.62 (br s, 1 H, 2-H), 3.30 (dd, 1 H, J = 11.3, 6.2 Hz, 3-H), 3.38–3.60 (m, 2 H, 3-H', 7-H), 3.66 (br d, 1 H, J = 11.2 Hz, 7-H'), 5.20 (br s, 0.5 H, 5-H), 5.33 (br s, 0.5 H, 5-H). — ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃, 1:1-Gemisch der Rotamere): δ = 25.6 (C-11), 28.4 [C(CH₃)₃], 33.6 (C-9), 37.9 (C-9), 40.1 (C-1), 41.9 (C-12), 43.0 (C-12), 43.5 (C-3), 44.1 (C-3), 44.6 (C-10), 45.1 (C-2), 63.4 (C-7), 79.7 [C(CH₃)₃], 80.7 (C-5), 80.9 (C-5), 154.1 (CO₂N), 154.5 (CO₂N). — IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2947, 1697, 1389, 1364, 1344, 1330, 1169, 1151, 1103, 083, 1008, 893 cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₁₅H₂₃NO₃ + Na]⁺: ber. 288.1570; gef. 288.1563.

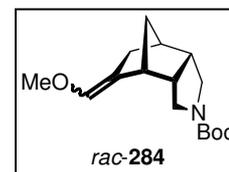
Die spektroskopischen Daten von *rac*-299 sind mit denen von 299 (Abschnitt 3.3.4.3.4) identisch.

3.3.4 Darstellung der Carbonsäure 280 — Route 2

3.3.4.1 4-*tert*-Butoxycarbonyl-8-methoxymethylen-2-*endo*,6-*endo*-4-azatricyclo-[5.2.1.0^{2,6}]decan (*rac*-283)

3.3.4.1.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift

Zu einer Lösung des Methoxymethylenierungsreagenzes in abs. THF wurde bei -78 °C *n*BuLi (1.6 M in Hexan) getropft. Nach 1 h bei -78 °C wurde eine Lösung des Ketons *rac*-282 in abs. THF zugegeben. Die Reaktion wurde 1–4 h bei -78 °C gerührt, langsam aufgetaut und über Nacht bei RT gerührt. Nach Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg (3–5 mL) wurde mit Et₂O (3 × 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Umsatz bzw. das Rohproduktgemisch wurde ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht.



3.3.4.1.2 Wadsworth-Horner-Emmons-Reaktion (Tabelle 16, Nr. 1)

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.3.4.1.1 wurde Diethylpyrrolidinomethylphosphonsäureester (45.7 mg, 206 μmol) in abs. THF (1 mL) mit *n*BuLi (129 μL, 206 μmol) deprotoniert und mit *rac*-282 (43.3 mg, 172 μmol) in abs. THF (1 mL) versetzt. Das Rohprodukt erwies sich als ein Gemisch der Edukte *rac*-282 und Diethylpyrrolidinomethylphosphonsäureester. Die Reaktion wurde verworfen.

3.3.4.1.3 Peterson-Reaktion (Tabelle 16, Nr. 2)

Eine Lösung von Methoxy(trimethylsilyl)methan (20.9 mg, 27.4 μL, 177 μmol) in abs. THF (230 μL) wurde mit *n*BuLi (111 μL, 177 μmol) versetzt und gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.3.4.1.1 mit in abs. THF (230 μL) gelöstem *rac*-282 (22.3 mg, 88.7 μmol) zur Reaktion gebracht. Der Rückstand enthielt weder das Edukt *rac*-282 noch den gewünschten Enolether *rac*-283. Das Hauptprodukt wurde nicht identifiziert.

3.3.4.1.4 Peterson-Reaktion (Tabelle 16, Nr. 3)

*s*BuLi (1.4 M in Hexan, 183 μL, 256 μmol) wurde bei -30 °C zu einer Lösung von Methoxy(trimethylsilyl)methan (30.3 mg, 39.6 μL, 256 μmol) in abs. THF (1 mL) gegeben. Nach 1 h wurde die Reaktionsmischung auf -78 °C gekühlt und tropfenweise mit einer Lösung des Ketons *rac*-282 (49.5 mg, 197 μmol) in abs. THF (1 mL) versetzt. Die Reaktion wurde innerhalb 3 h langsam auf -30 °C erwärmt. Nach Zugabe von KO^tBu (44.1 mg, 394 μmol) wurde 18 h bei RT gerührt. Die Mischung wurde mit Wasser (3 mL) versetzt und mit Et₂O (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. (3 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand enthielt gemäß eines ¹H-NMR-Spektrums weder das Edukt *rac*-282 noch den gewünschten Enolether *rac*-283. Das Hauptprodukt wurde nicht identifiziert.

3.3.4.1.5 Wittig-Reaktion (Tabelle 16, Nr. 4)

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.3.4.1.1 wurde (Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid (49.5 mg, 144 μmol) mit KO^tBu (16.2 mg, 144 μmol) in abs. Toluol (221 μL) deprotoniert und mit *rac*-282 (28.0 mg, 111 μmol) zur Reaktion gebracht. Gemäß dünnenschichtchromatographischer Reaktionskontrolle reagierten die Komponenten nicht miteinander.

3.3.4.1.6 Allgemeine Arbeitsvorschrift

Eine Lösung von (Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid (5.00 Äquiv.) und einer Base (5.00 Äquiv.) in abs. Toluol (2.8–3.8 mL/mmol Base) wurde bei RT 1 h gerührt, mit einer Lösung von *rac*-**282** in abs. Toluol (2.8–2.9 mL/mmol Base) versetzt und 6–24 h auf 60 °C erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.3.4.1.1. Der Umsatz bzw. das Rohproduktgemisch wurde ein ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht.

3.3.4.1.7 Wittig-Reaktion (Tabelle 16, Nr. 5)

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.3.4.1.6 wurde das Wittig-Reagenz (247 mg, 720 µmol) mit KO^tBu (80.8 mg, 720 µmol) in abs. Toluol (2 mL) deprotoniert und mit einer Lösung von *rac*-**282** (36.2 mg, 144 µmol) in abs. Toluol (2 mL) versetzt. ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchung des Rohprodukts deutete auf eine ca. 20%ige Bildung des Produkts *rac*-**283** hin.

3.3.4.1.8 Wittig-Reaktion (Tabelle 16, Nr. 6)

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.3.4.1.6 wurde das Wittig-Reagenz (178 mg, 519 µmol) mit KHMDS (0.5 M in Toluol, 1.04 mL, 519 µmol) in abs. Toluol (2 mL) deprotoniert und mit einer Lösung von *rac*-**282** (26.1 mg, 104 µmol) in abs. Toluol (1.5 mL) versetzt. ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchung des Rohprodukts deutete auf eine <10%ige Bildung des Produkts *rac*-**283** hin.

3.3.4.1.9 Wittig-Reaktion (Tabelle 16, Nr. 7)

In Anlehnung an eine Literaturvorschrift^[291] wurde (Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid (174 mg, 507 µmol) bei -15 °C in abs. Et₂O (2 mL) mit KO^tBu (56.9 mg, 507 µmol) deprotoniert. Nach 1 h bei -15 °C wurde eine Lösung von *rac*-**282** (45.5 mg, 181 µmol) in abs. Et₂O (1 mL) zugegeben. Die Reaktion wurde 24 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von Wasser (6 mL) und Extraktion mit Et₂O (2 × 10 mL) wurden die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchung des Rohprodukts deutete auf eine 25%ige Bildung des Produkts *rac*-**283** hin.

3.3.4.1.10 Wittig Reaktion (Tabelle 16, Nr. 8)

In Anlehnung an eine Literaturvorschrift^[292] wurde zu einer Lösung von (Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid (281 mg, 507 µmol) in abs. THF (1.3 mL) bei 0 °C LiHMDS (1.0 M in Hexan, 862 µL, 862 µmol) gegeben. Nach 30 min bei 0 °C wurde auf -78 °C gekühlt und eine Lösung von *rac*-**282** (41.2 mg, 164 µmol) in abs. THF (1 mL) zugegeben. Die Reaktion wurde 1 h bei -78 °C gerührt und über Nacht langsam aufgetaut. Die Aufarbeitung erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.3.4.1.1. ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchung des Rohprodukts deutete auf eine 55%ige Bildung des Produkts *rac*-**283** hin.

3.3.4.1.11 Wittig-Reaktion (Tabelle 16, Nr. 9)

(Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid (164 mg, 477 µmol) wurde in abs. THF (1.6 mL) gelöst auf -78 °C gekühlt. Die Lösung wurde tropfenweise mit KHMDS (0.5 M in Toluol, 795 µL, 398 µmol) versetzt und 15 min bei 0 °C gerührt. Nach Zugabe einer Lösung von *rac*-**282** (40.0 mg, 159 µmol) in abs. THF (500 µL) wurde die Suspension 24 h bei RT gerührt. Eine ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchung der Reaktionsmischung ergab eine ca. 50%ige Bildung des Produkts *rac*-**283**.

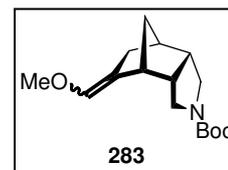
3.3.4.1.12 Wittig-Reaktion — Optimierte Arbeitsvorschrift (Tabelle 16, Nr. 10)

Eine Suspension von (Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid (942 mg, 2.75 mmol) und KO t Bu (370 mg, 3.30 mmol) in abs. Toluol (22 mL) wurde 5 h bei RT gerührt. Eine Lösung des Ketons *rac*-**282** (95.3 mg, 379 μ mol) in abs. THF (5.4 mL) wurde über eine Spritze langsam zugegeben. Nach 1 d bei RT wurde EtOAc (54 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde mit Wasser (3 \times 10 mL) sowie mit ges. NaCl-Lsg. (2 \times 10 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über K₂CO₃ getrocknet und unter vermindertem Druck evaporiert. Säulenchromatographische Aufreinigung (Kieselgel, *n*-Pentan/Et₂O 10:1) lieferte *rac*-**283** (90.1 mg, 323 μ mol, 85%, 1:1-Gemisch der *E/Z*-Isomere) als farbloses Öl. Die spektroskopischen Daten von *rac*-**283** sind mit denen von **283** aus Abschnitt 3.3.4.2 identisch.

3.3.4.2 (1*R*,2*S*,6*R*,7*R*)-4-*tert*-Butoxycarbonyl-8-methoxymethyliden-4-azatricyclo-[5.2.1.0^{2,6}]decan (**283**)

Gemäß der optimierten Arbeitsvorschrift 3.6.4.1.12 wurde (Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid (15.9 g, 46.4 mmol) mit KO t Bu (6.25 g, 55.7 mmol) in abs. Toluol (375 mL) deprotoniert und mit einer Lösung des Ketons **282** (1.61 g, 6.41 mmol) in abs. THF (90 mL) versetzt. Nach Zugabe von EtOAc (400 mL) wurde das Gemisch mit Wasser (3 \times 100 mL) und ges. NaCl-Lsg. (2 \times 100 mL) gewaschen, die organische Phase über K₂CO₃ getrocknet und im Vakuum eingengt. Der enantiomerenangereicherte Vinylether **283** (1.51 g, 5.41 mmol, 84%, 1:1-Gemisch der *E/Z*-Isomere) wurde nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, *n*-Pentan/Et₂O 10:1) erhalten.

$[\alpha]_D^{20}$ 23.5 (*c* 0.56, CHCl₃). — R_f = 0.26 (*n*-Pentan/Et₂O 4:1). — ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, 1:1:1:1-Gemisch der Rotamere und *E/Z*-Isomere): δ = 1.45 [m, 9 H, C(CH₃)₃], 1.53 (m, 1.5 H, 10-H), 1.58 (m, 0.5 H, 10-H), 1.99 (m, 1.5 H, 9-H), 1.99 (m, 0.5 H, 9-H), 2.30 (m, 0.5 H, 1-H), 2.30 (m, 0.5 H, 1-H), 2.47 (m, 0.5 H, 7-H), 2.50–2.67 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.97–3.10 (m, 2.5 H, 3-H, 5-H, 7-H), 3.35 (m, 0.5, 3-H, 5-H), 3.47 (m, 1 H, 3-H, 5-H), 3.54 (m, 3.5 H, 3-H, 5-H, OCH₃), 5.78 (br s, 0.2 H, C=CH), 5.83 (br s, 0.8 H, C=CH). — ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃, 1:1:1:1-Gemisch der Rotamere und *E/Z*-Isomere): δ = 26.8 (C-9), 27.2 (C-9), 27.5 (C-9), 27.7 (C-9), 28.47 [C(CH₃)₃], 28.51 [C(CH₃)₃], 28.55 [C(CH₃)₃], 28.6 [C(CH₃)₃], 40.47 (C-1), 40.48 (C-1), 40.57 (C-1), 40.63 (C-1), 41.65 (C-10), 41.66 (C-10), 42.4 (C-10), 42.51 (C-10), 42.53 (C-2 oder C-6), 42.55 (C-2 oder C-6), 43.3 (C-2 oder C-6), 43.5 (C-2 oder C-6), 43.9 (C-7), 44.2 (C-7), 44.4 (C-2 oder C-6), 44.5 (C-2 oder C-6), 44.8 (C-2 oder C-6), 45.1 (C-2 oder C-6), 45.7 (C-7), 45.8 (C-3), 45.9 (C-3), 46.1 (C-7), 46.2 (C-3), 46.3 (C-5), 46.4 (C-3), 46.7 (C-5), 46.8 (C-5), 47.1 (C-5), 59.2 (OCH₃), 59.4 (OCH₃), 59.5 (OCH₃), 78.5 [C(CH₃)₃], 78.6 [C(CH₃)₃], 78.7 [C(CH₃)₃], 117.0 (C-8), 117.4 (C-8), 118.0 (C-8), 118.1 (C-8), 138.5 (C=CH), 138.8 (C=CH), 139.7 (C=CH), 140.00 (C=CH), 153.37 (CO₂N), 153.44 (CO₂N), 153.9 (CO₂N), 154.0 (CO₂N). — IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2944, 2866, 1689, 1412, 1363, 1238, 1217, 1170, 1120, 877 cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₁₆H₂₅NO₃ + Na]⁺: ber. 302.1727; gef. 302.1727.



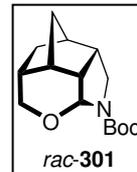
3.3.4.3 Säurekatalysierte Hydrolyse des Enolethers (*rac*-)**283**

3.3.4.3.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift

TCA (10.0 Äquiv) und Wasser (1 Tropfen) wurden zu einer Lösung von (*rac*-)**283** in CH₂Cl₂ [118 mL/mmol (*rac*-)**283**] gegeben. Nach 1.5–3 h bei RT wurde die Reaktionsmischung mit ges. NaHCO₃-Lsg. [110 mL/mmol (*rac*-)**283**] versetzt und mit CH₂Cl₂ [3 \times 73.2 mL/mmol (*rac*-)**283**] extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Kieselgel *n*-Pentan/Et₂O 2:1 \rightarrow 1:2) aufgereinigt.

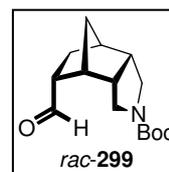
3.3.4.3.2 4-tert-Butoxycarbonyl-2-endo,8-endo,12-endo-4-aza-6-oxatetracyclo[6,2,1,1^{2,5},0^{9,12}]undecan (rac-301)

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.3.4.3.1 wurde *rac*-**283** (90.1 mg, 323 μ mol) mit TCA (501 mg, 3.06 mmol) und Wasser (1 Tropfen) in CH_2Cl_2 (38 mL) zur Reaktion gebracht. Die organische Phase wurde mit MgSO_4 getrocknet. Das tetracyclische *N,O*-Acetal *rac*-**301** (53.0 mg, 200 μ mol, 62%) wurde als farbloses Öl isoliert. Die spektroskopischen Daten von *rac*-**301** entsprechen denen der in 3.3.4.2 beschriebenen Verbindung *rac*-**301**.



3.3.4.3.3 4-tert-Butoxycarbonyl-2-endo,6-endo,8-endo-4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-8-carbaldehyd (rac-299)

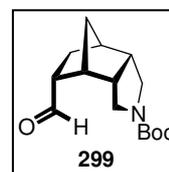
Eine Lösung von TCA (4.44 g, 27.2 mmol), Wasser (1 Tropfen) und *rac*-**283** (761 mg, 2.72 mmol) wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.3.4.3.1 gerührt. Die organische Phase wurde mit Na_2SO_4 getrocknet. Der racemische Aldehyd *rac*-**299** (564 mg, 2.13 mmol, 78%) als farbloses Öl isoliert. Die spektroskopischen Daten von *rac*-**299** entsprechen denen der in 3.3.4.3.4 beschriebenen Verbindung **299**.



3.3.4.3.4 (1*R*,2*S*,6*R*,7*R*,8*R*)-4-tert-Butoxycarbonyl-4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-8-carbaldehyd (**299**)

Der enantiomerenangereicherte Aldehyd **299** (1.05 g, 3.96 mmol, 76%) wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.3.4.3.1 durch Umsetzung von **283** (1.45 g, 5.19 mmol) mit TCA (8.48 g, 51.9 mmol) und Wasser (1 Tropfen) in CH_2Cl_2 (610 mL) dargestellt. Die organische Phase wurde mit Na_2SO_4 getrocknet.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ 46.3 (*c* 0.63, CHCl_3). — R_f = 0.12 (*n*-Pentan/ Et_2O 1:1). — $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.42 [s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.55 (m, 2 H, 10-H, 10-H'), 1.60 (br td, 1 H, J = 12.9, 4.6 Hz, 9-H), 1.92 (br dd, 1 H, J = 13.3, 5.8 Hz, 9-H'), 2.32 (m, 1 H, 1-H), 2.53 (m, 3 H, 2-H, 6-H, 8-H), 2.78 (br s, 1 H, 7-H), 2.93 (br dd, 1 H, J = 12.5, 7.3 Hz, 5-H), 3.00 (dd, 1 H, J = 11.9, 8.0 Hz, 3-H), 3.23 (d, 1 H, J = 12.3 Hz, 5-H'), 3.53 (br d, 1 H, J = 11.6 Hz, 3-H'), 9.79 (s, 1 H, CHO). —



$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 22.4 (C-9), 28.3 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 41.0 (C-1), 42.7 (C-2 oder C-6), 43.3 (C-10), 43.6 (C-2 oder C-6), 43.9 (C-7), 45.8 (C-3), 46.6 (C-5), 53.3 (C-8), 79.4 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 154.4 (CO_2N), 203.1 (CHO). — IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2947, 2875, 1691, 1391, 1364, 1230, 1169, 1152, 1140, 1098, 875 cm^{-1} . — HRMS (ESI, pos.): $[\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_3 + \text{Na}]^+$: ber. 288.1570; gef. 288.1570.

3.3.4.4 4-tert-Butoxycarbonyl-2-endo,6-endo,8-endo-4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-8-carbonsäure (rac-280)

3.3.4.4.1 Oxidation (Tabelle 18, Nr. 1)

Zu einer Lösung des Aldehyds *rac*-**299** (20.0 mg, 75.4 μ mol) in *t*BuOH (1 mL) wurde KHCO_3 -Lsg. (5%ig in H_2O , 470 μ L) gegeben und soviel KMnO_4 -Lsg. (1 M in H_2O) getropft, bis die violette Färbung nicht mehr verschwand. Nach 10 min bei RT wurde mit soviel NaHSO_3 -Lsg. (37%ig) versetzt, bis die violette Färbung verschwand. Es wurde mit HCl-Lsg. (1 N) auf pH = 3 angesäuert, mit EtOAc (3 \times 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum evaporiert. Säulenchromatographische Aufreinigung (Kieselgel, *n*-Pentan/ Et_2O 1:0 \rightarrow 1:2) lieferte das Keton *rac*-**282** (2.40 mg, 9.55 μ mol, 13%, farblos als Feststoff) als einziges Produkt.

3.3.4.4.2 Oxidation (Tabelle 18, Nr. 2)

In Anlehnung an eine Literaturvorschrift^[294] wurden *rac*-**299** (18.0 mg, 68.0 μ mol) und KH_2PO_4 -Lsg. (5%ig in H_2O , 2.60 mL) in *t*BuOH (3.9 mL) gelöst. KMnO_4 -Lsg. (1 M in H_2O , 3.93 mL, 3.93 mmol) wurde zugetropft und die Reaktionsmischung 2 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von Et_2O (10 mL) und ges. Na_2SO_3 -Lsg. (2 mL) wurde das Gemisch mit Et_2O (3×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeengt. $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Untersuchung des Rohprodukts deutete auf eine vollständige Zersetzung des Edukts *rac*-**299** hin.

3.3.4.4.3 Oxidation (Tabelle 18, Nr. 3)

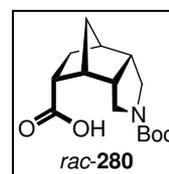
Eine Emulsion aus *rac*-**299** (18.0 mg, 67.8 μ mol), KMnO_4 (58.9 mg, 373 μ mol) und *n*Bu₄NBr (7.30 mg, 22.6 μ mol) in Toluol (500 μ L) und Wasser (500 μ L) wurde in Anlehnung an die Literatur^[297] 1 h bei RT gerührt. $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Untersuchung der Reaktionsmischung deutete auf eine vollständige Zersetzung des Edukts *rac*-**299** hin.

3.3.4.4.4 Oxidation (Tabelle 18, Nr. 4)

Der Aldehyd *rac*-**299** (18.0 mg, 68.0 μ mol) wurde in Anlehnung an die Literatur^[296] in MeCN (136 μ L) mit CuCl , H_2O (jeweils katalytische Mengen) und *t*BuOOH (5.5 M in *n*Hexan, 12.0 μ L, 68.0 μ mol) versetzt. Nach 4 h bei RT wurde die Reaktionsmischung im Vakuum eingeengt, mit H_2O (5 mL) versetzt und mit EtOAc (3×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck evaporiert. $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Untersuchung des Rohprodukts deutete auf die vollständige Zersetzung des Edukts *rac*-**299** hin.

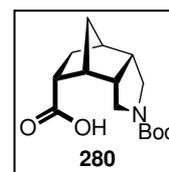
3.3.4.4.5 Oxidation (Tabelle 18, Nr. 5)

Gemäß einer Literaturvorschrift^[298] wurde *rac*-**299** (564 mg, 2.13 mmol) in MeCN (15.9 mL) gelöst. KH_2PO_4 (pH = 4, 1.83 mL) und eine Lösung von H_2O_2 (30%, 760 μ L, 7.44 mmol) und NaClO_2 (423 mg, 4.68 mmol) in Wasser (22.7 mL) wurden zugegeben. Nach 6 h bei RT wurde die Reaktionsmischung mit Na_2SO_3 (230 mg) versetzt und 30 min gerührt. Die Lösung wurde durch vorsichtige Zugabe von HCl (1 N) auf pH = 3 acidifiziert und mit Et_2O (4×110 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Die racemische Säure *rac*-**280** (523 mg, 1.86 mmol, 84%) wurde nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99:1 \rightarrow 95:5) als farbloser Feststoff isoliert. Die spektroskopischen Daten von *rac*-**280** entsprechen denen der in 3.3.4.5 beschriebenen Verbindung **280**.



3.3.4.5 (1*R*,2*S*,6*R*,7*R*,8*R*)-4-*tert*-Butoxycarbonyl-4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-8-carbonsäure (**280**)

In Analogie zu der Versuchsvorschrift 3.3.4.4.5 wurde der enantiomerenangereicherte Aldehyd **299** (856 mg, 3.23 mmol) mit H_2O_2 (30%, 1.15 mL, 11.3 mmol) und NaClO_2 (642 mg, 7.10 mmol) in Gegenwart von KH_2PO_4 (pH = 4, 2.78 mL) in einem Gemisch aus MeCN (24 mL) und Wasser (34 mL) oxidiert. Nach Acidifizierung auf pH = 3 mit HCl (1 N) wurde mit Et_2O (4×100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Entfernen des Lösemittels unter vermindertem Druck und Säulenchromatographie (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99:1 \rightarrow 95:1) lieferten **280** (679 mg, 2.41 mmol, 75%) als farblosen Feststoff.



Schmp. 64–66 °C. — $[\alpha]_D^{20}$ 4.0 (*c* 0.28, CHCl_3). — R_f = 0.17 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5). — $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_3OD , 1:1-Gemisch der Rotamere): δ = 1.47 [s, 9 H, C(CH₃)₃], 1.53 (m, 3 H, 9-H, 10-H, 10-H'), 1.85 (m, 1 H, 9-H'), 2.29 (br s, 1 H, 1-H), 2.61–2.71 (m, 3 H, 2-H, 6-H, 7-H), 2.79 (m, 1 H, 8-H), 2.97 (m, 1 H, 5-H), 3.06 (m, 1 H, 3-H), 3.50 (br t, 1 H, *J* = 11.4 Hz, 3-H'), 3.72 (d, 0.5 H, *J* = 12.2 Hz, 5-H'), 3.76 (d, 0.5 H, *J* = 12.5 Hz, 5-

H'). — ^{13}C -NMR (150 MHz, CD_3OD , 1:1-Gemisch der Rotamere): δ = 24.1 (C-9), 24.4 (C-9), 28.7 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 29.0 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 42.69 (C-1), 42.73 (C-1), 44.4 (C-2 oder C-6), 44.6 (C-2 oder C-6), 44.67 (C-10), 44.74 (C-7), 44.78 (C-10), 44.84 (C-7), 45.2 (C-2 oder C-6), 45.4 (C-2 oder C-6), 45.7 (C-8), 45.9 (C-8), 46.4 (C-5), 46.8 (C-3), 46.9 (C-5), 47.2 (C-3), 80.7 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 80.9 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 155.9 (CO_2N), 156.4 (CO_2N), 177.4 (CO_2H), 177.2 (CO_2H). — IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2969, 2867, 1726, 1643, 1420, 1365, 1286, 1236, 1194, 1155, 1120, 1095 cm^{-1} . — HRMS (ESI, pos.): [$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_4 + \text{Na}$] $^+$: ges. 304.1519; gef. 304.1519.

3.3.5 Darstellung der Carbonsäure 284 — Route 3

3.3.5.1 2-endo,6-endo-4-tert-Butoxycarbonyl-8-(ethoxycarbonylmethyliden)-4-azatri-cyclo[5.2.1.0^{2,6}]decan (*rac*-285)

3.3.5.1.1 Wittig-Reaktion, Tabelle 19, Nr. 1

Gemäß einer Literaturvorschrift^[299] wurden $\text{KO}t\text{Bu}$ (8.80 mg, 78.0 μmol) und (Methoxycarbonylmethyl)triphenylphosphoniumbromid (26.9 mg, 64.7 μmol) in abs. Toluol (100 μL) suspendiert. Nach 1 h bei 120 °C wurde das Solvens im Vakuum entfernt. Nach Zugabe einer Lösung des Ketons *rac*-282 (12.5 mg, 49.7 μmol) in abs. Toluol (100 μL) wurde 3 h bei 120 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde ^1H -NMR-spektroskopisch untersucht. Das Edukt *rac*-282 hatte nicht reagiert.

3.3.5.1.2 Wadsworth-Horner-Emmons-Reaktion, Tabelle 19, Nr. 2,3

Zu einer Lösung des Diethyl(methoxycarbonylmethyl)phosphonsäureesters (52.4 mg, 47.7 μL , 249 μmol) in abs. THF (4.3 mL) wurde bei 0 °C $n\text{BuLi}$ (1.6 M in Hexan, 466 μL , 746 μmol) gegeben und 40 min gerührt. Eine Lösung von *rac*-282 (20.9 mg, 83.0 μmol) in abs. THF (2.8 mL) wurde zugegeben und bei 6 h bei RT gerührt. Dünnschichtchromatographische Untersuchung deutete auf keine Reaktion hin. Nach 24 h bei 60 °C wurde Wasser (2 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung mit Et_2O (3×15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl -Lsg. (10 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde ^1H -NMR-spektroskopisch untersucht. Das Edukt *rac*-282 hatte nicht reagiert.

3.3.5.1.3 Wadsworth-Horner-Emmons-Reaktion, Tabelle 19, Nr. 4

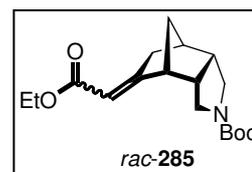
Eine Lösung von Diethyl(methoxycarbonylmethyl)phosphonsäureester (13.3 mg, 11.6 μL , 63.1 μmol) und $\text{KO}t\text{Bu}$ (7.10 mg, 63.1 μmol) in abs. Toluol (100 μL) wurde 1 h bei 120 °C gerührt. Nach Zugabe einer Lösung des Ketons *rac*-282 (12.2 mg, 48.5 μmol) in abs. Toluol (100 μL) wurde 5 h bei 120 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde ^1H -NMR-spektroskopisch untersucht. Das Edukt *rac*-282 hatte nicht reagiert.

3.3.5.1.4 Reformatzky-Reaktion, Tabelle 19, Nr. 5

Rac-282 (10.9 mg, 43.4 μmol), Zink (4.96 mg, 75.9 μmol) und CuCl (katalytische Menge) wurden in abs. THF (215 μL) suspendiert und 15 min bei 60 °C gerührt. Nach tropfenweiser Zugabe von Bromessigsäureethylester (9.40 mg, 6.27 μL , 56.3 μmol) wurde 2 h bei RT gerührt. Es wurde ges. NaCl -Lsg. (3 mL) zugegeben, mit Et_2O (2×10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde ^1H -NMR-spektroskopisch untersucht. Das Edukt *rac*-282 hatte nicht reagiert.

3.3.5.1.5 Peterson-Olefinierung, Tabelle 19, Nr. 6

LDA wurde durch Zugabe von *n*BuLi (1.6 M in Hexan, 3.73 mL, 5.96 mmol) zu einer Lösung von *i*Pr₂NH (663 mg, 921 μ L, 6.56 mmol) in abs. THF (9 mL) bei -78 °C hergestellt. Nach 30 min wurde 2-Trimethylsilylessigsäureethylester (955 mg, 1.09 mL, 5.96 mmol) zugetropft und die Reaktionsmischung 1 h bei -78 °C gerührt. Eine Lösung des Ketons *rac*-**282** (749 mg, 2.98 mmol) in abs. THF (8 mL) wurde bei -78 °C tropfenweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde vorsichtig auf RT erwärmt und 18 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg. (40 mL) wurde mit Et₂O (4 \times 60 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum evaporiert. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, *n*-Pentan/Et₂O 9:1 \rightarrow 1:1) aufgereinigt und lieferte das Acrylat *rac*-**285** (552 mg, 1.72 mmol, 58%) als farbloses Öl. Die spektroskopischen Daten von *rac*-**285** entsprechen denen der in Abschnitt 3.3.5.2 beschriebenen Verbindung **285**.



3.3.5.1.6 Peterson-Olefinierung, Tabelle 19, Nr. 7

Zu einer Lösung von 2-Trimethylsilylessigsäureethylester (12.1 mg, 13.8 μ L, 75.6 μ mol) in abs. THF (100 μ L) wurde bei -78 °C LiHMDS (1.0 M in Hexan, 75.6 μ L, 75.6 μ mol) gegeben und die Reaktionsmischung 30 min gerührt. Das in abs. THF (100 μ L) gelöste Keton *rac*-**282** (9.5 mg, 37.8 μ mol) wurde bei -78 °C zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde innerhalb 18 h auf RT erwärmt. Nach Zugabe von Wasser (3 mL) wurde mit Et₂O (2 \times 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Solvens wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand einer säulenchromatographischen Aufreinigung (Kieselgel, *n*-Pentan/Et₂O 4:1 \rightarrow 1:1) unterworfen. Das Acrylat *rac*-**285** (5.00 mg, 15.6 μ mol, 41%) wurde als farbloses Öl isoliert. Die spektroskopischen Daten von *rac*-**285** entsprechen denen der in Abschnitt 3.3.5.2 beschriebenen Verbindung **285**.

