

# Mimikry von Polyketid Synthasen mit Organokatalysatoren: Rationales Design und Kombinatorisches Screening

**Inauguraldissertation**

zur Erlangung der Würde eines  
Doktors der Philosophie

vorgelegt der  
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Universität Basel

von  
Diplom-Chemikerin

**Jana Lubkoll**

aus Lippstadt (NRW/Deutschland)

Basel 2008

Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität  
Basel auf Antrag von Frau Prof. Dr. Helma Wennemers, Herr Prof. Dr. Andreas Pfaltz  
und Herr Prof. Dr. Markus Meuwly.

Basel, den 25. März 2008

Prof. Dr. Hans-Peter Hauri  
(Dekan)

**Meinen Eltern und  
Philipp**

*Das schönste Glück des denkenden Menschen ist, das Erforschliche erforscht zu haben und das Unerforschliche ruhig zu verehren.*

*Johann Wolfgang von Goethe, Maximen und Reflexionen*

# Übersicht

## Mimikry von Polyketid Synthesen mit Organokatalysatoren: Rationales Design und Kombinatorisches Screening

In der vorliegenden Dissertation wird unter Ausnutzung des aktiven Zentrums der Polyketid Synthesen die Entwicklung von Organokatalysatoren beschrieben. Zur Entwicklung der Katalysatoren wurde ein kombinatorischer Ansatz und rationales Design des Organokatalysators gewählt. Mit dem kombinatorischen Screening wurden die Peptide Ac-L-Asp-L-His-NH<sub>2</sub> bzw. Ac-L-His-L-Asp-NH<sub>2</sub> mit Hilfe des Konzepts der Katalysator-Substrat Co-Immobilisation als Katalysatoren für Additionsreaktionen von Malonylthioestern (MTE) an Aldehyde für Aldolreaktionen identifiziert. Mit diesen dipeptidischen Organokatalysatoren konnte zum ersten Mal in Abwesenheit von Metallen eine decarboxylierende Aldolreaktion zwischen MTE und 4-Nitrobenzaldehyd durchgeführt werden.

Beim rationalen Design des Katalysators wurde gezeigt, dass Harnstoffderivate von Cinchona Alkaloiden decarboxylierende 1,4-Additionen von MTE an Nitroolefinen in THF mit Ausbeuten von bis zu 94% und 64% ee katalysieren. Dies ist das erste Beispiel für eine enantioselektive 1,4-Addition von MTE an Nitroolefine. Des Weiteren konnte die Enantioselektivität durch Verwendung von Ethylvinylether (EVE) als Lösungsmittel auf bis zu 88%ee gesteigert werden. Mechanistische Studien zeigten, dass in EVE während der Reaktion ein Intermediat gebildet wird, welches mittels HPLC und MS identifiziert wurde. In EVE wurden ausserdem zwei weitere Reaktionswege, beides Michaelreaktionen, identifiziert und es wurde ebenfalls aufgeklärt, warum ein Anstieg des Enantiomerenüberschusses während der Reaktion beobachtet wird. Anschliessend wurde beispielhaft gezeigt, dass die 1,4-Additionsprodukte interessante Zwischenstufen, z. B. für die Synthese des Antidepressivums Rolipram, darstellen können.

Die vorliegende Arbeit wurde unter Anleitung von Prof. Dr. Helma Wennemers in der Zeit von November 2003 bis März 2008 am Departement Chemie der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel durchgeführt.

Teile dieser Arbeiten wurden publiziert:

1. J. Lubkoll, H. Wennemers "Mimicry of Polyketide Synthases - Enantioselective 1,4-Addition Reactions of Malonic Acid Half-Thioesters to Nitroolefins" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6841-6844, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6965-6968.

Teile dieser Arbeit wurden auf den folgenden Veranstaltungen vorgestellt:

Vorträge:

1. „Mimicry of Polyketide Synthases - Enantioselective 1,4-Addition Reactions of Malonic Acid Half Thioesters to Nitroolefins" Herbstversammlung 2007 der Schweizer Chemischen Gesellschaft; Lausanne; Schweiz; 12. September 2007.

Posterpräsentationen:

1. J. Lubkoll, H. Wennemers "Mimicry of Polyketide Synthases by Organocatalysts" ASMC`07; St. Petersburg; Russland; 27. August - 1. September 2007.
2. J. Lubkoll, H. Wennemers "Mimicry of Polyketide Synthases by Organocatalysts", 8. Tetrahedron Symposium; Berlin; Deutschland; 26. - 30. Juni 2007.
3. J. Lubkoll, H. Wennemers "Organocatalysts for Decarboxylative Henry Reactions" 25<sup>th</sup> Regio-Symposium; Sornetan; Schweiz; 28. - 30. September; 2005.
4. J. Lubkoll, H. Wennemers "Organocatalysts for Decarboxylative Aldol-Type Reactions" 24<sup>th</sup> Regio-Symposium; Lucelle; Frankreich; 29. September - 1. Oktober 2004.

## Danksagung

Als erstes möchte ich mich ganz herzlich bei Prof. Dr. Helma Wennemers für die Unterstützung und Hilfe während der ganzen Zeit der Dissertation, für die interessante Themenstellung, ihre Beharrlichkeit, ihren Optimismus und für das mir entgegengebrachte Vertrauen bedanken. Des Weiteren für die gewährte Freiheit, die sie mir in Bezug auf das Thema gegeben hat und auch für die vielen aufmunternden Worte während der ganzen Zeit. Ohne all dieses wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.

Bei den alten und neuen Mitgliedern der Arbeitsgruppe möchte ich mich für das gute Arbeitsklima und die schöne Zeit bedanken.

Bei Prof. Pfaltz bedanke ich mich für die Übernahme des Korreferats.

Bei Prof. Meuwly bedanke ich mich für die Übernahme des Prüfungsvorsitzes und für die Hilfe bei der Durchführung der Katalysatorberechnungen.

Und dann wären da noch die ganzen guten Seelen im Institut, die zu zahlreich sind um einzeln aufgezählt zu werden, ohne die diese Arbeit aber nicht möglich gewesen wäre.

Weiterhin möchte ich mich bei meinen Freunden bedanken, dass sie immer hinter mir standen und mich während der ganzen Zeit der Doktorarbeit daran erinnern haben, dass es auch etwas anderes im Leben gibt als das Studium.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern, meinem Bruder, seiner Familie und Philipp Krattiger bedanken, dass sie mich immer unterstützt haben und immer für mich da sind. Ohne sie wäre dies alles nicht möglich gewesen.



<b>Übersicht</b>	<b>V</b>
------------------	----------

**Allgemeiner Teil**

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	
1.1	Organokatalyse	1
1.2	Cinchona Alkaloide	2
1.3	Cinchona Alkaloide als Organokatalysatoren	3
1.4	(Thio-)Harnstoffe	5
1.5	(Thio-)Harnstoffderivate der Cinchona Alkaloide	7
1.6	Peptide als Organokatalysatoren	9
<b>2</b>	<b>Kombinatorische Chemie als Technik zur Identifizierung von Katalysatoren</b>	<b>10</b>
2.1	Prinzip der Split-und-Mix Synthese	10
2.2	Kodierungsmethoden in der kombinatorischen Chemie	12
2.2.1	Polyhalogenierte aromatische Reportermoleküle	12
2.2.2	Synthese einer kodierten Split-und-Mix Bibliothek	13
2.3	Katalysator-Substrat Co-Immobilisierung	14
<b>3</b>	<b>Polyketid Synthasen und Malonylthioester (MTE)</b>	<b>15</b>
3.1	Auftreten und Wirkungsweise	15
3.2	Verwendung von MTEn in der organischen Synthese	18
<b>4</b>	<b>Aufgabenstellung</b>	<b>22</b>

**Kombinatorischer Ansatz**

<b>5</b>	<b>Kombinatorische Chemie zur Identifizierung von Katalysatoren für MTE Additionen an Aldehyde</b>	<b>23</b>
5.1	Bibliotheksdesign	23
5.2	Synthese des fluoreszenzmarkierten MTE Derivates und kombinatorische Assay	25
5.3	Aldol-Reaktionen in Lösung	27
5.4	(Kontrol-) Experimente unter Zugabe verschiedener Basen	28
5.5	Verwendung von chiralen Basen als Organokatalysatoren für die	

Aldolreaktionen	30
5.6 Verwendung von Iminen als Elektrophile – Mannich-Reaktion	31
5.7 Verwendung von chiralen Basen als Organokatalysatoren für die Mannich-Reaktion	32
5.7.1 Optimierung der Reaktionsbedingungen der Mannich-Reaktion	34
5.7.2 Untersuchung verschiedener Katalysatoren	34
5.7.3 Untersuchung verschiedener Schutzgruppen des Imins	37
5.8 Zusammenfassung	38

### Rationales Design

<b>6 Rationales Design von Organokatalysatoren für MTE Additionen an Nitroolefine</b>	<b>39</b>
6.1 Katalysator Design	39
6.2 Synthese der Organokatalysatoren	40
6.3 Untersuchung der katalytischen Eigenschaften von Katalysatoren <b>8, 11, 51 und 52</b>	42
6.4 Untersuchung der katalytischen Eigenschaften von (thio-) harnstoff-funktionalisierten Cinchona Alkaloiden	43
6.5 Untersuchung des Lösungsmiteleinflusses	46
6.6 Untersuchung des Einflusses von unterschiedlichen Funktionalisierungen des MTEs	48
6.7 Substratbreite der 1,4-Additionsreaktion in THF	49
6.8 Optimierung der Reaktionsbedingungen in EVE	50
6.9 Einsatz verschiedener Nitroolefine in EVE	52
6.10 Derivatisierung der $\gamma$ -Nitrothioester	53
6.10.1 Herstellung von $\gamma$ -Nitroamiden	54
6.10.2 Herstellung von $\gamma$ -Nitroketonen	54
6.10.3 Herstellung von $\gamma$ -Nitroalkoholen	55
6.10.4 Herstellung von Rolipram®	56
6.10.5 Herstellung von Baclofen	56
6.10.6 Herstellung von $\gamma$ -Nitroaldehyden	57

**Mechanistische Studien**

<b>7</b>	<b>Mechanistische Studien zu decarboxylierenden 1,4-Additionsreaktionen von MTE an Nitroolefine</b>	59
7.1	Mechanistische Studien in THF	59
7.2	Computergestützte Rechnungen zur Analyse der elektronischen Struktur des Katalysators <b>59</b>	65
7.3	Mechanistische Untersuchungen der 1,4-Addition in EVE	69
7.3.1	Untersuchung der einzelnen Komponenten der 1,4-Additionsreaktionen in EVE	71
7.3.2	Untersuchungen der 1,4-Additionsreaktionen in EVE mittels RP-HPLC	72

**Experimenteller Teil**

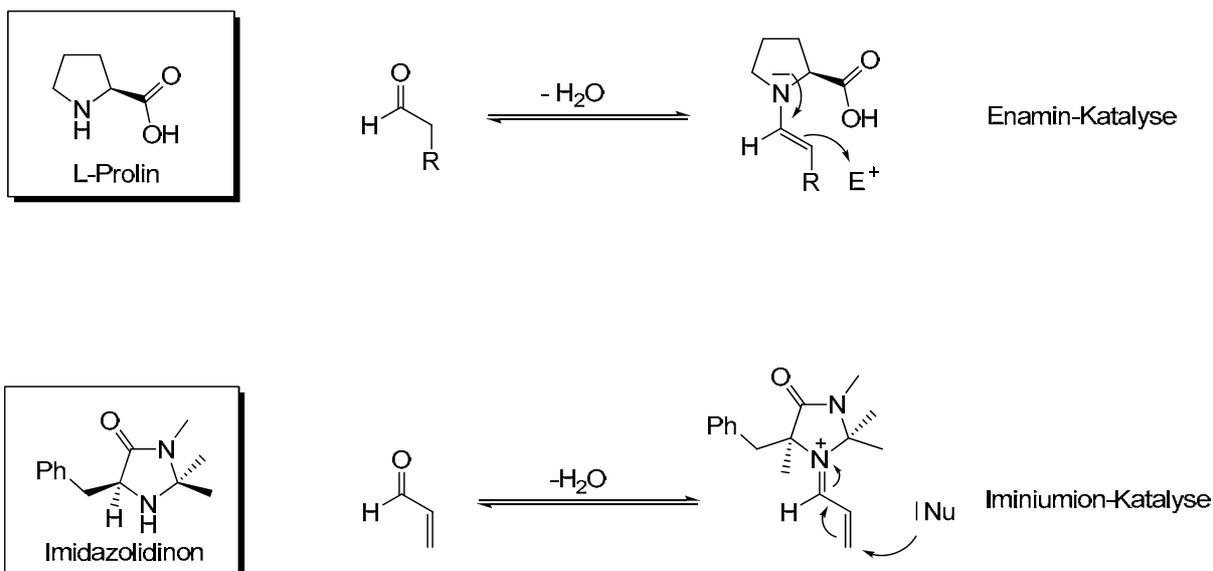
<b>8</b>	<b>Allgemeine Hinweise</b>	
8.1	Abkürzungen	81
8.2	Geräte und Materialien	84
<b>9</b>	<b>Synthesen von Verbindungen im Zusammenhang mit den kombinatorischen Experimenten</b>	
9.1	Peptidsynthese und Funktionalisierung der Bibliothek	85
9.2	Synthese des fluoreszenzmarkierten Reaktionspartners <b>21</b>	87
9.3	Synthese der Dipeptide ( <b>25-28</b> ) aus dem kombinatorischen Screening	91
9.4	Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der MTE	94
9.5	Aldolreaktionen in Lösung	96
9.6	Allgemeine Vorschrift für die Mannich-Reaktion	97
9.7	Synthese der Chinin-Derivate ( <b>5, 38, 39</b> )	100
<b>10</b>	<b>Synthesen von Verbindungen im Zusammenhang mit dem rationalen Design</b>	
10.1	Herstellung der MTE ( <b>22, 69-74</b> )	106
10.2	Synthese der auf Diaminocyclohexyl basierenden Organokatalysatoren	112

10.3	Synthese der (thio-) harnstoff-funktionalisierten Cinchona Alkaloid Derivate	119
10.4	Produkte aus der 1,4-Additionsreaktion von MTE mit Nitroolefinen	137
10.5	Bestimmung der absoluten Konfiguration der $\gamma$ -Nitrothioester	155
10.6	Weitere Funktionalisierungen des $\gamma$ -Nitrothioesters	156
<b>11</b>	<b>Synthesen von Verbindungen im Zusammenhang mit den mechanistischen Studien</b>	
11.1	Nebenproduktisolierung	165
11.2	Herstellung Ethoxyethan geschützer Derivate für die 1,4-Additionsreaktionen in EVE	168
11.3	Allgemeine Vorschrift Kinetikmessungen	170
11.4	Allgemeine Vorschrift zur Vorbereitung der HPLC Proben	170
<b>12</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	171
<b>13</b>	<b>Anhang</b>	181
<b>14</b>	<b>Lebenslauf</b>	195

# 1 Einleitung

## 1.1 Organokatalyse

Das Gebiet der Organokatalyse hat sich in den letzten 10 Jahren sehr stark entwickelt.<sup>[1]</sup> Eine Vielzahl verschiedener Reaktionen wurden mit Hilfe von Organokatalysatoren durchgeführt. Unter Organokatalysatoren versteht man organische Verbindungen, die in Abwesenheit von Metallen katalytisch aktiv sind.<sup>[2]</sup> Dabei ist das Konzept nicht neu. Bereits 1912 nutzten Bredig und Fiske Alkaloide zur Katalyse von Cyanhydrinreaktionen mit Benzaldehyd zu Mandelsäurenitrilen und beobachteten geringe Enantioselektivitäten (10%ee).<sup>[3]</sup> 50 Jahre später erzielte Pracejus in asymmetrischen Additionen von Alkoholen an Ketene mit Cinchona Alkaloiden als Katalysatoren Enantioselektivitäten von 60%ee.<sup>[4]</sup> Kurz darauf publizierten unabhängig voneinander die Gruppen Hajos und Parrish<sup>[5]</sup> und Eder, Sauer und Wichert<sup>[6]</sup> eine Serie von Artikeln und Patenten über eine intramolekulare Aldolzyklisierung von Triketonen katalysiert mit der Aminosäure L-Prolin. Diese Transformation machte die asymmetrische Synthese von (S)-Endionen möglich, welche wichtige Zwischenprodukte für viele Naturstoffe darstellen.<sup>[7,8]</sup> Seitdem sind eine Vielzahl weiterer Reaktionen mit Organokatalysatoren durchgeführt worden.<sup>[1]</sup> Organokatalysatoren lassen sich in Bezug auf ihren Mechanismus in zwei grosse Gruppen einteilen und zwar in die kovalente Organokatalyse und in die nicht kovalente Organokatalyse. Erstere beinhaltet eine Aktivierung des Substrates durch Ausbildung eines kovalenten Zwischenproduktes mit dem Substrat.<sup>[1k]</sup> Wichtige Vertreter der kovalenten Organokatalysatoren sind chirale sekundäre Amine, wie die Aminosäure Prolin und das von MacMillan und Mitarbeitern entwickelte Imidazolidinon, die eine Vielzahl von asymmetrischen Transformationen katalysieren (Abb. 1).<sup>[1e, 9,10]</sup>

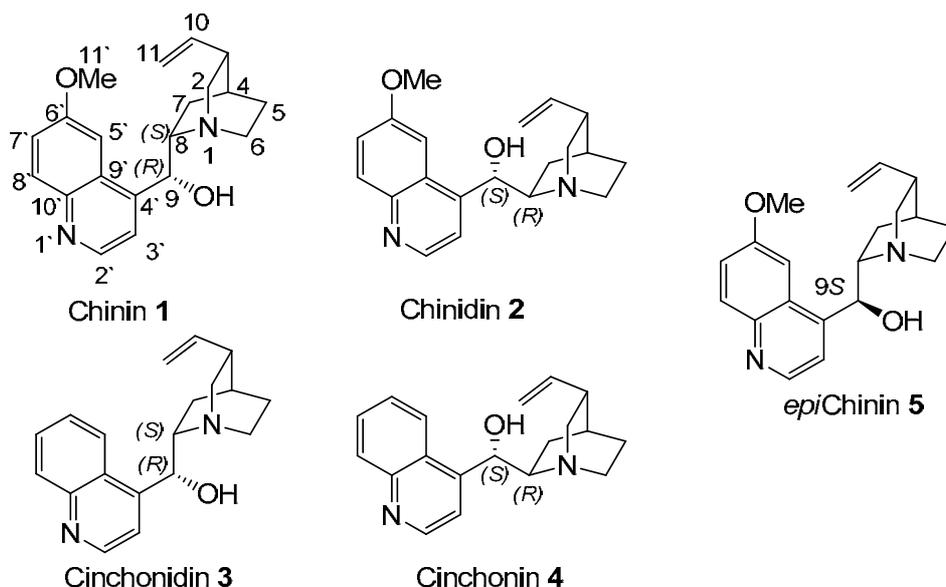


**Abbildung 1:** Kovalente Organokatalyse am Beispiel von L-Prolin und MacMillans Imidazolidinon

Die Reaktionsbeschleunigung wird durch ein intermediär gebildetes Enamin bzw. Iminiumion aus dem Katalysator und der Carbonylgruppe des Substrates ermöglicht. Anders als die kovalente Organokatalyse basiert die nicht-kovalente Organokatalyse auf der Aktivierung des Substrates durch nicht-kovalente Wechselwirkungen und/oder Wasserstoffbrückenbindungen. Wichtige Vertreter dieser Gruppe sind Cinchona Alkaloide, (Thio-) Harnstoffderivate und einige Peptide. Alle drei Vertreter sind wichtige Verbindungen für die vorliegende Arbeit und werden im Folgenden näher erläutert.