3.3.5.1.7 Peterson-Olefinierung, Tabelle 19, Nr. 8

LDA wurde durch Zugabe von *n*BuLi (1.6 M in Hexan, 506 μ L, 810 μ mol) zu einer Lösung von *i*Pr₂NH (82.0 mg, 114 μ L, 810 μ mol) in abs. THF (2 mL) bei -78 °C hergestellt. Nach 30 min wurde von 2-Trimethylsilylessigsäureethylester (130 mg, 148 μ L, 810 μ mol) zugetropft und 30 min bei -78 °C gerührt. Eine Lösung des Ketons *rac*-**282** (50.9 mg, 203 μ mol) in abs. THF (400 μ L) wurde bei -78 °C tropfenweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei -78 °C gehalten, auf RT erwärmt und 18 h bei RT gerührt. Es wurde ges. NH₄Cl-Lsg. (5 mL) zugegeben und mit Et₂O (3 \times 10 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint, über MgSO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck evaporiert. Der Rückstand lieferte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, *n*-Pentan/Et₂O 5:1 \rightarrow 1:1) das Produkt *rac*-**285** (14.4 mg, 44.8 μ mol, 22%) als farbloses Öl. Die spektroskopischen Daten von *rac*-**285** entsprechen denen der in Abschnitt 3.3.5.2 beschriebenen Verbindung **285**.

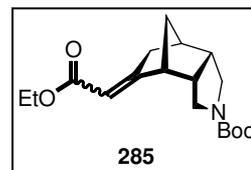
3.3.5.1.8 Peterson-Olefinierung, Tabelle 19, Nr. 9

Bei -78 °C wurde 2-Trimethylsilylessigsäureethylester (36.1 mg, 41.1 μ L, 225 μ mol) mit LDA (1.8 M in Hexan, 750 μ L, 1.35 mmol) in abs. THF (250 μ L) deprotoniert und mit einer Lösung von *rac*-**282** (28.3 mg, 133 μ mol) in abs. THF (250 μ L) versetzt. Die Reaktion wurde innerhalb 18 h auf RT erwärmt. Nach Zugabe von Et₂O (10 mL) wurde mit ges. NH₄Cl-Lsg. (3 mL) gewaschen und die wässrige Phase mit Et₂O (10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Eine ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchung des Rückstands deutete auf die vollständige Zersetzung der Reaktionskomponenten hin.

3.3.5.2 (1R,2S,6R,7R)-4-tert-Butoxycarbonyl-8-(ethoxycarbonylmethyliden)-4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decan (285)

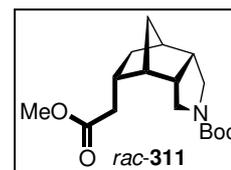
LDA wurde durch Zugabe von *n*BuLi (1.6 M in Hexan, 14.4 mL, 23.1 mmol) zu einer Lösung von *i*Pr₂NH (2.34 g, 3.24 mL, 23.1 mmol) in abs. THF (116 mL) bei -78 °C hergestellt. Nach 30 min wurde 2-Trimethylsilyl-essigsäureethylester (3.70 g, 4.22 mL, 23.1 mmol) zugetropft und die Reaktionsmischung 30 min bei -78 °C gerührt. Eine Lösung des Ketons **282** (2.90 g, 11.5 mmol) in abs. THF (24 mL) wurde bei -78 °C tropfenweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei -78 °C gehalten, vorsichtig auf RT erwärmt und 18 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg. (100 mL) wurde mit Et₂O (3 × 100 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum evaporiert. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, *n*-Pentan/Et₂O 4:1 → 3:2) aufgereinigt und lieferte das enantiomerenangereicherte Acrylat **285** (1.87 g, 5.81 mmol, 50%, farbloses Öl) als 77:23-Gemisch der *E/Z*-Isomeren.

$[\alpha]_D^{20}$ 232.5 (*c* 0.36, CHCl₃). — R_f = 0.33 (*n*-Pentan/Et₂O 1:2). — ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 77:23-Gemisch der *E/Z*-Isomere): δ = 1.27 (t, 3 H, J = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 1.38 [s, 7 H, C(CH₃)₃], 1.42 [s, 2 H, C(CH₃)₃], 1.53 (br d, 1 H, J = 9.9 Hz, 10-H), 1.60 (br dt, 1 H, J = 10.0, 1.6 Hz, 10-H'), 2.11 (m, 1 H, 9-H), 2.23 (m, 1 H, 9-H'), 2.35 (m, 1 H, 1-H), 2.57 (m, 1 H, 2-H), 2.76 (m, 1 H, 6-H), 2.90 (dd, 1 H, J = 11.9, 7.7 Hz, 5-H), 2.97 (dd, 1 H, J = 12.2, 8.1 Hz, 3-H), 3.42 (d, 1.2 H, J = 12.0 Hz, 5-H'), 3.59 (d, 0.8 H, J = 12.3 Hz, 3-H'), 3.98 (d, 1 H, J = 4.8 Hz, 7-H), 4.07–4.22 (m, 2 H, OCH₂CH₃), 5.62 (br s, 0.2 H, C=CH), 5.65 (br s, 0.8 H, C=CH). — ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 77:23-Gemisch der *E/Z*-Isomere): δ = 14.25 (OCH₂CH₃), 14.32 (OCH₂CH₃), 28.3 [C(CH₃)₃], 28.5 [C(CH₃)₃], 33.9 (C-9), 34.4 (C-9), 39.3 (C-1), 41.5 (C-10), 41.6 (C-2), 41.7 (C-10), 42.7 (C-2), 44.7 (C-6), 45.7 (C-3), 46.0 (C-3), 46.1 (C-6), 46.4 (C-5), 46.5 (C-5), 47.6 (C-7), 47.8 (C-7), 59.4 (OCH₂CH₃), 59.5 (OCH₂CH₃), 78.8 [C(CH₃)₃], 79.0 [C(CH₃)₃], 112.7 (C=CH), 113.2 (C=CH), 153.3 (CO₂N), 153.6 (CO₂N), 163.4 (C-8), 165.2 (C-8), 166.7 (CO₂CH₂), 166.9 (CO₂CH₂). — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2976, 2901, 2871, 1695, 1661, 1478, 1418, 1366, 1240, 1205, 1176, 1132, 1111, 1038, 876 cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₁₈H₂₇NO₄ + Na]⁺: ges. 344.1832; gef. 344.1832.



3.3.5.3 2-endo,6-endo,8-endo-4-tert-Butoxycarbonyl-4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-8-essigsäuremethylester (*rac*-311)

Mg-Pulver (168 mg, 6.91 mmol) wurde bei RT zu einer Lösung des Acrylats *rac*-**285** in abs. MeOH (34.5 mL) gegeben. Nach Abklingen der Gasentwicklung wurde diese Prozedur so oft wiederholt, bis das Startmaterial vollständig verbraucht war. Es wurde ges. NH₄-Lsg. (30 mL) zugegeben, mit CH₂Cl₂ (6 × 30 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet. Das Solvens wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, *n*-Pentan/Et₂O 4:1 → 1:1) aufgereinigt. Der Ester *rac*-**311** (687 mg, 2.22 mmol, 64%) wurde als farbloses Öl isoliert.

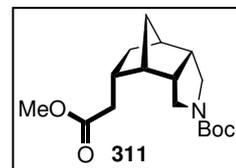


Die spektroskopischen Daten von *rac*-**311** entsprechen denen der in Abschnitt 3.3.5.4 beschriebenen Verbindung **311**.

3.3.5.4 (1*S*,2*S*,6*R*,7*S*,8*S*)-4-*tert*-Butoxycarbonyl-4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-8-essigsäuremethylester (311)

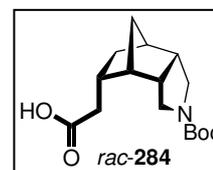
Gemäß der Arbeitsvorschrift für *rac*-**311** 3.3.5.8 wurde **285** (1.66 g, 5.16 mmol) mit Mg-Pulver (251 mg, 10.3 mmol) in abs. MeOH (52 mL) reduziert. Nach wässriger Aufarbeitung wurde das Rohprodukt einer Säulenchromatographie (Kieselgel, *n*-Pentan/Et₂O 3:1 → 3:2) unterworfen und **311** (1.21 g, 3.91 mmol, 76%) als farbloses Öl isoliert.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ 14.9 (*c* 0.50, CHCl₃). — R_{f} = 0.37 (*n*-Pentan/Et₂O 2:1). — ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, 3:2-Gemisch der Rotamere): δ = 1.06 (m, 1 H, 9-H), 1.46 [m, 10 H, C(CH₃)₃, 10-H], 1.56 (d, 1 H, *J* = 9.6 Hz, 10-H'), 1.74 (m, 1 H, 9-H'), 2.25 (m, 2 H, 1-H, 7-H), 2.32 (m, 1 H, 8-H), 2.38–2.48 (m, 1 H, CHHCO₂), 2.56 (m, 3 H, 2-H, 6-H, CHHCO₂), 3.01 (dd, 1 H, *J* = 12.3, 8.2 Hz, 3-H), 3.08 (m, 1 H, 5-H), 3.50 (br d, 0.4 H, *J* = 11.4 Hz, 5-H'), 3.55 (br d, 0.6 H, *J* = 11.9 Hz, 5-H'), 3.64 (m, 3.6 H, 3-H', CO₂CH₃), 3.72 (br d, 0.4 H, *J* = 11.7 Hz, 3-H'). — ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃, 3:2-Gemisch der Rotamere): δ = 27.4 (C-9), 28.4 [C(CH₃)₃], 28.5 [C(CH₃)₃], 35.9 (CH₂CO₂), 36.0 (CH₂CO₂), 37.2 (C-8), 37.7 (C-8), 41.4 (C-1 oder C-7), 43.0 (C-2 oder C-6), 44.0 (C-10), 44.2 (C-2 oder C-6), 44.6 (C-1 oder C-7), 45.6 (C-5), 45.9 (C-5), 46.1 (C-3), 46.6 (C-3), 51.3 (CO₂CH₃), 79.3 [C(CH₃)₃], 79.4 [C(CH₃)₃], 154.2 (CO₂N), 174.2 (CO₂CH₃), 174.5 (CO₂CH₃). — IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2947, 2876, 1735, 1692, 1392, 1365, 1236, 1164, 1125, 1097, 875 cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₁₇H₂₇NO₄ + Na]⁺: ges. 332.1832; gef. 332.1832.



3.3.5.5 2-*endo*,6-*endo*,8-*endo*-4-*tert*-Butoxycarbonyl-4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-8-essigsäure (*rac*-**284**)

Eine Lösung von *rac*-**311** (400 mg, 1.29 mmol) und KOH (1.45 g, 25.9 mmol) in EtOH (50% in Wasser, 8.40 mL) wurde bei 100 °C 1 d gerührt. Wasser (11 mL) wurde bei RT zugegeben und mit Et₂O (2 × 11 mL) extrahiert. Der pH-Wert der wässrigen Phase wurde mit HCl (1 N) auf 4 eingestellt. Die farblose Suspension wurde mit EtOAc (2 × 30 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Einengen des Lösungsmittels im Vakuum lieferte die freie Säure *rac*-**284** (314 mg, 1.06 mmol, 82%) als farblosen Feststoff.

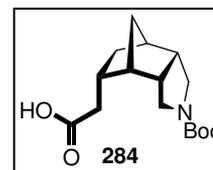


Die spektroskopischen Daten von *rac*-**284** entsprechen denen der in Abschnitt 3.3.5.6 beschriebenen Verbindung **284**.

3.3.5.6 (1*S*,2*S*,6*R*,7*S*,8*S*)-4-*tert*-Butoxycarbonyl-4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-8-essigsäure (**284**)

Die enantiomerenangereicherte Säure **284** (959 mg, 3.25 mmol, 90%, farbloser Feststoff) wurde in Analogie zur Arbeitsvorschrift 3.3.5.5 für *rac*-**311** aus **311** (1.12 g, 3.62 mmol) und KOH (4.06 g, 72.4 mmol) synthetisiert.

Schmp. 160 °C (Zersetzung). — $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ 14.2 (*c* 0.41, CHCl₃). — R_{f} = 0.24 (*n*-Pentan/Et₂O 1:1). — ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.05 (m, 1 H, 9-H), 1.49 [s, 9 H, C(CH₃)₃], 1.53 (dd, 1 H, *J* = 9.8, 1.3 Hz, 10-H), 1.59 (d, 1 H, *J* = 9.5 Hz, 10-H'), 1.78 (m, 1 H, 9-H'), 2.29 (m, 3 H, 1-H, 7-H, 8-H), 2.40 (m, 1 H, CHHCO₂), 2.53 (m, 1 H, CHHCO₂), 2.57–2.69 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.98–3.14 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 3.53 (m, 1 H, 3-H'), 3.74 (m, 1 H, 5-H'). — ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃, Gemisch der Rotamere): δ = 28.6 (C-9), 28.7 [C(CH₃)₃], 28.8 (C-9), 28.9 [C(CH₃)₃], 37.1 (CH₂CO₂), 37.2 (CH₂CO₂), 38.8 (C-8), 39.1 (C-8), 42.8 (C-1), 44.4 (C-2), 44.5 (C-2), 45.0 (C-10), 45.4 (C-6), 45.7 (C-7), 46.1 (C-7), 46.7 (C-3), 47.2 (C-3), 47.2 (C-5), 47.7 (C-5), 81.0 [C(CH₃)₃], 81.3 [C(CH₃)₃], 156.0 (CO₂N), 177.2 (CO₂H), 177.4 (CO₂H). — IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3219, 2939, 2880, 1733, 1658, 1421, 1241, 1168, 1160, 1143, 1132 cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₁₆H₂₅NO₄ + Na]⁺: ges. 318.1676; gef. 318.1676.



3.3.5.7 Entfernen der *N*-Boc-Gruppe in **280** und **284**

3.3.5.7.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift

Die Suspension der Säure (*rac*-)**280** oder (*rac*-)**284** in HCl (4.8 M, 14.2 mL/mmol Säure) wurde bei 100 °C 1 d gerührt. Das Lösemittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand einer Säulenfiltration (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 1:0 → 9:1) unterworfen.

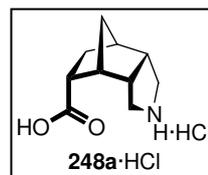
3.3.5.7.2 2-endo,6-endo,8-endo-4-Azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-8-carboxylsäure-Hydrochlorid (*rac*-**248a**·HCl)

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.3.5.7.1 wurde *rac*-**248a**·HCl (13.0 mg, 59.7 μmol, 80%, farbloser Feststoff) ausgehend von *rac*-**280** (21.0 mg, 74.6 μmol) synthetisiert. Die spektroskopischen Daten von *rac*-**248a**·HCl entsprechen denen der in Abschnitt 3.3.5.7.3 beschriebenen Verbindung **248a**·HCl.

3.3.5.7.3 (1*R*,2*S*,6*R*,7*R*,8*R*)-4-Azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-8-carboxylsäure-Hydrochlorid (**248a**·HCl)

280 (178 mg, 633 μmol) wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.3.5.7.1 zu **248a**·HCl (114 mg, 524 μmol, 79%, farbloser Feststoff) umgesetzt.

Schmp. 173–175 °C. — $[\alpha]_D^{22}$ -14.5 (*c* 0.29, MeOH). — R_f = 0.06 (MeOH). — ¹H-NMR (600 MHz, CD₃OD): δ = 1.68 (s, 2 H, 10-H, 10-H'), 1.74 (m, 2 H, 9-H, 9-H'), 2.38 (br s, 1 H, 1-H), 2.64 (br s, 1 H, 7-H), 2.78 (m 1 H, 8-H), 2.91 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 3.00 (m, 1 H, 5-H), 3.10 (m, 1 H, 3-H), 3.29 (d, 1 H, *J* = 12.6 Hz, 5-H'), 3.52 (d, 1 H, *J* = 12.6 Hz, 3-H'). — ¹³C-NMR (150 MHz, CD₃OD): δ = 26.3 (C-9), 42.3 (C-1), 45.14 (C-2 or C-6), 45.15 (C-2 or C-6), 45.4 (C-7), 45.5 (C-10), 46.9 (C-3), 47.0 (C-5), 48.2 (C-8), 183.8 (CO₂H). — IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2950, 2768, 1697, 1558, 1393, 1288, 1206, 1165, 1019, 886 cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₁₀H₁₅NO₂ + H]⁺: ges. 182.1176; gef. 182.1176.



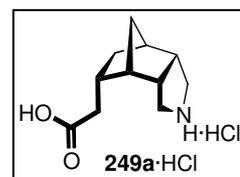
3.3.5.7.4 2-endo,6-endo,8-endo-4-Azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-8-essigsäure-Hydrochlorid (*rac*-**249a**·HCl)

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.3.5.7.1 wurde *rac*-**249a**·HCl (12.0 mg, 51.8 μmol, 71%, farbloser Feststoff) ausgehend von *rac*-**284** (21.6 mg, 73.1 μmol) synthetisiert. Die spektroskopischen Daten von *rac*-**249a**·HCl entsprechen denen der in Abschnitt 3.3.5.7.5 beschriebenen Verbindung **249a**·HCl.

3.3.5.7.5 (1*S*,2*S*,6*R*,7*S*,8*S*)-4-Azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-8-essigsäure-Hydrochlorid (**249a**·HCl)

284 (154 mg, 521 μmol) wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.3.5.7.1 zu **248a**·HCl (86.0 mg, 371 μmol, 71%, farbloser Feststoff) umgesetzt. Kristallisation aus MeOH/Et₂O ergab kubische Kristalle.

Schmp. 156–158 °C. — $[\alpha]_D^{20}$ 7.5 (*c* 1.0, CHCl₃). — R_f = 0.08 (MeOH). — ¹H-NMR (600 MHz, CD₃OD): δ = 1.19 (ddd, 1 H, *J* = 13.9, 7.0, 1.7 Hz, 9-H), 1.76 (m, 2 H, 10-H, 10-H'), 1.96 (m, 1 H, 9-H'), 2.36 (m, 2 H, 1-H, 7-H), 2.51 (m, 1 H, 8-H), 2.60 (m, 2 H, CH₂CO₂), 2.92 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 3.25 (m, 3 H, 3-H, 5-H, 5-H'), 3.49 (m, 1 H, 3-H'). — ¹³C-NMR (150 MHz, CD₃OD): δ = 28.4 (C-9), 37.9 (CH₂CO₂), 39.0 (C-8), 41.3 (C-1), 44.7 (C-7), 45.7 (C-6), 46.1 (C-5), 46.8 (C-2), 47.0 (C-3), 47.1 (C-10), 174.9 (CO₂H). — IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2883, 2736, 1733, 1429, 1320, 1196, 1175, 1149, 989, 879 cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₁₁H₁₇NO₂ + H]⁺: ges. 196.1332; gef. 196.1336.



3.3.5.8 Synthese der *N*-Tosylamide **248b**·HCl und **249b**·HCl

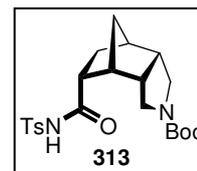
3.3.5.8.1 *N*-[(4-Methylphenyl)sulfonyl] 2-endo,6-endo,8-endo-4-tert-Butoxycarbonyl-4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-8-carboxamid (*rac*-**313**)

Eine Suspension der Säure *rac*-**280** (25.0 mg, 88.9 μ mol), TsNH₂ (15.2 mg, 88.8 μ mol), DCC (18.7 mg, 89.0 μ mol) und DMAP (10.0 mg, 89.3 μ mol) in abs. CH₂Cl₂ (1 mL) wurde 4 d bei RT gerührt. Unlösliche Bestandteile wurden abfiltriert und das Solvens im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde einer Säulenchromatographie (Kieselgel, *n*-Pentan/EtOAc 4:1 \rightarrow 1:1) unterworfen und lieferte *rac*-**313** (14.0 mg, 32.2 μ mol, 36%) als farblosen Feststoff. Die spektroskopischen Daten von *rac*-**313** entsprechen denen der in Abschnitt 3.3.5.8.2 beschriebenen Verbindung **313**.

3.3.5.8.2 *N*-[(4-Methylphenyl)sulfonyl] (1*R*,2*S*,6*R*,7*R*,8*R*)-4-tert-Butoxycarbonyl-4-azatricyclo-[5.2.1.0^{2,6}]decane-8-carboxamid (**313**)

Ein Gemisch der Säure **280** (177 mg, 629 μ mol), DCC (132 mg, 629 μ mol) und DMAP (7.00 mg, 62.9 μ mol) in abs. CH₂Cl₂ (3.0 mL) wurde 1 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von TsNH₂ (108 mg, 629 μ mol) wurde 1 d bei RT gerührt. Die Suspension wurde über eine Fritte filtriert, der Filterkuchen mit CH₂Cl₂ (2 \times 10 mL) gewaschen und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck eingengt. Säulenfiltration (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 1:0 \rightarrow 50:1) ergab **313** (175 mg, 403 μ mol, 64%) als farblosen Feststoff.

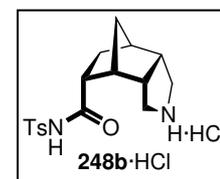
Schmp. 116–118 °C. — $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ -26.3 (*c* 0.07, MeOH). — R_f = 0.32 (*n*-Pentan/EtOAc 1:2). — ¹H-NMR (600 MHz, CD₃OD): δ = 1.38 (m, 1 H, 9-H), 1.52 [m, 9 H, C(CH₃)₃], 1.64 (m, 2 H, 10-H, 10-H'), 1.90 (dd, 1 H, *J* = 13.5, 6.6 Hz, 9-H'), 2.24 (m, 1 H, 7-H), 2.42 (s, 3 H, ArCH₃), 2.56 (m, 1 H, 8-H), 2.61–2.78 (m, 3 H, 1-H, 2-H, 6-H), 3.02–3.13 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 3.38–3.48 (m, 2 H, 3-H', 5-H'), 7.34 (br d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, Ar), 7.86 (br d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, Ar). — ¹³C-NMR (150 MHz, CD₃OD, Gemisch der Rotamere): δ = 21.6 (ArCH₃), 22.3 (C-9), 28.7 [C(CH₃)₃], 42.2 (C-7), 44.9 (CH), 45.1 (CH), 45.7 (C-10), 45.8 (CH), 46.7 (C-3 oder C-5), 46.9 (C-3 oder C-5), 48.4 (C-8), 81.1 [C(CH₃)₃], 129.2 (Ar), 130.4 (Ar), 138.5 (Ar), 145.7 (Ar), 156.6 (CO₂N), 173.3 (CONH). — IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2946, 2879, 1691, 1652, 1405, 1363, 1234, 1170, 1120, 1089 cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₂₂H₃₀N₂O₅S + Na]⁺: ges. 457.1768; gef. 457.1768.



3.3.5.8.3 *N*-[(4-Methylphenyl)sulfonyl] (1*R*,2*S*,6*R*,7*R*,8*R*)-4-Azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-8-carboxamid-Hydrochlorid (**248b**·HCl)

Eine Lösung des Amids **313** (163 mg, 375 μ mol) in HCl (1.0 M in Et₂O, 16.7 mL, 16.7 mmol) und abs. MeOH (1.00 mL) wurde bei RT 3 h gerührt. Die überstehende Reaktionslösung wurde mit einer Spritze von dem Niederschlag getrennt. Der farblose Feststoff **248b**·HCl (52.7 mg, 142 μ mol, 38%) wurde im Vakuum getrocknet.

Schmp. >210 °C (Zersetzung) — $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ -48.1 (*c* 0.05, MeOH). — R_f = 0.47 (MeOH). — ¹H-NMR (600 MHz, CD₃OD): δ = 1.66 (m, 1 H, 9-H), 1.76 (m, 3 H, 9-H', 10-H, 10-H'), 2.38 (br s, 1 H, 1-H), 2.45 (s, 3 H, CH₃), 2.59 (d, 1 H, *J* = 12.1 Hz, 5-H), 2.67 (br s, 1 H, 7-H), 2.83–2.94 (m, 4 H, 2-H, 5-H', 6-H, 8-H), 3.12 (m, 1 H, 3-H), 3.49 (d, 1 H, *J* = 12.1 Hz, 3-H'), 7.42 (dd, 2 H, *J* = 8.6, 0.7 Hz, Ar), 7.92 (dt, 2 H, *J* = 8.5, 1.9 Hz, Ar). — ¹³C-NMR (150 MHz, CD₃OD): δ = 21.6 (CH₃), 23.4 (C-9), 41.5 (C-1), 44.9 (C-8), 45.5 (C-6), 45.8 (C-7), 46.1 (C-10), 46.3 (C-5), 47.0 (C-3), 47.1 (C-2), 129.6 (Ar), 130.7 (Ar), 137.6 (Ar), 146.6 (Ar), 177.9 (CONH). — IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2974, 2822, 2710, 2624, 2589, 1671, 1598, 1455, 1335, 1148, 1089, 877, 809 cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₁₇H₂₂N₂O₃S + H]⁺: ges. 335.1424; gef. 335.1423.



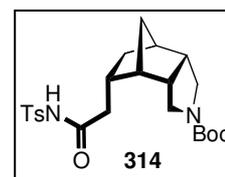
3.3.5.8.4 *N*-[(4-Methylphenyl)sulfonyl] 2-endo,6-endo,8-endo-4-*tert*-Butoxycarbonyl-4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-8-acetamid (*rac*-**314**)

Eine Suspension der Säure *rac*-**284** (23.1 mg, 78.2 μmol), TsNH_2 (13.4 mg, 78.3 μmol), DCC (16.4 mg, 78.1 μmol) und DMAP (8.80 mg, 78.6 μmol) in abs. CH_2Cl_2 (1 mL) wurde 4 d bei RT gerührt. Unlösliche Bestandteile wurden abfiltriert und das Solvens im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde einer Säulenchromatographie (Kieselgel, *n*-Pentan/EtOAc 4:1 \rightarrow 1:1) unterworfen und lieferte *rac*-**314** (20.5 mg, 45.7 μmol , 58%) als farblosen Feststoff. Die spektroskopischen Daten von *rac*-**314** entsprechen denen der in Abschnitt 3.3.5.8.5 beschriebenen Verbindung **314**.

3.3.5.8.5 *N*-[(4-Methylphenyl)sulfonyl] (1*S*,2*S*,6*R*,7*S*,8*S*)-4-*tert*-Butoxycarbonyl-4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-8-acetamid (**314**)

Ein Gemisch der Säure **284** (355 mg, 1.20 mmol), DCC (252 mg, 1.20 mmol) und DMAP (13.5 mg, 120 μmol) in abs. CH_2Cl_2 (6.0 mL) wurde 1 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von TsNH_2 (206 mg, 1.20 mmol) wurde 4 d bei RT gerührt. Die Suspension wurde über eine Fritte filtriert, der Filterkuchen mit CH_2Cl_2 (2 \times 10 mL) gewaschen und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck eingengt. Säulendifiltration (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 1:0 \rightarrow 50:1) ergab **314** (390 mg, 870 μmol , 72%) als farblosen Feststoff.

Schmp. 84–86 °C. — $[\alpha]_{\text{D}}^{21}$ -15.7 (*c* 0.1, CHCl_3). — R_f = 0.24 (*n*-Pentan/Et₂O 1:1). — ¹H-NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 0.88 (br s, 1 H, 9-H), 1.41 (br d, 1 H, *J* = 9.5 Hz, 10-H), 1.46 [s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.50 (br d, 1 H, *J* = 9.7 Hz, 10-H'), 1.75 (br s, 1 H, 9-H'), 2.15 (br s, 1 H, 7-H), 2.22 (t, 1 H, *J* = 4.8 Hz, 1-H), 2.28 (m, 1 H, 8-H), 2.36 (m, 2 H, CH_2CONH), 2.42 (s, 3 H, ArCH_3), 2.46 (m, 1 H, 6-H), 2.56 (m, 1 H, 2-H), 2.98 (dd, 1 H, *J* = 12.6, 8.9 Hz, 5-H), 3.07 (t, 1 H, *J* = 10.2 Hz, 3-H), 3.48 (d, 1 H, *J* = 12.1 Hz, 3-H'), 3.54 (d, 1 H, *J* = 12.6 Hz, 5-H'), 7.30 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, Ar), 7.93 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, Ar). — ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 21.7 (Ar CH_3), 27.8 (C-9), 28.6 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 35.6 (C-8), 37.9 (CH_2CONH), 41.3 (C-1), 42.8 (C-6), 43.8 (C-10), 44.0 (C-2), 44.1 (C-7), 45.9 (C-3), 46.2 (C-5), 80.1 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 128.4 (Ar), 129.4 (Ar), 136.0 (Ar), 144.6 (Ar), 154.8 (CO_2N), 170.7 (CONH). — IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2946, 2875, 1657, 1412, 1343, 1240, 1169, 1130, 1087, 866 cm^{-1} . — HRMS (ESI, neg.): $[\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5\text{S} - \text{H}]^-$: ges. 447.1959; gef. 447.1960.



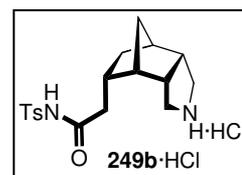
3.3.5.8.6 *N*-[(4-Methylphenyl)sulfonyl] 2-endo,6-endo,8-endo-4-Azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-8-acetamid-Hydrochlorid (*rac*-**249b**·HCl)

Das Amid *rac*-**314** (100 mg, 223 μmol) wurde in HCl (1.0 M in Et₂O, 10.0 mL, 10.0 mmol) gelöst und bei RT 20 h gerührt. Die überstehende Reaktionslösung wurde mit einer Spritze entfernt und lieferte *rac*-**249b**·HCl (30.0 mg, 77.9 μmol , 35%) als farblosen Feststoff. Die spektroskopischen Daten von *rac*-**249b**·HCl entsprechen denen der in Abschnitt 3.3.5.8.7 beschriebenen Verbindung **249b**·HCl.

3.3.5.8.7 *N*-[(4-Methylphenyl)sulfonyl] (1*S*,2*S*,6*R*,7*S*,8*S*)-4-Azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-8-acetamide-Hydrochlorid (**249b**·HCl)

Das Amid **314** (100 mg, 223 μmol) wurde in HCl (1.0 M in Et₂O, 8.50 mL, 8.50 mmol) gelöst und bei RT 20 h gerührt. Die überstehende Reaktionslösung wurde mit einer Spritze entfernt und lieferte **249b**·HCl (36.3 mg, 94.3 μmol , 42%) als farblosen Feststoff.

Schmp. 135–137 °C. — $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ -18.9 (*c* 0.05, MeOH). — R_f = 0.56 (MeOH). — ¹H-NMR (600 MHz, CD_3OD): δ = 1.12 (ddd, 1 H, *J* = 13.9, 7.1, 2.1 Hz, 9-H), 1.68 (dt, 1 H, *J* = 9.8, 2.3 Hz, 10-H), 1.71 (dd, 1 H, *J* = 9.9, 1.7 Hz, 10-H'), 1.83 (m, 1 H, 9-H'), 2.18 (br s, 1 H, 7-H), 2.32 (br t, 1 H, *J* = 4.4 Hz, 1-H), 2.36 (m, 1 H, 8-H), 2.44 (m, 4 H, CHHCONH , CH_3), 2.48 (dd, 1 H, *J* = 14.8, 9.5 Hz, CHHCONH), 2.81–2.92 (m, 2

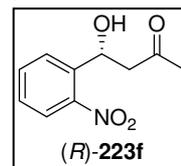


H, 2-H, 6-H), 3.21 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 3.26 (dd, 1 H, $J = 12.5, 8.6$ Hz, 3-H'), 3.46 (dd, 1 H, $J = 12.9, 6.3$ Hz, 5-H'), 7.41 (dd, 2 H, $J = 8.6, 0.7$ Hz, Ar), 7.89 (dd, 2 H, $J = 8.5, 1.9$ Hz, Ar). — ^{13}C -NMR (150 MHz, CD_3OD): $\delta = 21.6$ (CH_3), 28.2 (C-9), 38.9 (C-8), 39.9 (CH_2CONH), 41.2 (C-1), 44.6 (C-7), 45.5 (C-6), 46.0 (C-3), 46.7 (C-2), 46.95 (C-5), 46.97 (C-10), 129.3 (Ar), 130.6 (Ar), 137.9 (Ar), 146.3 (Ar), 172.7 (CONH). — IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2950, 1714, 1595, 1439, 1338, 1167, 1085, 855, 815, 660$ cm^{-1} . — HRMS (ESI, pos.): $[\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} + \text{H}]^+$: ges. 349.15804; gef. 349.15804.

3.3.5.9 Anwendung der Norbornan-basierten Katalysatoren

3.3.5.9.1 Enantioselektive Aldolreaktion

Der Katalysator (23.8 μmol , 30 Mol-%) und NEt_3 (2.41 mg, 3.30 μL , 23.8 μmol , 30 Mol-%) wurden in abs. Aceton (200 μL) und abs. DMSO (800 μL) gelöst. Nach 15 min bei RT wurde *ortho*-Nitrobenzaldehyd (**18g**, 12.0 mg, 79.4 μmol) zugegeben und die Reaktionsmischung 3 d gerührt. Nach Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg. (1 mL) und Extraktion mit EtOAc (3 \times 5 mL) wurden die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und unter reduziertem Druck eingeeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (Kieselgel, *n*-Pentan/EtOAc 1:0 \rightarrow 3:1) des Rückstands lieferte das Aldolprodukt (*R*)-**223f** als farbloses Öl (Tabelle 31). Die spektroskopischen und physikalischen Daten entsprachen denen der literaturbeschriebenen Verbindung.^[353]



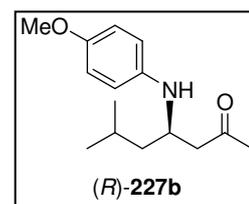
HPLC-Analytik (Daicel Chiralcel OD-H, *n*-Hexan/*i*PrOH 85:15, 0.5 mL/min, 211 nm): t_R (*S*-Enantiomer) = 23.4 min; t_R (*R*-Enantiomer) = 26.3 min.

Tabelle 31: Ergebnisse der von **248** und **249** katalysierten enantioselektiven Aldolreaktionen.

| Nr. | Katalysator | Ausbeute [%] | ee [%] |
|-----|-------------|--------------|--------|
| 1 | 248a | 30 | 5 |
| 2 | 249a | 54 | 0 |
| 3 | 248b | 0 | - |
| 4 | 249b | 0 | - |

3.3.5.9.2 Enantioselektive Mannichreaktionen

Eine Suspension des Katalysators (30.6 μmol , 30 Mol-%), *para*-Anisidin (13.5 mg, 110 μmol) und Isovaleraldehyd (**18h**, 8.80 mg, 11.0 μL , 102 μmol) in abs. Aceton (1 mL) wurde bei RT 18–20 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch Watte filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, *n*-Pentan/EtOAc 1:0 \rightarrow 3:1) aufgereinigt und lieferte das Mannichprodukt (*R*)-**227b** als dunkles Öl (Tabelle 32). Die spektroskopischen und physikalischen Daten entsprachen denen der literaturbeschriebenen Verbindung.^[223]



HPLC-Analytik (Daicel Chiralcel AS, *n*-Hexan/*i*PrOH 99:1, 1.0 mL/min, 247 nm): t_R (*R*-Enantiomer) = 22.9 min; t_R (*S*-Enantiomer) = 36.6 min.

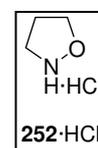
Tabelle 32. Ergebnisse der von **248** und **249** katalysierten enantioselektiven Mannichreaktionen.

| Nr. | Katalysator | Additiv | t [h] | Ausbeute [%] | ee [%] |
|-----|-------------|-----------------------------|-------|--------------|--------|
| 1 | 248a | NEt ₃ (30 Mol-%) | 18 | 28 | 7 |
| 2 | 249a | NEt ₃ (30 Mol-%) | 18 | 5 | 2 |
| 3 | 248b | NEt ₃ (30 Mol-%) | 20 | 26 | 0 |
| 4 | 249b | NEt ₃ (30 Mol-%) | 20 | 27 | 0 |

3.4 Isoxazolidine als Organokatalysatoren für Iminium-katalysierte Reaktionen

3.4.1 Isoxazolidin-Hydrochlorid (**252**·HCl)

Gemäß einer Literaturvorschrift^[320] wurde zu einer Suspension von NH₂OH·HCl (17.8 g, 256 mmol) und K₂CO₃ (44.4 g, 300 mmol) in Et₂O (120 mL) und Wasser (2 mL) bei 0 °C Chlorameisensäure-ethylester (**347**, 26.5 g, 244 mmol, 23.4 mL) tropfenweise gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 18 h bei RT gerührt und abfiltriert. Waschen des Filterkuchens mit Et₂O und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum lieferten die Hydroxamsäure **348** (25.8 g, 246 mmol, 100%) als farbloses Öl, welches ohne Aufreinigung weiter umgesetzt wurde.

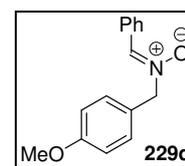


Das Produkt **348** (25.6 g, 244 mmol) und KOH (13.6 g, 244 mmol) wurden in Analogie zur Literatur^[252] in abs. EtOH (107 mL) gelöst. Nach Zugabe von 1,3-Dibrompropan (25.1 g, 12.7 mL, 124 mmol) wurde 1 h bei 80 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf RT gekühlt, mit KOH (6.80 g, 122 mmol) und 1,3-Dibrompropan (12.6 g, 6.37 mL, 62.4 mmol) versetzt und 1 h bei 80 °C gerührt. Das Solvens wurde unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand mit Et₂O digeriert. Die etherische Phase wurde eingengt und der farblose, ölige Rückstand einer fraktionierten Destillation (60–100 °C, 7.0–9.0 mbar) unterzogen. *N*-(Ethoxy)carbonylisoxazolidin (**349**, 15.0 g, 103 mmol, 55%) wurde als farbloses Öl erhalten und entsprach ¹H-NMR-spektroskopisch der literaturbekannten Verbindung.^[252]

Gemäß der Literatur wurde **349** (11.8 g, 75.6 mmol) in 5.2 N HCl (58.5 mL, 302 mmol) gelöst und 4 h bei 100 °C gerührt.^[252] Die erkaltete Reaktionsmischung wurde mit Et₂O (3 × 25 mL) extrahiert und unter vermindertem Druck eingengt. Umkristallisation des salzartigen Rückstands aus abs. EtOH (10 mL) lieferte Isoxazolidin-Hydrochlorid (**252**·HCl, 6.14 g, 56.0 mmol, 74%). Die spektroskopischen und physikalischen Daten entsprachen denen der literaturbeschriebenen Verbindung.^[252]

3.4.2 *N*-Benzyliden-(*para*-methoxybenzyl)amin-*N*-oxid (**229d**)

Eine Suspension aus *N*-*para*-Methoxybenzylhydroxylamin (**351**, 2.50 g, 16.4 mmol), Benzaldehyd (**18b**, 1.74 g, 1.65 mL, 16.4 mmol) und MgSO₄ (1.97 g, 16.4 mmol) in CH₂Cl₂ (115 mL) wurde 18 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (Kieselgel, *n*-Pentan/EtOAc 1:0 → 1:1) des Rückstands lieferte das Nitron **229d** (2.74 g, 11.4 mmol, 69%) als hellgelben Feststoff.



Schmp. 110–113 °C. — *R*_f = 0.18 (*n*-Pentan/EtOAc 1:1). — ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.82 (s, 3 H, OCH₃), 4.99 (s, 2 H, CH₂), 6.93 (dt, 2 H, *J* = 9.3, 2.6 Hz, Ar), 7.34 (s, 1 H, NCH), 7.40 (m, 5 H, Ar), 8.20 (m, 2 H, Ar). — ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 55.3 (OCH₃), 70.6 (CH₂), 114.4 (Ar), 125.2 (Ar), 128.4 (Ar), 128.6 (Ar), 130.3 (Ar), 130.4 (Ar), 130.9 (Ar), 133.8 (Ar), 160.2 (NCH). — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3053, 3007, 2934, 2839,

1514, 1251, 1146, 1026, 812, 691 cm^{-1} . — HRMS (ESI, pos.): $[\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2 + \text{H}]^+$: ber. 242.1176; gef. 242.1176. — $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (241.29): ber. C 74.67, H 6.27, N 5.80; gef. C 74.53, H 6.27, N 5.76.

3.4.3 Synthese des racemischen Modell-Isoxazolidins *endo*-253

3.4.3.1 1,3-dipolare Cycloadditionsreaktionen der Nitron 229a,d mit dem achiralen Acryloyloxazolidinon 343d

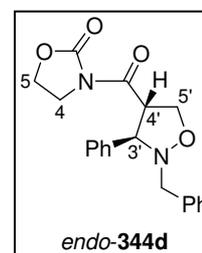
3.4.3.1.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift

In einem Stickstoffkolben wurde fein gemörstertes MS 4Å (1.00 g/mmol **343**) unter vermindertem Druck ausgeheizt. Zu dem unter Argonatmosphäre auf RT abgekühlten MS 4Å wurde CH_2Cl_2 (20 mL/mmol **343**) gegeben. Unter starkem Rühren wurden nacheinander das Olefin **343**, das Nitron **229** (1.00 Äquiv.) und $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (10 Mol-%) zugegeben. Die Reaktion wurde 3 d bei RT intensiv gerührt. Nach Zugabe eines 95:5-Gemisches aus CH_2Cl_2 und MeOH (10 mL/mmol **343**) wurde kurz bei RT gerührt und über Kieselgel abfiltriert. Der Filterkuchen wurde mit einem 95:5-Gemisch aus CH_2Cl_2 und MeOH gewaschen. Einengen des Solvens unter vermindertem Druck lieferte das Rohprodukt **344** als farblosen Schaum, welches bei Bedarf säulenchromatographisch aufgereinigt wurde.

3.4.3.1.2 *endo*-3-[[3'-Phenyl-2'-(phenylmethyl)isoxazolidin-4'-yl]carbonyl]-1,3-oxazolidin-2-on (*endo*-**344d**)

Das Acryloyloxazolidinon **343d** (70.6 mg, 500 μmol) und das Nitron **229a** (106 mg, 502 μmol) wurden in Gegenwart von MS 4Å (500 mg) und $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (31.0 mg, 50.0 μmol) gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.4.3.1.1 zur Reaktion gebracht. Säulenchromatographische Aufreinigung (Kieselgel, *n*-Pentan/EtOAc 1:0 → 3:1) lieferte *endo*-**344d** (138 mg, 381 μmol , 76%, >95% de) als farblosen Feststoff.

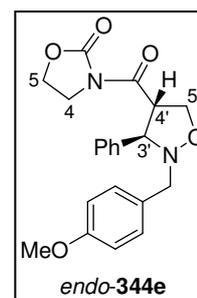
Schmp. 97–102 °C. — $R_f = 0.15$ (*n*-Pentan/EtOAc 2:1). — $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.79$ (d, 1 H, $J = 14.3$ Hz, PhCHHN), 4.01 (m, 4 H, PhCHHN, 4 -H, 5'-H), 4.39 (m, 3 H, 4'-H, 5-H), 4.49 (d, 1 H, $J = 7.8$ Hz, 3'-H), 4.53 (dd, 1 H, $J = 9.5, 8.8$ Hz, 5'-H'), 7.21 (m, 1 H, Ph), 7.27–7.38 (m, 7 H, Ph), 7.51 (m, 2 H, Ph). — $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 42.6$ (C-4), 57.1 (C-4'), 59.7 (PhCH₂N), 62.2 (C-5), 69.5 (C-5'), 71.8 (C-3'), 127.1 (Ph), 128.1 (Ph), 128.16 (Ph), 128.17 (Ph), 128.6 (Ph), 128.8 (Ph), 137.7 (Ph), 138.4 (Ph), 153.2 (C-2), 171.4 (NCO). — IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2976, 2871, 1779, 1696, 1389, 1227, 1201, 1038, 756, 694$ cm^{-1} . — HRMS (ESI, pos.): $[\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4 + \text{H}]^+$: ber. 353.1496; gef. 353.1496. — $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ (352.38): ber. C 68.03, H 5.89, N 7.72; gef. C 68.03, H 5.89, N 7.72.



3.4.3.1.3 *endo*-3-[[2'-(4-Methoxyphenyl)methyl-3'-phenylisoxazolidin-4'-yl]carbonyl]-1,3-oxazolidin-2-on (*endo*-**344e**)

Das Cycloadditionsprodukt *endo*-**344e** (1.35 g, 3.54 mmol, 100%, 94% de, farbloser Feststoff) wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.4.3.1.1 aus **343d** (499 mg, 3.54 mmol), **229d** (853 mg, 3.54 mmol), $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (219 mg, 354 μmol) und MS 4Å (3.54 g) dargestellt.

Schmp. 133–137 °C. — $R_f = 0.30$ (*n*-Pentan/EtOAc 1:1). — $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.73$ (d, 1 H, $J = 14.0$ Hz, PhCHHN), 3.78 (s, 3 H, OCH₃), 3.93 (d, 1 H, $J = 14.1$ Hz, PhCHHN), 4.00 (m, 3 H, 4-H, 5'-H), 4.33–4.44 (m, 3 H, 4'-H, 5-H), 4.46 (d, 1 H, $J = 7.8$ Hz, 3'-H), 4.51 (dd, 1 H, $J = 9.4$ Hz, 8.9 Hz, 5'-H'), 6.83 (dt, 2 H, $J = 9.2, 2.5$ Hz, Ar), 7.24 (m, 2 H, Ar), 7.30 (m, 1 H, Ar), 7.35 (m, 2 H, Ar), 7.50 (m, 2 H, Ar). — $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 42.6$ (C-4), 55.2 (OCH₃), 57.2 (C-4'), 59.2 (PhCH₂N), 62.2 (C-5), 69.5 (C-5'), 71.6 (C-3'), 113.6 (Ar), 128.1 (Ar), 128.2 (Ar), 128.7 (Ar), 129.8 (Ar), 129.9 (Ar), 138.6 (Ar), 153.2 (C-2), 158.8 (Ar), 171.4



(NCO). — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2941, 2881, 2837, 1768, 1698, 1514, 1403, 1248, 1030, 755 cm^{-1} . — HRMS (ESI, pos.): $[\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5 + \text{H}]^+$: ber. 383.1602; gef. 383.1601. — $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$ (382.41): ber. C 65.96, H 5.80, N 7.33; gef. C 65.88, H 5.84, N 7.25.

3.4.3.2 Veresterung der Cycloadditionsprodukte *endo*-344d,e

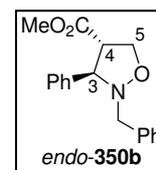
3.4.3.2.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift

Zu abs. MeOH (7.7 mL/mmol **344**) wurde bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ *n*BuLi (1.44 M in Hexan, 1.00–1.05 Äquiv.) getropft. Nach 5 min wurde eine $-20\text{ }^\circ\text{C}$ kalte Lösung des Cycloadditionsprodukts **344** in abs. THF (7.7 mL/mmol **344**) tropfenweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf RT erwärmt, mit ges. NH_4Cl -Lsg. (35 mL/mmol **344**) versetzt und mit CH_2Cl_2 (3×35 mL/mmol **344**) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, im Vakuum eingengt und chromatographiert.

3.4.3.2.2 *endo*-4-(Methoxycarbonyl)-3-phenyl-2-(phenylmethyl)isoxazolidin (*endo*-350b)

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.4.3.2.1 wurde *endo*-**344d** (110 mg, 303 μmol) mit abs. MeOH (2.33 mL) und *n*BuLi (221 μL , 318 μmol) in abs. THF (2.33 mL) verestert (Reaktionszeit: 18 h). Nach Chromatographie (Kieselgel, *n*-Pentan/EtOAc 1:0 \rightarrow 20:1) wurde *endo*-**350b** (63.0 mg, 212 μmol , 70%) als farbloses Öl isoliert.

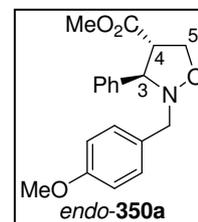
R_f = 0.51 (*n*-Pentan/EtOAc 2:1). — $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.45 (td, 1 H, J = 7.8, 5.9 Hz, 4-H), 3.71 (s, 3 H, OCH_3), 3.80 (d, 1 H, J = 14.1 Hz, PhCHHN), 3.96 (d, 1 H, J = 14.1 Hz, PhCHHN), 4.11 (d, 1 H, J = 7.7 Hz, 3-H), 4.26 (m, 2 H, 5-H, 5-H'), 7.23 (m, 1 H, Ph), 7.27–7.42 (m, 7 H, Ph), 7.49 (m, 2 H, Ph). — $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 52.2 (OCH_3), 56.9 (C-4), 59.7 (PhCH_2N), 68.6 (C-5), 73.3 (C-3), 127.2 (Ph), 127.8 (Ph), 128.1 (Ph), 128.2 (Ph), 128.7 (Ph), 128.8 (Ph), 137.5 (Ph), 138.6 (Ph), 172.7 (CO_2). — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2971, 1734, 1495, 1454, 1435, 1171, 1011, 757, 733, 969 cm^{-1} . — HRMS (ESI, pos.): $[\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3 + \text{H}]^+$: ber. 298.1438; gef. 298.1438. — $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (297.35): ber. C 72.71, H 6.44, N 4.71; gef. C 72.37, H 6.50, N 4.68.



3.4.3.2.3 *endo*-4-(Methoxycarbonyl)-3-phenyl-2-[(4-methoxyphenyl)methyl]isoxazolidin (*endo*-350a)

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.4.3.2.1 wurde *endo*-**344e** (1.10 g, 2.88 mmol) mit *n*BuLi (2.00 mL, 2.88 mmol) und abs. MeOH (22 mL) in abs. THF (22 mL) zu *endo*-**350a** (763 mg, 2.33 mmol, 81%, farbloser Feststoff) umgesetzt (Reaktionszeit: 2 h). Die Aufreinigung des Rohprodukts erfolgte säulenchromatographisch (Kieselgel, *n*-Pentan/EtOAc 1:0 \rightarrow 5:1).

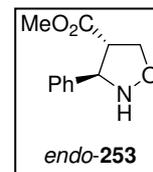
Schmp. 68–72 $^\circ\text{C}$. — R_f = 0.13 (*n*-Pentan/EtOAc 9:1). — $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.43 (td, 1 H, J = 7.7, 6.1 Hz, 4-H), 3.73 (m, 4 H, CO_2CH_3 , ArCHHN), 3.78 (s, 3 H, ArOCH_3), 3.89 (d, 1 H, J = 13.8 Hz, ArCHHN), 4.08 (d, 1 H, J = 7.7 Hz, 3-H), 4.24 (m, 2 H, 5-H, 5-H'), 6.83 (td, 2 H, J = 9.3, 2.5 Hz, Ar), 7.23 (td, 2 H, J = 9.3, 2.5 Hz, Ar), 7.30 (m, 1 H, Ar), 7.36 (m, 2 H, Ar), 7.47 (m, 2 H, Ar). — $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 52.2 (CO_2CH_3), 55.2 (ArOCH_3), 56.9 (C-4), 59.1 (ArCH_2N), 68.6 (C-5), 73.1 (C-3), 113.7 (Ar), 127.8 (Ar), 128.1 (Ar), 128.8 (Ar), 129.6 (Ar), 130.0 (Ar), 138.8 (Ar), 158.8 (Ar), 172.8 (CO_2). — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2954, 1733, 1512, 1243, 1171, 1032, 810, 756, 699 cm^{-1} . — HRMS (ESI, pos.): $[\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4 + \text{H}]^+$: ber. 328.1543; gef. 328.1543.



3.4.3.3 Säureinduzierte Abspaltung der *N*-PMB-Schutzgruppe in *endo*-350a

3.4.3.3.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift

Das *N*-PMB-geschützte Isoxazolidin *endo*-350a wurde in siedender TFA (3.66 mL/mmol *endo*-350a) gerührt. Die erkaltete Reaktionsmischung wurde in EtOAc (73 mL/mmol *endo*-350a) aufgenommen, nacheinander mit ges. NaHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. (jeweils 73 mL/mmol *endo*-350a) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (Kieselgel, *n*-Pentan/EtOAc 1:0 → 4:1) lieferte das ungeschützte Isoxazolidin *endo*-253 als farbloses Öl.



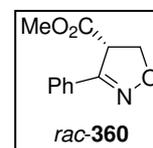
3.4.3.3.2 *endo*-4-(Methoxycarbonyl)-3-phenylisoxazolidin (*endo*-253)

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.4.3.3.1 wurde racemisches *endo*-350a (44.7 mg, 137 μmol) in TFA (500 μL) entschützt (Reaktionszeit: 18 h). Das Produkt *endo*-253 (12.0 mg, 57.9 μmol, 42%) entsprach ¹H-NMR-spektroskopisch der literaturbekannten Verbindung.^[253]

3.4.3.4 *rac*-4-(Methoxycarbonyl)-3-phenyl-4,5-dihydroisoxazol (*rac*-360)

Eine Lösung des *N*-PMB-Isoxazolidins *endo*-350a (504 mg, 1.53 mmol) in einem Gemisch aus CH₂Cl₂ (25 mL) und Wasser (2.5 mL) wurde bei 0 °C stark gerührt. Nach Zugabe von DDQ (693 mg, 3.05 mmol) wurde die Reaktion innerhalb von 7 h langsam auf RT gebracht. Die Mischung wurde mit CH₂Cl₂ (30 mL) verdünnt, mit ges. NaHCO₃-Lsg. (30 mL) versetzt und mit CH₂Cl₂ (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden nacheinander mit ges. NaHCO₃-Lsg. (30 mL) und ges. NaCl-Lsg. (30 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Solvens wurde unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand einer Säulenchromatographie (Kieselgel, *n*-Pentan/EtOAc 1:0 → 4:1) unterzogen. Das 4,5-Dihydroisoxazol *rac*-360 (245 mg, 1.19 mmol, 78%) wurde als farbloses Öl isoliert.

$R_f = 0.23$ (*n*-Pentan/EtOAc 5:1). — ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.72 (s, 3 H, OCH₃), 4.51 (dd, 1 H, $J = 10.9, 6.1$ Hz, 5-H), 4.63 (dd, 1 H, $J = 10.9, 8.6$ Hz, 5-H'), 4.81 (dd, 1 H, $J = 8.6, 6.0$ Hz, 4-H), 7.41 (m, 3 H, Ph), 7.73 (m, 2 H, Ph). — ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 53.0 (C-4 oder OCH₃), 53.5 (C-4 oder OCH₃), 73.5 (C-5), 127.0 (Ph), 128.3 (Ph), 128.8 (Ph), 130.3 (Ph), 154.4 (C-3), 169.9 (CO₂). — IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2952, 1735, 1435, 1333, 1258, 1197, 1170, 1037, 944, 893$ cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₁₁H₁₁NO₃ + H]⁺: ber. 206.0812; gef. 206.0812.



3.4.4 Stereoselektive Synthese von (*S,R*)- und (*R,S*)-253

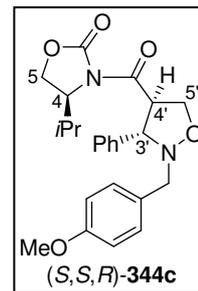
3.4.4.1 1,3-dipolare Cycloaddition des Nitrons 229d mit dem chiralen Acryloyloxazolidinon (*S*)-343c

Das chirale Acryloyloxazolidinon (*S*)-343c (558 mg, 3.05 μmol) und das Nitron 229d (735 mg, 3.05 mmol) wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.4.3.1.1 in abs. CH₂Cl₂ (11 mL) in Gegenwart von MS 4Å (3.05 g) und Yb(OTf)₃ (189 mg, 305 μmol) zur Reaktion gebracht. Säulenchromatographische Trennung (Kieselgel, *n*-Pentan/EtOAc 19:1 → 3:1) des Diastereomergemisches lieferte in der Reihenfolge ihrer Elution (*S,S,R*)-344c (320 mg, 754 μmol, 25%) und (*S,R,S*)-344c (710 mg, 1.67 mmol, 55%) als farblose Feststoffe.

Ein zweiter Ansatz lieferte ausgehend von (*S*)-343c (1.65 g, 9.01 mmol), 229d (21.7 g, 8.99 mmol), Yb(OTf)₃ (559 mg, 901 μmol), MS 4Å (3.05 g) und abs. CH₂Cl₂ (28 mL) neben (*S,S,R*)-344c (925 mg, 2.18 mmol, 24%) und (*S,R,S*)-344c (715 mg, 1.68 mmol, 19%) ein 37:63-Gemisch der Diastereomere (*S,S,R*)-344c und (*S,R,S*)-344c (1.03 g, 2.43 mmol, 27%).

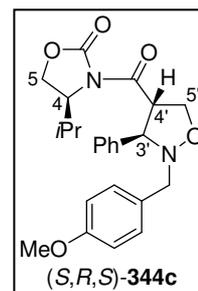
(4S,3'S,4'R)-{[2'-(4-Methoxyphenyl)methyl-3'-phenylisoxazolidin-4'-yl]carbonyl}-1,3-oxazolidin-2-on [(*S,S,R*)-**344c**]

Schmp. 134–137 °C. — $[\alpha]_{\text{D}}^{21}$ 93.8 (*c* 0.31, CHCl₃). — R_f = 0.39 (*n*-Pentan/EtOAc 3:1). — ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (d, 3 H, J = 6.9 Hz, CHCH₃), 0.93 (d, 3 H, J = 7.1 Hz, CHCH₃), 2.39 [sept., 1 H, J = 6.9, 4.0 Hz, CH(CH₃)₂], 3.72 (d, 1 H, J = 14.0 Hz, PhCHHN), 3.78 (s, 3 H, OCH₃), 3.92 (d, 1 H, J = 14.0 Hz, PhCHHN), 3.96 (dd, 1 H, J = 9.0, 4.2 Hz, 5'-H), 4.21 (m, 2 H, 5-H, 5-H'), 4.29 (ddd, 1 H, J = 9.7, 7.9, 4.2 Hz, 4'-H), 4.40 (quin., 1 H, J = 3.8 Hz, 4-H), 4.47 (d, 1 H, J = 7.9 Hz, 3'-H), 4.57 (dd, 1 H, J = 9.6, 9.1 Hz, 5'-H), 6.38 (dt, 2 H, J = 9.3, 2.5 Hz, Ar), 7.24 (m, 2 H, Ar), 7.29 (m, 2 H, Ar), .35 (m, 2 H, Ar), 7.51 (m, 2 H, Ar). — ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.8 (CHCH₃), 17.9 (CHCH₃), 28.5 (CHCH₃), 55.2 (OCH₃), 57.7 (C-4'), 58.5 (C-4), 59.3 (ArCH₂N), 63.7 (C-5), 69.9 (C-5'), 71.4 (C-3'), 113.7 (Ar), 128.1 (Ar), 128.2 (Ar), 128.7 (Ar), 129.83 (Ar), 129.85 (Ar), 138.6 (Ar), 153.7 (C-2), 158.8 (Ar), 171.1 (NCO). — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2857, 1770, 1701, 1514, 1386, 1332, 1213, 1033, 854, 700 cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₂₄H₂₈N₂O₅ + H]⁺: ber. 425.2071; gef. 425.2071. — C₂₄H₂₈N₂O₅ (424.49): ber. C 67.91, H 6.65, N 6.60; gef. C 67.95, H 6.75, N 6.48.



(4S,3'R,4'S)-{[2'-(4-Methoxyphenyl)methyl-3'-phenylisoxazolidin-4'-yl]carbonyl}-1,3-oxazolidin-2-on [(*S,R,S*)-**344c**]

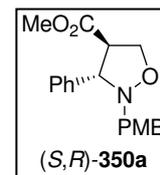
Schmp. 30–32 °C. — $[\alpha]_{\text{D}}^{21}$ 10.0 (*c* 1.01, CHCl₃). — R_f = 0.30 (*n*-Pentan/EtOAc 3:1). — ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.70 (d, 3 H, J = 6.9 Hz, CHCH₃), 0.87 (d, 3 H, J = 7.1 Hz, CHCH₃), 2.33 (sept., 1 H, J = 7.0, 4.0 Hz, CHCH₃), 3.74 (d, 1 H, J = 14.4 Hz, PhCHHN), 3.78 (s, 3 H, OCH₃), 3.95 (m, 2 H, PhCHHN, 5'-H), 4.16 (dd, 1 H, J = 9.2, 3.3 Hz, 5-H), 4.25 (t, 1 H, J = 8.8 Hz, 5-H'), 4.44 (m, 3 H, 3'-H, 4-H, 5'-H), 4.53 (ddd, 1 H, J = 9.2, 7.7, 4.4 Hz, 4'-H), 6.83 (dt, 2 H, J = 9.2, 2.5 Hz, Ar), 7.25 (m, 2 H, Ar), 7.29 (m, 1 H, Ar), 7.35 (m, 2 H, Ar), 7.47 (m, 2 H, Ar). — ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.4 (CHCH₃), 17.9 (CHCH₃), 28.1 (CHCH₃), 55.2 (OCH₃), 57.0 (C-4'), 58.7 (C-4), 59.1 (ArCH₂N), 63.4 (C-5), 69.5 (C-5'), 72.4 (C-3'), 113.6 (Ar), 127.9 (Ar), 128.0 (Ar), 128.7 (Ar), 129.7 (Ar), 129.9 (Ar), 138.4 (Ar), 153.6 (C-2), 158.8 (Ar), 171.7 (NCO). — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2959, 1773, 1695, 1513, 1385, 1301, 1244, 1201, 1032, 753, 700 cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₂₄H₂₈N₂O₅ + H]⁺: ber. 425.2071; gef. 425.2071. — C₂₄H₂₈N₂O₅ (424.49): ber. C 67.91, H 6.65, N 6.60; gef. C 67.84, H 6.72, N 6.53.



3.4.4.2 Veresterung der diastereomerenreinen Cycloadditionsprodukte (*S,R,S*)-**344c** und (*S,S,R*)-**344c**

3.4.4.2.1 (*3S,4R*)-4-(Methoxycarbonyl)-3-phenyl-2-[(4-methoxyphenyl)methyl]isoxazolidin [(*S,R*)-**350a**]

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.4.3.2.1 wurde (*S,S,R*)-**344c** (894 mg, 2.11 mmol) mit *n*BuLi (1.47 mL, 2.12 mmol) und abs. MeOH (16 mL) in abs. THF (16 mL) zu (*S,R*)-**350a** (539 mg, 1.65 mmol, 78%, farbloser Feststoff) umgesetzt (Reaktionszeit: 18 h). Die Aufreinigung des Rohprodukts erfolgte säulenchromatographisch (Kieselgel, *n*-Pentan/EtOAc 1:0 → 5:1) und erlaubte zudem eine Reisolierung von (*S*)-**352b** (201 mg, 1.56 mmol, 74%, farbloser Feststoff).

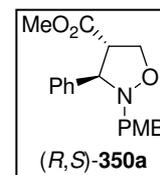


(*S,R*)-**350a**: $[\alpha]_{\text{D}}^{21}$ -21.1 (*c* 0.99, CHCl₃). Die übrigen spektroskopischen Daten entsprachen der in Abschnitt 3.4.3.2.3 beschriebenen, racemischen Verbindung *endo*-**350a**.

(*S*)-**352b**: Die spektroskopischen Daten entsprachen denen der literaturbekannten Verbindung.^[331]

3.4.4.2.2 (3*R*,4*S*)-4-(Methoxycarbonyl)-3-phenyl-2-[(4-methoxyphenyl)methyl]isoxazolidin [(*R,S*)-350a]

(*S,R,S*)-**344c** (677 mg, 1.59 mmol) wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.4.3.2.1 mit *n*BuLi (1.10 mL, 1.58 mmol) und abs. MeOH (12 mL) in abs. THF (12 mL) verestert (Reaktionszeit: 18 h). Säulenchromatographische Auftrennung des Produktgemischs lieferte in der Reihenfolge ihrer Elution (*R,S*)-**350a** (421 mg, 12.9 mmol, 81%) und (*S*)-**352b** (175 mg, 1.35 mmol, 85%) als farblose Feststoffe.



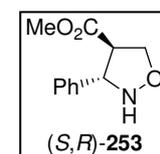
(*R,S*)-**350a**: $[\alpha]_D^{22} +21.2$ (*c* 0.99, CHCl₃). Die übrigen spektroskopischen Daten entsprachen der in Abschnitt 3.4.3.2.3 beschriebenen, racemischen Verbindung *endo*-**350a**.