## 1.2. Cinchona Alkaloide

Die Cinchona Alkaloide werden aus der Rinde des Chinarindenbaumes gewonnen. Die Hauptbestandteile des Chinarindenextrakts sind die diastereomeren (*pseudo*-enantiomeren) Chinolinalkaloide Chinin **1** und Chinidin **2** sowie die jeweils um eine Methoxygruppe ärmeren Analoga Cinchonidin **3** und Cinchonin **4**. Bei der Nomenklatur der Cinchona Alkaloide hat sich die von Rabe eingeführte Nummerierung durchgesetzt, diese wird auch im weiteren Verlauf der Arbeit verwendet (Abbildung 2).<sup>[11]</sup>



**Abbildung 2:** Die wichtigsten Vertreter der Cinchona Alkaloide mit der Nummerierung nach Rabe et. al. und dem Epimer des Chinins, 9-*epi*Chinin

Die wichtigsten Strukturmerkmale der Cinchona Alkaloide sind:

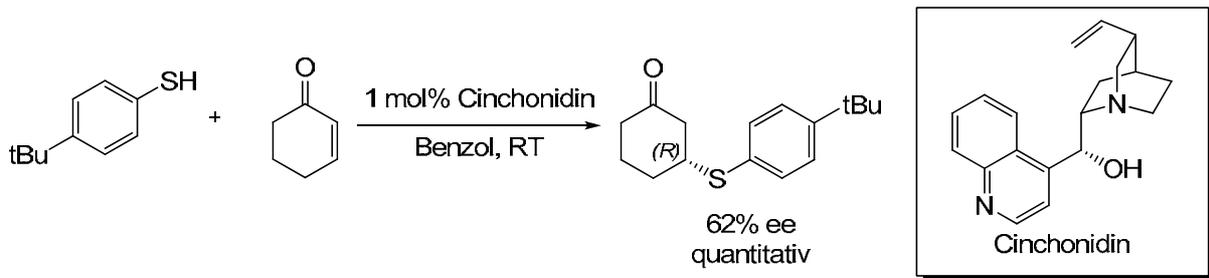
- Der Quinuclidinstickstoff ist ein chirales tertiäres Amin. Der Quinuclidinstickstoff ist die stärkste Lewis-Base im Cinchona Alkaloid.
- Die Methoxygruppe beeinflusst die sterischen und elektronischen Eigenschaften des Chinolinrings. Durch den polaren Einfluss sind Chinin und Chinidin besser in organischen Lösungsmitteln löslich als Cinchonidin und Cinchonin.
- Der Naturstoff Chinin besitzt am Kohlenstoff (C9) mit der Alkoholfunktion die (9*R*)-Konfiguration. Derivate mit unnatürlicher (9*S*)-Konfiguration werden im Folgenden mit dem Präfix *epi* versehen.

### 1.3 Cinchona Alkaloide als Organokatalysatoren

Cinchona Alkaloide und ihre Derivate wurden schon in einer Vielzahl organischer Reaktionen eingesetzt, wie z.B. als Liganden in der Sharpless-Dihydroxylierung,<sup>[12,13]</sup> oder Organokatalysatoren in Desymmetrisierungsreaktionen von z.B. zyklischen Anhydriden (Schema 2),<sup>[1h,14,15]</sup> Diels-Alder Reaktionen,<sup>[16]</sup> Decarboxylierungen,<sup>[17,18]</sup> Mannich-Reaktionen,<sup>[19]</sup> 1,4- und 1,6-Additionsreaktionen<sup>[20,21,22]</sup> sowie Phasen-Transfer-Reaktionen,<sup>[23,24,1c]</sup> um nur einige wenige zu nennen. Im Folgenden werden

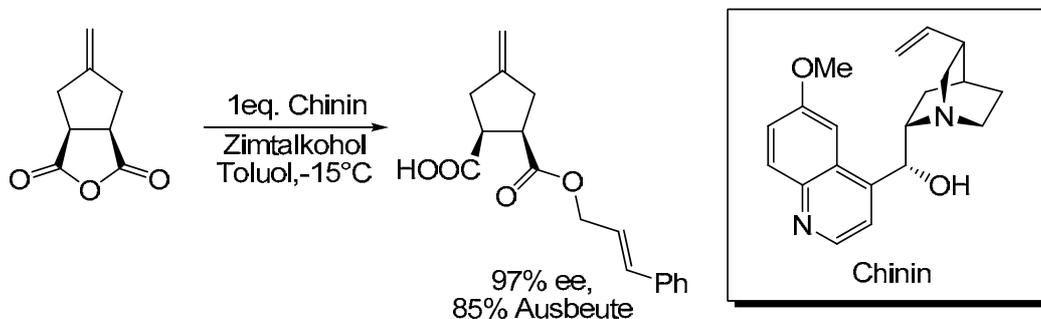
einige Beispiele für den Einsatz von Cinchona Alkaloiden in der asymmetrischen Organokatalyse vorgestellt.

Wynberg und Hiemstra verwendeten 1981 Cinchonidin in der 1,4-Additionsreaktion von *tert*-Butylmercaptophenol mit  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen und erzielten mit 1 mol% Cinchonidin **3** Enantioselektivitäten von 62% ee und quantitative Ausbeuten (Schema 1).<sup>[20]</sup>



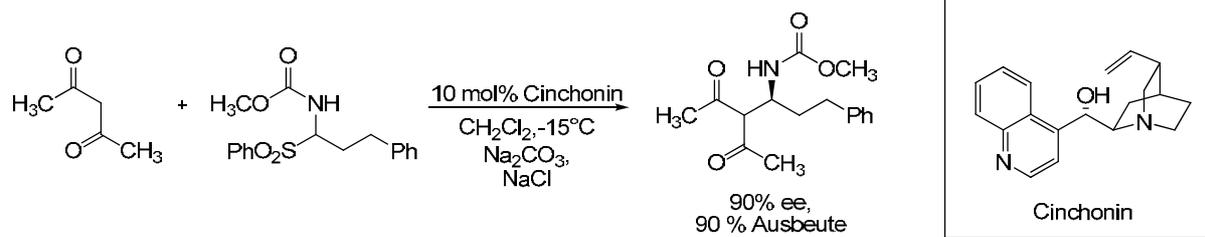
**Schema 1:** 1,4-Addition von Thiolen an Michael-Systeme vermittelt durch das Cinchona Alkaloid Cinchonidin **3**<sup>[20]</sup>

Ein weiteres Beispiel für das Potential von Cinchona Alkaloiden ist die von Schonfeld und Mitarbeitern gefundene Desymmetrisierungsreaktion von meso-Anhydriden mit Alkoholen zu chiralen Estern. Mit einem Äquivalent Chinin **1** konnte die chirale Säure in bis zu 97% Enantiomerenüberschuss und 85% Ausbeute erhalten werden (Schema 2).<sup>[14]</sup>



**Schema 2:** Desymmetrisierung von meso-Anhydriden unter Verwendung des Cinchona Alkaloids Chinin **1**, Schonfeld et. al.<sup>[14]</sup>

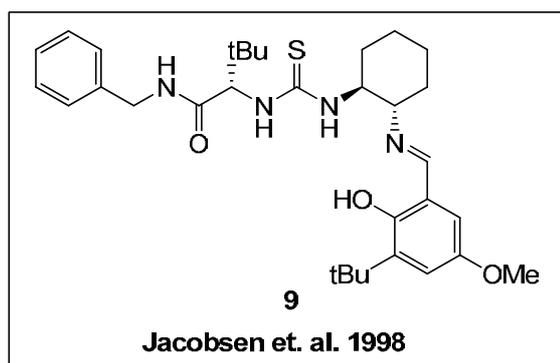
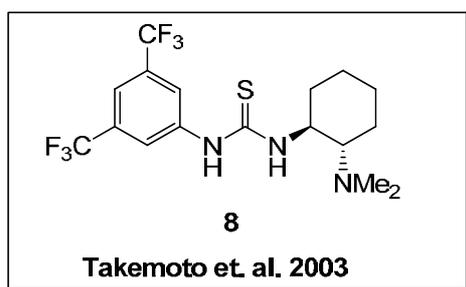
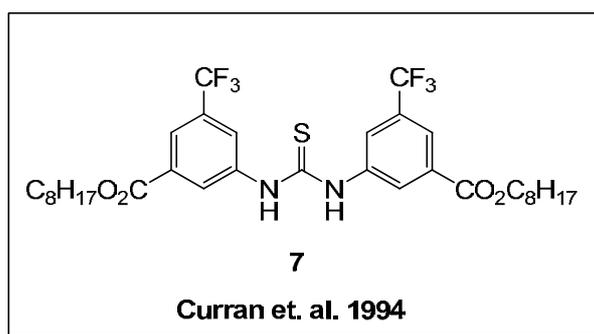
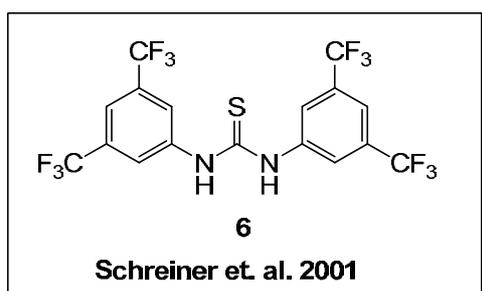
Kürzlich zeigte Schaus, dass auch asymmetrische Mannich-Reaktionen von 1,3-Diketonen mit  $\alpha$ -Amidosulfonen durch Cinchonin **4** (10 mol%) katalysiert werden können. Bei der *in-situ* Generierung des Imins durch Base können die Produkte in bis zu 90% Ausbeute und 90% ee erhalten werden (Schema 3).<sup>[19c]</sup>



**Schema 3:** Asymmetrische Mannich Reaktion katalysiert mit Cinchonin **4**, Schaus et. al. 2007<sup>[19c]</sup>

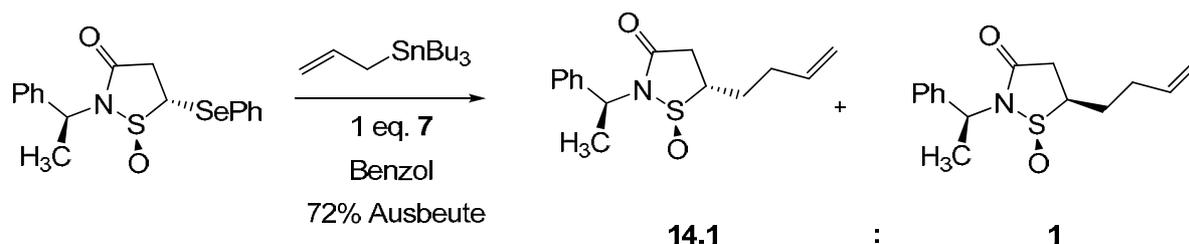
## 1.4 (Thio-) Harnstoffe

In der nicht-kovalenten Organokatalyse wurden in jüngster Zeit oft Harnstoff- bzw. Thioharnstoffderivate als Organokatalysatoren verwendet.<sup>[25-27,1k-l]</sup> Zu den wichtigsten Vertretern dieser Klasse zählen die achiralen elektronenarmen Thioharnstoffe von Schreiner,<sup>[28,29]</sup> und Curran<sup>[30]</sup> sowie die chiralen Thioharnstoffe von Takemoto<sup>[31]</sup> und Jacobsen.<sup>[32]</sup>



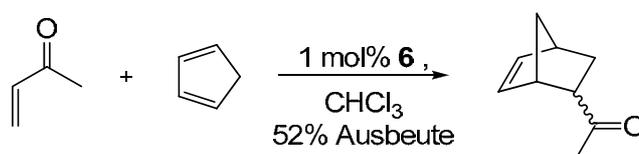
**Abbildung 3:** Auswahl bekannter Thioharnstoffe für die Verwendung als Organokatalysatoren

Harnstoffe bzw. Thioharnstoffe und ihre Derivate sind neutrale Wasserstoffbrückendonoren und wurden zuerst von Curran in einer Allylierungsreaktion von zyklischen  $\alpha$ -Sulphonylradikalen eingesetzt.<sup>[30b]</sup>



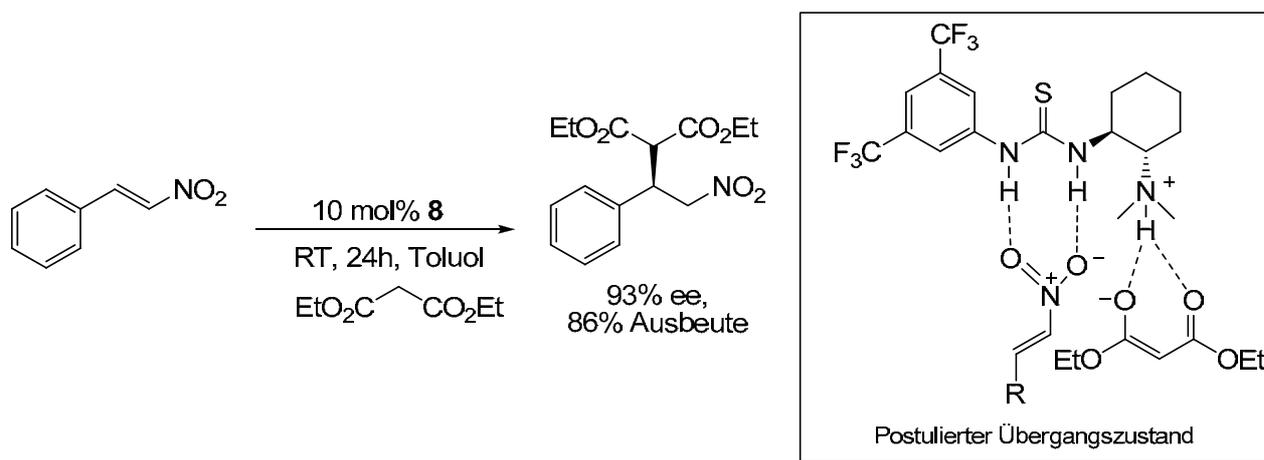
**Schema 4:** Allylierung eines Phenylselenosulfids mittels 1 eq. vom Thioharnstoff **7**<sup>[30b]</sup>

Schreiner und Wittkopp verwendeten den elektronenarmen Thioharnstoff **6** als Katalysator für Diels-Alder Reaktionen.<sup>[29]</sup>



**Schema 5:** Diels-Alder Reaktion katalysiert mit Schreiners Katalysator **6**<sup>[29]</sup>

Das Strukturmotiv der elektronenarmen Harnstoffe- bzw. Thioharnstoffe wurde von Takemoto und Mitarbeitern aufgegriffen und weiterentwickelt. Die (Thio-) Harnstoffe wurden über einen chiralen Linker mit einem tertiären Amin verknüpft. Dieser bifunktionelle Katalysator vermittelt die 1,4-Additionsreaktion von Diethylmalonsäureestern an Nitroolefine (93% ee und 86% Ausbeute).<sup>[31]</sup>



**Schema 6:** Michaeladdition von Malonaten an Nitroolefine vermittelt durch den chiralen Thioharnstoff **8** mit der Darstellung des postulierten Übergangszustandes<sup>[31]</sup>

Takemoto und Mitarbeiter und auch andere Gruppen,<sup>[33,1k]</sup> die (Thio-) Harnstoffkatalysatoren einsetzen, gehen davon aus, dass das Nitroolefin an die Thioharnstoffeinheit und der Diethylmalonsäureester an die protonierte basische

Funktion koordiniert. Diese Annahme basiert auf den von Etter und Mitarbeiter<sup>[21b]</sup> durchgeführten Co-Kristallisationsexperimenten von N,N-Diarylharnstoffeinheiten mit Wasserstoffakzeptoren wie Ketonen, Nitroaromaten, Ethern und Sulfoxiden, die eine Koordination der Substanzen mit der Harnstoffeinheit zeigen. Beispielsweise bei Carbonylgruppen wurden zwei Wasserstoffbrückenbindungen von der Harnstoffeinheit zu dem Carbonylsauerstoffatom beobachtet.<sup>[33b-c]</sup>

Jacobsen und Mitarbeiter gehen, anderes als bei dem von Takemoto verwendeten Katalysator **6**, von einem bifunktionalen Katalysator aus, der peptidische Bausteine mit den Koordinationseigenschaften der Harnstoffe verknüpft.<sup>[32]</sup> Katalysator **9** wurde z.B. bei der Katalyse einer Addition von Cyaniden an Imine eingesetzt (Schema 7).

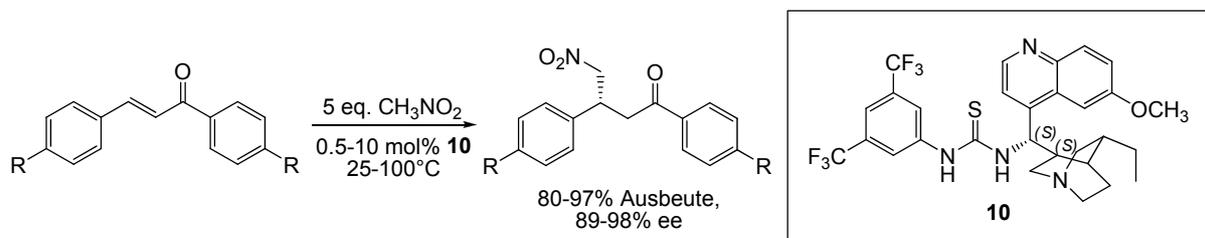


**Schema 7:** Asymmetrische Organokatalyse mit der chiralen Schiff'schen Base **9**, Jacobsen et. al.<sup>[32]</sup>

## 1.5 (Thio-) Harnstoffderivate der Cinchona Alkaloide

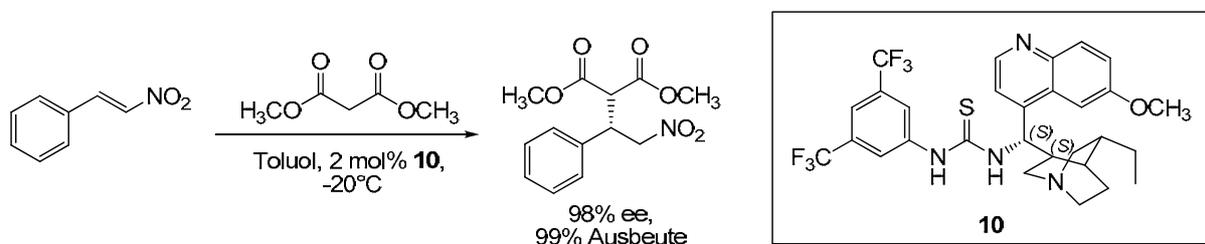
Die zuvor gezeigten katalytischen Eigenschaften der Cinchona Alkaloide legten nahe, diese mit den koordinierenden Eigenschaften der (Thio-) Harnstoffe zu verbinden. Die dadurch entstandenen (thio-) harnstofffunktionalisierten Cinchona Alkaloide wurden von verschiedenen Forschungsgruppen, wie z.B. Connon,<sup>[25o]</sup> Soós,<sup>[25n]</sup> Dixon<sup>[25i,q-r]</sup> und Deng<sup>[19a]</sup> in mehreren Reaktionen eingesetzt. Einige Beispiele in denen die (thio-) harnstofffunktionalisierten Cinchona Alkaloide als bifunktionelle Organokatalysatoren verwendet wurden, sind im nachfolgenden Abschnitt erläutert.