(*S*)-**352b**: Die spektroskopischen Daten entsprachen denen der literaturbekannten Verbindung.^[331]

3.4.4.3 Säureinduzierte Abspaltung der *N*-PMB-Schutzgruppe in (*S,R*)- und (*R,S*)-**350a**

3.4.4.3.1 (*S,R*)-4-(Methoxycarbonyl)-3-phenylisoxazolidin [(*S,R*)-253]

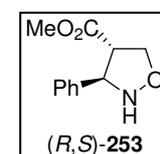
Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.4.3.3.1 wurde enantiomerenreines (*S,R*)-**350a** (531 mg, 1.62 mmol) in TFA (5.09 mL) entschützt (Reaktionszeit: 20 h). Das Isoxazolidin (*S,R*)-**253** (153 mg, 738 μmol, 46%) wurde als gelbliches Öl isoliert. Die spektroskopischen Daten entsprachen denen der literaturbekannten Verbindung.^[253]



$[\alpha]_D^{22} 108.2$ (*c* 1.00, CHCl₃). — Ref.^[253]: $[\alpha]_D^{28} 108.7$ (*c* 1.00, CHCl₃).

3.4.4.3.2 (*R,S*)-4-(Methoxycarbonyl)-3-phenylisoxazolidin [(*R,S*)-253]

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.4.3.3.1 wurde enantiomerenreines Isoxazolidin (*R,S*)-**350a** (344 mg, 1.05 mmol) in TFA (3.30 mL) 1 h gerührt. Das Produkt (*R,S*)-**253** (97.8 mg, 472 μmol, 45%) wurde als gelbliches Öl isoliert. Die spektroskopischen Daten entsprachen denen des literaturbekannten Enantiomers.^[253]

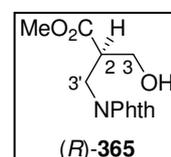


$[\alpha]_D^{22} -107.1$ (*c* 1.00, CHCl₃). — Ref.^[253]: $[\alpha]_D^{28} 108.7$ [*c* 1.00, CHCl₃, (*S,R*)-Enantiomer].

3.4.5 Versuche zur Synthese des 3-unsubstituierten Isoxazolidins (*R*)-**254**

3.4.5.1 (*R*)-3-Hydroxy-2-(phthalimidomethyl)propionsäuremethylester [(*R*)-365]

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.4.3.2.1 wurde (*S,R*)-**364** (10.2 g, 19.9 mmol) mit *n*BuLi (13.8 ml, 19.9 mmol) und abs. MeOH (120 ml) in abs. THF (120 ml) verestert (Reaktionszeit: 3 h). Das Rohprodukt wurde durch Digerieren in warmen Et₂O (3 × 200 mL) extrahiert. Zurück blieb das abgespaltete, reisolierte Oxazolidinon (*S*)-**352c** (4.70 g, 16.9 mmol, 85%, farbloser Feststoff), welches anhand von literaturbekannten Spektren identifiziert wurde.^[335] Einengen der vereinigten etherischen Phasen im Vakuum lieferte den Ester (*R*)-**365** (5.29 g, 19.1 mmol, 96%) als farblosen Feststoff.



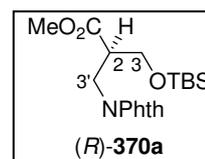
Schmp. 119–121 °C. — $[\alpha]_D^{22} 18.6$ (*c* 0.54, CHCl₃). — $R_f = 0.10$ (*n*-Pentan/EtOAc 2:1). — ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.83$ – 2.96 (m, 2 H, 2-H, OH), 3.73 (m, 4 H, OCH₃, 3-H), 3.89 (m, 1 H, 3-H'), 4.03 (dd, 1 H, *J* = 14.3, 7.5 Hz, 3'-H), 4.10 (dd, 1 H, *J* = 14.4, 5.9 Hz, 3'-H'), 7.74 (m, 2 H, Ar), 7.86 (m, 2 H, Ar). — ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 35.5$ (C-3'), 46.0 (C-2), 52.2 (OCH₃), 60.1 (C-3), 123.5 (Ar), 131.8 (Ar), 134.3 (Ar), 168.6 (NCO), 172.3 (C-1). — IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3546, 2960, 1770, 1701, 1404, 1375, 1203, 1173, 1105, 945, 715$

cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₁₃H₁₃NO₅ + Na]⁺: ber. 286.0686; gef. 286.0686. — C₁₃H₁₃NO₅ (263.25): ber. C 59.31, H 4.98, N 5.32; gef. C 59.39, H 5.10, N 5.31.

3.4.5.2 (R)-3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-(phthalimidomethyl)propionsäuremethylester [(R)-370a]

Zu einer Lösung des Methylesters (R)-365 (1.80 g, 6.84 mmol) in abs. CH₂Cl₂ (80 mL) wurde tert-Butyldimethylsilylchlorid (2.06 g, 13.7 mmol) und Imidazol (1.87 g, 27.4 mmol) gegeben. Nach 18 h bei RT wurde die Lösung mit Wasser (100 mL) gewaschen und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (2 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, n-Pentan/Et₂O 1:0 → 2:1) wurde der Silylether (R)-370a (2.02 g, 5.35 mmol, 78%) als farbloses Öl isoliert.

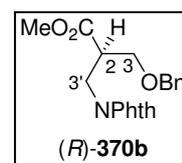
[α]_D²² -8.0 (c 0.40, CHCl₃). — R_f = 0.40 (n-Pentan/EtOAc 1:1). — ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.01 (s, 3 H, SiCH₃), 0.02 (s, 3 H, SiCH₃), 0.86 [s, 9 H, C(CH₃)₃], 3.09 (m, 1 H, 2-H), 3.67 (s, 3 H, OCH₃), 3.83 (dd, 1 H, J = 10.1, 5.6 Hz, 3'-H), 3.86 (dd, 1 H, J = 10.1, 5.8 Hz, 3'-H'), 3.99 (m, 2 H, 3-H, 3-H'), 7.71 (m, 2 H, Ar), 7.84 (m, 2 H, Ar). — ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.67 (SiCH₃), -5.62 (SiCH₃), 18.1 [SiC(CH₃)₃], 25.7 [C(CH₃)₃], 36.6 (C-3'), 46.8 (C-2), 51.9 (OCH₃), 61.9 (C-3), 123.3 (Ar), 132.1 (Ar), 133.9 (Ar), 168.1 (NCO), 172.2 (C-1). — IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2952, 2928, 2884, 1738, 1713, 1394, 1109, 835, 776, 716 cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₁₉H₂₇NO₅ + Na]⁺: ber. 400.1551; gef. 400.1551. — C₁₉H₂₇NO₅Si (377.51): ber. C 60.45, H 7.21, N 3.71; gef. C 60.48, H 7.13, N 3.80.



3.4.5.3 (R)-3-(Benzyloxy)-2-(phthalimidomethyl)propionsäuremethylester [(R)-370b]

Der Alkohol (R)-365 (200 mg, 760 μmol), Ag₂O (194 mg, 840 μmol) und KI (25 mg, 150 μmol) wurden in abs. CH₂Cl₂ (2 mL) vermischt und nach Zugabe von Benzylbromid (195 mg, 135 μl, 1.14 mmol) 4 h bei 50 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung für weitere 16 h bei RT gerührt und über Watte filtriert. Die Mischung wurde mit Wasser (5 mL) gewaschen und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 15 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint, über MgSO₄ getrocknet, im Vakuum eingeengt und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, n-Pentan/Et₂O 1:0 → 2:1) aufgereinigt. Der Benzylether (R)-370b (152 mg, 430 μmol, 57%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Schmp. 54–56 °C. — [α]_D²¹ -4.0 (c 0.22, CHCl₃). — R_f = 0.30 (n-Pentan/EtOAc 2:1). — ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.22 (m 1 H m 2-H), 3.70 (m, 5 H, OCH₃, 3-H, 3-H'), 4.01 (dd, 1 H, J = 14.00, 6.9 Hz, 3'-H), 4.04 (dd, 1 H, J = 7.0 Hz, 3'-H'), 7.20–7.30 (m, 5 H, Ar), 7.70 (m, 2 H, Ar), 7.82 (m, 2 H, Ar). — ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 36.9 (C-3'), 44.6 (C-2), 52.1 (OCH₃), 68.6 (C-3), 73.2 (PhCH₂O), 123.3 (Ar), 127.56 (Ar), 127.61 (Ar), 128.3 (Ar), 132.0 (Ar), 134.0 (Ar), 137.8 (Ar), 168.1 (NCO), 171.9 (C-1). — IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3030, 2948, 2881, 1773, 1709, 1372, 1208, 1121, 1055, 714 cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₂₀H₁₉NO₅ + Na]⁺: ber. 376.1155; gef. 376.1155. — C₂₀H₁₉NO₅Si (353.37): ber. C 67.98, H 5.42, N 3.96; gef. C 67.76, H 5.46, N 4.03.

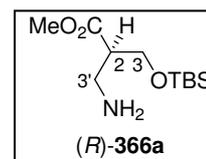


3.4.5.4 (R)-3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-(aminomethyl)propionsäuremethylester [(R)-366a]

Eine Lösung des Silylethers (R)-370a (1.84 g, 4.87 mmol) und Ethylendiamin (1.17 g, 1.30 mL, 19.5 mmol) in abs. MeOH (60 mL) wurde 2.5 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographiert [Kieselgel, deaktiviert mit konz. NH₃ (7.5 Gew.-%), CH₂Cl₂/MeOH 1:0 → 95:5]. Das Amin (R)-366a (1.12 g, 4.53 mmol, 93%) wurde als farbloses Öl isoliert.

[α]_D²¹ 2.1 (c 1.30, CHCl₃). — R_f = 0.47 (deaktiviert mit konz. NH₃, n-Pentan/MeOH 4:1). — ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.04 (s, 6 H, SiCH₃), 0.87 [s, 9 H, SiC(CH₃)₃], 1.26 (bs, 2 H, NH₂), 2.63 (quin., 1 H, J = 6.2 Hz, 2-

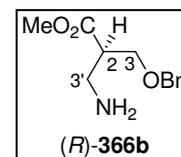
H), 2.93 (ddd, 1 H, $J = 13.0, 5.0, 0.6$ Hz, 3'-H), 3.02 (dd, 1 H, $J = 13.0, 7.4$ Hz, 3'-H'), 3.70 (s, 3 H, OCH₃), 3.82 (m, 2 H, 3-H, 3-H'). — ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.57$ (SiCH₃), -5.54 (SiCH₃), 18.2 [SiC(CH₃)₃], 25.7 [SiC(CH₃)₃], 40.9 (C-3'), 51.4 (C-2 oder OCH₃), 51.5 (C-2 oder OCH₃), 62.0 (C-3), 173.8 (C-1). — IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2952, 2929, 2856, 1734, 1253, 1201, 1098, 833, 774$ cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₁₁H₂₅NO₃Si + H]⁺: ber. 248.1677; gef. 248.1677.



3.4.5.5 (R)-3-(Benzyloxy)-2-(aminomethyl)propionsäuremethylester [(R)-366b]

Der Benzylether (R)-370b (400 mg, 1.13 mmol) wurde in abs. MeOH (5 mL) gelöst und mit Ethylendiamin (272 mg, 303 μ L, 4.53 mmol) versetzt. Nach 18 h bei RT wurde die Reaktionsmischung im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Aufreinigung [Kieselgel, deaktiviert mit konz. NH₃ (7.5 Gew.-%), CH₂Cl₂/MeOH 1:0 \rightarrow 97:3] des Rohprodukts lieferte das freie Amin (R)-366b (160 mg, 716 μ mol, 77%) als farbloses Öl.

[α]_D²² -0.6 (c 0.28, CHCl₃). — $R_f = 0.18$ (deaktiviert mit konz. NH₃, CH₂Cl₂/MeOH 95:5). — ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.77$ (m, 1 H, 2-H), 2.96 (dd, 1 H, $J = 13.0, 5.0$ Hz, 3'-H), 3.04 (dd, 1 H, $J = 13.0, 7.3$ Hz, 3'-H'), 3.65 (dd, 1 H, $J = 9.4, 6.6$ Hz, 3-H), 3.71 (m, 4 H, OCH₃, 3-H'), 4.51 (m, 2 H, PhCH₂), 7.26–7.37 (m, 5 H, Ph). — ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 41.3$ (C-3'), 49.2 (C-2), 51.7 (OCH₃), 68.6 (C-3), 73.2 (PhCH₂O), 127.6 (Ph), 127.7 (Ph), 128.4 (Ph), 138.0 (Ph), 173.6 (C-1). — HRMS (ESI, pos.): [C₁₂H₁₇NO₃ + H]⁺: ber. 224.1281; gef. 224.1281.



3.4.6 Anwendung von 252 und (S,R)-253 in der Organokatalyse

3.4.6.1 Diels-Alder-Reaktion

3.4.6.1.1 Durch 252 katalysierte Diels-Alder-Reaktionen

Cyclopentadien (**225**, 180 mg, 247 μ L, 3.00 mmol, frisch prepariert durch thermisches Cracken von Dicyclopentadien) und Zimtaldehyd (**224b**, 132 mg, 126 μ L, 1.00 mmol) wurden in dem entsprechenden Solvens (333 μ L) gelöst. Nach Zugabe des Katalysators **252**·HCl (11.0 mg, 100 μ mol) wurde bei RT gerührt. Der Umsatz wurde ¹H-NMR-spektroskopisch direkt aus der Reaktionsmischung bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 33 aufgeführt. Exemplarisch wurde die Reaktion Nr. 3 aufgearbeitet. Es wurde 1 N HCl (10 mL) hinzugegeben, die Reaktionsmischung mit Et₂O (2 \times 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen nacheinander mit ges. NaHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. (je 10 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, im Vakuum eingengt und chromatographiert (Kieselgel, *n*-Pentan/EtOAc 1:0 \rightarrow 19:1). Das Cycloadditionsprodukt wurde als Gemisch der Komponenten *endolexo*-**226a** und *endolexo*-**372** erhalten und lag als farbloses Öl vor. Die spektroskopischen Daten entsprachen denen der literaturbeschriebenen Verbindungen.^[307]

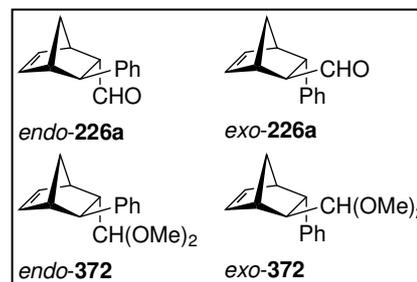


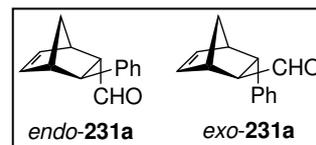
Tabelle 33. Durch **252** katalysierte Diels-Alder-Reaktionen.

| Nr. | Solvens | t [d] | <i>endo:exo</i> | 226a:372 | Umsatz | ee [%] <i>endolexo</i> |
|-----|------------------------------|-------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------------|
| 1 | MeOH | 3 | - | - | - | - |
| 2 | MeOH/H ₂ O (10:1) | 2 | 41:59 | 19:81 | 44 | - |
| 3 | MeOH/H ₂ O (10:1) | 2 | 46:54 | 19:81 | 28 ^a | - |
| 4 | H ₂ O | 6 | 49:51 | 100:0 | 17 | - |
| 5 | MeCN | 6 | 37:63 | 100:0 | 10 | - |

^a Isolierte Ausbeute.

3.4.6.1.2 Durch (*S*)-**253** katalysierte Diels-Alder-Reaktion

Das chirale Isoxazolidin (*S*)-**253** (21.5 mg, 104 μmol), Wasser (23 μL) und 12 N HCl (8.70 μL , 104 μmol) wurden in MeOH (333 μL) gelöst. Nach Zugabe von Cyclopentadien (**225**, 180 mg, 247 μL , 3.00 mmol, frisch prepariert durch thermisches Cracken von Dicyclopentadien) und Zimtaldehyd (**224b**, 132 mg, 126 μL , 1.00 mmol) wurde 3 d bei RT gerührt. 1 N HCl (10 mL) wurde zugegeben



und die Reaktionsmischung mit Et₂O (2 \times 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit ges. NaHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. (je 10 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Solvens im Vakuum wurde der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, *n*-Pentan/EtOAc 1:0 \rightarrow 19:1) aufgereinigt. Es wurde ein 90:10-Gemisch der Cycloadditionsprodukte *endo/exo*-**226a** (14.3 mg, 72.2 μmol , 7%, *endo/exo* 40:60) und **387** (159 mg, 649 μmol , 65%, *endo/exo* 47:53) isoliert. Die spektroskopischen Daten entsprachen denen der literaturbeschriebenen Verbindungen.^[307] Das Produktgemisch wurde einer sauren Hydrolyse zu *endo/exo*-**226a** unterzogen und gemäß Literatur^[344] mit NaBH₄ reduziert. Der Enantiomerenüberschuss in den chiralen Alkoholen wurde mittels HPLC an chiraler Phase bestimmt und betrug 7% (*endo*) bzw. 15% (*exo*).

HPLC-Analytik (Daicel Chiralcel OJ-H, *n*-Hexan/*i*PrOH 10:1, 1.0 mL/min, 215 nm): t_{R} (*endo*-Hauptenantiomer) = 19.3 min; t_{R} (*endo*-Minderenantiomer) = 45.9 min; t_{R} (*exo*-Minderenantiomer) = 60.6 min; t_{R} (*exo*-Hauptenantiomer) = 81.4 min.

3.4.6.2 Konjugierte Addition des *N*-Boc-Hydroxylamins (**373**) an den Aldehyd **224b**

Der Katalysator (20 Mol-%) wurde in CHCl₃ (2 mL/mmol **224b**) bei T vorgelegt und der Aldehyd **224b** und *N*-Boc-Hydroxylamin (**373**, 1.20 Äquiv.) hinzugegeben. Nach der entsprechenden Reaktionszeit wurde die Lösung säulenchromatographisch (Kieselgel, *n*-Pentan/EtOAc 1:0 \rightarrow 4:1) aufgereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl isoliert und entsprach spektroskopisch der literaturbeschriebenen Verbindung (Tabelle 34).^[345]

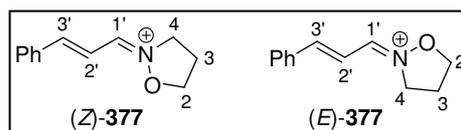
HPLC-Analytik (Daicel Chiralcel OD-H, *n*-Hexan/*i*PrOH 97:3, 0.5 mL/min, 218 nm): t_{R} (Minder- oder Hauptenantiomer) = 13.4 min; t_{R} (Haupt- oder Minderenantiomer) = 14.9 min.

Tabelle 34. Iminium-katalysierte Michael-Addition.

| Nr. | Katalysatoren | Ansatzgröße 224b | T [°C] | t [h] | Ausbeute | ee [%] | de [%] |
|-----|----------------------------------|---|--------|-------|----------|--------|--------|
| 1 | (<i>S</i>)- 375 | 28.7 mg, 27.3 μL , 217 μmol | 4 | 18 | 87 | 99 | 99 |
| 2 | (<i>S</i>)- 376 | 44.2 mg, 42.1 μL , 334 μmol | 4 | 96 | 85 | 33 | 99 |
| 3 | 252 ·HCl/NEt ₃ | 42.8 mg, 40.8 μL , 324 μmol | RT | 48 | - | - | - |
| 4 | (<i>S,R</i>)- 253 | 39.8 mg, 37.9 μL , 301 μmol | RT | 48 | - | - | - |

3.4.6.3 (*E/Z*)-2-[3-Phenyl-2-buten-1-yliden]isoxazolidinium [(*E/Z*)-**377**]

Isoxazolidin-Hydrochlorid (**252**·HCl) wurde in dem entsprechenden deuterierten Lösungsmittel vorgelegt, die Base (1.00 Äquiv.) wurde hinzugegeben und die Reaktionsmischung 10 min bei RT gerührt. Nach Zugabe von Zimtaldehyd (**224b**) wurde 2 h bei RT gerührt und der Umsatz ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 35 zusammengefasst. Das Nitron wurde aus der Reaktionslösung heraus als 80:20-Gemisch der Diastereomere (*E*)- und (*Z*)-**377** charakterisiert. Eine Zuordnung der NMR-Signale zu den jeweiligen Diastereomeren wurde nicht getroffen.



gerührt und der Umsatz ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 35 zusammengefasst. Das Nitron wurde aus der Reaktionslösung heraus als 80:20-Gemisch der Diastereomere (*E*)- und (*Z*)-**377** charakterisiert. Eine Zuordnung der NMR-Signale zu den jeweiligen Diastereomeren wurde nicht getroffen.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.73 (m, 2 H, 3-H), 4.65 (m, 2.4 H, 4-H, 2-H), 4.78 (t, 1.6 H, *J* = 6.7 Hz, 2-H), 7.29 (dd, 0.2 H, *J* = 15.4, 10.6 Hz, 2'-H), 7.39 (dd, 0.8 H, *J* = 15.8, 10.0 Hz, 2'-H), 7.53 (m, 3 H, Ph), 7.78–7.92 (m, 3 H, Ph, 3'-H), 8.68 (d, 0.8 H, *J* = 10.0 Hz, 1'-H), 8.93 (td, 0.2 H, *J* = 10.6, 1.9 Hz, 1'-H). — ¹³C-NMR (100

MHz, CDCl₃): δ = 28.2 (C-3), 28.4 (C-3), 54.0 (C-2), 57.3 (C-2), 76.2 (C-4), 77.5 (C-4), 116.4 (C-2'), 117.5 (C-2'), 131.4 (Ph), 131.5 (Ph), 131.8 (Ph), 131.9 (Ph), 135.1 (Ph), 136.3 (Ph), 150.8 (C-3'), 151.6 (C-3'), 158.5 (C-1'), 158.8 (C-1'). — HRMS (ESI, pos.): [C₁₂H₁₃NO + H]⁺: ber. 188.1070; gef. 188.1070.

Tabelle 35. Bildung des Nitrons **377**.

| Nr. | Ansatzgröße 252 ·HCl | Solvens | Base | Umsatz |
|-----|-----------------------------|--------------------|------------------|--------|
| 1 | 19.8 mg, 181 μ mol | CDCl ₃ | NEt ₃ | 0 |
| 2 | 21.5 mg, 196 μ mol | CD ₃ CN | NEt ₃ | 0 |
| 3 | 22.7 mg, 207 μ mol | CD ₃ OD | NEt ₃ | 0 |
| 4 | 19.9 mg, 182 μ mol | CDCl ₃ | Pyridin | 62 |
| 5 | 21.4 mg, 195 μ mol | CD ₃ CN | Pyridin | 64 |
| 6 | 21.6 mg, 197 μ mol | CD ₃ OD | Pyridin | 100 |

4 KRISTALLSTRUKTUREN

Die Kristallstrukturen wurden auf dem Bruker APEX-CCD (D8 Dreikreis-Goniometer) der Firma Bruker Analytical X-Ray Systems gemessen. Die Lösung der Einkristall-Röntgenstrukturanalysen erfolgte mit dem Programm SHELXS908 mit direkten und Fourier-Methoden, die Strukturverfeinerung mit dem Programm SHELXL97. Alle Nicht-Wasserstoffatome wurden anisotrop verfeinert. Den Wasserstoffatomen wurden idealisierte Positionen zugeordnet.

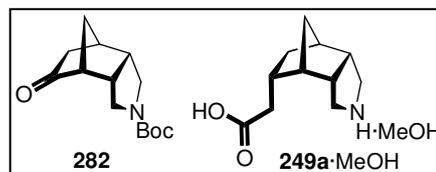


Tabelle 36. Kristallographische Daten der Strukturen **282** und **249a**·MeOH

| | 282 | 249a ·MeOH |
|--|---|--|
| Summenformel | C ₁₄ H ₂₁ NO ₃ | C ₁₁ H ₁₇ NO ₂ ·MeOH |
| Molekulargewicht [g·mol ⁻¹] | 251.32 | 227.30 |
| Temperatur [K] | 173(2) | 168(2) |
| Wellenlänge [Å] | 0.71073 Å | 0.71073 |
| Kristallsystem | orthorhombic | monoclinic |
| Raumgruppe (Nr.) | <i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (19) | <i>P</i> 2 ₁ (4) |
| <i>a</i> [Å] | 10.407(2) | 7.0427(5) |
| <i>b</i> [Å] (<i>β</i> [°]) | 11.020(2) | 8.5362(6) / 99.6710(10) |
| <i>c</i> [Å] | 11.661(3) | 9.9706(7) |
| Zellvolumen [Å ³] | 1337.3(5) | 590.89(7) |
| <i>Z</i> | 4 | 2 |
| ρ_{ber} [g·cm ⁻³] | 1.248 | 1.278 |
| Absorptionskoeffizient [mm ⁻¹] | 0.087 | 0.091 |
| <i>F</i> (000) | 544 | 248 |
| Kristallgröße [mm ³] | 0.40×0.40×0.30 | 0.35×0.12×0.12 |
| gemessener θ -Bereich [°] | 2.54 – 24.99 | 2.07 – 28.33 |
| Indexgrenzen | -9 ≤ <i>h</i> ≤ 12, -11 ≤ <i>l</i> ≤ 13, -13 ≤ <i>l</i> ≤ 12 | -9 ≤ <i>h</i> ≤ 9, -11 ≤ <i>k</i> ≤ 11, -13 ≤ <i>l</i> ≤ 13 |
| gemessene Reflexe | 5399 | 14679 |
| unabhängige Reflexe | 2335 (<i>R</i> _{int} = 0.0370) | 2942 (<i>R</i> _{int} = 0.0314) |
| Completeness to theta = 26.00° [%] | | 100.0 |
| Absorptionskorrektur | | semi-empirical from Äquivalents |
| Min. / Max. Transmission | | 0.989 and 0.86316953 |
| Verfeinerungsmethode | Full-matrix least-squares on <i>F</i> ² | Full-matrix least-squares on <i>F</i> ² |
| Daten / restraints / Parameter | 2335 / 0 / 166 | 2942 / 1 / 148 |
| goodness-of-fit on <i>F</i> ² | 1.012 | 1.040 |
| endgültige <i>R</i> -Werte | <i>R</i> 1 = 0.0380 | <i>R</i> 1 = 0.0343 |
| [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)] | <i>wR</i> 2 = 0.0782 | <i>wR</i> 2 = 0.0905 |
| <i>R</i> -Werte (alle Daten) | <i>R</i> 1 = 0.0462 <i>wR</i> 2 = 0.0807 | <i>R</i> 1 = 0.0350 <i>wR</i> 2 = 0.0910 |
| größter Differenzpeak [e·Å ⁻³] | 0.176 | 0.275 |
| größte Differenzlücke [e·Å ⁻³] | -0.168 | -0.154 |
| Absoluter Struktur Parameter | 0.2(13) | 0.0(8) |

Tabelle 37. Keton **282**: Ortsparameter [$\cdot 10^4$] und isotrope Temperaturkoeffizienten [$\text{\AA}^2 \cdot 10^3$]

| | x | y | z | U(eq) | | x | y | z | U(eq) |
|------|---------|----------|---------|-------|-------|---------|---------|---------|-------|
| C(1) | 7498(2) | -696(2) | 2799(2) | 68(1) | C(10) | 6013(2) | 4174(2) | 3606(2) | 51(1) |
| C(2) | 8881(2) | -1384(2) | 4444(2) | 71(1) | C(11) | 6470(2) | 5260(2) | 2894(2) | 56(1) |
| C(3) | 6511(2) | -1137(2) | 4698(2) | 67(1) | C(12) | 7799(2) | 4746(2) | 2674(2) | 47(1) |
| C(4) | 7706(2) | -680(2) | 4078(2) | 47(1) | C(14) | 6296(2) | 3147(2) | 2803(2) | 49(1) |
| C(5) | 8658(2) | 1349(2) | 4054(2) | 48(1) | C(13) | 7454(2) | 3532(2) | 2117(2) | 55(1) |
| C(6) | 7332(2) | 2916(2) | 5075(2) | 54(1) | N(1) | 8431(2) | 2491(1) | 4421(2) | 51(1) |
| C(7) | 7038(2) | 4150(2) | 4547(2) | 49(1) | O(1) | 9537(1) | 1073(1) | 3431(2) | 73(1) |
| C(8) | 8278(2) | 4535(2) | 3898(2) | 48(1) | O(2) | 7789(1) | 575(1) | 4491(1) | 48(1) |
| C(9) | 9230(2) | 3518(2) | 4086(2) | 64(1) | O(3) | 5733(2) | 2194(1) | 2724(1) | 76(1) |

Tabelle 38. Keton **282**: Anisotrope Temperaturkoeffizienten [$\text{\AA}^2 \cdot 10^3$]

| | U ¹¹ | U ²² | U ³³ | U ²³ | U ¹³ | U ¹² |
|-------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| C(1) | 85(2) | 65(1) | 54(1) | -15(1) | 0(1) | 2(1) |
| C(2) | 75(2) | 45(1) | 93(2) | 6(1) | -9(1) | 7(1) |
| C(3) | 78(1) | 44(1) | 80(2) | -6(1) | 11(1) | -8(1) |
| C(4) | 58(1) | 36(1) | 48(1) | -4(1) | 1(1) | 1(1) |
| C(5) | 44(1) | 46(1) | 54(1) | 10(1) | -8(1) | 3(1) |
| C(6) | 82(2) | 46(1) | 35(1) | 1(1) | 4(1) | -3(1) |
| C(7) | 73(1) | 35(1) | 39(1) | -6(1) | 6(1) | 0(1) |
| C(8) | 51(1) | 36(1) | 58(1) | 0(1) | -14(1) | -8(1) |
| C(9) | 47(1) | 48(1) | 97(2) | 11(1) | -22(1) | -10(1) |
| C(10) | 41(1) | 51(1) | 62(1) | 3(1) | 7(1) | 4(1) |
| C(11) | 59(1) | 48(1) | 62(1) | 7(1) | -10(1) | 5(1) |
| C(12) | 50(1) | 44(1) | 47(1) | 12(1) | 4(1) | -5(1) |
| C(14) | 48(1) | 51(1) | 50(1) | 3(1) | -18(1) | -9(1) |
| C(13) | 75(1) | 57(1) | 33(1) | 1(1) | -1(1) | -4(1) |
| N(1) | 48(1) | 37(1) | 67(1) | 10(1) | -10(1) | -2(1) |
| O(1) | 51(1) | 55(1) | 114(1) | 9(1) | 19(1) | 10(1) |
| O(2) | 64(1) | 36(1) | 44(1) | 1(1) | 2(1) | -4(1) |
| O(3) | 76(1) | 63(1) | 90(1) | -8(1) | -17(1) | -26(1) |

Tabelle 39. Aminosäure **249a**·MeOH: Ortsparameter [$\cdot 10^4$] und isotrope Temperaturkoeffizienten [$\text{\AA}^2 \cdot 10^3$]

| | x | y | z | U(eq) | | x | y | z | U(eq) |
|------|----------|---------|---------|-------|-------|----------|----------|---------|-------|
| O(1) | 6424(1) | -169(1) | 396(1) | 28(1) | C(6) | 8552(2) | 6113(1) | 3142(1) | 24(1) |
| N(1) | 6273(1) | 6632(1) | 1112(1) | 26(1) | C(7) | 9353(2) | 4775(1) | 4125(1) | 26(1) |
| C(1) | 9489(2) | 2804(1) | 2385(1) | 22(1) | C(8) | 11402(2) | 4638(1) | 3781(1) | 27(1) |
| O(2) | 9153(2) | -453(1) | 1833(1) | 47(1) | C(9) | 8495(2) | 3181(1) | 3628(1) | 27(1) |
| C(2) | 10701(2) | 4293(1) | 2251(1) | 23(1) | C(10) | 8142(2) | 2166(1) | 1141(1) | 23(1) |
| C(3) | 9562(2) | 5817(1) | 1878(1) | 21(1) | C(11) | 7915(2) | 372(1) | 1144(1) | 24(1) |
| C(4) | 7982(2) | 5931(1) | 622(1) | 25(1) | O(50) | 3022(2) | -1043(2) | 2693(2) | 56(1) |
| C(5) | 6393(2) | 6189(2) | 2582(1) | 31(1) | C(50) | 4148(2) | 235(2) | 3231(2) | 48(1) |