In einer 1,4-Additionsreaktion von Nitromethan an Chalkone katalysiert 0.5-10 mol% 9-*epi*-Dihydrochininthioharnstoff (9-*epi*-DHQTU) **10** die Bildung des  $\gamma$ -Nitroketons mit einer Ausbeute zwischen 80-97% und einem Enantiomerenüberschuss von 89-98%ee (Schema 8).<sup>[25n]</sup>



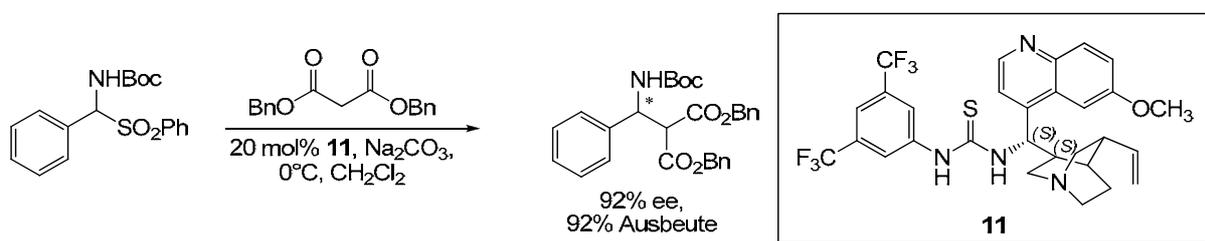
**Schema 8:** 1,4-Addition von Nitromethan an Chalkone katalysiert mit thioharnstoff-funktionalisierten Cinchona Alkaloiden, Soós et al. 2005<sup>[25n]</sup>

Connon und Mitarbeiter zeigten, dass der 9-*epi*-DHQTU **10** auch als asymmetrischer Katalysator für 1,4-Additionen von Dimethylmalonaten an Nitroolefine verwendet werden kann. Bei beiden Beispielen zeigte der diastereomere Katalysator mit *R*- anstelle der natürlichen *S*-Konfiguration an C9 geringere Aktivität und Stereoselektivität (Schema 9).<sup>[25o]</sup>



**Schema 9:** Asymmetrische Michaeladdition von Nitroolefinen an Dimethylmalonate katalysiert mit thioharnstoff-funktionalisiertem Cinchona Alkaloid **10**, Connon et al. 2005<sup>[25o]</sup>

Deng und Mitarbeiter nutzten Katalysator **11** mit einer Vinyl- anstelle einer Ethylgruppe am Chinuclidin für Mannichreaktionen von Malonaten mit Iminen und erhielten die chiralen Amine in Ausbeuten von bis zu 92% und Enantioselektivitäten bis zu 92% ee (Schema 10).<sup>[19a]</sup>

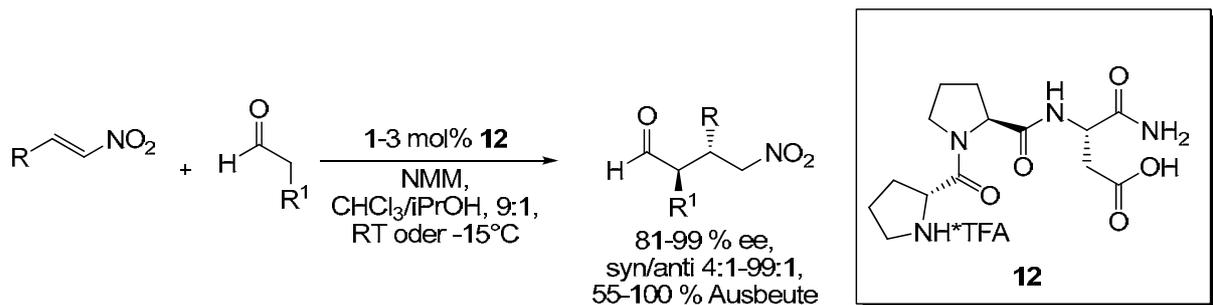


**Schema 10:** Asymmetrische Mannich-Reaktion von  $\alpha$ -Aminosulfonen mit Dibenzylmalonsäuren katalysiert durch **11**, Deng et. al. 2007<sup>[19a]</sup>

In allen drei Fällen erwiesen sich die Thioharnstoffe als aktivere und stereoselektivere Katalysatoren im Vergleich zu ihren Harnstoffanaloga, was auf ihren schwächeren Charakter als Wasserstoffakzeptoren zurückgeführt wird.<sup>[1k]</sup>

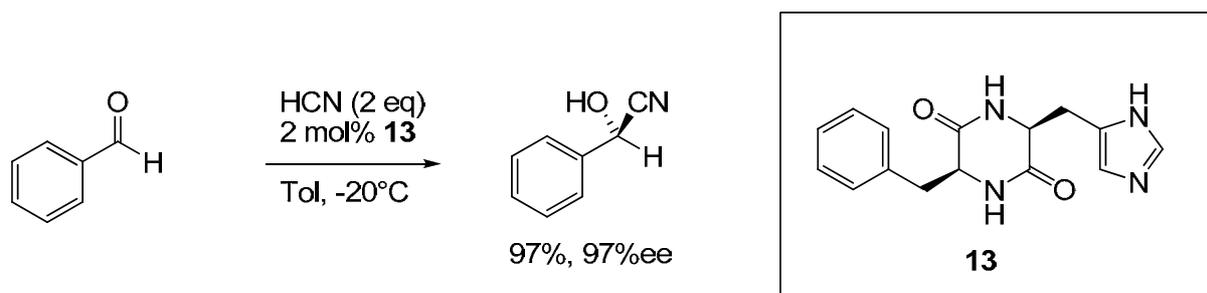
## 1.6 Peptide als Organokatalysatoren

Peptidische Organokatalysatoren finden sowohl als kovalente wie auch als nicht kovalente Organokatalysatoren ihren Einsatz in der organischen Synthese.<sup>[34, 35, 36]</sup> In den letzten Jahren wurden ein Vielzahl von Reaktionen mit peptidischen Katalysatoren, wie z.B. Aldol-Reaktionen,<sup>[1e,10c,34,36]</sup> 1,4-Additionen,<sup>[10c,38]</sup> Michael-Additionen,<sup>[10c,34c]</sup> Mannich-Reaktionen,<sup>[10c]</sup> Diels-Alder-Reaktionen,<sup>[1e,10c]</sup> Stetter-Reaktionen<sup>[34c,37]</sup> und Desymmetrisierungsreaktionen, katalysiert.<sup>[34c,35,39]</sup> Der modulare Aufbau von Peptiden aus Aminosäuren erlaubt auf einfache Art und Weise Variationen in der Struktur und der Funktion und damit die Generierung molekularer Vielfalt. Mit Peptiden, wie H-D-Pro-Pro-Asp-NH<sub>2</sub> **12**, welches über ein kombinatorisches Katalysatorscreening identifiziert wurde, konnten durch kovalente Organokatalyse 1,4-Additionsreaktionen mit 1 mol% des Peptids zwischen Aldehyden und Nitroolefinen durchgeführt werden (Schema 11).<sup>[38]</sup>



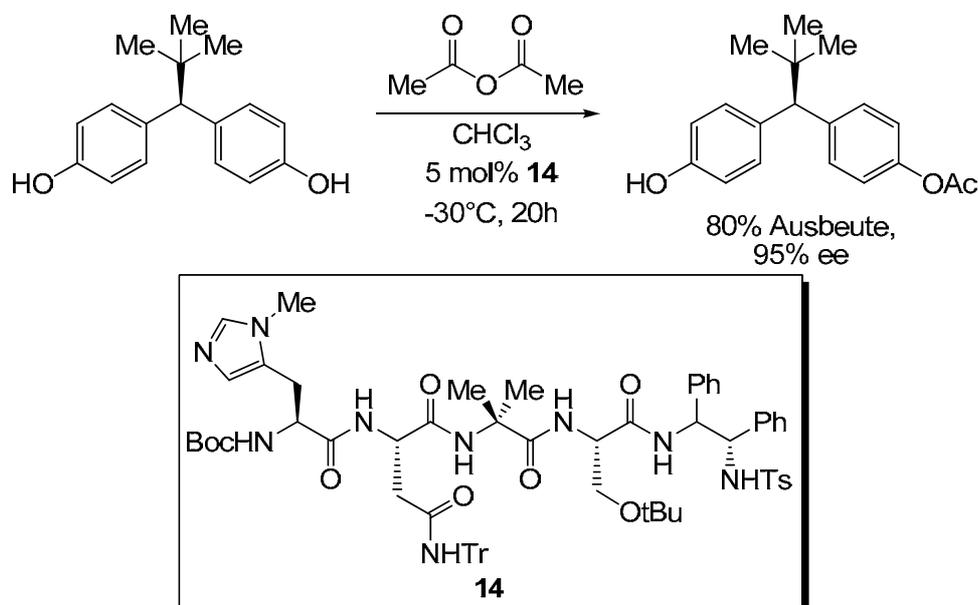
**Schema 11:** Asymmetrische 1,4-Addition von Nitroolefinen mit Aldehyden vermittelt durch 1 mol% **12**, Wennemers et. al.<sup>[38]</sup>

Ein Beispiel für nicht-kovalente Organokatalyse mit Peptiden ist die Hydrocyanierung von Aldehyden mit dem Diketopiperazin cyclo[(S)-Phe-(S)-His] **13**. Inoue und Mitarbeiter erhielten mit 2 mol% des Katalysators **13** Ausbeuten von 97% und Enantioselektivitäten von 97%ee (Schema 12).<sup>[39]</sup>



**Schema 12:** Asymmetrische Hydrocyanierung von Aldehyden vermittelt durch den Diketopiperazin Katalysator cyclo[(S)-Phe-(S)-His], Katalysator **13**, Inoue et. al.<sup>[39]</sup>

Eine mit Peptid **14** von Miller und Mitarbeitern durchgeführte Desymmetrisierungsreaktion zeigt die Vielfalt an Reaktionen, die durch peptidische Katalysatoren möglich ist. Bei der Desymmetrisierungsreaktion wurden Ausbeuten des Diphenylmethan Derivats von 80% und Enantioselektivitäten von bis zu 95% ee erhalten (Schema 13).<sup>[40]</sup>



**Schema 13:** Desymmetrisierungsreaktion vermittelt durch das Peptid **14**<sup>[40]</sup>

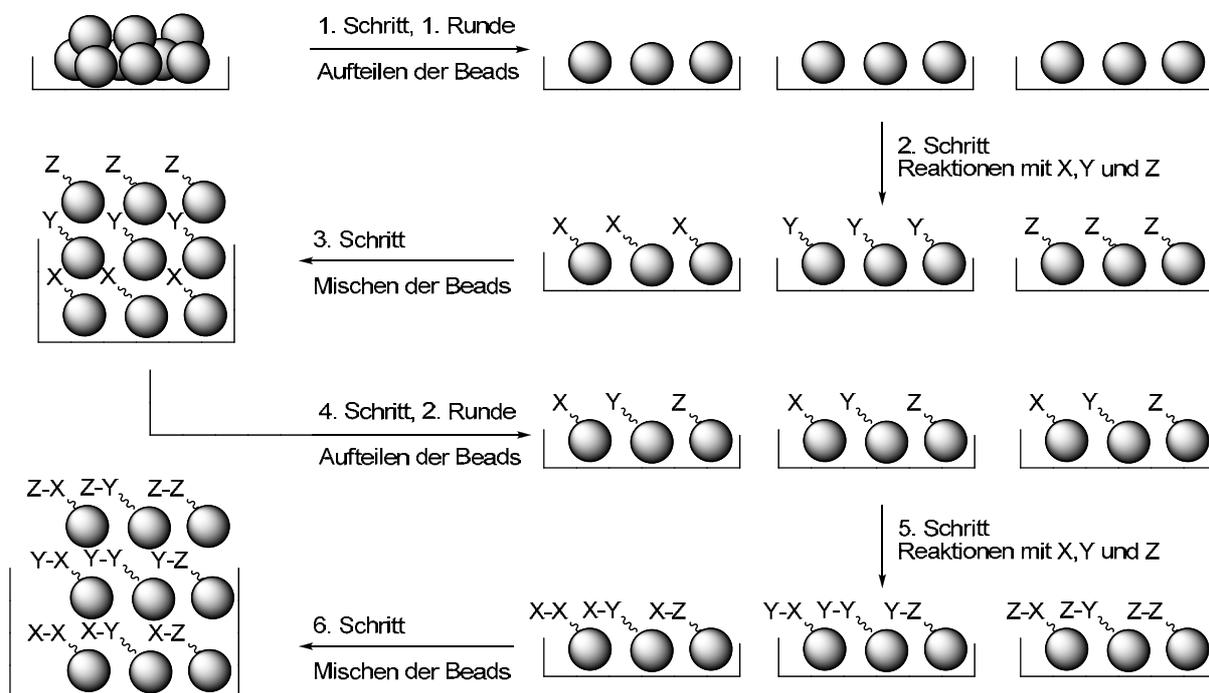
Da das rationale Design von peptidischen Organokatalysatoren aufgrund der grossen Rotationsfreiheit der Peptidstruktur sehr schwierig ist, stellt die kombinatorische Chemie ein wichtiges Werkzeug für die Entwicklung von peptidischen Katalysatoren dar.<sup>[36,39,41]</sup>

## 2 Kombinatorische Chemie als Technik zur Identifizierung von Katalysatoren

### 2.1 Prinzip der Split-und-mix Synthese

Die kombinatorische Chemie kann als ein chemisches Werkzeug ähnlich des natürlichen Evolutionsprozesses verstanden werden. Statt konventionell eine Verbindung nach der anderen zu synthetisieren und zu untersuchen, wird eine grosse Anzahl von verschiedenen Verbindungen zur selben Zeit hergestellt und anschliessend werden die besten Verbindungen selektiert. Unter den verschiedenen Strategien zur Generierung molekularer Vielfalt<sup>[42-48]</sup> ist die Synthese von „one-bead-

one-compound“ Bibliotheken<sup>[49]</sup> mittels split-und-mix Synthese<sup>[50-52]</sup> eine der elegantesten und effektivsten.



**Schema 14:** Prinzip der split-und-mix Synthese, veranschaulicht anhand der Synthese einer Bibliothek von neun Verbindungen.

Dabei wird eine Menge Harz in  $x$  gleiche Teile aufgeteilt (Schritt 1) und jede der Portionen wird mit je einem anderen Baustein funktionalisiert (Schritt 2). Nach der Reaktion werden die Portionen vereinigt und durchmischt (Schritt 3), um anschliessend für eine neue Runde erneut in  $y$  Portionen aufgeteilt zu werden (Schritt 4).

Nun wird das modifizierte Harz erneut mit je einem Baustein pro Portion funktionalisiert (Schritt 5). Werden im ganzen  $n$  Runden mit je  $x$  verschiedenen Bausteinen durchgeführt, erhält man mit  $x^n$  verschiedenen Substanzen sehr schnell eine grosse molekulare Vielfalt. Im Beispiel von Schema 14 werden in zwei Runden ( $n = 2$ ) je 3 Bausteine ( $x = y = 3$ ) verwendet, dabei entstehen in sechs Reaktionen ( $2 \times 3 = 6$ ) neun verschiedene Dimere ( $3^2 = 9$ ).

Da ein Polymerkügelchen in einer Runde nur in einem Reaktionsgefäss sein kann, befindet sich immer nur eine Substanz auf einem Bead („one-bead-one-compound“). Als Bausteine für die split-und-mix Synthese eignen sich z.B. Aminosäuren (AS), da jegliche Aminosäuren und auch unnatürliche AS als Bausteine verwendet werden können, sofern sie sich mit hohen Ausbeuten kuppeln lassen.

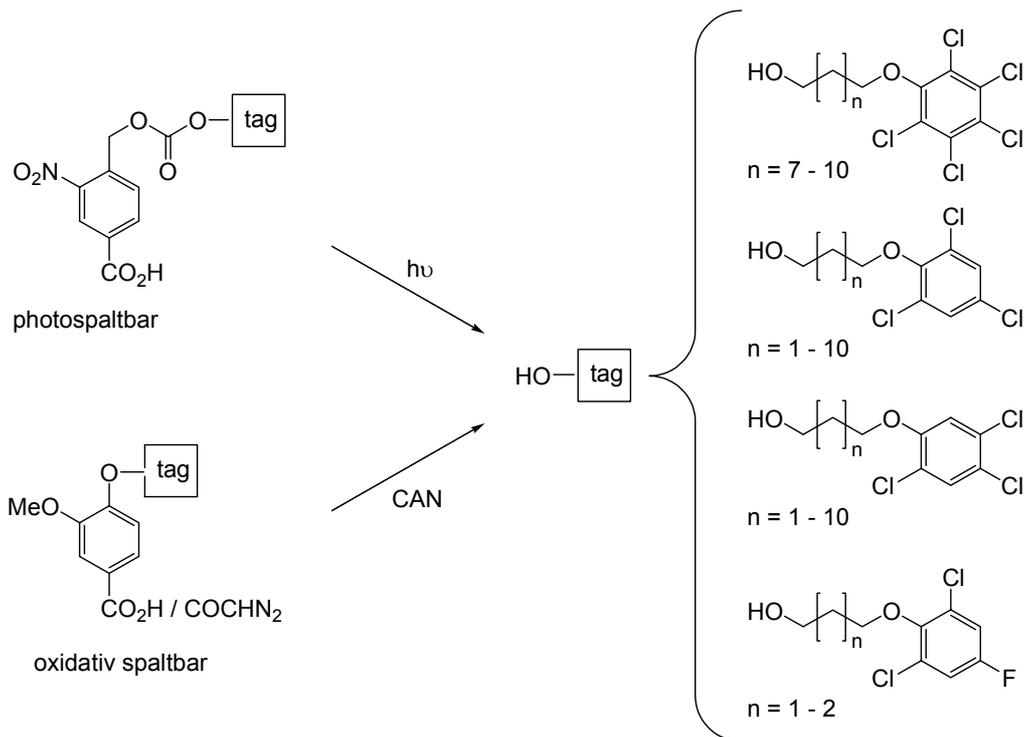
## 2.2 Kodierungsmethoden in der kombinatorischen Chemie

Da sich auf einem Bead typischerweise eine Substanzmenge von nur etwa 100 pmol befindet, müssen die Methoden zur Identifizierung der Substanz auf einem Bead entsprechend ausgefeilt und empfindlich sein. Im Falle von Peptiden lässt sich die Sequenz mittels Edman-Abbau,<sup>[53]</sup> bei Oligonucleotiden mittels PCR (polymerase chain reaction) Techniken aufklären.<sup>[54]</sup> Sind die Verbindungen aber nicht sequenzierbar, so ist die Analyse um einiges schwieriger. Analysen mittels Massenspektrometrie<sup>[55-57]</sup> oder <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektrometrie<sup>[58,59]</sup> sind möglich, erlauben aber z.B. keine Unterscheidung zwischen Stereoisomeren.