Tabelle 40. Aminosäure **249a**·MeOH: Anisotrope Temperaturkoeffizienten [$\text{\AA}^2 \cdot 10^3$]

| | U ¹¹ | U ²² | U ³³ | U ²³ | U ¹³ | U ¹² |
|-------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| O(1) | 26(1) | 17(1) | 38(1) | -1(1) | -5(1) | -1(1) |
| N(1) | 25(1) | 16(1) | 32(1) | 2(1) | -6(1) | 1(1) |
| C(1) | 23(1) | 15(1) | 26(1) | 0(1) | -3(1) | 1(1) |
| O(2) | 39(1) | 18(1) | 73(1) | 4(1) | -22(1) | 1(1) |
| C(2) | 20(1) | 20(1) | 26(1) | -2(1) | -1(1) | 0(1) |
| C(3) | 23(1) | 18(1) | 22(1) | 1(1) | 0(1) | -2(1) |
| C(4) | 28(1) | 21(1) | 23(1) | 3(1) | -1(1) | -1(1) |
| C(5) | 27(1) | 32(1) | 33(1) | 3(1) | 4(1) | 8(1) |
| C(6) | 28(1) | 19(1) | 23(1) | -3(1) | 1(1) | 2(1) |
| C(7) | 32(1) | 23(1) | 20(1) | 1(1) | -1(1) | 0(1) |
| C(8) | 27(1) | 23(1) | 27(1) | -3(1) | -8(1) | 1(1) |
| C(9) | 36(1) | 20(1) | 24(1) | 5(1) | 1(1) | -3(1) |
| C(10) | 24(1) | 16(1) | 26(1) | -1(1) | -2(1) | 0(1) |
| C(11) | 24(1) | 15(1) | 32(1) | -1(1) | 1(1) | 0(1) |
| O(50) | 35(1) | 39(1) | 88(1) | -6(1) | -4(1) | 5(1) |
| C(50) | 34(1) | 54(1) | 53(1) | -11(1) | 1(1) | 0(1) |

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. Brunner, *Rechts oder links in der Natur und anderswo*, Wiley-VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim **1999**.
- [2] B. L. Feringa, R. A. van Delden, "Absolute asymmetrische Synthese: Ursprung, Beeinflussung und Verstärkung von Chiralität", *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3624–3645; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3418–3438.
- [3] H. Brunner, "Das Spiralwachstum der Pflanzen – Kant, Goethe, Hashimoto", *Nachrichten aus der Chemie* **2005**, *53*, 1036–1038.
- [4] S. Thitamadee, K. Tsuchihara, T. Hashimoto, "Microtubule basis for left-handed helical growth in *Arabidopsis*", *Nature* **2002**, *417*, 193–196.
- [5] H. Brunner, "Glasstäbe manipulieren genetische Information", *Nachrichten aus der Chemie* **2010**, *58*, 451–452.
- [6] R. Kuroda, B. Endo, M. Abe, M. Shimizu, "Chiral blastomere arrangement dictates zygotic left–right asymmetry pathway in snails", *Nature* **2009**, *462*, 790–795.
- [7] Carvon: H. J. Roth, Ch. E. Müller, G. Folkers, *Stereochemie & Arzneistoffe*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart **1998**.
- [8] R. Zawirska-Wojtasiak, "Chirality And The Nature Of Food Authenticity Of Aroma", *Acta. Sci. Pol., Technol. Aliment.* **2006**, *5*, 21–36.
- [9] K. Kubota, Y. Someya, R. Yoshida, A. Kobayashi, T.-i. Morita, H. Koshino, "Enantiomeric Purity and Odor Characteristics of 2- and 3-Acetoxy-1,8-cineoles in the Rhizomes of *Alpinia galanga* Willd.", *J. Agric. Food Chem.* **1999**, *47*, 685–689.
- [10] Übersichtsartikel: E. Brenna, C. Fuganti, S. Serra, "Enantioselective perception of chiral odorants", *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1–42.
- [11] Übersichtsartikel: J. B. Ewaschuk, J. M. Naylor, G. A. Zello, "D-Lactate in Human and Ruminant Metabolism", *J. Nutr.* **2005**, *135*, 1619–1625.
- [12] D. Thierbach, <http://www.rp-online.de/public/article/wissen/umwelt/166072/Was-ist-rechtsdrehende-Milchsaeure.html>, zugegriffen am 03.02.2011.
- [13] K. S. Ahn, K. S. Park, K. M. Jung, H. K. Jung, S. H. Lee, S. Y. Chung, K. H. Yang, Y. P. Yun, H. B. Pyo, Y. K. Park, Y. W. Yun, D. J. Kim, S. M. Park, J. T. Hong, "Inhibitory effect of glycolic acid on ultraviolet B-induced c-fos expression, AP-1 activation and p53–p21 response in a human keratinocyte cell line", *Cancer Lett.* **2002**, *186*, 125–135.
- [14] J. T. Hong, E. J. Kim, K. S. Ahn, K. M. Jung, Y. P. Yun, Y. K. Park, S. H. Lee, "Inhibitory Effect of Glycolic Acid on Ultraviolet-Induced Skin Tumorigenesis in SKH-1 Hairless Mice and Its Mechanism of Action", *Mol. Carcinog.* **2001**, *31*, 152–160.
- [15] A. Fratila, M. Uerlich, "Fruchtsäurepeeling. Die dermatologische und ästhetisch-korrektive Anwendung von Alpha-Hydroxysäuren", *Hautarzt* **1999**, *50*, 448–460.
- [16] M. Hamberg, A. Sanz, M. J. Rodriguez, A. P. Calvo, C. Castresana, "Activation of the Fatty Acid α -Dioxygenase Pathway during Bacterial Infection of Tobacco Leaves", *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 51796–51805.
- [17] M. Hamberg, A. Sanz, C. Castresana, " α -Oxidation of Fatty Acids in Higher Plants", *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 24503–24513.
- [18] a) M. Yoshikawa, T. Morikawa, Y. Zhang, S. Nakamura, O. Muraoka, H. Matsuda, "Megastigmanes and Their Glucosides from the Whole Plant of *Sedum sarmentosum*", *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 575–583; b) K. Ninomiya, T. Morikawa, Y. Zhang, S. Nakamura, H. Matsuda, O. Muraoka, M. Yoshikawa, "Bioactive Constituents from Chinese Natural Medicines. XXIII. Absolute Structures of New Megastigmane

- Glycosides, Sedumosides A₄, A₅, A₆, H, and I, and Hepatoprotective Megastigmanes from *Sedum sarmentosum*", *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 1185–1191; c) O. Muraoka, T. Morikawa, Y. Zhang, K. Ninomiya, S. Nakamura, H. Matsuda, M. Yoshikawa, "Novel megastigmanes with lipid accumulation inhibitory and lipid metabolism-promoting activities in HepG2 cells from *Sedum sarmentosum*", *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4142–4148.
- [19] D. E. Williams, R. A. Keyzers, K. Warabi, K. Desjardine, J. L. Riffell, M. Roberge, R. J. Andersen, "Spirastrellolides C to G: Macrolides Obtained from the Marine Sponge *Spirastrella coccinea*", *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9842–9845.
- [20] E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer, Berlin **1999**.
- [21] I. Ojima, *Catalysis Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH Verlagsgesellschaft, New York **2000**.
- [22] G. M. Coppola, H. F. Schuster, *α -Hydroxy Acids in Enantioselective Synthesis*, Wiley-VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim **1997**.
- [23] B. Sewing, D. Seebach, "113. Synthese von vier chiralen, elektrophilen C₃- und C₄-Synthesebausteinen aus Hydroxycarbonsäuren", *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 1175–1181.
- [24] H. U. Blaser, E. Schmidt, *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*, Wiley-VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim **2003**.
- [25] H. Gröger, "Enzymatic Routes to Enantiomerically Pure Aromatic α -Hydroxy Carboxylic Acids: A Further Example for the Diversity of Biocatalysis", *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 547–558.
- [26] Dynamisch kinetische Racematspaltung von α -Hydroxycarbonsäuren: a) K. Ishihara, Y. Kosugi, S. Umemura, A. Sakakura, "Kinetic Resolution of Racemic Carboxylic Acids by an L-Histidine-Derived Sulfonamide-Induced Enantioselective Esterification Reaction", *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3191–3194; b) L. Tang, L. Deng, "Dynamic Kinetic Resolution via Dual-Function Catalysis of Modified Cinchona Alkaloids: Asymmetric Synthesis of α -Hydroxy Carboxylic Acids", *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2870–2871.
- [27] Enzymatisch katalysierte Racematspaltung von α -Hydroxycarbonsäuren: a) W. Adam, M. Lazarus, A. Schmerder, H.-U. Humpf, C. R. Saha-Möller, P. Schreier, "Synthesis of Optically Active α -Hydroxy Acids by Kinetic Resolution Through Lipase-Catalyzed Enantioselective Acetylation", *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2013–2018; b) T. Sugai, H. Ohta, "Lipase-mediated Efficient Preparation of Both Enantiomers of 2-Acetoxytetracosanoic Acid, the Intermediate for Sphingolipid Synthesis", *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7063–7064; c) W. Adam, M. Lazarus, B. Boss, C. R. Saha-Möller, H.-U. Humpf, P. Schreier, "Enzymatic Resolution of Chiral 2-Hydroxy Carboxylic Acids by Enantioselective Oxidation with Molecular Oxygen Catalyzed by the Glycolate Oxidase from Spinach (*Spinacia oleracea*)", *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7841–7843.
- [28] Dynamisch kinetische Racematspaltung von α -Hydroxyestern: a) F. F. Huerta, Y. R. S. Laxmi, J.-E. Bäckvall, "Dynamic Kinetic Resolution of α -Hydroxy Acid Esters", *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1037–1040; b) M. Akazome, T. Takahashi, K. Ogura, "Enantiomeric Inclusion of α -Hydroxy Esters by (*R*)-(1-Naphthyl)glycyl-(*R*)-phenylglycine and the Crystal Structures of the Inclusion Cavities", *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2293–2300.
- [29] Stereoselektive Friedel-Crafts-Reaktion mit Glyoxalsäureestern und anschließender enzymatisch katalysierter Racematspaltung von α -Hydroxyestern: W. Zhang, P. G. Wang, "Ytterbium(III) Trifluoromethanesulfonate Catalyzed Electrophilic Aromatic Substitution with Glyoxalate and Lipase-Mediated Product Resolution: A Convenient Route to Optically Active Aromatic α -Hydroxy Esters", *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4732–4735.
- [30] W. Adam, R. T. Fell, U. Hoeh, C. R. Saha-Möller, P. Schreier, "Kinetic Resolution of Chiral α -Hydroperoxy Esters by Horseradish Peroxidase-Catalyzed Enantioselective Reduction to α -Hydroxy Esters", *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1047–1050.

- [31] I. Osprian, M. H. Fechter, H. Griengl, "Biocatalytic hydrolysis of cyanohydrins: an efficient approach to enantiopure α -hydroxy carboxylic acids", *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2003**, 24–25, 83–98.
- [32] H. Kunz, H.-G. Lerchen, "Stereocontrolled Synthesis Of D- α -Hydroxy Carboxylic Acids From L-Amino Acids", *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1873–1876.
- [33] J. Nam, S.-k. Lee, Y. S. Park, "Dynamic thermodynamic resolution of *N*-methylpseudoephedrine α -bromo esters for asymmetric syntheses of α -hydroxy carboxylic acid derivatives", *Tetrahedron* **2003**, 59, 2397–2401.
- [34] F. Berhal, S. Tardy, J. Pérard-Viret, J. Royer, "Synthesis of Optically Active Monoacid Side-Chains of *Cephalotaxus* Alkaloids", *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 437–443; b) K. Zhang, F. Schweizer, "Design and synthesis of glucose-templated proline–lysine chimera: polyfunctional amino acid chimera with high prolyl *cis* amide rotamer population", *Carbohydrate Res.* **2009**, 344, 576–585; c) K. Zhang, D. Mondal, G. G. Zhanelb, F. Schweizer, "Synthesis of glucose-templated lysine analogs and incorporation into the antimicrobial dipeptide sequence kW-OBn", *Carbohydrate Res.* **2008**, 343, 1644–1652.
- [35] Mukaiyama Aldolreaktionen mit α -Ketoestern: M. Frings, I. Atodiresei, J. Runsink, G. Raabe, C. Bolm, "Catalyzed Vinylogous Mukaiyama Aldol Reactions with Controlled Enantio- and Diastereoselectivities", *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 1566–1569.
- [36] Diastereoselektive Alkylierungen von chiralen α -Ketoestern: a) D. Basavaiah, P. R. Krishna, "New Cyclohexyl-Based Chiral Auxiliaries: Enantioselective Synthesis of α -Hydroxy Acids", *Tetrahedron* **1995**, 51, 12169–12178; b) G. Boireau, A. Deberly, D. Abenheim, "Addition Diastereoselective D'Organozinciques Sur Le Phenylglyoxalate De (–) Menthyle", *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2175–2176; c) J. K. Whitesell, A. Bhattacharya, K. Henke, "Asymmetric Induction. Nucleophilic Addition to a Chiral Glyoxylate Ester", *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 988–989.
- [37] Enantioselective Alkylierungen von achiralen α -Ketoestern: D. Abenheim, G. Boireau, B. Sabourault, "Asymmetric Alkylation Of An α -Keto Ester With Chiral Lithium Alkyoxy-Tributylaluminates", *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 3043–3046.
- [38] Friedel-Crafts Reaktionen von Indolen mit α -Ketoestern: H. Li, Y.Q. Wang, L. Deng, "Enantioselective Friedel–Crafts Reaction of Indoles with carbonyl Compounds Catalyzed by Bifunctional Cinchona Alkylolids", *Org. Lett.* **2006**, 8, 4063–4065.
- [39] Enantioselective Henry-Reaktionen von achiralen α -Ketoestern: a) G. Blay, V. Hernández-Olmos, J. R. Pedro, "Enantioselective addition of nitromethane to α -keto esters catalyzed by copper(II)–iminopyridine complexes", *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 468–476; b) K. Takada, N. Takemura, K. Cho, Y. Sohtome, K. Nagasawa, "Asymmetric organocatalytic nitroaldol reaction of α -ketoesters: stereoselective construction of chiral tertiary alcohols at subzero temperature", *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1623–1626; c) B. Qin, X. Xiao, X. Liu, J. Huang, Y. Wen, X. Feng, "Highly Enantioselective Henry (Nitroaldol) Reaction of Aldehydes and α -Ketoesters Catalyzed by *N,N'*-Dioxide-Copper(I) Complexes", *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9323–9328; d) D.-M. Du, S.-F. Lu, T. Fang, J. Xu, "Asymmetric Henry Reaction Catalyzed by C_2 -Symmetric Tridentate Bis(oxazoline) and Bis(thiazoline) Complexes: Metal-Controlled Reversal of Enantioselectivity", *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3712–3715; e) C. Christensen, K. Juhl, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, "Copper-Catalyzed Enantioselective Henry Reactions of α -Keto Esters: An Easy Entry to Optically Active β -Nitro- α -hydroxy Esters and β -Amino- α -hydroxy Esters", *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4875–4881; f) C. Christensen, K. Juhl, K. A. Jørgensen, "Catalytic asymmetric Henry reactions—a simple approach to optically active β -nitro α -hydroxy esters", *Chem. Commun.* **2001**, 2222–2223.
- [40] Enantioselective Henry-Reaktionen von achiralen α -Ketocarbonsäuren: S. U. Pandya, R. S. Dickins, D. Parker, "Enantioselective catalysis of the Henry reaction by a chiral macrocyclic ytterbium complex in aqueous media", *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 3842–3846.
- [41] Stereoselektive Hydrierungen von α -Ketoestern: a) E. Schmidt, A. Vargas, T. Mallat, A. Baiker, "Shape-Selective Enantioselective Hydrogenation on Pt Nanoparticles", *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 12358–

- 12367; b) X. Sun, W. Li, L. Zhou, X. Zhang, "Matching and Mismatching Effects of Hybrid Chiral Biaxial Bisphosphine Ligands in Enantioselective Hydrogenation of Ketoesters", *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7302–7305; c) L. Yin, X. Jia, X. Li, A. S. C. Chan, "A rapid and green approach to chiral α -hydroxy esters: asymmetric transfer hydrogenation (ATH) of α -keto esters in water by use of surfactants", *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2033–2037; d) Q. Meng, Y. Sun, V. Ratovelomanana-Vidal, J. P. Gene, Z. Zhang, " $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$: An Effective Additive in Ru-Catalyzed Enantioselective Hydrogenation of Aromatic α -Ketoesters", *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3842–3847.
- [42] Asymmetrische Hydrosilylierungen von α -Ketoestern: M. L. Kantam, J. Yadav, S. Laha, P. Srinivas, B. Sreedhar, F. Figueras, "Asymmetric Hydrosilylation of Ketones Catalyzed by Magnetically Recoverable and Reusable Copper Ferrite Nanoparticles", *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4608–4611.
- [43] Diastereoselektive Reduktionen von α -Ketoestern: Y. Yamamoto, H. Kin, I. Suzuki, N. Asao, "5(N-Methylbenzoylamino)-2,2,6,6-tetramethylheptan-3-ol as a New Class of Recoverable Chiral Auxiliary", *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1863–1866.
- [44] Enantioselective Reduktionen von α -Ketocarbonsäuren: Z. Wang, B. La, J. M. Fortunak, "Enantioselective Synthesis of α -Hydroxy Carboxylic Acids: Direct Conversion of α -Oxocarboxylic Acids to Enantiomerically Enriched α -Hydroxy Carboxylic Acids via Neighboring Group Control", *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5501–5504.
- [45] Enzymatisch katalysierte Reduktionen von α -Ketocarbonsäuren: M.-J. Kim, G. M. Whitesides, "L-Lactate Dehydrogenase: Substrate Specificity and Use as a Catalyst in the Synthesis of Homochiral 2-Hydroxy Acids", *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2959–2964.
- [46] Enzymatisch katalysierte Reduktionen von α -Ketoestern: K. Nakamura, K. Inoue, K. Ushio, S. Oka, A. Ohno, "Stereochemical Control on Yeast Reduction of α -Keto Esters. Reduction by Immobilized Bakers' Yeast in Hexane", *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2589–2593.
- [47] Asymmetrische Alkylierungen von Glykolsäurederivaten: a) C. C. Chun, G.-J. Lee, J. N. Kimb, T. H. Kim, "Diastereoselective alkylation of chiral 2-imidazolidinone glycolates: asymmetric synthesis of α -hydroxy carboxylic acids" *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2989–2992; b) H. Yu, C. E. Ballard, P. D. Boyle, B. Wang, "An inexpensive carbohydrate derivative used as a chiral auxiliary in the synthesis of α -hydroxy carboxylic acids", *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7663–7679; c) H. Yu, C. E. Ballard, B. Wang, "A highly stereoselective entry to α -hydroxy carboxylic acids using D-fructose diacetone as a chiral auxiliary", *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1835–1838; d) G. Pandey, P. Das, P. Y. Reddy, "Synthesis and Utilisation of Chiral 3-Hydroxy Perhydropyrrolo [2,1-c] [1,4] oxazin-4-one as a Novel Precursor for the Enantioselective synthesis of α -Hydroxy Carboxylic Acids", *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7153–7154; d) G.-J. Boons, R. Downham, K. S. Kim, S. V. Ley, M. Woods, "Dispiroketal in Synthesis (Part 10)¹: Further Reactions of Dispoke Protected Lactate and Glycolate Enolates", *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7157–7176; f) J. W. Ludwig, M. Newcomb, D. E. Bergbreiter, "Electrophilic Asymmetric Syntheses Of α -Hydroxy Carboxylic Acids", *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2731–2734; d) G. Helmchen, R. Wierzchowski, "Herstellung enantiomerenreiner chiraler Alkohole durch asymmetrische Alkylierung von Glykolaten", *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 59–60; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 60–61; e) D. Seebach, R. Naef, G. Calderari, " α -Alkylation Of α -Heterosubstituted Carboxylic Acids Without Racemization EPC-Syntheses Of Tertiary Alcohols And Thiols", *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1313–1324; g) T. R. Kelly, A. Arvanitis, "A Synthone For Chiral Glycolate Enolate ($\text{R}\ddot{\text{O}}\text{CHCOOR}'$): A Camphor-Based Oxazoline", *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 39–42.
- [48] Diastereoselektive Aldolreaktionen mit Glykolsäureestern: D. Gawas, U. Kazmaier, "Highly Diastereoselective *anti*-Aldol Reactions of Glycolate Titanium Enolates", *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1788–1790.
- [49] Wittig-Umlagerungen von chiralen Glykolsäureestern: a) J. A. Marshall, X.-J. Wang, "Synthesis of Enantioenriched α -Hydroxy- α -allylacetic Acids by [2,3] Wittig Rearrangement of α -(Propargyloxy)-acetates", *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4913–4918; b) O. Takahashi, K. Mikami, T. Nakai, "Asymmetric [2,3]-Wittig Rearrangement Involving a Chiral Ester Enolate Terminus. A Chiral Synthesis of erythro- α -

- Hydroxy- β -alkyl Carboxylic Acid Derivatives", *Chem. Lett.* **1987**, 69–72; c) M. Koreeda, D. J. Ricca, "Chirality Transfer in Stereoselective Synthesis. A Highly Stereocontrolled Synthesis of 22-Hydroxylated Steroid Side Chains via the [2,3]-Wittig Rearrangement", *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4090–4092.
- [50] Asymmetrische Tandem Wittig-Umlagerung/Aldolreaktionen mit chiralen Glykolsäureestern: N. C. Giampietro, J. W. Kampf, J. P. Wolfe, "Asymmetric Tandem Wittig Rearrangement/Aldol Reactions", *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12556–12557.
- [51] Asymmetrische Ene-Reaktionen von Glyoxalsäureestern: a) M. Terada, K. Soga, N. Momiyama, "Enantioselective Activation of Aldehydes by Chiral Phosphoric Acid Catalysts in an Aza-ene-type Reaction between Glyoxylate and Enecarbamate", *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4190–4193; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4122–4125; b) K. Zheng, J. Shi, X. Liu, X. Feng, "Asymmetric Carbonyl-Ene Reaction Catalyzed by Chiral *N,N'*-Dioxide-Nickel(II) Complex: Remarkably Broad Substrate Scope", *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15770–15771; c) Y. M. A. Yamada, M. Ichinohe, H. Takahashi, S. Ikegami, "Assembled catalysts of titanium and non-cross-linked chiral copolymers for an enantioselective carbonyl-ene reaction", *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3431–3434; d) C. Qian, L. Wang, "Asymmetric glyoxylate-ene reaction catalyzed by C_2 -symmetric chiral bis(oxazoline)-lanthanide complexes", *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2347–2357; e) D. A. Evans, S. W. Tragey, C. S. Burgey, N. A. Paras, T. Vojkowsky, " C_2 -Symmetric Copper(II) Complexes as Chiral Lewis Acids. Catalytic Enantioselective Carbonyl–Ene Reactions with Glyoxylate and Pyrovalate Esters", *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7936–7943; f) D. A. Evans, C. S. Burgey, N. A. Paras, T. Vojkowsky, S. W. Tregay, " C_2 -Symmetric Copper(II) Complexes as Chiral Lewis Acids. Enantioselective Catalysis of the Glyoxylate–Ene Reaction", *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5824–5825; g) K. Mikami, M. Shimizu, "Asymmetric Ene Reactions in Organic Synthesis", *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1021–1050; h) K. Mikami, M. Terada, T. Nakai, "Asymmetric Glyoxylate-Ene Reaction Catalyzed by Chiral Titanium Complexes: A Practical Access to α -Hydroxy Esters in High Enantiomeric Purities", *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1940–1941.
- [52] Asymmetrische Aldolreaktionen mit Glyoxalsäureestern: a) R. Dodda, C.-G. Zhao, "Organocatalytic Enantioselective Synthesis of Secondary α -Hydroxycarboxylates", *Synlett* **2007**, 1605–1609; b) I. Fukuchi, Y. Hamashima, M. Sodeoka, "Catalytic Asymmetric Aldol Reactions of Enolizable Carbon Pronucleophiles with Formaldehyde and Ethyl Glyoxylate", *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 509–512; c) V. B. Gondi, M. Gravel, V. H. Rawal, "Hydrogen Bond Catalyzed Enantioselective Vinylogous Mukaiyama Aldol Reaction", *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5657–5660; d) D. A. Evans, J. Wu, C. E. Masse, D. W. C. MacMillan, "A General Method for the Enantioselective Synthesis of Pantolactone Derivatives", *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3379–3382.
- [53] Stereoselektive Friedel-Crafts-Reaktionen mit Glyoxalsäureestern: a) Y. Hui, Q. Zhang, J. Jiang, L. Lin, X. Liu, X. Feng, "Highly Efficient Asymmetric Synthesis of 3-Indolyl(hydroxy)acetates via Friedel-Crafts Alkylation of Indoles", *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6878–6880; b) J. Majer, P. Kwiatkowski, J. Jurczak, "Highly Enantioselective Synthesis of 2-Furanyl-hydroxyacetates from Furans via the Friedel-Crafts Reaction", *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2955–2958; c) H.-M. Dong, H.-H. Lu, L.-Q. Lu, C.-B. Chen, W.-J. Xiao, "Asymmetric Friedel-Crafts Alkylations of Indoles with Ethyl Glyoxylate Catalyzed by (*S*)-BINOL-Titanium(IV) Complex: Direct Access to Enantiomerically Enriched 3-Indolyl-(hydroxy)acetates", *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1597–1603; d) C. Zhu, C. Yuan, Y. Lv, "Synthesis of Chiral Calixarene-Like Salen Ligand and Application in Catalytic Asymmetric Friedel–Crafts Reaction of Aromatic Amines with Glyoxylate", *Synlett* **2006**, 1221–1224; e) N. Gathergood, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, "Catalytic Enantioselective Friedel-Crafts Reactions of Aromatic Compounds with Glyoxylate: A Simple Procedure for the Synthesis of Optically Active Aromatic Mandelic Acid Esters", *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12517–12522.

- [54] Enantioselektive Alkenylierungen von Glyoxalsäureestern: K. Aikawa, Y. Hioki, K. Mikami, "Highly Enantioselective Alkenylation of Glyoxylate with Vinylsilane Catalyzed by Chiral Dicationic Palladium(II) Complexes", *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13922–13923.
- [55] Alkylierungen von chiralen Glyoxalsäureestern: a) J. K. Whitesell, C. M. Buchanan, "Synthesis of (–)- and (+)-Frontalin", *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5443–5445.
- [56] Ene-Reaktionen eines chiralen Glyoxalsäureesters: J. K. Whitesell, A. Bhattacharya, D. A. Aguilar, K. Henke, "Asymmetric Induction. Ene Reactions of a Chiral Glyoxylate Ester", *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 989–990.
- [57] Henry-Reaktionen mit chiralen Glyoxalsäureestern: I. Kudyba, J. Raczko, Z. Urbanczyk-Lipkowska, J. Jurczak, "Highly diastereoselective Henry reaction of nitro compounds with chiral derivatives of glyoxylic acid", *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4807–4820.
- [58] a) H. Huang, X. Guo, W. Hu, "Efficient Trapping of Oxonium Ylides with Imines: A Highly Diastereoselective Three-Component Reaction for the Synthesis of β -Amino- α -hydroxyesters with Quaternary Stereocenters", *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1359–1361; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1337–1339; b) E. Aller, D. S. Brown, G. G. Cox, D. J. Miller, C. J. Moody, "Diastereoselectivity in the O-H Insertion Reactions of Rhodium Carbenoids Derived from Phenyl diazoacetates of Chiral Alcohols. Preparation of α -Hydroxy and α -Alkoxy Esters", *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4449–4460.
- [59] Diastereoselektive Hydrierungen von Alkylidenmorpholinonen: a) S. V. Pansare, B. A. Shinkre, A. Bhattacharyya, "Enantioselective synthesis of α -hydroxy γ -butyrolactones from an ephedrine-derived morpholine-dione", *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8985–8991; b) S. V. Pansare, R. G. Ravi, R. P. Jain, "Asymmetric Allylation and Reduction on an Ephedrine-Derived Template: Stereoselective Synthesis of α -Hydroxy Acids and Derivatives", *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4120–4124.
- [60] Asymmetrische Prins Reaktionen von Alkylidenmorpholinonen: a) S. V. Pansare, A. Bhattacharyya, "Enantioselective synthesis of pantolactone analogues from an ephedrine-derived morpholine-dione", *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3275–3282; b) S. V. Pansare, R. P. Jain, "Enantioselective Synthesis of (S)-(+)-Pantolactone", *Org. Lett.* **2000**, *2*, 175–177.
- [61] Enantioselektive Alkylierungen von Oxazolidin-2,4-dionen: T. Ooi, K. Fukumoto, K. Maruoka, "Construction of Enantiomerically Enriched Tertiary α -Hydroxycarboxylic Acid Derivatives by Phase-Transfer-Catalyzed Asymmetric Alkylation of Diaryloxazolidin-2,4-diones", *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3923–3926; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3839–3842.
- [62] Enantioselektive Hydrierungen von Enolestern: a) X. Han, X.-J. Jiang, R. L. Civiello, A. P. Degnan, P. V. Chaturvedula, J. E. Macor, G. M. Dubowchik, "Catalytic Asymmetric Syntheses of α -Amino and α -Hydroxyl Acid Derivatives", *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3993–3996; b) Y. Liu, C. A. Sandoval, Y. Yamaguchi, X. Zhang, Z. Wang, K. Kato, K. Ding, "Hydrogen Bonding Makes a Difference in the Rhodium-Catalyzed Enantioselective Hydrogenation Using Monodentate Phosphoramidites", *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14212–14213; c) M. J. Burk, C. S. Kalberg, A. Pizzano, "Rh-DuPHOS-Catalyzed Enantioselective Hydrogenation of Enol Esters. Application to the Synthesis of Highly Enantioenriched α -Hydroxy Esters and 1,2-Diols", *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4345–4353; d) U. Schmidt, J. Langner, B. Kirschbaum, C. Braun, "Synthesis and Enantioselective Hydrogenation of α -Acylacrylates", *Synthesis* **1994**, 1138–1140.
- [63] Enantioselektive Cyanierungen von Aldehyden: a) F. Yang, S. Wei, C.-A. Chen, P. Xi, L. Yang, J. Lan, H.-M. Gau, J. You, "A New Strategy for Designing Non- C_2 -Symmetric Monometallic Bifunctional Catalysts and Their Application in Enantioselective Cyanation of Aldehydes", *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2223–2231; b) D. H. Ryu, E. J. Corey, "Highly Enantioselective Cyanosilylation of Aldehydes Catalyzed by a Chiral Oxazaborolidinium Ion", *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8106–8107; c) T. Ooi, T. Miura, K. Takaya, H. Ichikawa, K. Maruoka, " $Zr(OBu^t)_4$ As an effective promoter for the Meerwein-Ponndorf-Verley alkynylation and cyanation of aldehydes: development of new asymmetric cyanohydrin

- synthesis", *Tetrahedron* **2001**, *57*, 867–873; d) Y. N. Belokon, B. Green, N. S. Ikonnikov, M. North, T. Parsons, V. I. Tararov, "Optimized catalysts for the asymmetric addition of trimethylsilyl cyanide to aldehydes and ketones", *Tetrahedron* **2001**, *57*, 771–779.
- [64] Enzymatisch katalysierte Cyanierungen von Aldehyden: a) T. Ziegler, B. Hörsch, F. Effenberger, "Ein einfacher Zugang zu (*R*)- α -Hydroxycarbonsäuren und (*R*)-1-Amino-2-alkoholen aus (*R*)-Cyanhydrinen", *Synthesis* **1990**, 575–578; b) F. Effenberger, B. Hörsch, S. Förster, T. Ziegler, "Enzyme-Catalyzed Synthesis Of (*S*)-Cyanohydrins And Subsequent Hydrolysis To (*S*)- α -Hydroxy-Carboxylic Acids", *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1249–1252.
- [65] Für Übersichtsartikel über die asymmetrische Strecker-Synthese s.: a) H. Gröger, "Catalytic Enantioselective Strecker Reactions and Analogous Syntheses", *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2795–2827; b) L. Yet, "Neue Entwicklungen bei der katalytisch-asymmetrischen Strecker-Reaktion", *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 900–902; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 875–877.
- [66] Stereoselektive Passerini-artige Reaktionen: a) S. E. Denmark, Y. Fan, "Catalytic, Enantioselective α -Additions of Isocyanides: Lewis Base Catalyzed Passerini-Type Reactions", *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9667–9676; b) S. E. Denmark, Y. Fan, "The First Catalytic, Asymmetric α -Additions of Isocyanides. Lewis-Base-Catalyzed, Enantioselective Passerini-Type Reactions", *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7825–7827; c) G. Cuny, R. Gámez-Montaña, J. Zhu, "Truncated diastereoselective Passerini reaction, a rapid construction of polysubstituted oxazole and peptides having an α -hydroxy- β -amino acid component", *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4879–4885; d) R. Frey, S. G. Galbraith, S. Guelfi, C. Lamberth, M. Zeller, "First Examples of a Highly Stereoselective Passerini Reaction: A New Access to Enantiopure Mandelamides", *Synlett* **2003**, 1536–1538.
- [67] E. J. Corey, G. B. Jones, "Enantioselective Route to α -Hydroxy Aldehyde and Acid Derivatives", *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5713–5716.
- [68] a) V. K. Aggarwal, B. N. Esquivel-Zamora, "Application of the Chiral Acyl Anion Äquivalent, *trans*-1,3-Dithiane 1,3-Dioxide, to an Asymmetric Synthesis of (*R*)-Salbutamol" *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8618–8621; b) V. K. Aggarwal, A. Thomas, S. Schade, "*trans*-1,3-Dithiane-1,3-Dioxide; a Chiral Acyl Anion Äquivalent. Enantioselective Synthesis of α -Hydroxy- Carboxylic Acids, Esters, Amides and Ketones", *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16213–16228; c) V. K. Aggarwal, A. Thomas, R. J. Franklin, "*trans*-1,3-Dithiane-1,3-Dioxide, a New Chiral Acyl Anion Äquivalent for the Preparation of Masked Activated Acids: Application to the Synthesis of α -Hydroxy Acid Derivatives", *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1653–1654.
- [69] a) F. J. Aladro, F. M. Guerra, F. J. Moreno-Dorado, J. M. Bustamante, Z. D. Jorge, G. M. Massanet, "Enantioselective synthesis of (+)-decipienin A", *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2171–2178; b) F. J. Aladro, F. M. Guerra, F. J. Moreno-Dorado, J. M. Bustamante, Z. D. Jorge, Guillermo M. Massanet, "Enantioselective synthesis of α -hydroxyacids through oxidation of terminal alkenes with AD-mix/TEMPO", *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3209–3213.
- [70] W. Adam, W. Boland, J. Hartmann-Schreier, H.-U. Humpf, M. Lazarus, A. Saffert, C. R. Saha-Möller, P. Schreier, " α Hydroxylation of Carboxylic Acids with Molecular Oxygen Catalyzed by the α Oxidase of Peas (*Pisum sativum*): A Novel Biocatalytic Synthesis of Enantiomerically Pure (*R*)-2-Hydroxy Acids", *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11044–11048.
- [71] W. Adam, M. Lazarus, C. R. Saha-Möller, P. Schreier, "Enantioselective α Hydroxylation of Carboxylic Acids with Molecular Oxygen Catalyzed by the α Oxidation Enzyme System of Young Pea Leaves (*Pisum sativum*): A Substrate Selectivity Study", *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2287–2292.
- [72] A. Kirschning, C. Kujat, S. Luiken, E. Schaumann, "Small and Versatile – Formyl Anion and Dianion Equivalents", *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2387–2400.
- [73] A. Kirschning, G. Drager, A. Jung, "Eine neue asymmetrische Formylierung von Aldehyden", *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 253–255; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 253–255.