Aus diesem Grund wurden verschiedene Kodierungsmethoden entwickelt. Dazu werden sogenannte Reportermoleküle (tags) während der Synthese der Bibliothek mit auf die Polymerkügelchen aufgebracht, um zu einem späteren Zeitpunkt abgespalten und analysiert zu werden.<sup>[60]</sup> Die Reportermoleküle dokumentieren damit die synthetische Geschichte jedes einzelnen Polymerkügelchens im Laufe der split-und-mix Synthese. Die ersten Kodierungsmethoden basierten auf sequenzierbaren Oligonucleotiden (DNS)<sup>[61]</sup> oder Peptiden.<sup>[62]</sup> Beide Methoden haben gewisse Nachteile: So können Peptid-Codons selbst Wechselwirkungen mit Gastmolekülen eingehen, vor allem DNS hält vielen Reaktionsbedingungen nicht stand und der Edman-Abbau von Peptiden ist zeitaufwendig. Reportermoleküle müssen also a) chemisch inert sein, b) im kleinsten Massstab detektierbar sein und c) leicht mit der Festphase verknüpfbar und wieder abspaltbar sein. All diese Anforderungen erfüllen polyhalogenierte aromatische Alkohole.<sup>[63,64]</sup>

### 2.2.1 Polyhalogenierte aromatische Reportermoleküle

Die polyhalogenierten aromatischen Alkohole aus Schema 15 erfüllen alle für Reportermoleküle wichtige Kriterien (siehe oben). 26 verschiedene Reportermoleküle können mit Gaschromatographie mit Elektronen-Einfang-Detektion (GC-ECD) in 10 min. getrennt und im 1 pmol Massstab analysiert werden. Die unterschiedlichen Retentionszeiten beruhen dabei auf strukturellen Unterschieden wie der Länge der Alkylkette und dem Substitutionsmuster des halogenierten Aromaten.



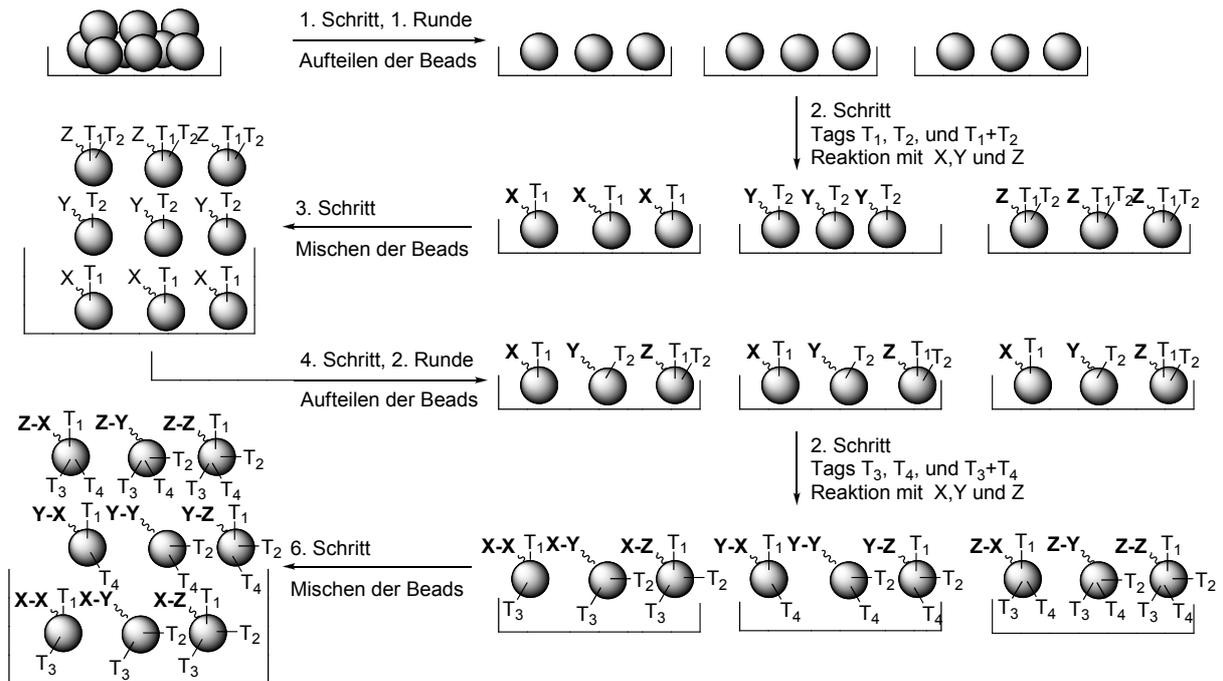
**Schema 15:** Oxidativ- und photospaltbare Linker und die Alkohole der tag-Moleküle.

Als Anker zur Festphase dienen entweder photolabile oder oxidativ spaltbare Linker. Der photolabile Linker basiert dabei auf einem *ortho*-Nitrobenzylcarbonat,<sup>[63]</sup> während Vanillinsäure<sup>[64]</sup> für den oxidativ spaltbaren Linker verwendet wird. Letzterer wird mittels Oxidation durch Cer Ammonium Nitrat (CAN) gespalten. Beide Linker verfügen über eine Carbonsäure, mit welcher sie während der Bibliothekssynthese über Amid- oder Esterbindungen mit  $\text{NH}_2$ - oder OH-Gruppen funktionalisierten Harzkügelchen verknüpft werden können. Mit den oxidativ spaltbaren Linkern können die tag-Moleküle alternativ über eine Carben-Insertion der entsprechenden Diazoverbindungen direkt an das Polystyrol-Grundgerüst der Beads gebunden werden, d.h. in diesem Fall sind keine bestimmten funktionellen Gruppen auf der Festphase notwendig.

### 2.2.2 Synthese einer kodierten split-und-mix Bibliothek

Wie in Schema 16 abgebildet, wird für jede Portion und dementsprechend für jeden Baustein ein bestimmtes Muster von Reportermolekülen verwendet, im weiteren für jeden Schritt ein anderer Satz von Reportermolekülen.

## Einleitung



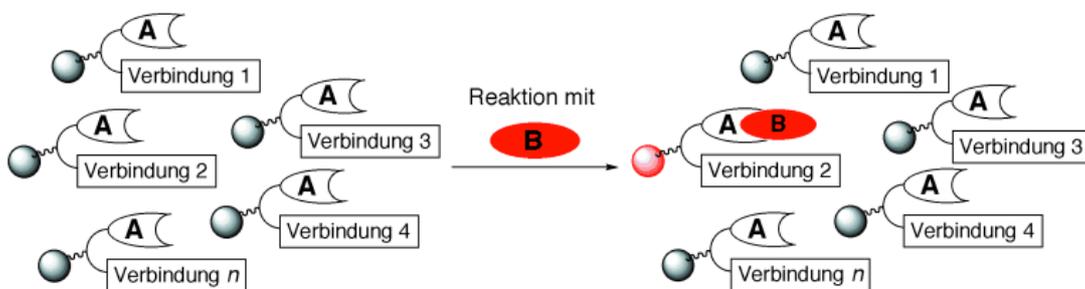
**Schema 16:** Prinzip der kodierten split-und-mix Synthese, veranschaulicht anhand der Synthese eine Bibliothek von 9 Dipeptiden.

Die Verwendung eines binären Kodierungsmusters erlaubt mit  $N$  Reportermolekülen theoretisch  $2^N - 1$  Reaktionen zu kodieren ( $2^N - 1$  um ein Muster ohne Reportermoleküle zu vermeiden). Mit dieser binären Kodierung können mit den zur Verfügung stehenden 26 Reportermolekülen weitaus mehr als 26 Bibliotheksmitglieder kodiert werden. Wird z.B. ein Satz von 31 verschiedenen Bausteinen in jeweils drei Positionen verwendet, so können die sich daraus ergebenden  $31^3 = 29'791$  Mitglieder mit  $3 \times 5 = 15$  tags (3 Positionen, 5 tags pro Position à 31 verschiedene Bausteine) kodiert werden.

### 2.3 Katalysator-Substrat Co-Immobilisierung

Da ein rationales Katalysatordesign häufig sehr schwierig ist, umfasst der Entwicklungsprozess oft die separate Synthese vieler potenzieller Katalysatoren und deren Untersuchungen auf katalytische Eigenschaften in individuellen Reaktionsgefäßen.<sup>[65]</sup> Weitaus effizienter ist die gleichzeitige Untersuchung der Komponenten von „One-Bead-one-Compound“-Bibliotheken.<sup>[65-69]</sup> Da es allerdings schwierig ist, die durch einen Katalysator auf einem einzelnen Harzkügelchen vermittelte Reaktionen zu verfolgen, gibt es hierfür bisher nur wenige Screeningmethoden. Erfolgreiche Konzepte beruhen auf IR-Thermographie,<sup>[66]</sup> der Generierung von unlöslichen, farbigen Reaktionsprodukten,<sup>[67]</sup> fluoreszierenden pH-

Indikatoren<sup>[68]</sup> oder dem Einsatz von Gelen, die die freie Diffusion der Reaktionsprodukte verhindern.<sup>[69]</sup> Mit Ausnahme der IR-Thermographie wurden die meisten Methoden für spezifische Reaktionen entwickelt, bei denen entweder eine pH-Änderung auftritt oder die Produkte farbig oder fluoreszierend sind. Die Methode der Katalysator-Substrat Co-Immobilisierung ist für die Identifizierung von Katalysatoren für die meisten bimolekularen Reaktionen anwendbar.<sup>[36]</sup> Die Methode beruht auf der Co-Immobilisierung des einen Reaktionspartners zusammen mit der Bibliothekskomponente auf demselben Harzkügelchen. Dies kann auf einfache Weise durch einen bifunktionalen Linker erreicht werden, der an einem Ende den Reaktionspartner **A** und am anderen Ende die Bibliothekskomponente trägt (Abb. 4). Wenn der Reaktionspartner **B** mit einem Farbstoff, mit einem Fluorophor oder radioaktiv markiert ist, kommt es bei der Reaktion zwischen **A** und **B** zu einer kovalenten Verknüpfung des Markermoleküls mit den Harzkügelchen, die aktive Katalysatoren tragen. Diese können dann leicht mithilfe eines Mikroskops detektiert werden. Das Konzept beruht auf der Tatsache, dass Reaktionen zwischen dem festphasengebundenen Reaktionspartner **A** und dem markierten Reaktionspartner **B** nur auf dem Harzkügelchen ablaufen, die aktive Katalysatoren tragen (Abb. 4).



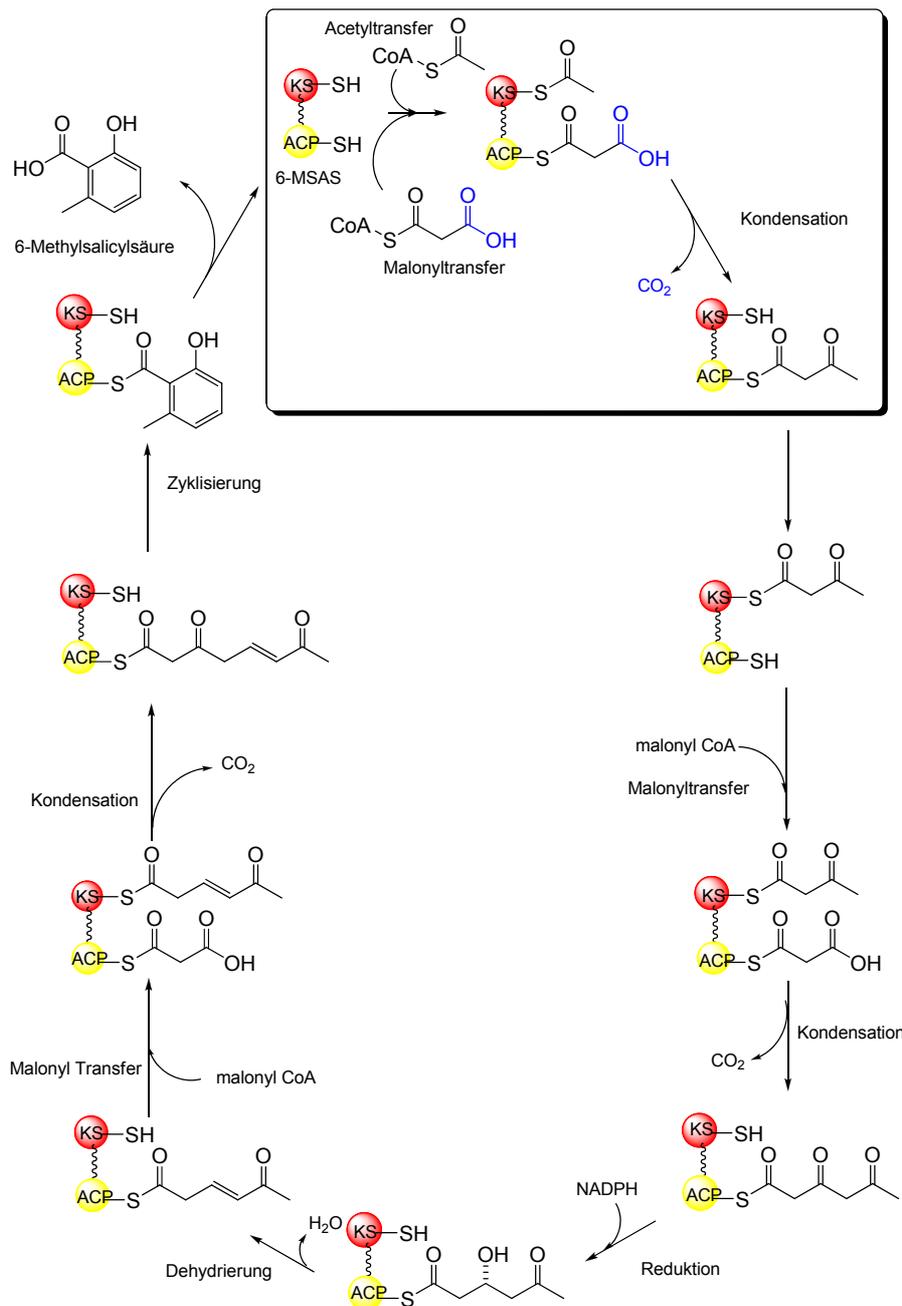
**Abbildung 4:** Prinzip der Katalysator-Substrat Co-Immobilisierung, nur Verbindung 2 ist katalytisch aktiv.

### 3 Polyketid Synthesen

#### 3.1 Auftreten und Wirkungsweise

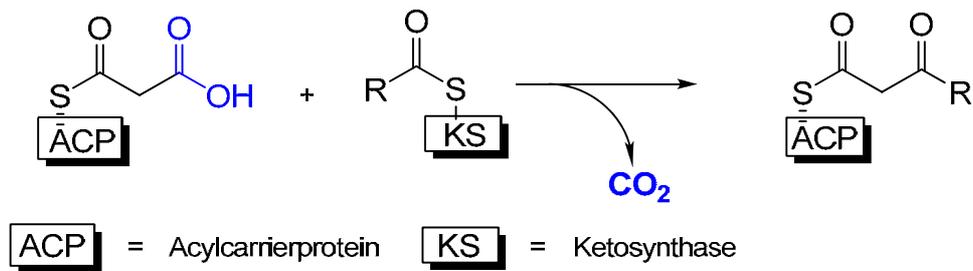
Polyketide sind eine Gruppe von Naturstoffen, die eine bemerkenswerte strukturelle Diversität aufweisen. Sie treten in so unterschiedlichen Organismen wie Bakterien, Pflanzen und Pilzen auf.<sup>[70-74]</sup> Ihr breites Wirkspektrum, das von antibakterieller über antifungaler und antiparasitischer bis hin zu antitumoraler Wirkung reicht, macht

Polyketide zu pharmakologisch interessanten Verbindungen. Klinisch relevante Polyketide sind beispielsweise Tetracycline, Erythromycin, Rapamycin und Lovastatin, wobei die ersten drei durch Bakterien produziert werden, letztere durch Pilze.<sup>[70-71]</sup> Zur Synthese von Polyketiden verwendet die Natur Enzymkomplexe, die Polyketid Synthasen (PKS). Diese bilden aus einfachen Vorstufen, wie z.B. MalonylCoA und AcetylCoA, die Polyketide. Ein Beispiel für ein einfaches Polyketides ist die Methylsalicylsäure. Ihre Biosynthese ist in Schema 17 gezeigt.<sup>[70-74]</sup>



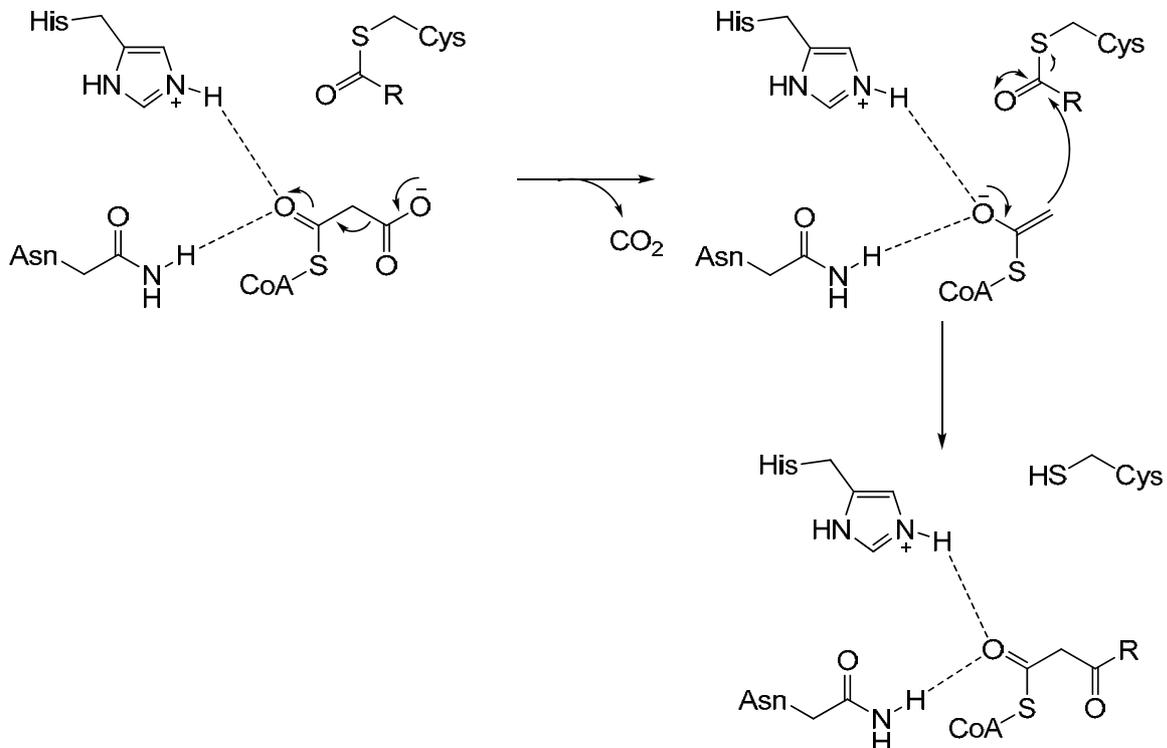
Schema 17: Biosynthese von Methylsalicylsäure<sup>[70b]</sup>

Dabei reagiert ein an ein Acylcarrierprotein (ACP) gebundener Malonylthioester (MTE) unter Abspaltung von  $\text{CO}_2$  mit einem zweiten an eine Ketosynthase (KS) gebundenen Thioester zum entsprechenden Claisen Produkt (siehe Kasten, Schema 17 und Schema 18). Dieser  $\beta$ -Ketothioester wird dann im nächsten Zyklus weiter funktionalisiert. In der Natur dienen MTE also als Thioesterenolat Äquivalente.



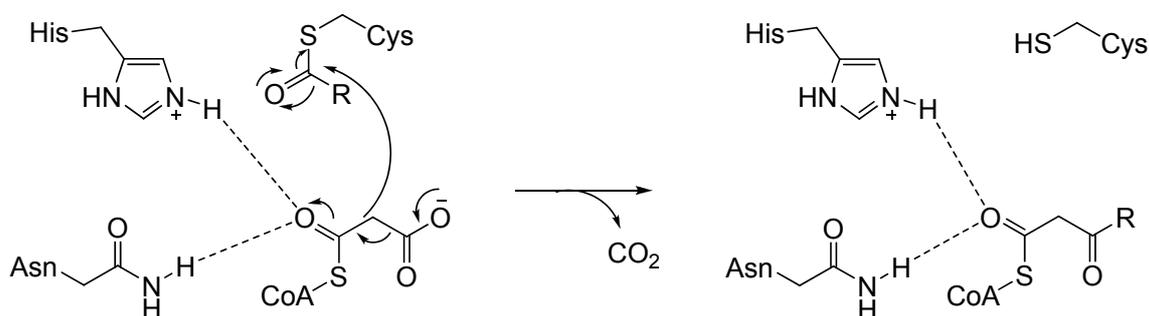
**Schema 18:** Erster Schritt in der Biosynthese von Polyketiden

Im aktiven Zentrum der PKS sind die Aminosäuren Cystein, Histidin und Asparagin (oder Histidin) an der Reaktion beteiligt. Mutagenesestudien zeigten, dass der Austausch einer der Aminosäuren dieser katalytischen Triade zum Verlust der enzymatischen Aktivität führt.<sup>[70]</sup> Basierend auf Kristallstrukturanalysen wurde der folgende Mechanismus für die decarboxylierende Claisen-Kondensation postuliert:



**Schema 19:** Mechanismus nach Rock und Mitarbeitern, 2006<sup>[70]</sup>

Das Carboxylat vom CoA gebunden MTE wird durch das protonierte Histidin und das Asparagin koordiniert und damit für die Decarboxylierung aktiviert. Dadurch bildet sich ein Thioesterenolat, welches immer noch an Histidin und Asparagin koordiniert und im Folgenden mit dem zweiten Thioester, dem acetylierten Cystein, zum Claisenprodukt reagiert. Während Arbeiten aus den Jahren vor 2001<sup>[70b]</sup> von einem konzertierten Mechanismus ausgehen (Schema 20), wird in den neueren Arbeiten von Rock et. al.<sup>[70a]</sup> aus dem Jahre 2006 eine sequenzielle Abfolge unter Bildung des Thioesterenolates postuliert (Schema 19).

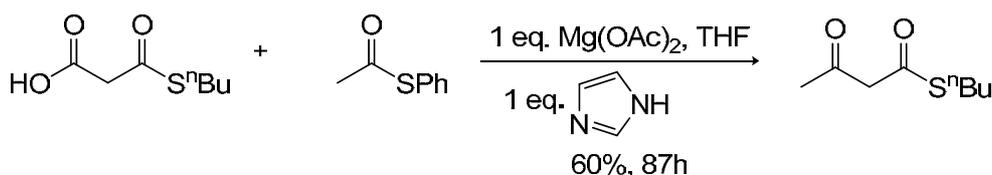


**Schema 20:** Mechanismus nach Noel et al., 2001<sup>[70b]</sup>

### 3.2 Verwendung von MTEn als Thioesterenolate in der organischen Synthese

Während die Natur MTE als Thioesterenolat Äquivalent verwendet, werden Thioesterenolate in der organischen Synthese üblicherweise durch Reaktion von Thioestern mit starken Basen oder metal-basierten Lewissäuren hergestellt.<sup>[75]</sup> Die resultierenden Thioester haben einen breiten Anwendungsbereich in der organischen Chemie, da sie z.B. in Amide, Aldehyde,  $\alpha$ -Ketoalkine, Ketone und in viele andere funktionelle Gruppen umgewandelt werden können.<sup>[76]</sup> Diese Tatsache macht die MTE zu interessanten Bausteinen in der organischen Synthese, da sie eine interessante Alternative zu den bestehenden Methoden zur Nutzung von Thioesterenolaten bilden. Bis zum heutigen Tag sind für den Einsatz von MTEs in der organischen Synthese nur wenige Beispiele bekannt. Diese werden im Nachfolgenden vorgestellt.

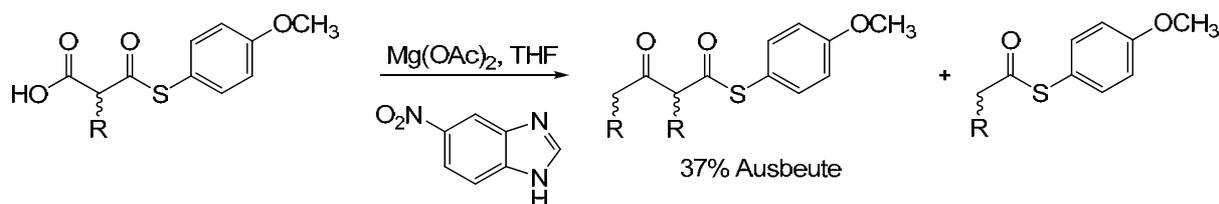
Die ersten Arbeiten mit MTE als Substrat stammen aus dem Jahre 1978 von Kobuke und Yoshida, die eine intermolekulare Claisen Reaktion mit äquimolaren Mengen von Magnesiumacetat und Imidazol als Base durchführten (Schema 21).<sup>[77]</sup>



**Schema 21:** Thioester-Claisen Kondensation mit MTE vermittelt durch stöchiometrische Mengen an  $\text{Mg}(\text{OAc})_2$  <sup>[77]</sup>

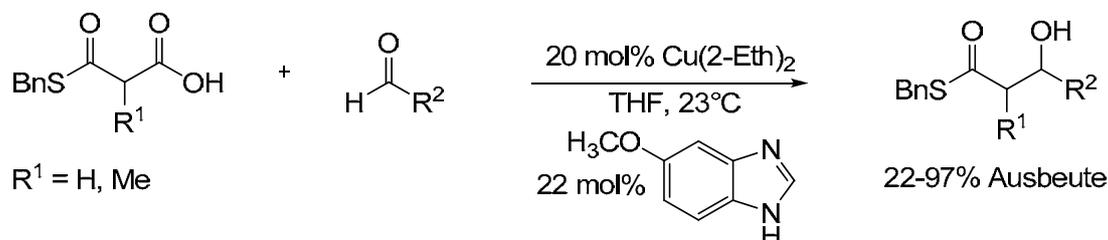
Im Jahre 2000 untersuchten Matile und Mitarbeiter die Eigenkondensation von MTE. <sup>[78]</sup>

Magnesiumacetat diente als Reagenz (0.5% eq.) und stöchiometrische Mengen von Imidazol-Derivaten als Base. Mit anderen Metallsalzen ( $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  und  $\text{Ba}^{2+}$ ) wurden geringere Ausbeuten des Claisenproduktes beobachtet. Das Claisen-Kondensationsprodukt wurde in Ausbeuten von 37%, daneben wurde ein signifikanter Anteil des Decarboxylierungsproduktes erhalten. Verschiedene MTEs, wie benzylsubstituierte aber auch halogensubstituierte wurden untersucht, wobei der *para*-Methoxy substituierte MTE die besten Resultate in Bezug auf die Bildung des Claisenproduktes zeigte (Schema 22).



**Schema 22:** Selbstkondensierende Thioester Claisen Kondensation mit MTE vermittelt durch 50 mol% Magnesiumacetat und stöchiometrische Mengen an 5-Nitrobenzimidazol. <sup>[78]</sup>

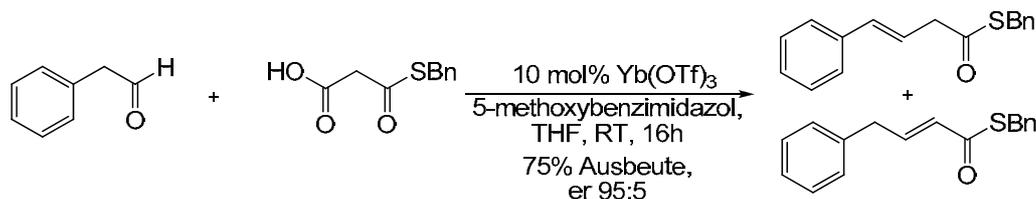
Shair und Mitarbeiter entwickelten die erste katalytische Aldolreaktion von MTEs mit Aldehyden. Mit einem  $\text{Cu}^{2+}$  Katalysator erzielten sie Ausbeuten des Aldolproduktes von bis zu 97%. <sup>[79]</sup> Imidazolderivate waren auch in dieser Reaktion als zusätzliche Basen wichtig (Schema 23).



**Schema 23:** Thioester Aldol-Reaktion mit MTE vermittelt durch katalytische Mengen an Kupfersalz und Base <sup>[79]</sup>

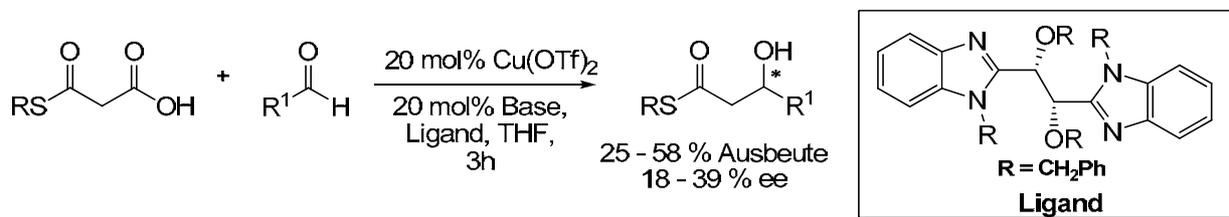
Thomas und Mitarbeiter zeigten, dass MTE mit Aldehyden unter Verwendung von  $\text{Yb}^{3+}$ -Salzen nach einer Doebner-Knoevenagel Kondensationen reagieren. Das

Kondensationsprodukt wurde in bis zu 98% Ausbeute und einem Verhältnis von  $\beta,\gamma$  zu  $\alpha,\beta$  ungesättigtem Thioester von 95:5 erhalten (Schema 24).<sup>[80]</sup>



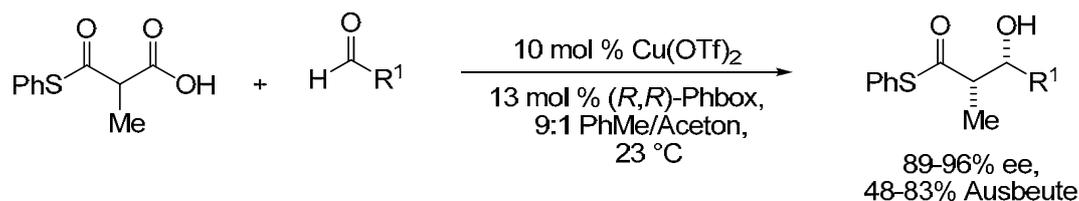
**Schema 24:** Doebner-Knoevenagel Kondensation von MTE mit Aldehyden vermittelt mit  $\text{Yb}^{3+}$ -Salzen, Thomas et al. 2007<sup>[80]</sup>

Eine erste asymmetrische Variante der Aldol-Reaktion stellten Cozzi und Mitarbeiter vor.<sup>[81]</sup> Die Gruppe verwendete chirale Kupfer-Imidazol-Komplexe als Katalysatoren und erzielte Enantioselektivitäten von bis zu 39% ee und Ausbeuten von bis zu 58% (Schema 25).



**Schema 25:** Erste asymmetrische Aldolreaktion mit MTEs als Reaktionspartner<sup>[81]</sup>

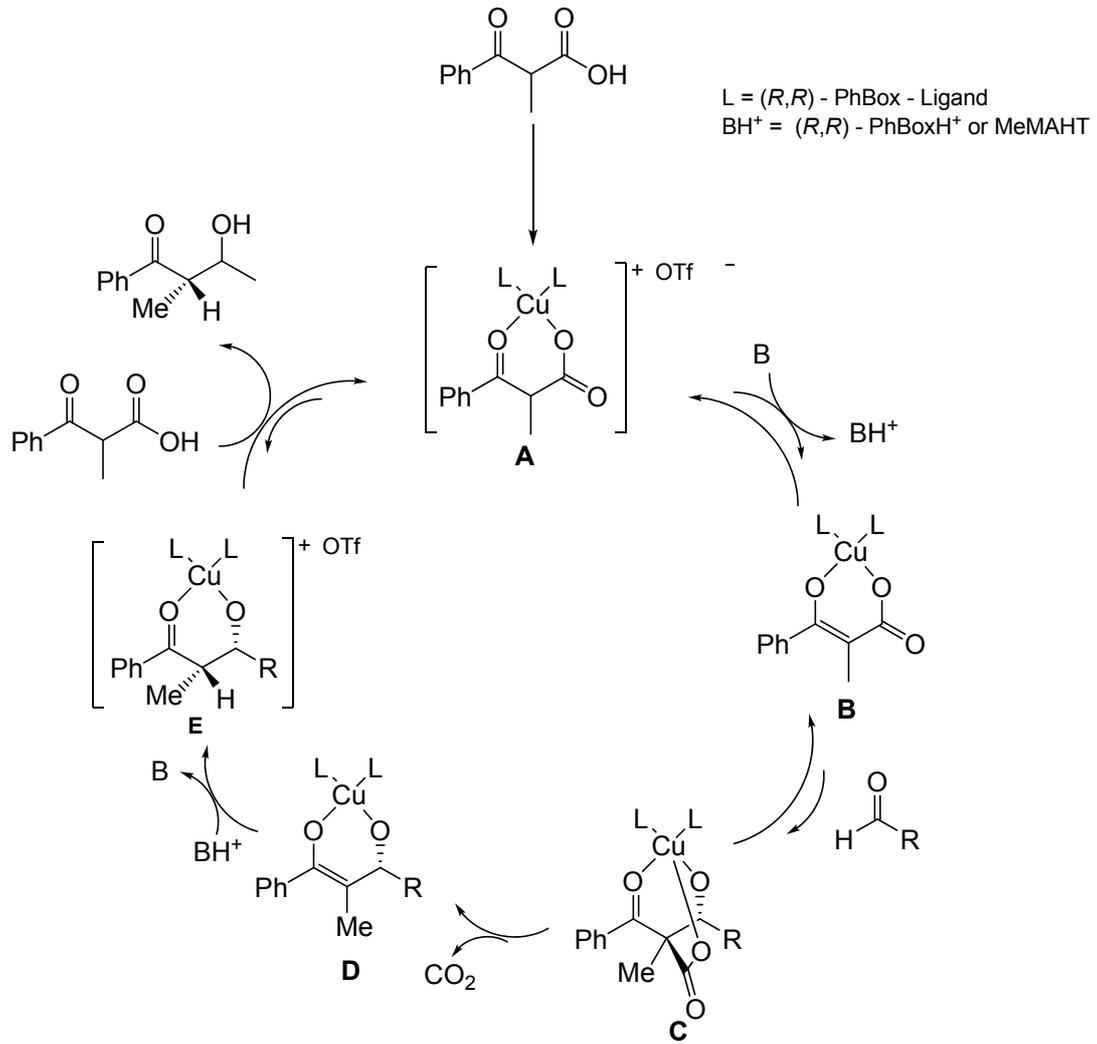
Wenig später zeigten Shair und Mitarbeiter, dass mit Cu-Phbox Katalysatoren Enantioselektivitäten von bis zu 96% ee erhalten werden können (Schema 26).<sup>[82]</sup>



**Schema 26:** Zweite enantioselektive Aldolreaktion mit MTE vermittelt durch 10 mol% Kupfertriflat und (*R,R*)-PhBox als chiraler Ligand.<sup>[82]</sup>

Auf der Grundlage von Studien mit isotopenmarkierten Substraten wurde ein Reaktionsmechanismus vorgeschlagen, bei dem auf die Bildung des Cu-MTE Komplexes **A** die Deprotonierung zu **B** und die Reaktion mit dem Aldehyd zum Komplex **C** folgt. Erst danach erfolgt die Decarboxylierung zu **D** und die selektive Protonierung zu **E** (Schema 27).<sup>[83]</sup>

# Einleitung



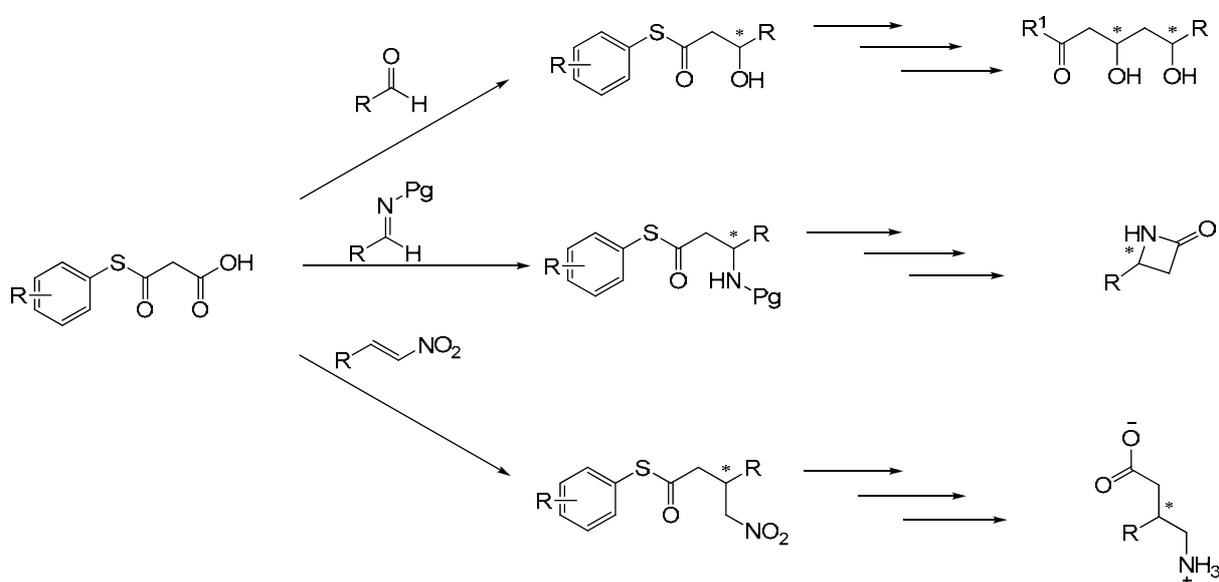
**Schema 27:** Postulierter Mechanismus für die mit chiralen Cu-Phbox-Komplex katalysierte Aldolreaktion von Shair und Mitarbeiter.<sup>[83]</sup>

## 4 Aufgabenstellung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, einen Organokatalysator für die Reaktion von MTE mit Elektrophilen zu finden. Dafür sollten zweierlei Wege eingeschlagen werden:

- Ein kombinatorischer Ansatz, der das Konzept der Katalysator-Substrat Co-Immobilisation nutzt und ein Peptid als Katalysator vorsieht. Hierfür sollte eine kodierte split-und-mix Bibliothek synthetisiert werden und die durch die Peptid-Bibliothek erhaltenen Peptide sollten auf ihre katalytische Aktivität in Lösung untersucht werden.
- Ein rationales Design eines Organokatalysator, der sich an das aktive Zentrum der Polyketid Synthasen anlehnt.