- [74] C. J. Abraham, D. H. Paull, T. Bekele, M. T. Scerba, T. Dudding, T. Lectka, "A Surprising Mechanistic "Switch" in Lewis Acid Activation: A Bifunctional, Asymmetric Approach to α -Hydroxy Acid Derivatives", *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17085–17094.
- [75] D. H. Paull, J. Wolfer, J. W. Grebinski, A. Weatherwax, T. Lectka, "Catalytic, Asymmetric Inverse Electron Demand Hetero Diels-Alder Reactions of *o*-Benzoquinone Derivatives and Ketene Enolates", *Chimia* **2007**, *61*, 240–246.
- [76] T. Bekele, M. H. Shah, J. Wolfer, C. J. Abraham, A. Weatherwax, T. Lectka, "Catalytic, Enantioselective [4 + 2]-Cycloadditions of Ketene Enolates and *o*-Quinones: Efficient Entry to Chiral, α -Oxygenated Carboxylic Acid Derivatives", *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1810–1811.
- [77] M. Dochnahl, G. C. Fu, "Catalytic Asymmetric Cycloaddition of Ketenes and Nitroso Compounds: Enantioselective Synthesis of α -Hydroxycarboxylic Acid Derivatives", *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2427–2429; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2391–2393.
- [78] P. I. Dalko, Y. Langlois, "Stereoselective Hetero-Claisen Rearrangement of Camphor derived Oxazoline-*N*-oxides.", *Tetrahedron Lett.* **1998**, *38*, 2107–2110.
- [79] D. A. Evans, M. M. Morrisey, R. L. Dorow, "Asymmetric Oxygenation of Chiral Imide Enolates. A General Approach to the Synthesis of Enantiomerically Pure α -Hydroxy Carboxylic Acid Synthons", *J. Am. Soc. Chem.* **1985**, *107*, 4346–4348.
- [80] S. Blechert, "The Hetero-Cope Rearrangement in Organic Synthesis", *Synthesis* **1989**, 71–82.
- [81] R. P. Lutz, "Catalysis of the Cope and Claisen Rearrangements", *Chem. Rev.* **1984**, *84*, 205–247.
- [82] J. B. Hendrickson, "Die Vielfalt thermischer pericyclischer Reaktionen", *Angew. Chem.* **1974**, *2*, 71–100; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, *13*, 47–76.
- [83] Für einen Übersichtsartikel über asymmetrische [3,3]-sigmatrope Umlagerungen s.: U. Nubbemeyer, "Recent Advances in Asymmetric [3,3]-Sigmatropic Rearrangements", *Synthesis* **2003**, 961–1008.
- [84] Für Übersichtsartikel über asymmetrische [3,3]-sigmatrope Umlagerungen s.: a) H. Ito, T. Taguchi, "Asymmetric Claisen rearrangement", *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 43–50; b) D. Enders, M. Knopp, R. Schifffers, "Asymmetric [3.3]-Sigmatropic Rearrangements in Organic Synthesis", *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1847–1882.
- [85] D. Boschelli, A. B. Smith, III, O. D. Stringer, R. H. Jenkins, Jr., F. A. Davis, "An Asymmetric Synthesis of (+)-Kjellmanianone", *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4385–4388.
- [86] B.-C. Chen, M. C. Weismiller, F. A. Davis, D. Boschelli, J. R. Empfield, A. B. Smith, III, "Enantioselective Synthesis OF (+)-Kjellmanianone", *Tetrahedron* **1991**, *47*, 173–182.
- [87] D. S. Reddy, N. Shibata, J. Nagai, S. Nakamura, T. Toru, "A Dynamic Kinetic Asymmetric Transformation in the α -Hydroxylation of Racemic Malonates and Its Application to Biologically Active Molecules", *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 817–820; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 803–806.
- [88] F. A. Davis, M. S. Haque, T. G. Ulatowski, J. C. Towson, "Asymmetric Oxidation of Ester and Amide Enolates Using New (Camphorylsulfonyl)oxaziridines", *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2402–2404.
- [89] F. A. Davis, T. G. Ulatowski, M. Serajul Haque, "Asymmetric Oxidation of Chiral Enolates in the Preparation of Acyclic Tertiary α -Hydroxy Amides in High Optical Purity", *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5288–5290.
- [90] S. G. Davies, R. L. Nicholson, P. D. Price, P. M. Roberts, A. J. Russell, E. D. Savory, A. D. Smith, J. E. Thomson, "Iodine-mediated ring-closing iodoamination with concomitant N-debenzylation for the asymmetric synthesis of polyhydroxylated pyrrolidines", *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 758–772.
- [91] S. G. Davies, A. C. Garner, E. C. Goddard, D. Kruchinin, P. M. Roberts, A. D. Smith, H. Rodriguez-Solla, J. E. Thomson, S. M. Toms, "Asymmetric synthesis of 3,4-*anti*- and 3,4-*syn*-substituted aminopyrrolidines via lithium amide conjugate addition", *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1961–1969.

- [92] S. G. Davies, A. C. Garner, E. C. Goddard, D. Kruchinin, P. M. Roberts, H. Rodriguez-Solla, A. D. Smith, "Lithium amide conjugate addition for the asymmetric synthesis of 3-aminopyrrolidines", *Chem. Commun.* **2006**, 2664–2666.
- [93] J. Marin, C. Didierjean, A. Aubry, J.-P. Briand, G. Guichard, "Diastereoselective Hydroxylation of 6-Substituted Piperidin-2-ones. An Efficient Synthesis of (2*S*,5*R*)-5-Hydroxylysine and Related α -Amino Acids", *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8440–8449.
- [94] I. Brackenridge, S. G. Davies, D. R. Fenwick, O. Ichihara, M. E. C. Polywka, "Asymmetric Synthesis of *N*-Protected *syn* and *anti* (*E*)-3-amino-2-hydroxy-4-hexenoate: A Practical Method for The Epimerization of *anti* β -Amino- α -hydroxy acids", *Tetrahedron* **1999**, *55*, 533–540.
- [95] M. E. Bunnage, A. N. Chernega, S. G. Davies, C. J. Goodwin, "Asymmetric Synthesis of β -Amino- α -Hydroxy Acids via Diastereoselective Hydroxylation of Homochiral β -Amino Enolates", *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 2373–2384.
- [96] F. A. Davis, R. T. Reddy, R. E. Reddy, "Asymmetric Synthesis of Sulfinimines: Applications to the Synthesis of Nonracemic β -Amino Acids and α -Hydroxyl- β -amino Acids", *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6387–6389.
- [97] M. Breuning, M. Steiner, "Enantioselective total synthesis of the tricyclic 9-oxabispidine (1*R*,2*S*,9*S*)-11-methyl-13-oxa-7,11-diazatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]tridecane", *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1978–1983.
- [98] F. A. Davis, J. Lamendola, Jr., U. Nadir, E. W. Kluger, T. C. Sedergran, T. W. Panunto, R. Billmers, R. Jenkins, Jr., I. J. Turchi, W. H. Watson, J. S. Chen, M. Kimura, "Chemistry of Oxaziridines. 1. Synthesis and Structure of 2-Arenesulfonyl-3-aryloxaziridines. A New Class of Oxaziridines", *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2000–2005.
- [99] a) R. Gamboni, C. Tamm, "Asymmetric Synthesis of α -Hydroxy-Esters via Ester Enolates with Very High Diastereoselectivity", *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 615–620; b) R. Gamboni, P. Mohr, N. Waespe-Sarčević, C. Tamm, "Asymmetric Synthesis Of α -Hydroxy-Esters Via Ester Enolates", *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 203–206.
- [100] a) D. A. Evans, J. R. Gage, J. L. Leighton, "Total Synthesis of (+)-Calyculin A", *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9434–9453; b) D. A. Evans, J. R. Gage, "Asymmetric Synthesis of Calyculin A. 1. The C₁–C₂₅ Spiroketal Fragment", *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1958–1961.
- [101] S. Raghavan, S. G. Subramanian, K. A. Tony, "A formal convergent synthesis of (+)-*trans*-solamin", *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1601–1604.
- [102] K. P. Kaliappan, P. Gowrisankar, "Synthetic Studies on a Marine Natural Product, Plamerolide A: Synthesis of C₁–C₉ and C₁₅–C₂₁ Fragments", *Synlett* **2007**, 1537–1540.
- [103] T. Gaich, G. Karig, H. J. Martin, J. Mulzer, "New Solutions to the C-12,13 Stereoproblem of Epothilones B and D; Synthesis of a 12,13-Diol-Acetonide Epothilone B Analog", *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3372–3394.
- [104] S. Monma, T. Sunazuka, K. Nagai, T. Arai, K. Shiomi, R. Matsui, S. Ōmura, "Verticilide: Elucidation of Absolute Configuration and Total Synthesis", *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5601–5604.
- [105] S. Pichlmair, M. de Lera Ruiz, I. Vilotijevic, L. A. Paquette, "Exploration of conjugate addition routes to advanced tricyclic components of mangicol A", *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5791–5802.
- [106] S. Mori, S. Iwamoto, S. Yamauchi, "Synthesis of a Glandular Secretion of the Civet Cat, (2*S*,6*S*)-(6-Methyltetrahydropyran-2-yl)acetic Acid and Its Enantiomer, by Using the Yeast-Reduction Product and Recovered Substrate from Yeast Reduction", *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2006**, *70*, 712–717.
- [107] David R. Williams, Andrea L. Nold, and Richard J. Mullins, "Asymmetric Conjugate Addition for the Preparation of *syn*-1,3-Dimethyl Arrays: Synthesis and Structure Elucidation of Capensifuranone", *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5374–5382.

- [108] S. Yamuchi, S. Mori, Y. Hirai, Y. Kinoshita, "Syntheses of (+)- and (-)-Dihydropinidine and (+)- and (-)-Epidihydropinidine by Using Yeast Reduction of Methyl (2-oxocyclohexyl)acetate", *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2004**, *68*, 676–684.
- [109] R. Caputo, G. Cecere, A. Guaragna, G. Palumbo, S. Pedatella, " β -Amino- α -hydroxy Esters by Asymmetric Hydroxylation of *homo*- β -Amino Acid Esters", *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3050–3054.
- [110] A. Fürstner, K. Radkowski, C. Wirtz, R. Goddard, C. W. Lehmann, R. Mynott, "Total Syntheses of the Phytotoxic Lactones Herbarumin I and II and a Synthesis-Based Solution of the Pinolidoxin Puzzle", *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7061–7069.
- [111] S. Nakamura, J. Inagaki, M. Kudo, T. Sugimoto, K. Obara, M. Nakajima, S. Hashimoto, "Studies directed towards the total synthesis of pinnatoxin A: synthesis of the 6,5,6-dispiroketal (BCD ring) system by double hemiketal formation/hetero-Michael addition strategy", *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10353–10374.
- [112] S. Nakamura, J. Inagaki, T. Sugimoto, M. Kudo, M. Nakajima, S. Hashimoto, "A Stereoselective Synthesis of the C10–C31 (BCDEF Ring) Portion of Pinnatoxin A", *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4075–4078.
- [113] J. D. White, R. G. Carter, K. F. Sundermann, "A Highly Stereoselective Synthesis of Epothilone B", *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 684–685.
- [114] R. Baker, J. L. Castro, "Total Synthesis of (+)-Macbecin I", *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1990**, 47–65.
- [115] R. Baker, J. L. Castro, "Enantioselective Synthesis of the C_{1,6}-C_{21,16} Segment of Macbecins I and II", *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1989**, 190–192.
- [116] a) J. Clayden, Stuart Warren, "Stereokontrolle in der organischen Synthese durch Verwendung der Diphenylphosphorylgruppe", *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 261–291; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 241–270; b) B. E. Marynoff, A. B. Reitz, "The Wittig Olefination Reaction and Modifications Involving Selected Synthetic Aspects Phosphoryl-Stabilized Carbanions. Stereochemistry, Mechanism, and Selected Synthetic Aspects" *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863–927.
- [117] a) D. J. Berrisford, C. Bolm, K. B. Sharpless, "Ligandenbeschleunigte Katalyse", *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1159–1171; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1059–1070; b) H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, "Catalytic Asymmetric Dihydroxylation", *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547.
- [118] H. Monenschein, G. Dräger, A. Jung, A. Kirschning, "Asymmetric Nucleophilic Acylation of Aldehydes via 1,1-Heterodisubstituted Alkenes", *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2270–2280.
- [119] R. Wittenberg, C. Beier, G. Dräger, G. Jas, C. Jasper, H. Monenschein, A. Kirschning, "Towards the total synthesis of tonantzitlolone—preparation of key fragments and the complete carbon backbone", *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4457–4460.
- [120] a) C. Jasper, A. Adibekian, T. Busch, M. Quitschalle, R. Wittenberg, A. Kirschning, "Total Synthesis of Cyclic Diterpene Tonantzitlolone Based on a Highly Stereoselective Substrate-Controlled Aldol Reaction and Ring-Closing Metathesis", *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8719–8734; b) C. Jasper, R. Wittenberg, M. Quitschalle, J. Jakupovic, A. Kirschning, "Total Synthesis and Elucidation of the Absolute Configuration of the Diterpene Tonantzitlolone", *Org. Lett.* **2005**, *7*, 479–482.
- [121] C. Hitchcock, A. T. James, "The Mechanism Of α -Oxidation in Leaves", *Biochim. Biophys. Acta* **1966**, *116*, 413–424.
- [122] W. E. Shine, P. K. Stumpf, "Fat Metabolism in Higher Plants Recent Studies on Plant α -Oxidation Systems", *Arch. Biochem. Biophys.* **1974**, *162*, 147–157.
- [123] T. Galliard, J. A. Matthew, "The Enzymatic Formation Of Long Chain Aldehydes And Alcohols By α -Oxidation Of Fatty Acids In Extracts Of Cucumber Fruit (*Cucumis Sativus*)", *Biochim. Biophys. Acta* **1976**, *424*, 26–35.

- [124] G. G. Laties, C. Hoelle, "The α -Oxidation Of Long-Chain Fatty Acids As A Possible Component Of The Basal Respiration Of Potato Slices", *Phytochemistry* **1967**, *6*, 49–57.
- [125] L. Claisen, "Über Umlagerung von Phenol-allyläthern in C-Allyl-phenole.", *Chem. Ber.* **1912**, *45*, 3157–3166.
- [126] a) A. M. Martín Castro, "Claisen Rearrangement over the Past Nine Decades", *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2939–3002; b) F. E. Ziegler, "The Thermal, Aliphatic Claisen Rearrangement", *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1423–1452; c) G. B. Bennett, "The Claisen Rearrangement in Organic Synthesis; 1967 to January 1977", *Synthesis* **1977**, 589–606; d) H. M. Frey, R. Walsh, "The Thermal Unimolecular Reactions Of Hydrocarbons", *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 103–124.
- [127] Übersichtsartikel über Aza-Claisen-Umlagerungen s.: K. C. Majumdar, T. Bhattacharyya, B. Chattopadhyay, B. Sinha, "Recent Advances in the Aza-Claisen Rearrangement", *Synthesis* **2009**, 2117–2142.
- [128] Übersichtsartikel über Ireland-Claisen-Umlagerungen s.: Y. Chai, S.-p. Hong, H. A. Lindsay, C. McFarland, M. C. McIntosh, "New aspects of the Ireland an related Claisen rearrangements", *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2905–2928.
- [129] Übersichtsartikel über Thio-Claisen-Umlagerungen s.: K. C. Majumdar, S. Ghosh, M. Ghosh, "The thio-Claisen rearrangement 1980–2001", *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7251–7271.
- [130] Übersichtsartikel über Belluš-Claisen-Umlagerungen s.: J. Gonda, "Die Belluš-Claisen-Umlagerung", *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3600–3608; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3516–3524.
- [131] a) E. A. Ilardi, C. E. Stivala, A. Zakarian, "[3,3]-Sigmatropic rearrangements: recent applications in the total synthesis of natural products", *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3133–3148; b) F. E. Ziegler, "Stereo- and Regiochemistry of the Claisen Rearrangement: Applications to Natural Products Synthesis", *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 227–232.
- [132] M. M. Khaledy, M. Y. S. Kalani, K. S. Khuong, K. N. Houk, "Origins of Boat or Chair Preferences in the Ireland-Claisen Rearrangements of Cyclohexenyl Esters: A Theoretical Study", *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 572–577.
- [133] M. J. Kurth, O. H. W. Decker, "Concomitant C(α),C(β)-Asymmetric Induction in the Aza-Claisen Rearrangement of N-Allylketene N,O-Acetals", *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1377–1383.
- [134] K. Mislow, *Introduction in Stereochemistry*, Benjamin, New York **1965**.
- [135] E. Fischer, "Synthese von Indolderivaten", *Liebigs Ann. Chem.* **1886**, *236*, 116–126.
- [136] Für Übersichtsartikel über Indol-Synthesen im Allgemeinen und die Indol-Synthese nach Fischer im Speziellen s.: a) G. R. Humphrey, J. T. Kuethe, "Practical Methodologies for the Synthesis of Indoles", *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2875–2911; b) B. Robinson, "Recent Studies On The Fischer Indole Synthesis", *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 227–250; c) B. Robinson, "The Fischer Indole Synthesis", *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 373–401.
- [137] Totalsynthese von (+)-Haplophytin: H. Ueda, H. Satoh, K. Matsumoto, K. Sugimoto, T. Fukuyama, H. Tokuyama, "Total Synthesis of (+)-Haplophytine", *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7736–7739; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7600–7603.
- [138] Einschlägige, aktuelle Literatur zur Indol-Synthese nach Fischer: a) K. G. Liu, J. R. Lo, A. J. Robichaud, "One-pot synthesis of highly substituted indolines", *Tetrahedron* **2010**, *66*, 573–577; b) A. Brown, K. M. Mullen, J. Ryu, M. J. Chmielewski, S. M. Santos, V. Felix, A. L. Thompson, J. E. Warren, S. I. Pascu, P. D. Beer, "Interlocked Host Anion Recognition by an Indolocarbazole-Containing [2]Rotaxane", *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4937–4952; c) I.-K. Park, S.-E. Suh, B.-Y. Lim, C.-G. Cho, "Aryl Hydrazide beyond as Surrogate of Aryl Hydrazine in the Fischer Indolization: The Synthesis of N-Cbz-indoles, N-Cbz-carbazoles, and N,N'-Bis-Cbz-pyrrolo[2,3-f]indoles", *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5454–5456; d) M. Jeanty, J. Blu, F. Suzenet, G. Guillaumet, "Synthesis of 4- and 6-Azaindoles via the Fischer Reaction", *Org. Lett.*

- 2009, *11*, 5142–5145; e) R. G. Vaswani, J. J. Day, J. L. Wood, "Progress Toward the Total Synthesis of (\pm)-Actinophyllic Acid", *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4532–4535; f) B. W. Boal, A. W. Schammel, N. K. Garg, "An Interrupted Fischer Indolization Approach toward Fused Indoline-Containing Natural Products", *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3458–3461; g) N. Lachance, L.-P. Bonhomme-Beaulieu, P. Joly, "Synthesis of 5,7-Dichloro-6-azaindoles and Functionalization via a Highly Selective Lithium-Chlorine Exchange", *Synthesis* **2009**, 721–730; h) V. M. Muzalevskiy, V. G. Nenajdenko, A. V. Shastin, E. S. Balenkova, G. Haufe, " α -Trifluoromethyl- β -aryl enamines in the synthesis of trifluoromethylated heterocycles by the Fischer and the Pictet–Spengler reactions", *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7553–7561; i) N. Takeda, O. Miyata, T. Naito, "Efficient Synthesis of Benzofurans Utilizing [3,3]-Sigmatropic Rearrangement Triggered by *N*-Trifluoroacetylation of Oxime Ethers: Short Synthesis of Natural 2-Arylbzofurans", *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1491–1509; j) O. Miyata, N. Takeda, T. Naito, "Highly Effective Synthetic Methods for Substituted 2-Arylbzofurans Using [3,3]-Sigmatropic Rearrangement: Short Syntheses of Stemofuran A and Eupomatenoid 6", *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1761–1763.
- [139] Für mechanistische Erläuterungen der Indol-Synthese nach Fischer s. a.: a) R. B. Carlin, E. E. Fischer, "Studies on the Fischer Indole Synthesis", *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *70*, 3421–3424; b) M. Robinson, R. Robinson, "LIV.—A New Synthesis of Tetraphenylpyrrole.", *J. Chem. Soc.* **1918**, *113*, 639–645.
- [140] L. Horner, H. Steppan, "Umlagerung Und Thermischer Zerfall Acylierter Hydroxylamine", *Liebigs Ann. Chem.* **1957**, *606*, 24–47.
- [141] a) S. Oae, T. Saklxi, "Mechanism Of The Exclusive Cyclic 1,3-Rearrangement Of *O*-Benzoyl-*N*-(*p*-Toluenesulfonyl)-*N*-Arylhydroxylamines", *Tetrahedron* **1976**, *32*, 2289–2294; b) D. Gutschke, A. Heesing, "Arylnitrenium-Ionen bei der Umlagerung von *O*-(Arylsulfonyl)phenylhydroxylaminen", *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 2379–2394.
- [142] R. Hoyelmeier, S. Blechert, "Regioselektive Acylaminierung durch Hetero-Cope-Umlagerung", *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 375; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 370.
- [143] Y. Endo, K. Shudo, T. Okamoto, "An Acid-Catalyzed Rearrangement of *N*-Alkyl-*N'*-phenoxyureas; Synthesis of 2-Alkylaminophenols from Phenols", *Synthesis* **1983**, 471–472.
- [144] R. M. Coates, C. H. Cummins, "Preparation of Vicinal *N*-Alkylamino Alcohols via Acylation–Rearrangement of Nitrones Followed by Hydride Reduction", *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1383–1389.
- [145] C. H. Cummins, R. M. Coates, " α -Oxygenation of Aldehydes and Cyclic Ketones by Acylation–Rearrangement of Nitrones", *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2070–2076.
- [146] C. S. Beshara, A. Hall, R. L. Jenkins, K. L. Jones, T. C. Jones, N. M. Killeen, P. H. Taylor, S. P. Thomas, N. C. O. Tomkinson, "A General Method for the α -Acyloxylation of Carbonyl Compounds", *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5729–5732.
- [147] C. S. Beshara, A. Hall, R. L. Jenkins, T. C. Jones, R. T. Parry, S. P. Thomas, N. C. O. Tomkinson, "A simple method for the α -oxygenation of aldehydes", *Chem. Commun.* **2005**, 1478–1480.
- [148] H. House, F. Richey, Jr., "Use of Ketoxime Derivatives to Prepare α -Acetoxy Ketones", *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1430–1439.
- [149] A. Hall, K. L. Jones, T. C. Jones, N. M. Killeen, R. Pörzig, P. H. Taylor, S. Chak Yau, N. C. O. Tomkinson, "The Direct Introduction of Carbonates α to Carbonyl Groups", *Synlett* **2006**, 3435–3438.
- [150] a) L. V. Reis, A. M. Lobo, S. Prabhakar, M. P. Duarte, "3,3-Sigmatropic Rearrangements Involving N–O Bond-Cleavage of Enehydroxylamine Derivatives", *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 190–208; b) L. V. Reis, A. M. Lobo, S. Prabhakar, "Enehydroxylamines as Versatile Compounds in 3,3-Sigmatropic Rearrangements", *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2747–2750.
- [151] H. R. Lagiakos, M.-I. Aguilar, P. Perlmutter, "A Mild Method for the Efficient [3,3]-Sigmatropic Rearrangement of *N,O*-Diacylhydroxylamines", *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8001–8003.
- [152] A. J. Clark, Y. S. S. Al-Faiyz, D. Patela, M. J. Broadhurst, "Rearrangement of unactivated *N*-alkyl-*O*-benzoyl hydroxamic acid derivatives with phosphazene bases", *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2007–2009.