Als Elektrophile sollten Aldehyde, Imine und Nitroolefine getestet werden, da diese mit MTE zu Produkten reagieren, die durch weitere Funktionalisierung zu pharmazeutisch interessanten Produkten umgewandelt werden können.<sup>[70a,84-87]</sup>

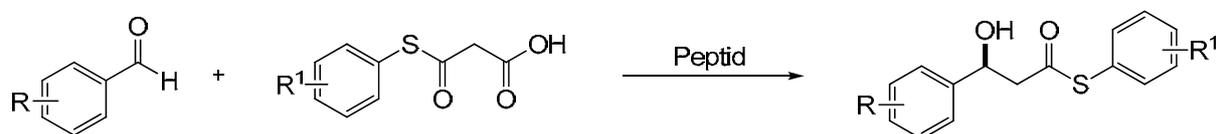


**Schema 28:** Reaktionen des MTEs mit verschiedenen Elektrophilen und mögliche weitere Funktionalisierung der resultierenden Produkte

## 5 Kombinatorischer Ansatz zur Identifizierung von Organokatalysatoren für MTE Additionen an Aldehyde

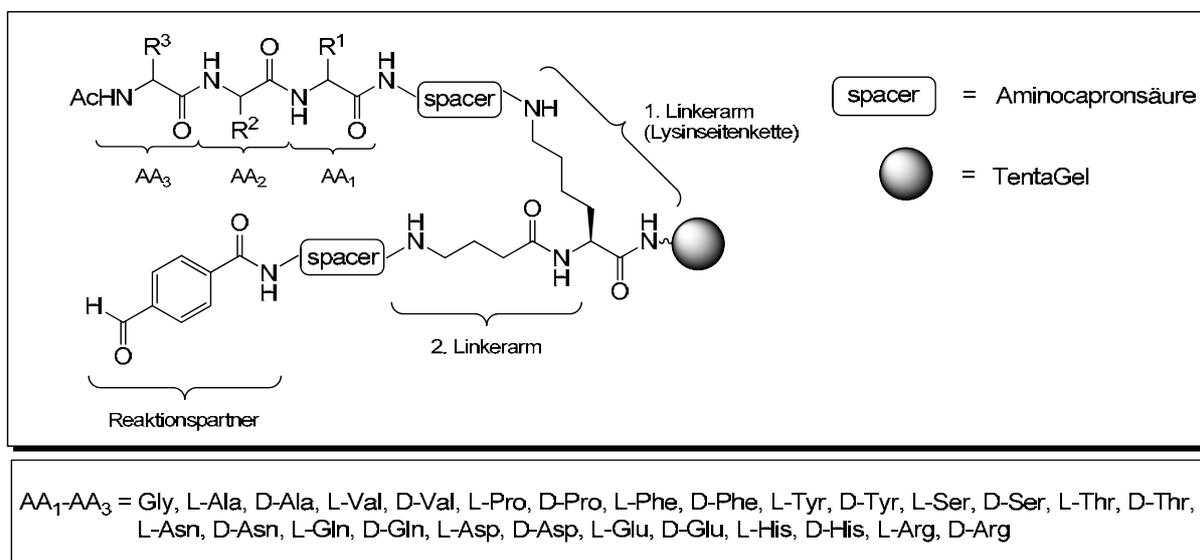
### 5.1 Bibliotheksdesign

Als erste Zielreaktion für den Einsatz von MTE in einer organokatalysierten Reaktion wurde die Aldolreaktion gewählt, da die Aldolprodukte die Herstellung von Polyketiden und Zuckern möglich machen würden. Zur Identifizierung eines peptidischen Katalysators für die Aldolreaktion zwischen MTE mit Aldehyden (Schema 29) wurde eine split-und-mix Bibliothek basierend auf dem Konzept der Katalystor-Substrat Co-Immobilisation synthetisiert (siehe Kapitel 2.3).



**Schema 29:** Testreaktion mit einem peptidischen Organokatalysator, wobei R und R<sup>1</sup> entweder den Fluorophor oder die Festphase darstellen.

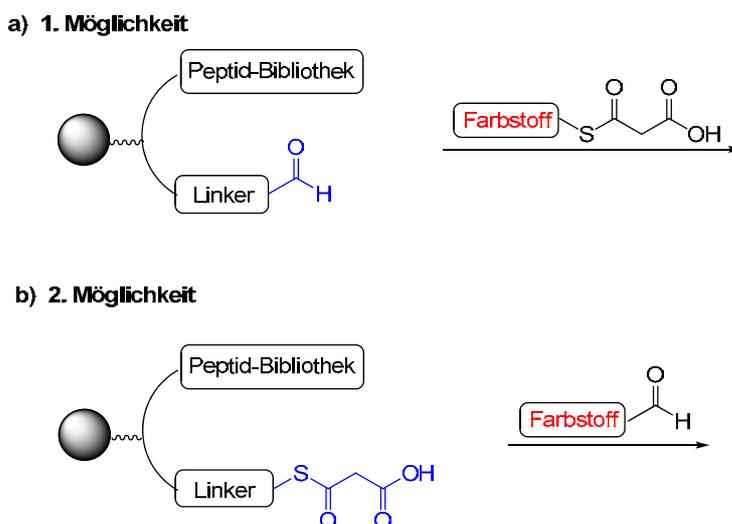
Die Bibliothek basiert auf einem zweiarmigen Linker, welcher aus Lysin aufgebaut ist. Auf einem Linkerarm ist eine kodierte<sup>[63]</sup> split-und-mix Bibliothek<sup>[36,43-45]</sup> verankert (siehe Kodierungsschema im Anhang, Tabelle 1). In jeder Position wurde eine Auswahl von 15 verschiedenen D- und L-Aminosäuren verwendet, ein guter Kompromiss aus möglichst grosser struktureller und funktionaler Vielfalt und der Handhabbarkeit der Bibliothek. So entstanden eine Tripeptidbibliothek mit maximal  $15^3 = 3375$  und eine Dipeptidbibliothek mit maximal  $15^2 = 225$  Mitgliedern.



**Abbildung 5:** Genereller Aufbau der Tripeptidbibliothek auf TentaGel.

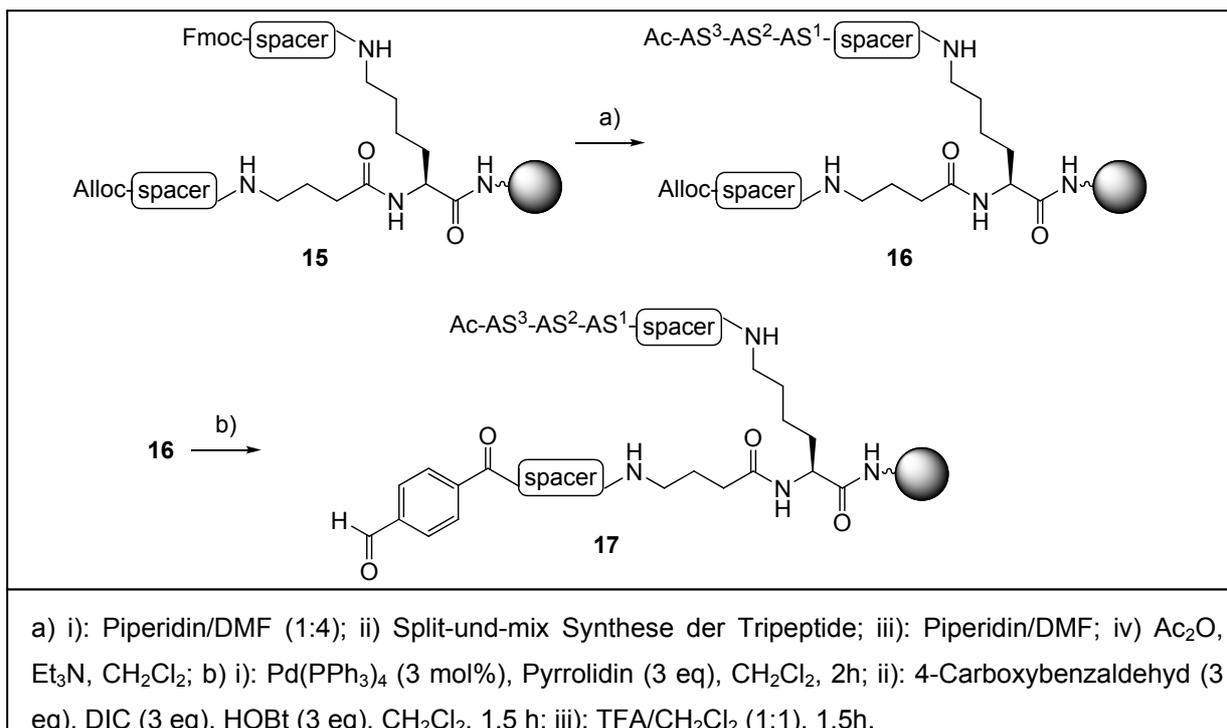
Für die Bibliothekssynthese wurden die Aminosäuren Glycin, Alanin, Valin, Prolin, Phenylalanin, Tyrosin, Serin, Threonin, Asparagin, Glutamin, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Histidin und Arginin verwendet. Der N-Terminus der Peptidbibliothek wurde acetyliert, da eine unproduktive Decarboxylierung des MTEs durch ein freies N-terminales Amin ausgeschlossen werden sollte. Für die Peptidkupplungen wurden  $\alpha$ -Fmoc-geschützte Aminosäuren mit säurelabilen Schutzgruppen verwendet, die mit den Kupplungsreagenzien DIC/HOBt unter Standardbedingungen gekuppelt wurden.<sup>[88]</sup> Für die Bibliothek wurde TentaGel als Trägermaterial verwendet, da es in organischen Lösungsmitteln sowie auch in Wasser gut schwillt.

Für die Verwendung der zuvor synthetisierten Peptid-Bibliothek in der Aldolreaktion wurde die Funktionalisierung des zweiten Linkerarms durchgeführt. Dafür kamen zweierlei Möglichkeiten in Frage: a) die Verknüpfung eines Aldehydderivats mit der festen Phase und die Funktionalisierung des MTEs mit dem Fluorophor oder b) die Verknüpfung des MTEs mit der Festphase und die Funktionalisierung eines Aldehyds mit dem Fluorophor. Beide Möglichkeiten sind in Abbildung 6 dargestellt.



**Abbildung 6:** Möglichkeiten der Verknüpfung des Reaktionspartners mit der Festphase, für die Durchführung der Aldolreaktion zwischen MTE mit einem Aldehyd

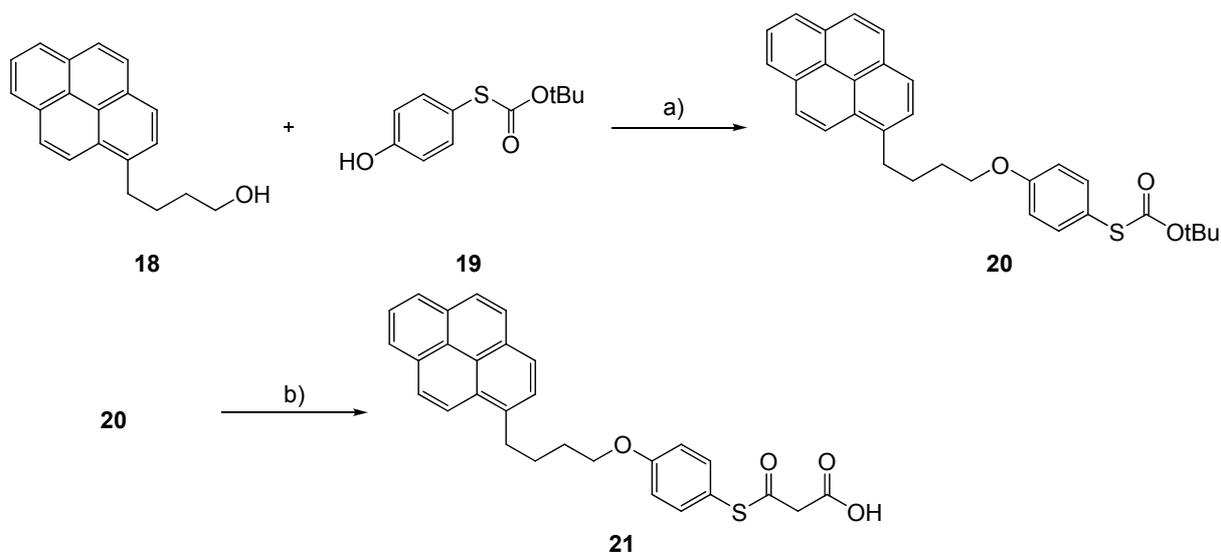
Die Wahl fiel auf die erste Möglichkeit, da der MTE den Abspaltungsbedingungen der säurelabilen AS-Schutzgruppen nicht standhielt und weil das Harz nicht mit guten Ausbeuten mit dem MTE funktionalisiert werden konnte. Aufgrund dieser Resultate wurde im Folgenden der zweite Linkerarm der Bibliothek mit dem Aldehydderivat funktionalisiert (Schema 30). Des weiteren wurde der MTE mit einem Fluorophor versehen (Schema 31).



**Schema 30:** Funktionalisierung des zweiarmigen Linkers für die Identifikation von Aldolkatalysatoren

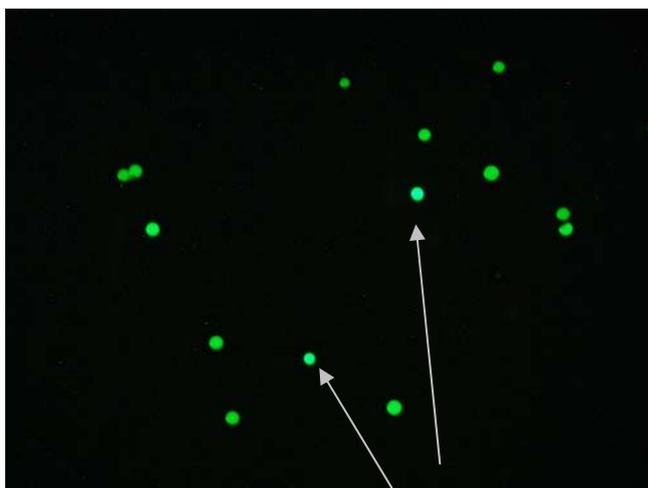
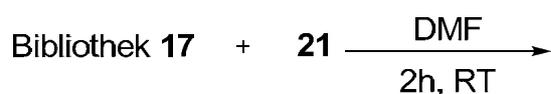
## 5.2 Synthese des fluoreszenzmarkierten MTE Derivates (Reaktionspartner B) und kombinatorischer Assay

Pyren wurde als chemisch inerte Fluoreszenzfarbstoff zur Markierung des MTEs verwendet. Kontrollexperimente zeigten, dass Pyren keinerlei nicht-kovalente Wechselwirkung mit der Peptidbibliothek eingeht.



**Schema 31:** Synthese des Pyren-funktionalisierten Malonylthioesters **21**; a) PPh<sub>3</sub>, DIAD, Toluol, 12h, 80%; b) 4 M HCl in Dioxan; quant. iii): Malonsäure, Trimethylsilyl polyphosphat, THF/CHCl<sub>3</sub>, 1:6, 55%.

Für die Herstellung des Pyren funktionalisierten MTE **21** wurde ausgehend vom kommerziell erhältlichen Pyrenbutanol und Boc-geschütztem 4-Mercatophenol **19** unter Mitsunobu-Bedingungen der Ether **20** hergestellt. Nach Abspaltung der Boc-Schutzgruppe wurde das Thiophenol in einer Kondensationsreaktion mit Malonsäure und Trimethylsilyl polyphosphat zum Pyren funktionalisierten Malonsäurethioester **21** umgesetzt (Schema 31).



Harzkügelchen mit aktiven Peptiden

**Schema 32:** Katalysator-Substrat Co-Immobilisierung Screening zur Identifizierung von katalytisch aktiven Peptiden unter Verwendung der Tripeptid-Bibliothek für die Reaktion von MTEs mit Aldehyden

Die Zugabe des fluoreszenzmarkierten MTE **21** zu der Tripeptidbibliothek erfolgte in einer Konzentration von 200 mM in DMF oder THF. Nach einer Reaktionszeit von 2 h bei 25 °C und anschliessendem intensiven Waschen zur Entfernung von nicht-kovalent gebundenem MTE **21**, wurden die am stärksten fluoreszierenden Polymerkügelchen Schema 32 (rechtes Bild) isoliert und auf ihre Peptidsequenz analysiert. Der Assay zeigte etwa 1 aus 100 stark fluoreszierende Harzkügelchen. Die selektierten Peptidsequenzen enthielten Histidin und Asparaginsäure, ähnlich wie in der aktiven Tasche der Polyketid Synthasen. Die dritte in den PKS vorkommende Aminosäure, Cystein konnte nicht gefunden werden, da die Bibliothek kein Cystein enthält. So wurden folgende hauptsächliche Sequenzen in DMF und THF erhalten (Tabelle 1):

**Tabelle 1:** Mit der Tripeptidbibliothek **17** in DMF und THF selektierte Hauptsequenzen (X = beliebige AS)

Lösungsmittel	Sequenzen
DMF	Ac- His-Asp-Asp-NH <sub>2</sub>
	Ac- His-His-Asp-NH <sub>2</sub>
THF	Ac-X-His-Asp-NH <sub>2</sub>
	Ac-X-His-Glu-NH <sub>2</sub>

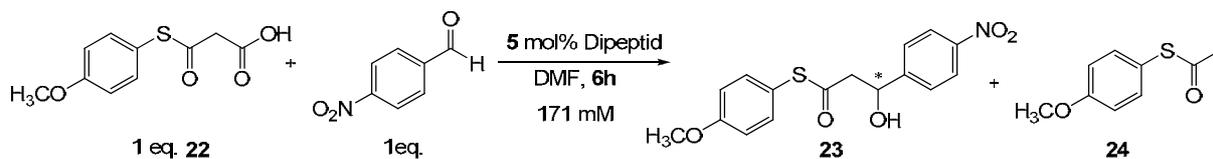
Das kombinatorische Screening wurde auch mit einer Tetrapeptidbibliothek (max. 50'625 Mitglieder) in verschiedenen Lösungsmitteln durchgeführt. Mit der Tetrapeptidbibliothek wurden ähnliche Histidin und Asparaginsäure-haltige Sequenzen wie mit der Tripeptidbibliothek in THF und DMF selektiert (siehe Anhang). Am N-Terminus trat sowohl bei den Tri- als auch Tetrapeptiden oft Glycin auf, was darauf hindeutet, dass das Peptid in seiner Struktur bereits als ein Di- oder Tripeptid ausreicht.

### 5.3 Aldol-Reaktionen in Lösung

Aufgrund des gefundenen Imidazol-Carbonsäure-Motives wurden vier verschiedene Asparagin und Histidin haltige Dipeptide nach dem Fmoc-Protokoll<sup>[88]</sup> auf Rink-Amid Harz<sup>[63,88]</sup> synthetisiert, unter Entfernung ihrer Schutzgruppen mit TFA vom Harz abgespalten und auf ihre katalytische Aktivität in Lösung untersucht. Als erste Testreaktion diente die decarboxylierende Aldolreaktion zwischen 4-Methoxymalonsäurethioester (4-MethoxyMTE) **22** und 4-Nitrobenzaldehyd. 4-MethoxyMTE wurde analog zum Pyren funktionalisierten 4-MethoxyMTE **21** hergestellt.<sup>[77, 79]</sup> Als Lösungsmittel wurde zuerst wie im Screening DMF gewählt, da sich die Peptide in diesem Lösungsmittel sehr gut lösen (Tabelle 2).

Mit 5 mol% des Dipeptids Ac-L-Asp-L-His-NH<sub>2</sub> • TFA **25** wurde das Aldolprodukt nach 6h in einer Ausbeute von 75% isoliert, mit den anderen Peptiden (Einträge 2-4) bildete sich weniger Produkt. Die Untersuchung der Reaktionsprodukte mittels chiraler HPLC zeigte, dass es sich um racemische Gemische von **23** handelt. Als Nebenprodukt wurde bei allen Reaktionen die Bildung des Decarboxylierungsproduktes, 4-Methoxyphenylthioacetat **24** beobachtet.

**Tabelle 2:** Aldolreaktion zwischen 4-Methoxymalonsäurethioester **22** und 4-Nitrobenzaldehyd in DMF, katalysiert durch Dipeptide **25-28**.



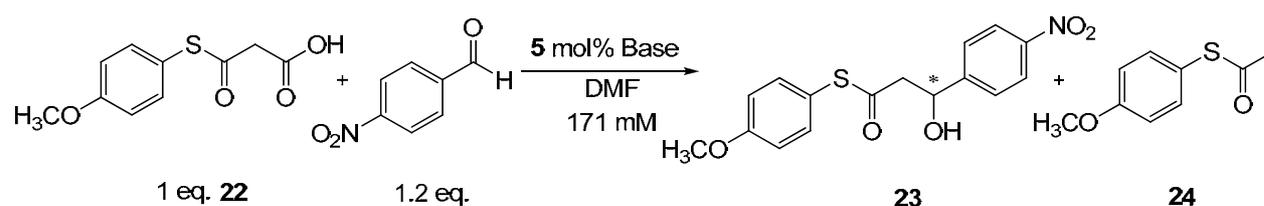
Eintrag	Dipeptid	ee [%] <sup>a</sup>	Ausbeute[%] <sup>b</sup>
1	Ac-L-Asp-L-His-NH <sub>2</sub> • TFA ( <b>25</b> )	rac.	75
2	Ac-L-His-L-Asp-NH <sub>2</sub> • TFA ( <b>26</b> )	rac.	34
3	Ac-D-Asp-L-His-NH <sub>2</sub> • TFA ( <b>27</b> )	rac.	54
4	Ac-L-His-D-Asp-NH <sub>2</sub> • TFA ( <b>28</b> )	rac.	28

[a] Enantiomerenüberschuss bestimmt mittels chiraler HPLC; [b] isolierte Ausbeute.

#### 5.4 (Kontroll-) Experimente unter Zugabe verschiedener achiraler Basen

Zu den verwendeten Dipeptiden **25-28** (Tab. 2), welche als TFA-Salze vorliegen, wurden in weiteren Experimenten äquivalente Mengen Basen zugegeben, um ein neutrales Peptid zu erhalten. Kontrollexperimente, bei denen nur Base aber kein Peptid eingesetzt wurde, zeigten, dass die Reaktion bereits in Gegenwart einfacher Basen, wie NEt<sub>3</sub>, Imidazol und NMM abläuft (Tabelle 3).

**Tabelle 3:** Aldolreaktion mit verschiedenen achiralen Basen



Eintrag	Base	Reaktionszeit	Ausbeute [%] <sup>a</sup>
1	-	2 d	40
2	Imidazol	12 h	59
3	NMM	24 h	32
4	NEt <sub>3</sub>	15 min	85

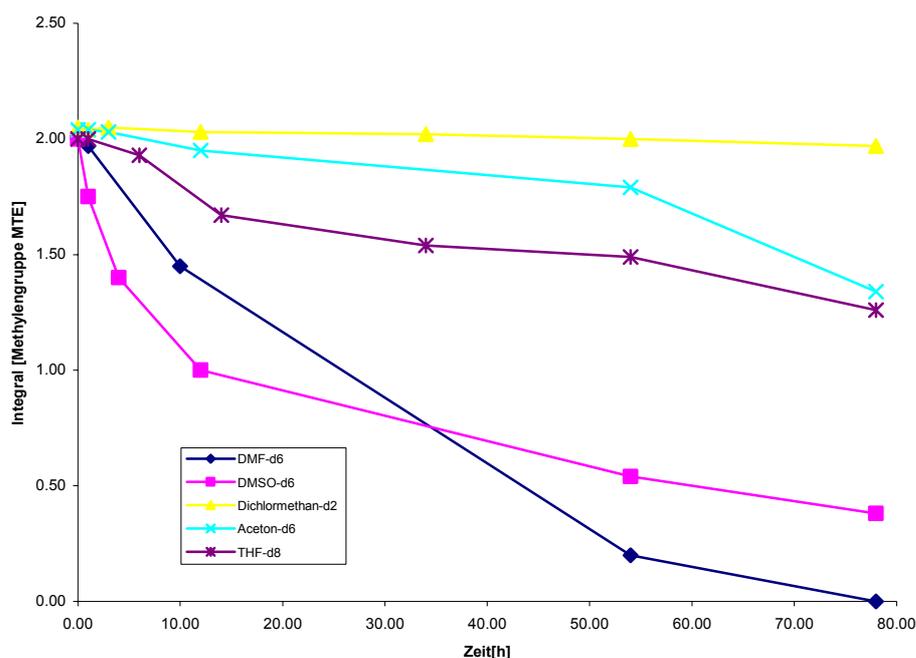
[a] isolierte Ausbeute

Mit Imidazol wurde das Aldolprodukt in einer Ausbeute von 59% erhalten (Tabelle 3, Eintrag 2). Dies erklärt, warum Histidin im kombinatorischen Assay selektiert wurde.

Mit Triethylamin wurde das Produkt bereits in 15 min. mit einer Ausbeute von 85% erhalten (Tabelle 3, Eintrag 4). Zudem zeigte sich, dass die Reaktion in DMF ohne jeglichen Zusatz von Base oder Peptid durchführbar ist, es wurden innerhalb von 2 Tagen 39% Ausbeute erhalten (Tabelle 3, Eintrag 1). Die Peptide müssen aber an der Katalyse der Reaktion beteiligt sein, da mit 5 mol% schon innerhalb von 6h 75% Ausbeute erhalten werden konnte. Diese Ergebnisse zeigten allerdings, dass DMF als Lösungsmittel ungeeignet ist.

An dieser Stelle wurde eine Stabilitätsstudie von 4-MethoxyMTE **22** in verschiedenen Lösungsmitteln durchgeführt (Abb. 7). Dafür wurden jeweils eine 74 mM Lösung des MTE in den aufgeführten deuterierten Lösungsmitteln über mehrere Stunden mittels NMR-Spektroskopie verfolgt, als Referenzsignal diente das TMS Signal. Der Wert des Integrals der Methylengruppe des 4-MethoxyMTEs wurde gegen die Zeit aufgetragen.

Es zeigte sich, dass der 4-MethoxyMTE **22** in polaren protischen Lösungsmitteln, wie Methanol aber auch in aprotisch polaren Lösungsmitteln, wie DMSO decarboxyliert, d.h. es wird bei jeder Reaktion in diesen Lösungsmitteln zur Bildung des Decarboxylierungsproduktes 4-Methoxyphenylthioacetat **24** kommen. Im Gegensatz dazu ist **22** in Lösungsmitteln wie  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , Aceton und auch THF deutlich stabiler. Aprotisch unpolare Lösungsmittel, wie Toluol oder einfache Alkane, wurden nicht untersucht, da der 4-MethoxyMTE **22** in diesen sehr schlecht löslich ist.

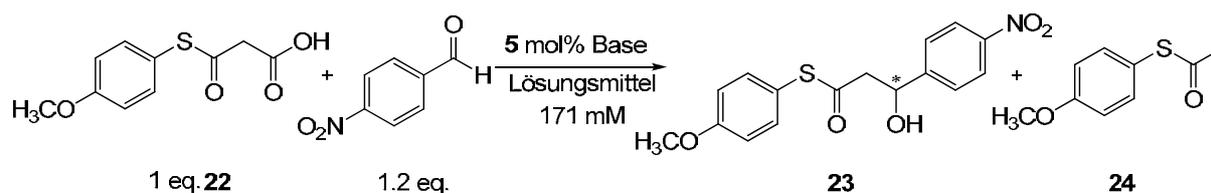


**Abbildung 7:** Stabilität des 4-MethoxyMTEs **22** in verschiedenen deuterierten Lösungsmitteln

## 5.5 Verwendung von chiralen Basen als Organokatalysatoren für die Aldolreaktion

Die Durchführung der Aldolreaktion in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , Aceton und verschiedenen Ethern in Gegenwart des Dipeptids **25** oder verschiedener Basen zeigte vermutlich durch die geringe Löslichkeit des Peptids geringen Umsatz (< 10%). Der grösste Umsatz zum Aldolprodukt wurde in THF und Dioxan beobachtet, allerdings wies das Aldolprodukt keinen Enantiomerenüberschuss auf (Tabelle 4, Einträge 4 und 5). Auch mit chiralen Basen wurde das Produkt in racemischer Form gebildet (Einträge 6-9). Bei einem Überschuss an Benzaldehyd war der Umsatz besser als mit einem Überschuss an 4-MethoxyMTE **22**. In diesem Fall wurde mehr Decarboxylierungsprodukt **24** isoliert bzw. detektiert.

**Tabelle 4:** Aldolreaktionen mit dem Dipeptid **25** und den chiralen Basen **3**, **29-31** in verschiedenen Lösungsmitteln.



Eintrag	Lösungsmittel	Base	Umsatz <sup>a</sup>	Reaktionszeit [h] <sup>b</sup>	ee [%] <sup>c</sup>
1	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	Ac-L-Asp-L-His-NH <sub>2</sub> ( <b>25</b> )	-	24	-
2	Aceton	Ac-L-Asp-L-His-NH <sub>2</sub> ( <b>25</b> )	<10	12	rac.
3	$\text{Et}_2\text{O}$	Ac-L-Asp-L-His-NH <sub>2</sub> ( <b>25</b> )	<10	12	rac.
4	THF	Ac-L-Asp-L-His-NH <sub>2</sub> ( <b>25</b> )	40	4	rac.
5	Dioxan	Ac-L-Asp-L-His-NH <sub>2</sub> ( <b>25</b> )	40	4	rac.
6	THF	Tröger'sche Base ( <b>29</b> )	<30	0.30	rac.
7	Dioxan	(S)-(-)-1-Phenylethylamin ( <b>30</b> )	<5	0.15	rac.
8	Dioxan	(1S,2R)-(-)-2-(Dibutylamino)-1-phenyl-1-propanol ( <b>31</b> )	<10	0.15	rac.
9	Dioxan	Cinchonidin ( <b>3</b> )	50	2	rac.

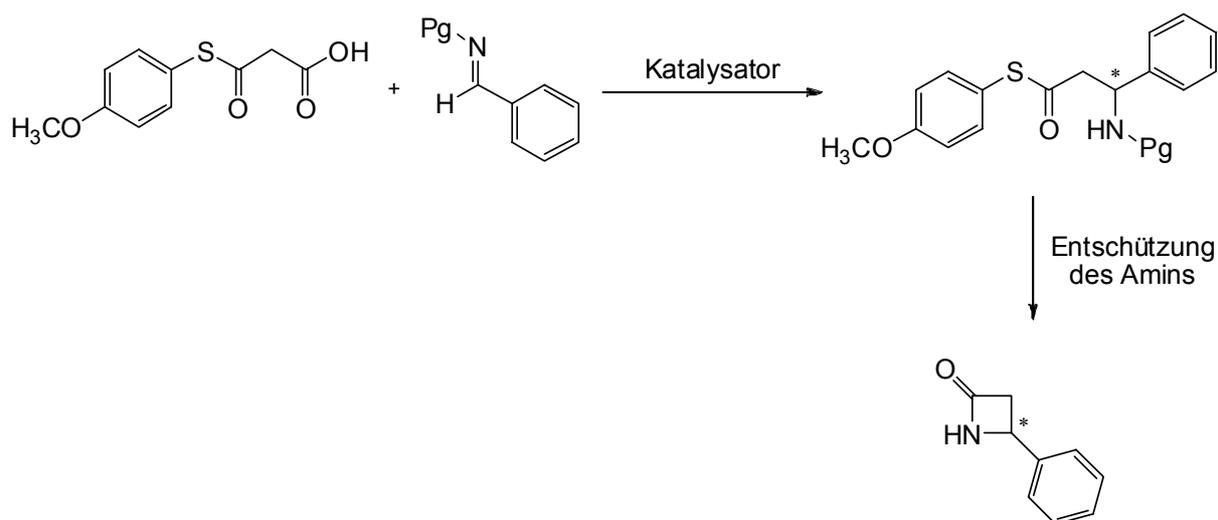
[a] mittels DCs abgeschätzt, Nebenprodukt war das Decarboxylierungsprodukt; [b] Reaktionsende erreicht, sobald mittels DC kein 4-MethoxyMTE mehr sichtbar; [c] mit chiraler HPLC bestimmt.

Ebenso konnten mit längeren Asp-His-haltigen Peptiden Umsatz, aber keine chirale Induktion erzielt werden (siehe Anhang).

Eine mögliche Ursache könnte sein, dass der Benzaldehyd nicht genug Koordinationsmöglichkeiten mit dem Katalysator zulässt. Aus diesem Grunde wurde das Elektrophil gewechselt. Die Wahl fiel auf Imine, da insbesondere Tosyl- oder Boc-geschützten Imine mehr Koordinationsmöglichkeiten bieten als einfache Aldehyde.

## 5.6 Verwendung von Iminen als Elektrophile – Mannich-Reaktion

Die Produkte der Mannich-Reaktion von MTE mit Iminen,  $\beta$ -Aminothioester, sind interessant als Zwischenprodukte zur Herstellung von  $\beta$ -Laktamen, die in der pharmazeutischen Industrie eine breite Anwendung finden (Schema 33).<sup>[84]</sup>



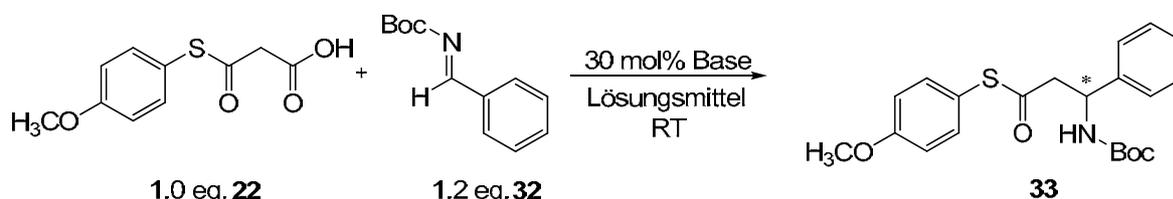
**Schema 33:** Mannichartige Reaktion von 4-MethoxyMTE mit Iminen und deren Verwendung zur Herstellung von  $\beta$ -Laktamen.

Die ersten Versuche wurden mit dem Boc-geschütztem aromatischen Imin **32** durchgeführt, da Boc-Gruppen leicht zu entfernen und die Boc-geschützten Imine einfach zu synthetisieren sind.<sup>[89]</sup>

## 5.7 Verwendung von chiralen Basen als Organokatalysatoren für die Mannich-Reaktion

Als Testreaktion wurde die Reaktion von 4-MethoxyMTE **22** mit dem aromatischen Boc-geschützten Imin **32** verwendet. Es wurden 30 mol% der aufgeführten Basen eingesetzt. Mit dem Peptid **25** und einfachen chiralen Basen, wie der Tröger'schen Base **29** und **31** wurde das Produkt in racemischer Form gebildet. Mit 30 mol% Cinchonidin **3** wurde ein Enantiomerenüberschuss von 23% beobachtet, es ist das erste Beispiel einer asymmetrischen Katalyse mit Hilfe eines Organokatalysators in der Reaktion von MTE mit einem Elektrophil.

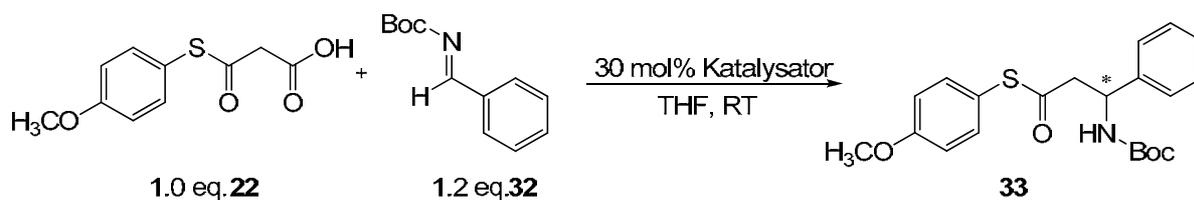
**Tabelle 5:** Katalysatorscreening mit Imin **32** als Elektrophil

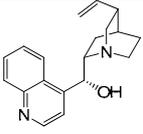
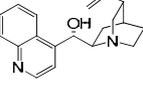
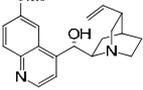
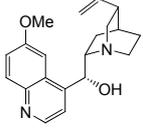
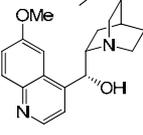
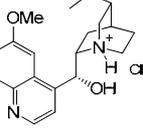
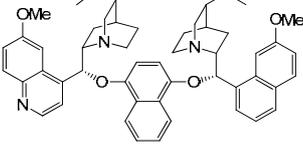
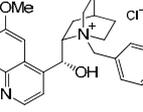


Eintrag	Lösungsmittel	Base	Rkt <sup>a</sup>	Umsatz(%) <sup>[c]</sup>	ee [%] <sup>b</sup>
1	Dioxan	Ac-L-Asp-L-His-NH <sub>2</sub> ( <b>25</b> )	2 h	<10	0
2	THF od. Dioxan	Tröger'sche Base ( <b>29</b> )	20 min	20	0
3	Dioxan	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-(-)-2-(Dibutyl-amino)-1-phenyl-1-propanol ( <b>31</b> )	15 min	<5	0
4	THF	Cinchonidin ( <b>3</b> )	6 h	18 <sup>[d]</sup>	23

[a] als Reaktionsende wurde das Verschwinden des 4-MethoxyMTE auf dem DC verwendet. [b] mittels chiraler HPLC bestimmt, [c] mittels DC bestimmt, [d] per HPLC mit Biphenyl als internen Standard bestimmt.