- [153] Für frühere Arbeiten von Clark auf dem Gebiet der MHACU von *N,O*-diacylhydroxylaminen s.: A. J. Clark, Y. S. S. Al-Faiyz, M. J. Broadhurst, D. Patel, J. L. Peacock, "Base catalysed rearrangement of *N*-alkyl-*O*-acyl hydroxamic acids: synthesis of 2-acyloxyamides", *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2000**, 1117–1127.
- [154] Y. Endo, S. Hizatate, K. Shodo, "Anionic Hetero[3,3] Rearrangements. *N*-Acylhydroxylamine-*O*-carbamates to α -Amino Acids: A New Method for Introduction of Amino Groups at the α -Position of Carboxylic Acids", *Synlett* **2001**, 649–650.
- [155] Für einen Übersichtsartikel über die Arbeiten von Y. Endo auf dem Gebiet der anionischen Cope-Umlagerungen s.: Y. Endo, T. Uchida, S. Hizatate, K. Shudo, "Anionic Hetero[3,3] and [3,5] Rearrangements of hydroxylamine Derivatives Accompanied with N–O Bond Cleavage", *Synthesis* **1994**, 1096–1105.
- [156] D. A. Abramovitch, R. A. Abramovitch, H. Benecke, "The Side-Chain Acylation of Alicyclic Nitrones. A New Synthesis of an Amino Acid", *Heterocycles* **1985**, 23, 25–27.
- [157] D. A. Vosburg, S. Weiler, E. J. Sorensen, "Concise Stereocontrolled Routes to Fumagillol, Fumagillin, and TNP-470", *Chirality* **2003**, 15, 156–166.
- [158] Langlois verglich den Drehwert von (*R*)-**30a** mit einem Literaturwert: G. Bitan, C. Gilon, "Building Units for N-Backbone Cyclic Peptides. 2. Synthesis of Protected N-(ω -thioalkylene) Amino Acids and Their Incorporation into Dipeptide Units", *Tetrahedron* **1995**, 51, 10513–10522.
- [159] Ausgesuchte Anwendungen von Hydroxylaminen in der organischen Synthese: a) C. Winter, N. Krause, "Strukturelle Vielfalt durch Goldkatalyse: stereoselektive Synthese von *N*-Hydroxypyrrrolinen, Dihydroisoxazolen und Dihydro-1,2-oxazinen", *Angew. Chem.* **2009**, 121, 6457–6460; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6339–6342; b) B. A. Moosa, M. I. M. Wazeer, M. B. Fettouhi, S. A. Ali, "Synthesis and stereochemical analysis of some norephedrine-derived isoxazolidines", *J. Phys. Org. Chem.* **2009**, 22, 212–220; c) S. A. Ali, M. Z. N. Iman, "The regio- and stereo-chemistry of 1,3-dipolar cycloaddition of a chiral methylenenitron to 1,2-disubstituted alkenes", *J. Chem. Res.* **2008**, 1, 38–47; d) P.-F. Wang, P. Gao, P.-F. Xu, "Synthesis and 1,3-Dipolar Cycloadditions of Two New Chiral Geometrically Fixed α -Alkoxy-carbonylnitrones from a Single Chiral Source", *Synlett* **2006**, 1095–1099.
- [160] Für Übersichtsartikel über [3+2]-Cycloadditionen von Nitronen s.: a) F. Cardona, A. Goti, "Die Entdeckung neuer metallinduzierter Reaktionen von Nitronen: mehr als nur Elektrophile und Reagentien für [3+2]-Cycloadditionen", *Angew. Chem.* **2005**, 117, 8042–8045; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7832–7835; b) K. Rück-Braun, T. H. E. Freysoldt, F. Wierschem, "1,3-Dipolar cycloaddition on solid supports: nitron approach towards isoxazolidines and isoxazolines and subsequent transformations", *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 507–516; c) K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, "Catalytic enantioselective 1,3-dipolar cycloaddition reactions of nitrones", *Chem. Commun.* **2000**, 1449–1458; d) M. Frederickson, "Optically Active Isoxazolidines via Asymmetric Cycloaddition Reactions of Nitrones with Alkenes: Applications on Organic Synthesis", *Tetrahedron* **1997**, 53, 403–425; e) D. S. C. Black, R. F. Crozier, V. C. Davis, "1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Nitrones", *Synthesis* **1975**, 205–221.
- [161] Übersichtsartikel über [2+3]-Cycloadditionen von Oxazolin-*N*-oxiden s.: Y. Langlois, C. Kouklovsky, "Camphor Derivatives in Asymmetric Cycloadditions and Rearrangements", *Synlett* **2009**, 3065–3081.
- [162] Für einen Übersichtsartikel über [2+3]-Cycloadditionen von Oxazolin-*N*-oxiden zur Synthese von β -Lactonen und β -Lactamen s.: O. Dirat, C. Kouklovsky, M. Mauduit, Y. Langlois, "Oxazoline-*N*-oxide mediated asymmetric cycloadditions. Recent progress in the stereoselective syntheses of β -lactones and β -lactams", *Pure Appl. Chem.* **2000**, 72, 1721–1737.
- [163] Für Anwendungen von Oxazolin-*N*-oxiden in [2+3]-Cycloadditionen s.: a) A. Pouilhès, A. F. Amado, A. Vidal, Y. Langlois, C. Kouklovsky, "Enantioselective total synthesis of pyrinodemin A", *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 1502–1510; b) A. F. Amado, C. Kouklovsky, Y. Langlois, "Stereoselective Synthesis of

- a Bicyclic Isoxazolidine Related to the Pyrinodemin Family of Alkaloids via an Intramolecular Asymmetric [2+3] Cycloaddition", *Synlett* **2005**, 103–106.
- [164] Für Anwendungen von Oxazolin-*N*-oxiden in [2+3]-Cycloadditionen s.: a) A. Voituriez, J. Moulinas, C. Kouklovsky, Y. Langlois, "[2+3] Cycloadditions Between Nitroalkenes and Camphor-Derived Oxazoline *N*-Oxides and Radical Denitration of the Adducts", *Synthesis* **2003**, 1419–1426; b) S. Collon, C. Kouklovsky, Y. Langlois, "Oxazoline *N*-Oxide-Mediated [2+3] Cycloadditions: New Access to Quaternary Asymmetric Centres", *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3566–3572; c) M. Mauduit, C. Kouklovsky, Y. Langlois, "Oxazoline *N*-Oxide Mediated [3+2] Cycloadditions: Application to a Formal Synthesis of a (+)- β -Methylcarbapenem", *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1595–1601; d) M. Mauduit, C. Kouklovsky, Y. Langlois, C. Riche, "Oxazoline *N*-Oxide Mediated [2+3] Cycloadditions. Application to a Formal Synthesis of (+)-Carpetimycin A", *Org. Lett.* **2000**, 2, 1053–1056; e) O. Dirat, C. Kouklovsky, Y. Langlois, "Oxazoline *N*-Oxide-Mediated [2+3] Cycloadditions. Application to a Synthesis of (–)-Tetrahydrolipstatin", *Org. Lett.* **1999**, 1, 753–755; f) O. Dirat, C. Kouklovsky, Y. Langlois, P. Lesot, J. Courtieu, "Double diastereoselection in asymmetric [2+3] cycloaddition of chiral oxazoline *N*-oxides: application to the kinetic resolution of a racemic α,β -unsaturated δ -lactone", *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 3197–3207; g) C. Kouklovsky, O. Dirat, T. Berranger, Y. Langlois, M. E. Tran-Huu-Dau, C. Riche, "[3+2] Cycloadditions between α,β -Unsaturated Esters or Nitroalkenes and Camphor-Derived Oxazoline *N*-Oxides: Experimental and Theoretical Study", *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5123–5128; h) O. Dirat, C. Kouklovsky, Y. Langlois, "Oxazoline *N*-Oxide-Mediated [2+3] Cycloadditions: Application to a Total Synthesis of the Hypocholesterolemic Agent 1233A", *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6634–6642; i) M. Mauduit, C. Kouklovsky, Y. Langlois, "Cyanomethylene Cyclopropane, a useful Dipolarophile and Dienophile in [2+3] and [2+4] Cycloadditions.", *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6857–6860; j) O. Dirat, T. Berranger, Y. Langlois, "[2+3] Cycloadditions of Enantiomerically Pure Oxazoline-*N*-Oxides : Stereoselective Synthesis of Functionalized β -Lactones", *Synlett* **1995**, 935–937; k) T. Berranger, Y. Langlois, "[2+3]-Cycloadditions of Enantiomerically Pure Oxazoline-*N*-Oxides: A Short Stereoselective Synthesis of (+)-Carbovir.", *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5523–5526; l) T. Berranger, C. André-Barrès, M. Kobayakawa, Y. Langlois, "Oxazolines *N*-oxides as powerful dipoles in Asymmetric [2+3] Cycloadditions", *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5079–5082; m) M. Kobayakawa, Y. Langlois, "Intramolecular Cycloadditions of oxazoline *N*-oxides", *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2353–2356.
- [165] T. Berranger, Y. Langlois, "[2+3] Cycloadditions of Enantiomerically Pure Oxazoline *N*-Oxides: An Alternative to the Asymmetric Aldol Condensation", *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1720–1726.
- [166] a) J. C. Anderson, H. A. Chapman, "Regiochemical switching of Mitsunobu cyclisation mode of vicinal diamines with pendant hydroxyl group", *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 2413–2422; b) S. E. Denmark, J. I. Montgomery, "A General Synthesis of *N*-Vinyl Nitrones", *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6211–6220; c) J. L. G. Ruano, J. López-Cantarero, T. de Haro, J. Alemán, M. B. Cid, "Preparation of α -amino ketones, β -amino hydroxylamines using asymmetric aza-Henry reactions of *N-p*-tolylsulfanylmines with nitroethane", *Tetrahedron* **2006**, 62, 12197–12203; d) J. C. Anderson, H. A. Chapman, "Aluminum Amalgam for the Reduction of Sensitive β -Nitroamines to 1,2-Diamines", *Synthesis* **2006**, 3309–3315; e) P. H. H. Hermkens, J. H. van Maarseveen, P. L. H. M. Cobben, H. C. J. Ottenheijm, C. G. Kruse, H. W. Scheeren", *Tetrahedron* **1990**, 46, 833–846; f) N. Shinmon, M. P. Cava, "Total Synthesis of (\pm)-Mycelianamide" *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1980**, 1020–1021; g) F. Lehr, J. Gonnermann, D. Seebach, "231. Umsetzungen von Dilithio-nitroalkanen und -allylnitroderivaten mit Carbonylverbindungen", *Helv. Chim. Acta.* **1979**, 62, 2258–2275.
- [167] a) A. C. Kinsman, M. A. Kerr, "Total Synthesis of (\pm)-Hapalindole Q", *Org. Lett.* **2001**, 3, 3189–3191; b) A. S. Kende, J. S. Mendoza, "Controlled Reduction Of Nitroalkanes To Alkyl Hydroxylamines Or Amines By Samarium Diiodide", *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1699–1702.
- [168] R. Sanchez, G. Vest, W. Scott, "Unsolvated Magnesium Diisopropylamide in Organic Synthesis. 2. Reduction of Nitro, Nitroso, and Azoxy Compounds", *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4026–4027.

- [169] M. Bartra, P. Romea, F. Urf, J. Vilarrase, "A Fast Procedure for the Reduction of Azides and Nitro Compounds Based on the Reducing Ability of Sn(SR)₃-Species", *Tetrahedron* **1990**, *46*, 587–594.
- [170] a) R. J. Rahaim Jr., R. E. Maleczka Jr.; "Palladium-Catalyzed Silane/Siloxane Reductions in the One-Pot Conversion of Nitro Compounds into Their Amines, Hydroxylamines, Amides, Sulfonamides, and Carbamates", *Synthesis* **2006**, 3316–3340; b) R. J. Rahaim, Jr., R. E. Maleczka, Jr., "Pd-Catalyzed Silicon Hydride Reductions of Aromatic and Aliphatic Nitro Groups", *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5087–5090.
- [171] a) A. Cohen, B. Heath-Brown, "1322. Studies in the Indole Series. Part II. Indolylalkylhydroxylamines", *J. Chem. Soc.* **1965**, 7179–7184; b) W. N. Nagai, S. Kanao, "Über die Synthese der isomeren Ephedrine und ihrer Homologen", *Liebigs Ann. Chem.* **1929**, *470*, 157–182.
- [172] a) S. R. Ganta, S. Perumal, S. R. R. Pagadala, Ø. Samuelsen, J. Spencer, R. F. Pratt, J. D. Buynak, "Approaches to the simultaneous inactivation of metallo- and serine-β-lactamases", *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1618–1622; b) M. P. Krzemiński, M. Zaidlewicz, "Asymmetric reduction of ketoxime derivatives and *N*-alkylketimines with borane–oxazaborolidine adducts", *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1463–1466; c) M. W. Tjihuis, J. D. M. Herscheid, H. C. J. Ottenheijm, "A Practical Synthesis of *N*-Hydroxy- α -amino Acid Derivatives", *Synthesis* **1980**, 890–893; d) J. D. M. Herscheid, H. C. J. Ottenheijm, "A Practical Synthesis Of *N*-Hydroxy- α -amino Acid Esters", *Tetrahedron Lett.* **1978**, *51*, 5143–5144; e) H. Feuer, B. F. Vincent, Jr., "A Convenient Synthesis Of *N*-Alkylhydroxylamines", *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3771–3772.
- [173] T. Kolasa, S. K. Sharma, M. J. Miller, " α -*N*-Hydroxyamino Acid Derivatives", *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5431–5440.
- [174] S.-H. Murahashi, T. Tsuji, S. Ito, "Synthesis of optically active *N*-hydroxylamines by asymmetric hydrogenation of nitrones with iridium catalysts", *Chem. Commun.* **2000**, 409–410.
- [175] S. W. Baldwin, B. G. Young, A. T. McPhail, "Preparation and Evaluation of a Cyclic Acyl Nitron as a Synthone for Stereospecific α -Amino Acid Synthesis", *Tetrahedron Letters* **1998**, *39*, 6819–6822.
- [176] W. Kliegel, "Notiz über die Hydroxylaminolyse von Styroloxid", *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 1776–1777.
- [177] R. W. Feenstra, E. H. M. Stokkingreef, R. J. F. Nivard, H. C. J. Ottenheijm, "An Efficient Synthesis of *N*-Hydroxy- α -Amino Acid Derivatives Of High Optical Purity", *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1215–1218.
- [178] T. Fukuzumi, J. W. Bode, "A Reagent for the Convenient, Solid-Phase Synthesis of *N*-Terminal Peptide Hydroxylamines for Chemoselective Ligations", *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3864–3865.
- [179] J. D. Fields, P. J. Kropp, "Surface-Mediated Reactions. 9. Selective Oxidation of Primary and Secondary Amines to Hydroxylamines", *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5937–5941.
- [180] a) J. Hu, M. J. Miller, "A New Method for the Synthesis of *N*^c-Acetyl-*N*^c-hydroxy-*L*-lysine, the Iron-Binding Constituent of Several Important Siderophores", *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4858–4861; b) M. D. Wittman, R. L. Halcomb, S. J. Danishefsky, "On the Conversion of Biologically Interesting Amines to Hydroxylamines", *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1981–1983.
- [181] M. Psiorz, G. Zinner, "Notiz zur Aminolyse von Dibenzoyl-peroxid mit primären Aminen", *Synthesis* **1984**, 217.
- [182] A. Heydari, S. Aslanzadeh, "Oxidation of Primary Amines to *N*-Monoalkylhydroxylamines using Sodium Tungstate and Hydrogen Peroxide-Urea Complex", *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1223–1225.
- [183] Für die dreistufige Sequenz zur Oxidation von primären Aminen zu Hydroxylaminen s.: a) S. K. Patel, S. Py, S. U. Pandya, P. Y. Chavant, Y. Vallée, "Diastereoselective addition of terminal alkynes to chiral nitrones: asymmetric synthesis of propargylic *N*-hydroxylamines", *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 525–528; b) Y.-M. Lin, M. J. Miller, "Practical Synthesis of Hydroxamate-Derived Siderophore Components by an Indirect Oxidation Method and Syntheses of a DIG–Siderophore Conjugate and a Biotin–Siderophore Conjugate", *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7451–7458; c) R. W. Feenstra, E. H. M. Stokkingreef, A. M. Reichwein, W. B. H. Lousberg, H. C. J. Ottenheijm, "Oxidative Preparation Of

- Optically Active N-Hydroxy- α -Amino Acid Amides", *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1745–1756; d) G. Grundke, W. Keese, M. Rimpler, "Optically Active N-Hydroxy- α -L-Amino Acid Methyl Esters: An Improved and Simplified Synthesis", *Synthesis* **1987**, 1115–1116; e) P. M. Wovkulich, M. R. Uskoković, "Total Synthesis Of Acosamine And Daunosamine Utilizing A Diastereoselective Intramolecular [3+2] Cycloaddition", *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3455–3462; f) A. H. Beckett, K. Haya, G. R. Jones, P. H. Morgan, "Synthetic Routes To Optical Isomers Of Primary And Secondary Hydroxylamines f 1-Arylisopropylamines", *Tetrahedron* **1975**, *31*, 1531–1535; g) T. Połośki, A. Chimiak, "Oxidation Of Amino Acid Esters Into N-Hydroxyamino Acid Derivatives", *Tetrahedron Lett.* **1974**, *28*, 2453–2456.
- [184] H. G. Aurich, F. Bieseimer, M. Geiger, K. Harms, "Bicyclic and Tricyclic Compounds with β -Amino Alcohol Groups as Chiral Ligands in the Enantioselective Reaction of Diethylzinc with Aldehydes", *Liebigs Ann. Chem.* **1997**, 423–434.
- [185] O. Tamura, K. Gotanda, J. Yoshino, Y. Morita, R. Terashima, M. Kikuchi, T. Miyawaki, N. Mita, M. Yamashita, H. Ishibashi, M. Sakamoto, "Design, Synthesis, and 1,3-Dipolar Cycloaddition of (5*R*)- [and (5*S*)]-5,6-Dihydro-5-phenyl-2*H*-1,4-oxazin-2-one *N*-Oxides as Chiral (*E*)-Geometry-Fixed α -Alkoxy-carbonylnitrones", *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8544–8551.
- [186] I. Patel, N. A. Smith, S. N. G. Tyler, "An Improved Process for the Synthesis and Isolation of (*S*)-*N*-(1-Phenylethyl)hydroxylamine", *Org. Proc. Res. Dev.* **2009**, *13*, 49–53.
- [187] Frühere Arbeiten, welche die Reaktion nicht als Eintopfreaktion durchführen: a) H. Tokuyama, T. Kuboyama, T. Fukuyama, "Transformation Of Primary Amines To *N*-Monoalkylhydroxylamines: *N*-Hydroxy-(*S*)-phenylethylamine Oxalate", *Org. Synth.* **2003**, *80*, 207–212; b) H. Tokuyama, T. Kuboyama, A. Amano, T. Yamashita, T. Fukuyama, "A Novel Transformation of Primary Amines to *N*-Monoalkylhydroxylamines", *Synthesis* **2000**, 1299–1304.
- [188] A. Pinner, "Ueber die Umwandlung der Nitrile in Imide.", *Chem. Ber.* **1883**, *16*, 1643–1655.
- [189] S. Alaux, M. Kusk, E. Sagot, J. Bolte, A. A. Jensen, H. Bräuner-Osborne, T. Gefflaut, L. Bunch, "Chemoenzymatic Synthesis of a Series of 4-Substituted Glutamate Analogues and Pharmacological Characterization at Human Glutamate Transporters Subtypes 1-3", *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7980–7992.
- [190] M. Lubbe, J.-P. Gütlein, H. Reinke, P. Langer, "Regioselective Synthesis of Polyketide-Type Phenols by Formal [3+3]-Cyclocondensations of 1,3-Bis(silyloxy)-1,3-butadienes with 3-Oxoorthoesters", *Synlett* **2008**, 2671–2673.
- [191] J. F. King, M. S. Gill, "Alkyl 2,2,2-Trifluoroethanesulfonates (Tresylates): Elimination–Addition vs Bimolecular Nucleophilic Substitution in Reactions with Nucleophiles in Aqueous Media", *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7250–7255.
- [192] Die Reaktionen von 3-Keto-1,1,1-trifluoralkanen verlaufen ebenfalls zunächst über eine Eliminierung: a) W. Dmowski, "Synthesis And Intramolecular Cyclisation of ortho-Hydroxy-2,3,3,3-Tetrafluoropropiophenone. Formation Of 3-Fluoro-4-Hydroxycoumarin", *J. Fluor. Chem.* **1982**, *20*, 589–598; b) N. Ishikawa, A. Takaoka, H. Iwakiri, S. Kubota, S. R. F. Kagaruki, "Facile Synthesis Of α -Fluoro- β -Ketoesters From Polyfluoroalkenes", *Chem. Lett.* **1980**, 1107–1110.
- [193] G. Casy, M. Furber, K. A. Richardson, G. R. Stephenson, R. J. K. Taylor, "Alkylation Reactions Of Propargyl Alcohol; Improved Routes To Prostaglandin α -Side Chain Precursors", *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5849–5856.
- [194] N. B. McKeown, I. Chambrier, M. J. Cook, "Synthesis and Characterisation of some 1,4,8,11,15,18,22,25-Octa-alkyl- and 1,4,8,11,15,18-Hexa-alkyl-22,25-bis(carboxypropyl)phthalocyanines", *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1990**, 1169–1177.
- [195] R. P. Srivastava, J. Hajdu, "Stereospecific Synthesis of Ether Phospholipids. Preparation of 1-0-(3'-Carboxypropyl)-Glycero-3-Phosphoserine From Glyceric Acid", *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6525–6528.
- [196] Eva-Maria Tanzer, Diplomarbeit **2009**, Universität Würzburg.

- [197] T. D. Lee, J. F. W. Keana, "Nitrones and Nitroxides Derived from Oxazolines and Dihydrooxazines", *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3237–3241.
- [198] J. B. Hendrickson, D. A. Pearson, "Regioselective Cycloaddition Of A C-Alkoxy-Nitron", *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4657–4660.
- [199] S. P. Ashburn, R. M. Coates, "Generation and [3 + 2] Cycloaddition Reactions of Oxazoline *N*-Oxides", *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3127–3133.
- [200] NMR-Spektrum Ethylpropionat **34i**: Z. Jedliński, A. Misiołek, P. Kurcok, "Enolate Anions. 2. Reaction between Potassium Solutions Containing Crown Ethers and β -Lactones", *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1500–1501.
- [201] NMR-Spektrum Ethyltrifluoacetat **182**: **SDBS-1H NMR** SDBS No. 2160HSP-02-209.
- [202] A. P. Hagen, T. S. Miller, R. L. Bynum, V. P. Kapila, "Reaction of Trifluoroacetic Acid with Alcohols, Phenols, Ethers, and Their Sulfur Analogues", *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1345–1347.
- [203] S. M. Bakunova, I. A. Gruigor'ev, I. A. Kirilyuk, L. B. Volodarsky, "Reduction of α,α -dialkoxy-substituted nitroxides: the synthesis of α -alkoxynitrones and acetals of *N*-hydroxyamides", *Russ. Chem. Bull.* **1999**, *48*, 2136–2143.
- [204] Übersichtsartikel über 1,3-Allylspannungen: a) R. W. Hoffmann, "Allyl 1,3-Strain as a Controlling Factor in Stereoselective Transformations", *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841–1860; b) F. Johnson, "Allylic Strain In Six-Membered Rings", *Chem. Rev.* **1968**, *68*, 375–413.
- [205] K. Neuschütz, J.-M. Simone, T. Thyran, R. Neier, "Amino-Claisen Rearrangements and *Diels-Alder* Reaktionen of Ketene *N,O*-Acetals: Reactivity Studies. On the Way to a Novel Tandem Process?", *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 2712–2737.
- [206] M. J. Kurth, O. H. W. Decker, H. Hope, M. D. Yanuck, "Asymmetric Induction in the Claisen Rearrangement of *N*-Allylketene *N,O*-Acetals", *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 443–448.
- [207] C. Bolm, L. Zani, J. Rudolph, I. Schiffers, "New Chiral Ligands Derived from Mandelic Acid: Synthesis and Application in the Asymmetric Phenyl Transfer Reaction to an Aromatic Aldehyde", *Synthesis* **2004**, 2173–2180.
- [208] F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Organische Chemie*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim **1995**.
- [209] Für Übersichtsartikel über chemische Transformationen von 2-Oxazolinen s.: a) J. Kronek, J. Lustoň, F. Böhme, "Reakcie 2-Oxazolínov A Ich Využitie", *Chem. Listy* **1998**, *92*, 475–485; b) T. G. Gant, A. I. Meyers, "The Chemistry Of 2-Oxazolines (1985-Present)", *Tetrahedron* **1995**, *50*, 2297–2360.
- [210] W. J. Moree, G. A. van der Mare, R. J. Liskamp, "Synthesis of Peptidosulfinamides and Peptidosulfonamides: Peptidomimetics Containing the Sulfinamide or Sulfonamide Transition-State Isostere", *J. Org. Chem.* **1996**, *60*, 5157–5169.
- [211] Der Drehwert des (*R*)-konfigurierten Enantiomers ist bekannt: N. Yamagiwa, J. Tian, S. Matsunaga, M. Shibasaki, "Catalytic Asymmetric Cyano-Ethoxycarbonylation Reaction of Aldehydes using a YLi_3 Tris(binaphthoxide) (YLB) Complex: Mechanism and Roles of Achiral Additives", *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3413–3422.
- [212] K. Mori, T. Otsuka, "Synthesis Of The Enantiomers Of 5-Hexadecanolide, The Pheromone Of The Queen Of The Oriental Hornet, *Vespa Orientalis*, Employing Enzymic Resolution Of (\pm)-2-Aminotridecanoic Acid As The Key-Step", *Tetrahedron* **1985**, *41*, 547–551.
- [213] Der Ester (*S*)-**30b** ist bekannt: K. Fanning, A. G. Jamieson, A. Sutherland, "Stereoselective β -hydroxy- α -amino acid synthesis via an ether-directed, palladium-catalysed aza-Claisen rearrangement", *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3749–3756.
- [214] Der Drehwert der Verbindung **30e** ist bekannt, die abs. Konfiguration jedoch nicht: D. H. S. Horn, F. W. Hougen, E. von Rudloff, D. A. Sutton, "Wool Wax. Part V. The Constitution of the α -Hydroxy-acids derived therefrom", *J. Chem. Soc.* **1954**, 177–180.

- [215] N. M. Karimova, D. V. Vorobyeva, G. T. Shchetnikov, S. N. Osipov, "A new preparative method for the synthesis of diethyl 1-diazo-2,2,2-trifluoroethylphosphonate via an imino phosphonate", *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2010**, *59*, 107–109.
- [216] M. P. Sibi, T. Soeta, C. P. Jasperse, "Nitrile Ylides: Diastereoselective Cycloadditions using Chiral Oxzolidinones Without Lewis Acid", *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5366–5369.
- [217] a) S. C. Fields, M. H. Parker, W. R. Erickson, "A Simple Route to Unsymmetrically Substituted 1,2,4,5-Tatrazines", *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8284–8287; b) A. Schmidpeter, A. Willhalm, "1H-1,2,4-Diazaphosphole über 2-Phosphaallylchloride", *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 901–902; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 903–904.
- [218] D. Geffken, "3-(1-Hydroxyalkyl)-1,4,2-dioxazol-5-one und 3-Hydroxyoxazolidin-2,4-dione aus 2-Hydroxycarbohydroxamsäuren und 1,1'-Carbonyldiimidazol", *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 211–218.
- [219] Für Übersichtsartikel über Organokatalyse im Allgemeinen s.: a) S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, "Organocatalysis—after the gold rush", *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178–2189; b) D. W. C. MacMillan, "The advent and development of organocatalysis", *Nature* **2008**, *455*, 304–308; c) B. R. Buckley, "Organocatalysis", *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. B* **2008**, *104*, 88–105; d) H. Pellissier, "Asymmetric organocatalysis", *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9267–9331; e) M. J. Gaunt, C. C.C. Johansson, A. McNally, N. T. Vo, "Enantioselective organocatalysis", *Drug Discovery Today* **2007**, *12*, 8–27; f) A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, "Small-Molecule H-Bond Donors in Asymmetric Catalysis", *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713–5743; g) B. List, "Introduction: Organocatalysis", *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5413–5415; h) J. Seayad, B. List, "Asymmetric organocatalysis", *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719–724; i) P. I. Dalko, L. Moisan, "Im Goldenen Zeitalter der Organokatalyse", *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5248–5286; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138–5175; j) K. N. Houk, B. List, "Asymmetric Organocatalysis", *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 487; k) B. Westermann, "Organokatalyse – die Suche nach dem kleinsten Enzym", *Nachr. Chem.* **2003**, *51*, 802–805; l) P. I. Dalko, L. Moisan, "Asymmetrische Organokatalyse", *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3840–3864; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726–3748; m) B. List, "Asymmetric Aminocatalysis", *Synlett* **2001**, 1675–1686.
- [220] Für einen weiteren Übersichtsartikel über Organokatalyse im Allgemeinen s.: P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli, "Die asymmetrische Aminokatalyse – Goldrausch in der organischen Chemie", *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6232–6265; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138–6171.
- [221] a) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, "Asymmetrische Synthese polycyclischer organischer Verbindungen", DE Patent 2102623, **1971**; b) U. Eder, G. R. Sauer, R. Wiechart, "Verfahren zur Herstellung optisch aktiver Bicycloalkan-Derivate", DE Patent 2014757, **1971**; c) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, "Asymmetric Synthesis of Bicyclic Intermediates of Natural Product Chemistry", *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615–1621.
- [222] B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, "Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions", *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396.
- [223] a) B. List, P. Pojarliev, W. T. Biller, H. J. Martin, "The Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Three-Component Mannich Reaction: Scope, Optimization, and Application to the Highly Enantioselective Synthesis of 1,2-Amino Alcohols", *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 827–833; b) B. List, "The Direct Catalytic Asymmetric Three-Component Mannich Reaction", *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336–9337.
- [224] Für Übersichtsartikel über Asymmetrische Enamin-Katalyse s.: a) S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, "Asymmetric Enamine Catalysis", *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471–5569; b) A. P. Brogan, T. J. Dickerson, K. D. Janda, "Enamine-Based Aldol Organocatalysis in Water: Are They Really "All Wet"?", *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8278–8280; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8100–8102; c) B. List, "Enamine Catalysis Is a Powerful Strategy for the Catalytic Generation and Use of Carbanion Äquivalents", *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 548–557.

- [225] K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, "New Strategies for Organic Catalysis: The First Highly Enantioselective Organocatalytic Diels–Alder Reaction", *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243–4244.
- [226] W. S. Jen, J. J. M. Wiener, D. W. C. MacMillan, "New Strategies for Organic Catalysis: The First Enantioselective Organocatalytic 1,3-Dipolar Cycloaddition", *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9874–9875.
- [227] Für einen Übersichtsartikel über asymmetrische Iminium-Katalyse s.: A. Erkkil, I. Majander, P. M. Pihko, "Iminium Catalysis", *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416–5470.
- [228] A. Dondoni, A. Massi, "Asymmetrische Organokatalyse: Eintritt in die Reifezeit", *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4716–4739; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638–4660.
- [229] P. R. Schreiner, "Metal-free organocatalysis through explicit hydrogen bonding interactions", *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 289–296.
- [230] Für Übersichtsartikel über die organokatalysierte asymmetrische Aldolreaktionen s.: a) B. M. Trost, C. S. Brindle, "The direct catalytic asymmetric aldol reaction", *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1600–1632; b) L. M. Geary, P. G. Hultin, "The state of the art in asymmetric induction: the aldol reaction as a case study", *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 131–173; c) G. Guillena, C. Nájera, D. J. Ramón, "Enantioselective direct aldol reaction: the blossoming of modern organocatalysis", *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2249–2293; d) B. Alcaide, P. Almendros, "The Direct Catalytic Asymmetric Aldol Reaction", *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1595–1601.
- [231] Für Übersichtsartikel über die organokatalysierte asymmetrische Mannichreaktion s.: a) J. M. M. Verkade, L. J. C. van Hemert, P. J. L. M. Quaedflieg, F. P. J. T. Rutjes, "Organocatalysed asymmetric Mannich reactions", *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 29–41; b) A. Ting, S. E. Schaus, "Organocatalytic Asymmetric Mannich Reactions: New Methodology, Catalyst Design, and Synthetic Applications", *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5797–5815.
- [232] Für einen Übersichtsartikel über organokatalysierte asymmetrische Aldol-, Mannich-, Michael- und Diels–Alder-Reaktionen s.: W. Notz, F. Tanaka, C. F. Barbas III, "Enamine-Based Organocatalysis with Proline and Diamines: The Development of Direct Catalytic Asymmetric Aldol, Mannich, Michael, and Diels–Alder Reactions", *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 580–591.
- [233] P. W. Hickmott, "Enamines: Recent Advances In Synthetic, Spectroscopic, Mechanistic, And Stereochemical Aspects–I", *Tetrahedron* **1982**, *38*, 1975–2050.
- [234] C. Palomo, M. Oiarbide, J. García, "Current progress in the asymmetric aldol addition reaction", *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 65–75.
- [235] F. R. Clemente, K. N. Houk, "Computational Evidence for the Enamine Mechanism of Intramolecular Aldol Reactions Catalyzed by Proline", *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5890–5892; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5765–5768.
- [236] C. Allemann, R. Gordillo, F. R. Clemente, P. H.-Y. Cheong, K. N. Houk, "Theory of Asymmetric Organocatalysis of Aldol and Related Reactions: Rationalizations and Predictions", *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 558–569.
- [237] K. N. Rankin, J. W. Gauld, R. J. Boyd, "Density Functional Study of the Proline-Catalyzed Direct Aldol Reaction", *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 5155–5159.
- [238] T. Kano, K. Maruoka, "Design of chiral bifunctional secondary amine catalysts for asymmetric enamine catalysis", *Chem. Commun.* **2008**, 5465–5473.
- [239] K. Sakthivel, W. Notz, T. Bui, C. F. Barbas III, "Amino Acid Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions: A Bioorganic Approach to Catalytic Asymmetric Carbon–Carbon Bond-Forming Reactions", *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260–5267.
- [240] A. Armstrong, Y. Bhonoah, A. J. P. White, "Constrained β -Proline Analogues in Organocatalytic Aldol Reactions: The Influence of Acid Geometry", *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5041–5048.

- [241] X. Tang, B. Liégault, J.-L. Renaud, C. Bruneau, "(*S,S,S*)-Perhydroindolic acid: efficient catalyst for direct asymmetric aldol reaction from aromatic aldehydes", *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2187–2190.
- [242] J. Liu, Z. Yang, Z. Wang, F. Wang, X. Chen, X. Liu, X. Feng, Z. Su, C. Hu, "Asymmetric Direct Aldol Reaction of Functionalized Ketones Catalyzed by Amine Organocatalysts Based on Bispidine", *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5654–5655.
- [243] T. Kano, O. Tokuda, J. Takai, K. Maruoka, "Design of a Binaphthyl-Based Axially Chiral Amino Acid as an Organocatalyst for Direct Asymmetric Aldol Reactions", *Chem. Asian. J.* **2006**, *1–2*, 210–215.
- [244] a) F. Orsini, F. Pelizzoni, M. Forte, R. Destro, P. Gariboldi, "1,3 Dipolar Cycloadditions Of Azomethine Ylides With Aromatic Aldehydes. Syntheses Of 1-Oxapyrrolizidines And 1,3-Oxazolidines", *Tetrahedron* **1988**, *44*, 519–541; b) G. P. Rizzi, "Evidence for an Azomethine Ylide Intermediate in the Carbonyl-Assisted Decarboxylation of Sarcosine. A Novel Synthesis of *dl*-Phenylephrine Hydrochloride", *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2069–2072.
- [245] D. Seebach, M. Boes, R. Naef, W. B. Schweizer, "Alkylation of Amino Acids without Loss of the Optical Activity: Preparation of α -Substituted Proline Derivatives. A Case of Self-Reproduction of Chirality", *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5390–5398.
- [246] A. Berkessel, B. Koch, J. Lex, "Proline-Derived *N*-Sulfonylcarboxamides: Readily Available, Highly Enantioselective and Versatile Catalysts for Direct Aldol Reactions", *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1141–1146.
- [247] Für einen Übersichtsartikel über den α -Effekt s.: N. J. Fina, J. O. Edwards, "The Alpha Effect. A Review", *Int. J. Chem. Kinet.* **1973**, *V*, 1–26.
- [248] J. L. Cavill, J.-U. Peters, N. C. O. Tomkinson, "Iminium ion catalysis: Use of the α -effect in the acceleration of the Diels–Alder reaction", *Chem. Commun.* **2003**, 728–729.
- [249] J. L. Cavill, R. L. Elliott, G. Evans, I. L. Jones, J. A. Platts, A. M. Ruda, N. C. O. Tomkinson, "The α -effect in iminium ion catalysis", *Tetrahedron* **2006**, *62*, 410–421.
- [250] Tomkinson *et al.* reichten zum Zeitpunkt der eigenen Abschlussarbeiten eine Publikation ein, deren Inhalt belegte, dass das achirale Isoxazolidin **252** die erhofften katalytischen Eigenschaften nicht besaß: J. B. Brazier, J. L. Cavill, R. L. Elliott, G. Evans, T. J. K. Gibbs, I. L. Jones, J. A. Platts, N. C. O. Tomkinson, "The α -effect in cyclic secondary amines: new scaffolds for iminium ion accelerated transformations", *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9961–9966.
- [251] M. Lemay, W. W. Ogilvie, "Aqueous Enantioselective Organocatalytic Diels–Alder Reactions Employing Hydrazide Catalysts. A New Scaffold for Organic Acceleration", *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4141–4144.
- [252] Das Isoxazolidin **252** ist bereits bekannt: T. L. Cupps, R. H. Boutin, H. Rapoport, " α -Amino Acids as Chiral Educs for Asymmetric Products. The Synthesis of α' -Amino- α,β -ynones", *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3972–3979.
- [253] Das Isoxazolidin (*R,S*)-**253** ist bereits bekannt: T. Hashimoto, M. Omote, Y. Hato, T. Kano, K. Maruoka, "Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloadditions of *N*-Benzyl and *N*-Diphenylmethyl Nitrones and α,β -Unsaturated Aldehydes Catalyzed by Bis-Titanium Chiral Lewis Acids", *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 407–412.
- [254] Christian Mehler, Diplomarbeit **2007**, Universität Würzburg.
- [255] W. Notz, B. List, "Catalytic Asymmetric Synthesis of *anti*-1,2-Diols", *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386–7387.
- [256] A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, "The First Direct and Enantioselective Cross-Aldol Reaction of Aldehydes", *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6798–6799.

- [257] B. List, P. Pojarliev, H. J. Martin, "Efficient Proline-Catalyzed Michael Additions of Unmodified Ketones to Nitro Olefins", *Org. Lett.* **2001**, 3, 2423–2425.
- [258] D. Enders, A. Seki, "Proline-Catalyzed Enantioselective Michael Additions of Ketones to Nitrostyrene", *Synlett* **2002**, 26–28.
- [259] B. List, "Direct Catalytic Asymmetric α -Amination of Aldehydes", *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5656–5657.
- [260] A. Bøgevig, K. Juhl, N. Kumaragurubaran, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, "Direct Organo-Catalytic Asymmetric α -Amination of Aldehydes—A Simple Approach to Optically Active α -Amino Aldehydes, α -Amino Alcohols, and α -Amino Acids", *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1868–1871; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1790–1793.
- [261] N. Mase, F. Tanaka, C. F. Barbas III, "Rapid Fluorescent Screening for Bifunctional Amine–Acid Catalysts: Efficient Syntheses of Quaternary Carbon-Containing Aldols under Organocatalysis". *Org. Lett.* **2003**, 5, 4369–4372.
- [262] N. Mase, F. Tanaka, C. F. Barbas III, "Synthesis of β -Hydroxyaldehydes with Stereogenic Quaternary Carbon Centers by Direct Organocatalytic Asymmetric Aldol Reactions", *Angew. Chem.* **2004**, 116, 2474–2477; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2420–2423.
- [263] X.-Y. Huang, H.-J. Wang, J. Shi, "Theoretical Study on Acidities of (*S*)-Proline Amide Derivatives in DMSO and Its Implications for Organocatalysis", *J. Phys. Chem. A* **2010**, 114, 1068–1081.
- [264] Y. Hayashi, T. Sumiya, J. Takahashi, H. Gotoh, T. Urushima, M. Shoji, "Highly Diastereo- and Enantioselective Direct Aldol Reactions in Water", *Angew. Chem.* **2006**, 118, 972–975; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 958–961.
- [265] Q. Gu, X.-F. Wang, L. Wang, X.-Y. Wua, Q.-L. Zhou, "(2*S*,5*S*)-Pyrrolidine-2,5-dicarboxylic acid, an efficient chiral organocatalyst for direct aldol reactions", *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 1537–1540.
- [266] L. Gu, M. Yu, X. Wu, Y. Zhang, G. Zhao, "4,4'-Disubstituted L-Prolines as Highly Enantioselective Catalysts for Direct Aldol Reactions", *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2223–2228.
- [267] Z. Tang, F. Jiang, X. Cui, L.-Z. Gong, A.-Q. Mi, Y.-Z. Jiang, Y.-D. Wu, "Enantioselective direct aldol reactions catalyzed by L-prolinamide derivatives", *Prod. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, 101, 5755–5760.
- [268] Z. Tang, F. Jiang, L.-T. Yu, X. Cui, L.-Z. Gong, A.-Q. Mi, Y.-Z. Jiang, Y.-D. Wu, "Novel Small Organic Molecules for a Highly Enantioselective Direct Aldol Reaction", *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5262–5263.
- [269] E. Lacoste, Y. Landais, K. Schenk, J.-B. Verlhac, J.-M. Vincent, "Benzoimidazole–pyrrolidine (BIP), a highly reactive chiral organocatalyst for aldol process", *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8035–8038.
- [270] a) M. Nakadai, S. Saito, H. Yamamoto, "Diversity-based strategy for discovery of environmentally benign organocatalyst: diamine–protonic acid catalysts for asymmetric direct aldol reaction", *Tetrahedron* **2002**, 58, 8167–8177; b) S. Saito, M. Nakadai, H. Yamamoto, "Diamine-Protonic Acid Catalysts for Catalytic Asymmetric Aldol Reaction", *Synlett* **2001**, 1245–1248.
- [271] A. J. A. Cobb, D. M. Shaw, D. A. Longbottom, J. B. Gold, S. V. Ley, "Organocatalysis with proline derivatives: improved catalysts for the asymmetric Mannich, nitro-Michael and aldol reactions", *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 84–96.
- [272] a) A. Hartikka, P. I. Arvidsson, "5-(Pyrrolidine-2-yl)tetrazole: Rationale for the Increased Reactivity of the Tetrazole Analogue of Proline in Organocatalyzed Aldol Reactions", *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4287–4295; b) A. Hartikka, P. I. Arvidsson, "Rational design of asymmetric organocatalysts—increased reactivity and solvent scope with a tetrazolic acid", *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 1831–1834.
- [273] S. Luo, H. Xu, J. Li, L. Zhang, J.-P. Cheng, "A Simple Primary-Tertiary Diamine–Brønsted Acid Catalyst for Asymmetric Direct Aldol Reactions of Linear Aliphatic Ketones", *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 3074–3075.

- [274] Für Übersichtsartikel über die asymmetrische Phasentransferkatalyse s.: a) S.-s. Jew, H.-g. Park, "Cinchona-based phase-transfer catalysts for asymmetric synthesis", *Chem. Commun.* **2009**, 7090–7103; b) M. J. O'Donnell, "The Enantioselective Synthesis of α -Amino Acids by Phase-Transfer Catalysis with Achiral Schiff Base Esters", *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 506–517.
- [275] B.-L. Zheng, Q.-Z. Liu, C.-S. Guo, X.-L. Wang, L. He, "Highly enantioselective direct aldol reaction catalyzed by cinchona derived primary amines", *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2913–2915.
- [276] Für Übersichtsartikel über Katalysen mit Cinchona-Alkaloid s.: a) T. Marcelli, H. Hiemsra, "Cinchona Alkaloids in Asymmetric Organocatalysis", *Synthesis* **2010**, 1229–1279; b) Y.-C. Chen, "The Development of Asymmetric Primary Amine Catalysts Based on Cinchona Alkaloids", *Synlett* **2008**, 1919–1930; c) S. J. Connon, "Asymmetric catalysis with bifunctional cinchona alkaloid-based urea and thiourea organocatalysts", *Chem. Commun.* **2008**, 2499–2510; d) C. Ó. Dálaigh, "Cinchona Alkaloid Derivatives as Chiral Organocatalysts", *Synlett* **2005**, 875–876.
- [277] M. Breuning, T. Häuser, C. Mehler, C. Däschlein, C. Strohmam, A. Oechsner, H. Braunschweig, "Enantioselective synthesis of tricyclic amino acid derivatives based on a rigid 4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]-decane skeleton", *Beilstein J. Org. Chem.* **2009**, *5*, No. 81.
- [278] W. Steglich, G. Höfle, "4-Dimethylamino-pyridin, ein hochwirksamer Acylierungskatalysator", *Angew. Chem.* **1969**, *23*, 1001; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 981.
- [279] S. S. Wang, J. P. Tam, B. S. Wang, R. B. Merrifield, "Enhancement of peptide coupling reactions by 4-dimethylaminopyridine", *Int. J. Pept. Prot. Res.* **1981**, *18*, 459–467.
- [280] M. Augustin, M. Köhler, S. Härtling, "Spektroskopische und polarographische Untersuchungen an 1,2-Dicarbonsäureimiden", *J. Prakt. Chem.* **1973**, *315*, 717–724.
- [281] a) T. Hayashi, "Chiral Monodentate Phosphine Ligand MOP for Transition-Metal-Catalyzed Asymmetric Reactions", *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 354–362; b) T. Hayashi, "Axially chiral monophosphine ligands (MOPs) and their use for palladium-catalyzed asymmetric hydrosilylation of olefins", *Catal. Today* **2000**, *62*, 3–15; c) T. Hayashi, "Catalytic asymmetric hydrosilylation of olefins – catalytic asymmetric synthesis of alcohols with high enantiomeric purity", *Catal. Surv. Jpn.* **1999**, *3*, 127–135; d) T. Hayashi, "Asymmetric Hydrosilylation of Olefins Catalyzed by MOP-Palladium Complexes", *Acta. Chem. Scand.* **1996**, *50*, 259–266; e) T. Hayashi, Y. Uozumi, "Catalytic asymmetric synthesis of optically active alcohols via hydrosilylation of olefins with a chiral monophosphine-palladium catalyst", *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 1911–1916; f) Y. Uozumi, S.-Y. Lee, T. Hayashi, "Asymmetric Functionalization of Bicycloalkenes by Catalytic Enantioselective Hydrosilylation", *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7185–7188.
- [282] A. J. Chalk, J. F. Harrod, "Reactions between Dicobalt Octacarbonyl and Silicon Hydrides", *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1133–1135.
- [283] M. Brookhart, B. E. Grant, "Mechanism of a Cobalt(III)-Catalyzed Olefin Hydrosilylation Reaction: Direct Evidence for a Silyl Migration Pathway", *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2151–2156.
- [284] R. Gleiter, M. C. Böhm, "Regio- And Stereoselectivity In Diels-Alder Reactions. Theoretical Considerations", *Pure. Appl. Chem.* **1983**, *55*, 237–244.
- [285] Für einen kritischen Übersichtsartikel über sekundäre Orbital-Wechselwirkungen in Diels-Alder-Reaktionen s.: J. I. García, J. A. Moyaral, L. Salvatella, "Do Secondary Orbital Interactions Really Exist", *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 658–664.
- [286] T.-H. Yan, C.-C. Tsai, C.-T. Chien, C.-C. Cho, P.-C. Huang, "Dichloromethane Activation. Direct Methylenation of Ketones and Aldehydes with CH₂Cl₂ Promoted by Mg/TiCl₄/THF", *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4961–4963.
- [287] S. J. Pastine, D. Sames, "Room Temperature Intramolecular Hydro-O-alkylation of Aldehydes: sp³ C–H Functionalization via a Lewis Acid Catalyzed Tandem 1,5-Hydride Transfer/Cyclization", *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5429–5431.

- [288] X. Pu, D. Ma, "Total Synthesis of Lepadins B, D, E, and H; Determination of the Configuration of the Latter Three Alkaloids", *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4318–4321; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4222–4225.
- [289] S. F. Martin, T.-S. Chou, C. W. Payne, "Carbonyl Homologation with α -Substitution. A New Synthesis of 4,4-Disubstituted 2-Cyclopentenones", *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2520–2523.
- [290] W.-D. Z. Li, Z.-H. Gao, "A Novel Stereocontrolled Approach to Eudesmanolides: Total Synthesis of (\pm)-Gallicadiol and (\pm)-Isogallicadiol", *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2917–2920.
- [291] C. B. Breitenlechner, T. Wegge, L. Berillon, K. Graul, K. Marzenell, W.-G. Friebe, U. Thomas, R. Schumacher, R. Huber, R. A. Engh, B. Masjost, "Structure-Based Optimization of Novel Azepane Derivatives as PKB Inhibitors", *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1375–1390.
- [292] X. Pu, D. Ma, "Facile Entry to Substituted Decahydroquinoline Alkaloids. Total Synthesis of Lepadins A-E and H", *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6562–6572.
- [293] J. Yu, T. Wang, X. Liu, J. Deschamps, J. Flippen-Anderson, X. Liao, J. M. Cook, "General Approach for the Synthesis of Sarpagine Indole Alkaloids. Enantiospecific Total Synthesis of (+)-Velloimine, (+)-Normacusine B, (–)-Alkaloid Q3, (–)-Panarine, (+)- N_a -Methylvellosimine, and (+)- N_a -Methyl-16-epipericyclivine", *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7565–7581.
- [294] A. Ali, C. F. Thompson, J. M. Balkovec, D. W. Graham, M. L. Hammond, N. Quraishi, J. R. Tata, M. Einstein, L. Ge, G. Harris, T. M. Kelly, P. Mazur, S. Pandit, J. Santoro, A. Sitlani, C. Wang, J. Williamson, D. K. Miller, C. M. Thompson, D. M. Zaller, M. J. Forrest, E. Carballo-Jane, S. Luell, "Novel N -Arylpyrazolo[3,2- c]-Based Ligands for the Glucocorticoid Receptor: Receptor Binding and in Vivo Activity", *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2441–2452.
- [295] J. M. Ramanjulu, X. Ding, M. M. Joullié, "Synthesis of a Reduced Ring Analog of Didemnin B", *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4961–4969.
- [296] S. Mannam, G. Sekar, "CuCl catalyzed oxidation of aldehydes to carboxylic acids with aqueous *tert*-butyl hydroperoxide under mild conditions", *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1083–1086.
- [297] J. Maibaum, S. Stutz, R. Göschke, P. Rigollier, Y. Yamaguchi, F. Cumin, J. Rahuel, H.-P. Baum, N.-C. Cohen, C. R. Schnell, W. Fuhrer, M. G. Gruetter, W. Schilling, J. M. Wood, "Structural Modification of the P2' Position of 2,7-Dialkyl-Substituted 5(S)-Amino-4(S)-hydroxy-8-phenyl-octanecarboxamides: The Discovery of Aliskiren, a Potent Nonpeptide Human Renin Inhibitor Active after Once Daily Dosing in Marmosets", *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 4832–4844.
- [298] A. C. Durow, G. C. Long, S. J. O'Connell, C. L. Willis, "Total Synthesis of the Chlorinated Marine Natural Product Dysamide B", *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5401–5404.
- [299] L. Fitjer, U. Quabeck, "The Wittig Reaction Using Potassium-Tert-Butoxide High Yield Methylenations Of Sterically Hindered Ketons", *Chem. Commun.* **1985**, *15*, 855–864.
- [300] J. Rudolph, L. Chen, D. Majumdar, W. H. Bullock, M. Burns, T. Claus, F. E. Dela Cruz, M. Daly, F. J. Ehrgott, J. S. Johnson, J. N. Livingston, R. W. Schoenleber, J. Shapiro, L. Yang, M. Tsutsumi, X. Ma, "Indanylacetic Acid Derivatives Carrying 4-Thiazolyl-phenoxy Tail Groups, a New Class of Potent PPAR α/δ Pan Agonists: Synthesis, Structure-Activity Relationship, and In Vivo Efficacy", *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 984–1000.
- [301] K. Shimoji, H. Taguchi, K. Oshima, H. Yamamoto, H. Nozaki, "A New Synthesis of α,β -Unsaturated Carboxylic Esters", *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1620–1621.
- [302] I. B. Douglass, G. H. Warner, "Methyl and Ethyl Trichloromethyl Ethers", *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 6070–6071.
- [303] E. Bellis, K. Vasilatou, G. Kokotos, "4-Substituted Prolyl Sulfonamides as Enantioselective Organocatalysts for Aldol Reactions", *Synthesis* **2005**, 2407–2413.

- [304] Für Übersichtsartikel über asymmetrische organokatalytische Diels-Alder-Reaktionen s.: a) P. Merino, E. Marqués-López, T. Tejero, R. P. Herrera, "Enantioselective Organocatalytic Diels–Alder Reactions", *Synthesis* **2010**, 1–26; b) C. Gioia, L. Bernardi, A. Ricci, "Asymmetric Diels–Alder Reactions of Vinylindoles Using Organocatalysis", *Synthesis* **2010**, 161–170; c) H. Pellissier, "Asymmetric hetero-Diels–Alder reactions of carbonyl compounds", *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2839–2877.
- [305] J. B. Brazier, G. Evans, T. J. K. Gibbs, S. J. Coles, M. B. Hursthouse, J. A. Platts, N. C. O. Tomkinson, "Solution Phase, Solid State, and Theoretical Investigations on the MacMillan Imidazolidinone", *Org. Lett.* **2009**, *11*, 133–136.
- [306] R. Gordillo, K. N. Houk, "Origins of Stereoselectivity in Diels-Alder Cycloadditions Catalyzed by Chiral Imidazolidinones". *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3543–3553.
- [307] I. Suzuki, A. Hirata, K. Takeda, "Development Of Cyclic Hydrazine And Hydrazone Type Organocatalysts—Mechanistic Aspects Of Cyclic Hydrazine/Hydrazone–Catalyzed Diels-Alder Reactions", *Heterocycles* **2009**, *79*, 851–863.
- [308] M. Lemay, L. Aumand, W. W. Ogilvie, "Design of a Conformationally Rigid Hydrazone Organic Catalyst", *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 441–447.
- [309] Y. Langlois, A. Petit, P. Rémy, M.-C. Scherrmann, C. Kouklovsky, "Camphor-derived sulfonylhydrazines: catalysts for Diels–Alder cycloadditions", *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5576–5579.
- [310] H. He, B.-J. Pei, H.-H. Chou, T. Tian, W.-H. Chan, A. W. M. Lee, "Camphor Sulfonyl Hydrazines (CaSH) as Organocatalysts in Enantioselective Diels-Alder Reactions", *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2421–2424.
- [311] L.-Y. Chen, H. He, B.-J. Pei, W.-H. Chan, A. W. M. Lee, "Sulfonyl Hydrazine as New Functionality in Organocatalysis: Camphorsulfonyl Hydrazine Catalyzed Enantioselective Aza-Michael Addition", *Synthesis* **2009**, 1573–1577.
- [312] T. Tian, B.-J. Pei, Q.-H. Li, H. He, L.-Y. Chen, X. Zhou, W.-H. Chan, A. W. M. Lee, "CaSH Organocatalysis: Enantioselective Friedel–Crafts Alkylation of Indoles with α,β -Unsaturated Aldehydes", *Synlett* **2009**, 2115–2118.
- [313] M. Lemay, J. Trant, W. W. Ogilvie, "Hydrazone-catalyzed 1,3-dipolar nitrene cycloadditions", *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11644–11655.
- [314] I. Suzuki, Y. Iwata, K. Takeda, "Biginelli reactions catalyzed by hydrazine type organocatalyst", *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3238–3241.
- [315] P. H.-Y. Cheong, K. N. Houk, "Origins and Predictions of Stereoselectivity in Intramolecular Aldol Reactions Catalyzed by Proline Derivatives", *Synthesis* **2005**, 1533–1537.
- [316] M. G. Ahmed, S. A. i Ahmed, P. W. Hickmott, "Enamine Chemistry. Part 27.' The Effect of Additional α - and β -Heteroatoms on the p_π -Conjugation and Reactivity of Enamines. Sub- or Super-Enamines?", *J. Chem. Soc. Perkin I* **1980**, 2383–2386.
- [317] A. I. Sanchez-Blanco, K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, "Lanthanide-Catalyzed *Endo*- and Enantioselective 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Nitrones with Alkenes", *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7923–7926.
- [318] K. V. Gothelf, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, "Molecular Sieve Dependent Absolute Stereoselectivity in Asymmetric Catalytic 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions", *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5483–5488.
- [319] Für ähnliche Publikationen von Maruoka s.: a) T. Hashimoto, M. Omote, K. Maruoka, "6,6'-Substituent effect of BINOL in bis-titanium chiral Lewis acid catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition of nitrones", *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2263–2265; b) T. Hashimoto, M. Omote, T. Kano, K. Maruoka, "Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloadditions of Nitrones and Methacrolein Catalyzed by Chiral Bis-Titanium Lewis Acid: A Dramatic Effect of *N*-Substituent on Nitrene", *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4805–4808; c) T. Kano, T. Hashimoto, K. Maruoka, "Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction of Nitrones and Acrolein with a Bis-Titanium Catalyst as Chiral Lewis Acid", *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11926–11927.

- [320] A. Defoin, H. Fritz, C. Schmidlin, J. Streith, "63. Syntheses of Diamino-dideoxylyxose Derivatives using Acylnitroso Dienophiles", *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 554–569.
- [321] K. V. Gothelf, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, "Control of Diastereo- and Enantioselectivity in Metal-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Nitrones with Alkenes. Experimental and Theoretical Investigations", *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 346–355.
- [322] S. G. Davies, D. L. Elend, S. Jones, P. M. Roberts, E. D. Savory, A. D. Smith, J. E. Thomson, "The dienolate aldol reaction of (*E*)-*N*-crotonoyl C(4)-isopropyl SuperQuat: asymmetric synthesis of α -vinyl- β -hydroxycarboxylic acid derivatives and conversion to α -ethylidene- β -hydroxyesters (β -substituted Baylis–Hillman products)", *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7837–7851.
- [323] A. Piperno, U. Chiacchio, D. Iannazzo, S. V. Giofrè, G. Romeo, R. Romeo, "First Example of Direct RuO₄-Catalyzed Oxidation of Isoxazolidines to 3-Isoxazolidones", *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3958–3960.
- [324] E. M. Beccalli, G. Brogini, A. Farina, L. Malpezzi, A. Terraneo, G. Zecchi, "A Valuable Approach to Enantiopure Partially Saturated Pyrrolo- and Indolo[1,2-*a*]indoles by Intramolecular Nitrono Cycloadditions to the Cyclohexene Ring", *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2080–2086.
- [325] U. Chiacchio, A. Corsaro, J. Mates, P. Merino, A. Piperno, A. Rescificin, G. Romeo, R. Romeo, T. Tejero, "Isoxazolidine analogues of pseudouridine: a new class of modified nucleosides", *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4733–4738.
- [326] A. E. Walts, W. R. Roush, "A Stereoriental Total Synthesis Of (–)-Ptilocaulin", *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3463–3478.
- [327] I. S. Young, M. A. Kerr, "Total Synthesis of (+)-Nakadomarin A", *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1465–1469.
- [328] C. A. Carson, M. A. Kerr, "Total Synthesis of (+)-Phyllantidine", *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6710–6713; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6560–6563.
- [329] F. Weygand, W. Steglich, J. Bjarnason, "Leicht Abspaltbare Schutzgruppen Für Säureamidfunktionen", *Tetrahedron Lett.* **1966**, *29*, 3483–3487.
- [330] R. S. Bon, N. E. Sprenkels, M. M. Koningstein, R. F. Schmitz, F. J. J. de Kanter, A. Dömling, M. B. Groen, R. V. A. Orru, "Efficient C2 functionalisation of 2*H*-2-imidazolines", *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 130–137.
- [331] D. A. Evans, S. J. Miller, T. Lectka, P. von Matt, "Chiral Bis(oxazoline)copper(II) Complexes as Lewis Acid Catalysts for the Enantioselective Diels–Alder Reaction", *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7559–7573.
- [332] A. Dondoni, S. Franco, F. Junquera, F. L. Merchán, P. Merino, T. Tejero, "Synthesis of *N*-Benzyl Nitrones", *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2537–2550.
- [333] J. E. Baldwin, J. K. Cha, L. I. Kruse, "Total Synthesis Of Antitumor Agent AT-125, (α S,5*S*)- α -Amino-3-Chloro-4,5-Dihydro-5-Isoxazoleacetic Acid", *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5241–5260.
- [334] J. E. Beddow, S. G. Davies, K. B. Ling, P. M. Roberts, A. J. Russell, A. D. Smith, J. E. Thomson, "Asymmetric synthesis of β^2 -amino acids: 2-substituted-3-aminopropanoic acids from *N*-acryloyl SuperQuat derivatives", *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2812–2825.
- [335] S. D. Bull, S. G. Davies, S. Jones, H. J. Sanganee, "Asymmetric alkylations using SuperQuat auxiliaries—an investigation into the synthesis and stability of enolates derived from 5,5-disubstituted oxazolidin-2-ones", *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 387–398.
- [336] Lelais, P. Micuch, D. Josien-Lefebvre, F. Rossi, D. Seebach, "Preparation of Protected β^2 - and β^3 -Homocysteine, β^2 - and β^3 -Homohistidine, and β^2 -Homoserine for Solid-Phase Syntheses", *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 3131–3159.
- [337] D. Seebach, L. Schaeffer, F. Gessier, P. Bindschädler, C. Jäger, D. Josien, S. Kopp, G. Lelais, Y. R. Mahajan, P. Micuch, R. Sebesta, B. W. Schweizer, "Enantioselective Preparation of 2-Aminomethyl

- Carboxylic Acid Derivatives: Solving the β^2 -Amino Acid Problem with the Chiral Auxiliary 4-Isopropyl-5,5-diphenyloxazolidin-2-one (DIOZ)", *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 1852–1861.
- [338] C. Leung, A. Chibba, R. F. Gómez-Biagi, M. Nitz, "Efficient synthesis and protein conjugation of β -(1 \rightarrow 6)-D-N-acetylglucosamine oligosaccharides from the polysaccharide intercellular adhesin", *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 570–575.
- [339] G.-S. Chen, N. L. Pohl, "Synthesis of Fluorous Tags for Incorporation of Reducing Sugars into a Quantitative Microarray Platform", *Org. Lett.* **2008**, *10*, 785–788.
- [340] Y. Hayashi, S. Samanta, H. Gotoh, H. Ishikawa, "Asymmetric Diels–Alder Reactions of α,β -Unsaturated Aldehydes Catalyzed by a Diarylprolinol Silyl Ether Salt in the Presence of Water", *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6736–6739; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6634–6637.
- [341] I. Ibrahim, R. Rios, J. Vesely, G.-L. Zhao, A. Córdova, "Organocatalytic asymmetric 5-hydroxyisoxazolidine synthesis: A highly enantioselective route to β -amino acids", *Chem. Commun.* **2007**, 849–851.
- [342] E. A. Peterson, E. N. Jacobsen, "Enantioselective, Thiourea-Catalyzed Intermolecular Addition of Indoles to Cyclic N-Acyl Iminium Ions", *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6446–6449; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6328–6331.
- [343] S. Liu, L. S. Liebeskind, "A Simple, Modular Synthesis of Substituted Pyridines", *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6918–6919.
- [344] U. Grošelj, D. Seebach, D. M. Badine, W. B. Schweizer, A. K. Beck, I. Krossing, P. Klose, Y. Hayashi, T. Uchimaru, "Structures of the Reactive Intermediates in Organocatalysis with Diarylprolinol Ethers", *Helv. Chim. Acta* **2009**, *92*, 1225–1259.
- [345] M. R. Mish, F. M. Guerra, E. M. Carreira, "Asymmetric Dipolar Cycloadditions of $\text{Me}_3\text{SiCHN}_2$. Synthesis of a Novel Class of Amino Acids: Azaprolines", *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8379–8380.
- [346] C. Peng, W. Zhang, G. Yan, J. Wang, "Arylation and Vinylation of α -Diazocarbonyl Compounds with Boroxines", *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1667–1670.
- [347] R. P. Wurz, A. B. Charette, "An Expedient and Practical Method for the Synthesis of a Diverse Series of Cyclopropane α -Amino Acids and Amines", *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1262–1269.
- [348] S. Bhattacharya, P. K. Vemula, "Effect of Heteroatom Insertion at the Side Chain of 5-Alkyl-1H-tetrazoles on Their Properties as Catalysts for Ester Hydrolysis at Neutral pH", *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9677–9685.
- [349] T. Brenstrum, D. A. Gerristma, G. M. Adjabeng, C. S. Frampton, J. Britten, A. J. Robertson, J. McNulty, A. Capretta, "Phosphaadamantanes as Ligands for Palladium Catalyzed Cross-Coupling Chemistry: Library Synthesis, Characterization, and Screening in the Suzuki Coupling of Alkyl Halides and Tosylates Containing β -Hydrogens with Boronic Acids and Alkylboranes", *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7635–7639.
- [350] K. Orito, Y. Seki, H. Suginome, T. Iwadare, "Synthesis of S-Methyl 2-Hydroxyalkanethioates, 2-Hydroxyalkanoic Acids and Related Compounds via the Addition Reaction of Tris(methylthio)methanide Ion to Alkanals", *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 2013–2017.
- [351] B. Larissegger-Schnell, S. M. Glueck, W. Kroutil, K. Faber, "Enantio-complementary deracemization of (\pm)-2-hydroxy-4-phenylbutanoic acid and (\pm)-3-phenyllactic acid using lipase-catalyzed kinetic resolution combined with biocatalytic racemization", *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2912–2916.
- [352] S. Michaelis, S. Blechert, "Ring-Opening Cross-Metathesis (ROCM) as a Novel Tool for the Ligation of Peptides", *Chem.–Eur. J.* **2007**, *13*, 2358–2368.
- [353] Y. Q. Fu, Z. C. Li, L.-N. Ding, J.-C. Tao, S.-H. Zhang, M.-S. Tang, "Direct asymmetric aldol reaction catalyzed by simple prolinamide phenols" *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3351–3357.

DANKSAGUNG

Ich danke meinem Mentor Dr. Matthias Breuning für die Möglichkeit, in seinem Arbeitskreis meine Dissertation anzufertigen. Er hat mich durch alle Höhen und Tiefen meines wissenschaftlichen Schaffens begleitet.

Prof. Dr. Dr. Gerhard Bringmann danke ich für die vielseitige Unterstützung meiner Arbeit.

Meinen langjährigen Laborkollegen Melanie Steiner und David Hein danke ich für ihre familiäre Kollegialität. Von unserem unermüdlichen Zusammenhalt und unserer gegenseitigen Unterstützung habe ich außerordentlich stark profitiert.

Für einen ununterbrochen lustigen Laboralltag danke ich Thomas Herdmann und Martin Schreiner. Die Zeit mit Euch behalte ich in bester Erinnerung.

Mit Anne Werner, Reiner Beringer und Stefanie Sparka verbinde ich viele schöne Erinnerungen an gemeinsame Mittagspausen. Ob an der Uni oder in der Arbeitslosigkeit danach – wir fanden immer den passenden Ort zum Essen.

Meinen Laboranten Martina Amend und Christoph Mahler danke ich ganz besonders für die unschätzbare wertvolle Unterstützung und Kooperation im Labor.

Ich danke den Mitarbeitern des Serviceteams Dr. Matthias Grüne, Dr. Michael Büchner, Markus Braun und Bernd Brunner.

Meinen Kommilitonen Christian Müller, Conrad Kaiser und Fritz Popp danke ich für ihre Freundschaft und unzählige schöne Erinnerungen an unsere gemeinsame Studienzeit.

Ganz besonderer Dank sei meinen Eltern und Geschwistern gesagt. Eure beständige Unterstützung stärkt mich – auf Euch konnte ich immer zählen.

Der größte Dank gebührt meiner lieben Frau Britta – in dir habe ich den Sinn meines Lebens gefunden.