Daraufhin wurden weitere Cinchona Alkaloide und deren Derivate als Katalysatoren unter identischen Reaktionsbedingungen getestet (Tabelle 6).

**Tabelle 6:** Verschiedene Cinchona Alkaloid Derivate als Katalysatoren


Eintrag	Katalysator	Ausbeute[%] <sup>a</sup>	ee[%] <sup>b</sup>	
1	Cinchonidin 	<b>3</b>	20	23
2	Cinchonin 	<b>4</b>	29	6
3	Chinidin 	<b>2</b>	26	18
4	Chinin 	<b>1</b>	36	55
5	Dihydrochinin 	<b>34</b>	35	54
6	Dihydrochinin*HCl 	<b>35</b>	13	1
7	Hydrochinin-1,4- phthalazindiyl diether 	<b>36</b>	26	3
8	N-Benzylchinin chlorid 	<b>37</b>	14	1

[n.i.] nicht isoliert, [a] mittels HPLC bestimmt, als Referenz wurde Biphenyl verwendet; [b] mittels chiraler HPLC bestimmt.

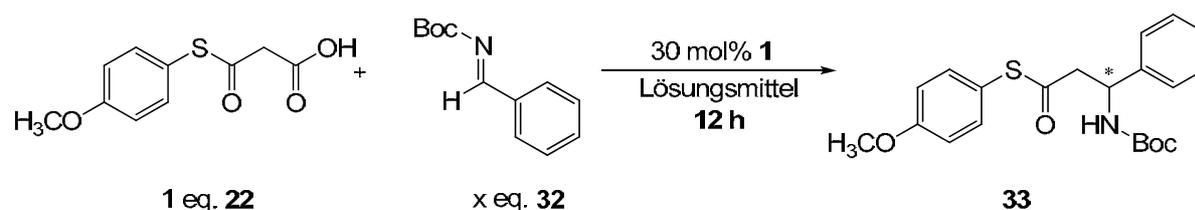
Die höchsten Enantiomerenüberschüsse von 55% ee wurden mit Chinin **1** und Dihydrochinin **34** erzielt, d.h. die Ethyl- bzw. Ethengruppe am Quinuclidin hat keinen Einfluss auf die Katalyse (Einträge 4 und 5, Tabelle 6). Die Protonierung der

basischen Funktion hat einen Verlust an Enantioselektivität zur Folge (Einträge 6 und 8). Die OH-Funktion ist wichtig für die Katalyse, da mit ihrer Schützung der Enantiomerenüberschuss vollständig verloren geht (Eintrag 7).

### 5.7.1 Optimierung der Reaktionsbedingungen der Mannich-Reaktion

Durch Erhöhung der Konzentration und die Verwendung von Dioxan als Lösungsmittel konnte die Enantioselektivität weiter erhöht werden. Mit diesen Bedingungen konnten die Mannich-Produkte in 51% Ausbeute und 65% ee erhalten werden (Tabelle 7, Eintrag 6). Demgegenüber wurde bei einem grösseren Überschuss des Imins eine Ausbeute von 62% und ein Enantiomerenüberschuss von 57% beobachtet.

**Tabelle 7:** Mannich-Reaktionen unter den optimalen Bedingungen



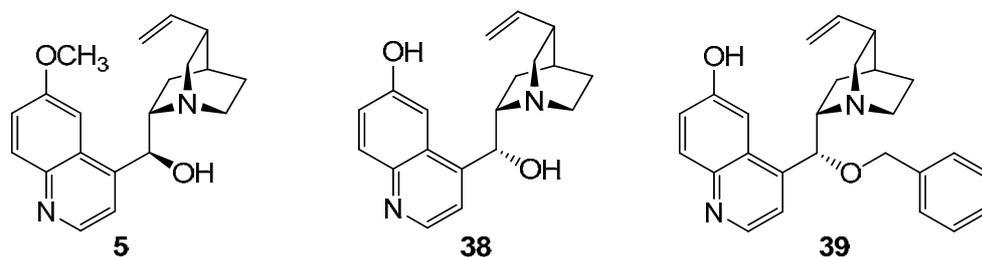
Eintrag	T [°C]	Lösungsmittel	eq. Imin	ee [%] <sup>a</sup>	Ausbeute[%] <sup>b</sup>
1	25	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1.2	37	<5 <sup>d</sup>
2	40	Dioxan	1.2	26	- <sup>c</sup>
3	25	Toluol	1.2	37	- <sup>c</sup>
4	25	Dioxan/THP, 1:1	1.2	51	- <sup>c</sup>
5	25	Dioxan	2	57	62
6	25	Dioxan	1.2	65	51
7	4	Dioxan/THF, 1:1	1.2	65	32 <sup>e</sup>

[a] mittels chiraler HPLC isoliert; [b] isolierte Ausbeute; [c] nicht isoliert; [d] Umsatz, mittels DC ermittelt; [e] 6 Tage Reaktionszeit.

### 5.7.2 Untersuchung verschiedener Katalysatoren

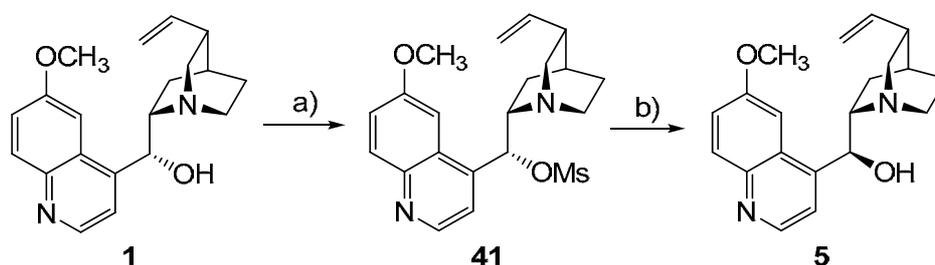
Um herauszufinden, welche funktionellen Gruppen bzw. welches Stereozentrum essenziell am Chinin-Grundgerüst für die Katalyse der mannichtartigen Reaktion

verantwortlich sind, wurden die Chininderivate **5**, **38-39** synthetisiert und ihre katalytischen Eigenschaften untersucht (Abb. 8).



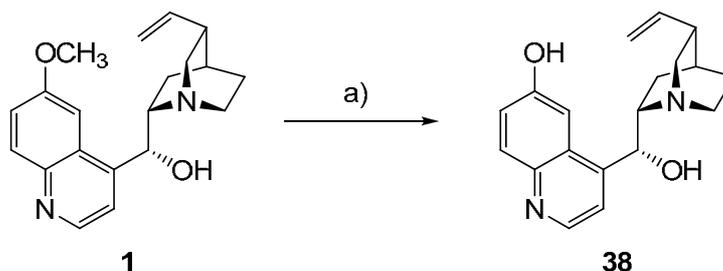
**Abbildung 8:** Veränderungen im Chinin-Grundgerüst

Mit 9-*epi*-Chinin **5** sollte untersucht werden, ob eine Erhöhung der Ausbeute bzw. des Enantiomerenüberschusses durch die Invertierung der absoluten *R*-Konfiguration an C9 erfolgt. Dieses Phänomen ist bei den Cinchona Alkaloiden bereits bekannt, so ist 9-*epi*-Chinin um einiges aktiver und selektiver als Katalysator als der Naturstoff Chinin selbst.<sup>[25n,90]</sup> Katalysator **5**, 9-*epi*-Chinin, wurde durch eine S<sub>N</sub>2-Reaktion nach einer Vorschrift von Hoffmann et al. hergestellt (Schema 34).<sup>[91]</sup>



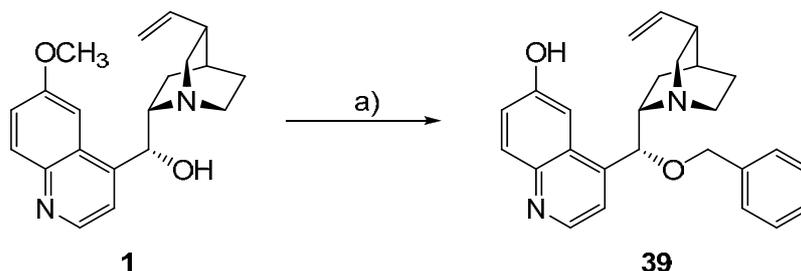
**Schema 34:** a) MsCl, NEt<sub>3</sub>, THF, Rückfluss, 4h, 82%; b) Weinsäure (1.1 eq), H<sub>2</sub>O, Rückfluss, 6 h, 60%.

Katalysator **38**, Cuprein, welcher durch die Umsetzung von Chinin **1** mit Natriumthioethanolat erhalten wurde, bietet hingegen die Möglichkeit weitere Wasserstoffbrückenbindungen mit dem Substrat einzugehen.<sup>[92]</sup> Dieser könnte eine höhere Aktivität bzw. Selektivität aufweisen, da die elektronische Struktur des Quinolins verändert wird und eine phenolische OH-Gruppe mit dem Substrat Wechselwirkung ausbilden kann.<sup>[92]</sup> Katalysator **38**, Cuprein, wurde durch Umsetzung von Chinins **1** mit Natriumthioethanolat nach der Vorschrift von Deng et al.<sup>[93]</sup> hergestellt (Schema 35).



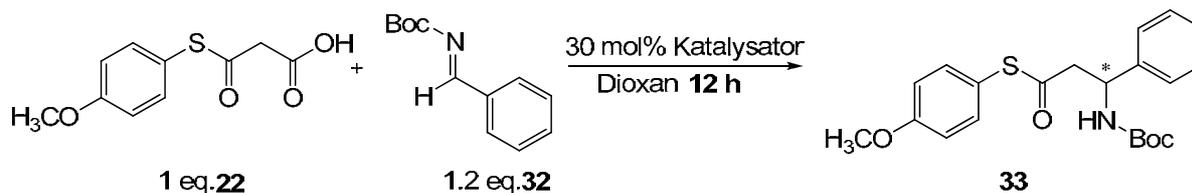
**Schema 35:** a) NaSEt, 110°C, DMF, 12h, 65%.

Katalysator **39**, das Benzyl-geschützte Cuprein, bietet neben der phenolischen Hydroxygruppen als Koordination die Möglichkeit mit einer phenolischen OH-Gruppe in Wechselwirkung zu treten und weist zusätzlich noch eine sterisch anspruchsvolle Gruppe, die Benzylgeschützte Hydroxygruppe, an C9 auf. Die Synthese erfolgte ausgehend vom Chinin **1**, welches mit Benzylchlorid geschützt wurde. Das Benzylgeschützte Chinin wurde wiederum mit Natriumthioethanolat umgesetzt, wodurch die phenolische OH-Gruppe erhalten wurde (Schema 36).<sup>[92]</sup>



**Schema 36:** a) i: NaH, BnCl, DMF, RT, 12h, quant.; ii: NaSEt, 110°C, DMF, 12h, 77%.

Die Umwandlungen am Chinin-Grundgerüst brachten allerdings nicht den gewünschten Erfolg. Das Benzyl geschützte Chinin **39** ist sehr schlecht in Dioxan bzw. THF löslich, was sich wiederum in der Ausbeute und dem ee widerspiegelte (Tabelle 8, Eintrag 3). Auch das Vorhandensein von zweierlei OH-Gruppen im Chinin-Grundgerüst **38** verstärkte nicht die Aktivität und die Selektivität, sondern hatte eher eine Verschlechterung zur Folge (Tabelle 8, Eintrag 2). Dies wurde auch beim Katalysator **5** beobachtet.

**Tabelle 8:** Resultate der mannichartigen Reaktion in Gegenwart von Cinchona Alkaloiden **5,38-39**


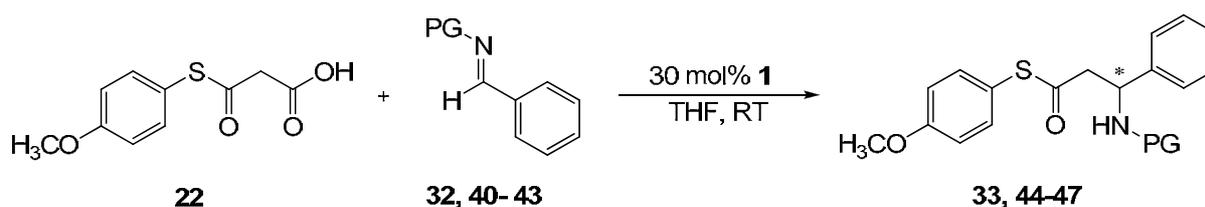
Eintrag	Katalysator	Ausbeute [%] <sup>a</sup>	ee[%] <sup>b</sup>
1	<b>5</b>	40	23
2	<b>38</b>	19	rac
3	<b>39</b>	15	rac

[a] mittels HPLC bestimmt, als Standard wurde Biphenyl verwendet; [b] mittels chiraler HPLC bestimmt.

### 5.7.3 Untersuchung verschiedener Schutzgruppen des Imins

Als nächstes wurde untersucht, ob durch Variation der Schutzgruppe der Imine höhere Produktausbeuten und Selektivitäten erzielt werden können.

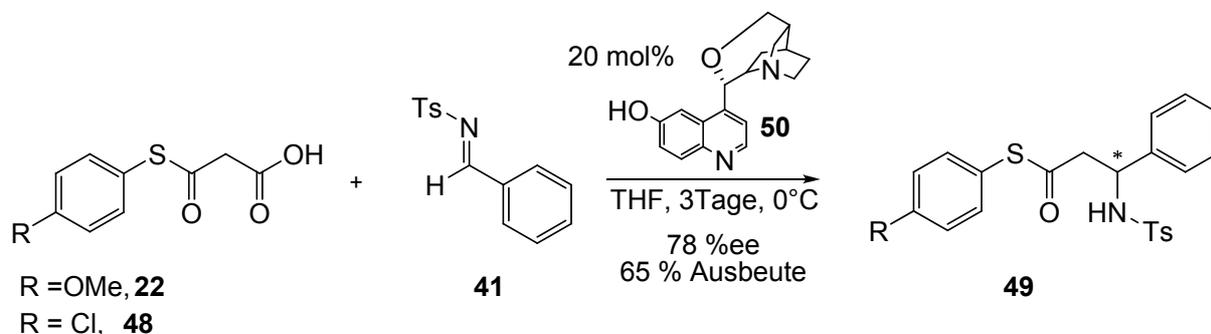
Bei der Änderung der Schutzgruppe am Imin zeigte sich, dass nur mit der Boc-Schutzgruppe (Tabelle 9, Eintrag 1) Ausbeuten über 50% und Enantiomerenüberschüsse von 65% erhalten werden konnten.

**Tabelle 9:** Veränderungen in der Schutzgruppe des Imins


Eintrag	Schutzgruppe (PG)	<b>32</b>	<i>Mannich-Produkt</i>	Ausbeute[%] <sup>b</sup>	ee [%] <sup>a</sup>
1	Boc	<b>32</b>	<b>33</b>	51	65
2	PMB	<b>40</b>	<b>44</b>	43	rac
3	Ts	<b>41</b>	<b>45</b>	-	-
4	Bn	<b>42</b>	<b>46</b>	38	rac.
5	OH	<b>43</b>	<b>47</b>	-	-

[a] mittels chiraler HPLC bestimmt; [a] mittels chiraler HPLC bestimmt, [b] isolierte Ausbeute.

Arbeiten von Ricci aus dem Jahr 2007 zeigten, dass eine enantioselektive mannichartige Reaktion unter Verwendung verschiedener Imine und MTEs, unter Verwendung von 20 mol% des Katalysators,  $\beta$ -Isocupreidin **50**, möglich ist. Es wurden Enantioselektivitäten von bis zu 78% ee und 65% Ausbeute erhalten (Schema 37).<sup>[94]</sup>



**Schema 37:** Enantioselektive Mannichreaktion mit MTE vermittelt durch  $\beta$ -Isocupreidin **50**, Ricci et al. 2007<sup>[94]</sup>

## 5.8 Zusammenfassung

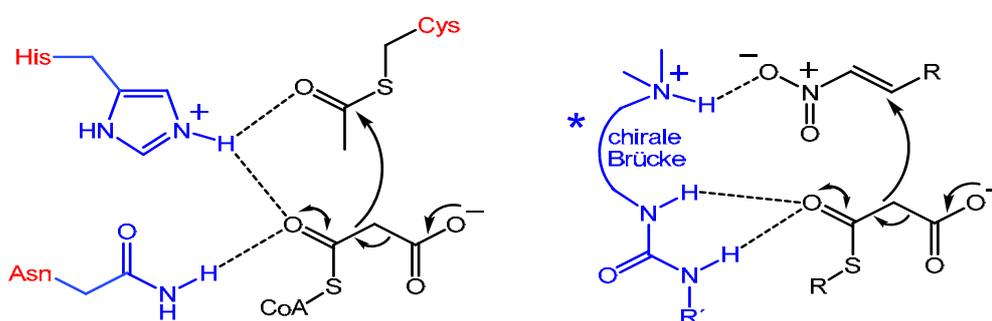
Mit Hilfe der Methode der Katalysator-Substrat Co-Immobilisierung wurden zwei Dipeptide als Katalysatoren für die decarboxylierende Aldolreaktion von 4-MethoxyMTE mit 4-Nitrobenzaldehyd gefunden, Ac-L-Asp-L-His-NH<sub>2</sub> bzw. Ac-L-His-L-Asp-NH<sub>2</sub>. Während der Analyse der aktiven Teilstrukturen der Peptide stellte sich heraus, dass auch schon einfache Basen, wie Triethylamin, Imidazol und NMM die Reaktion katalysieren können. Erste Enantioselektivitäten konnten erzielt werden, nachdem das Elektrophil, einfache Benzaldehyde, durch sterisch anspruchsvollere Imine ersetzt wurden.

Mit chiralen Basen, wie Cinchona Alkaloide, konnte die mannichartige Reaktion mit Enantioselektivitäten von 65% ee und Ausbeuten von 51% katalysiert werden. Die im kombinatorischen Screening selektierten Peptide sind unter Umständen nicht rigid genug und einfache chirale Basen zu klein, um die nötige Wechselwirkung mit Benzaldehyden als Substrate einzugehen.

## 6 Rationales Design von Organokatalysatoren für MTE Additionen an Nitroolefine

### 6.1 Katalysator Design

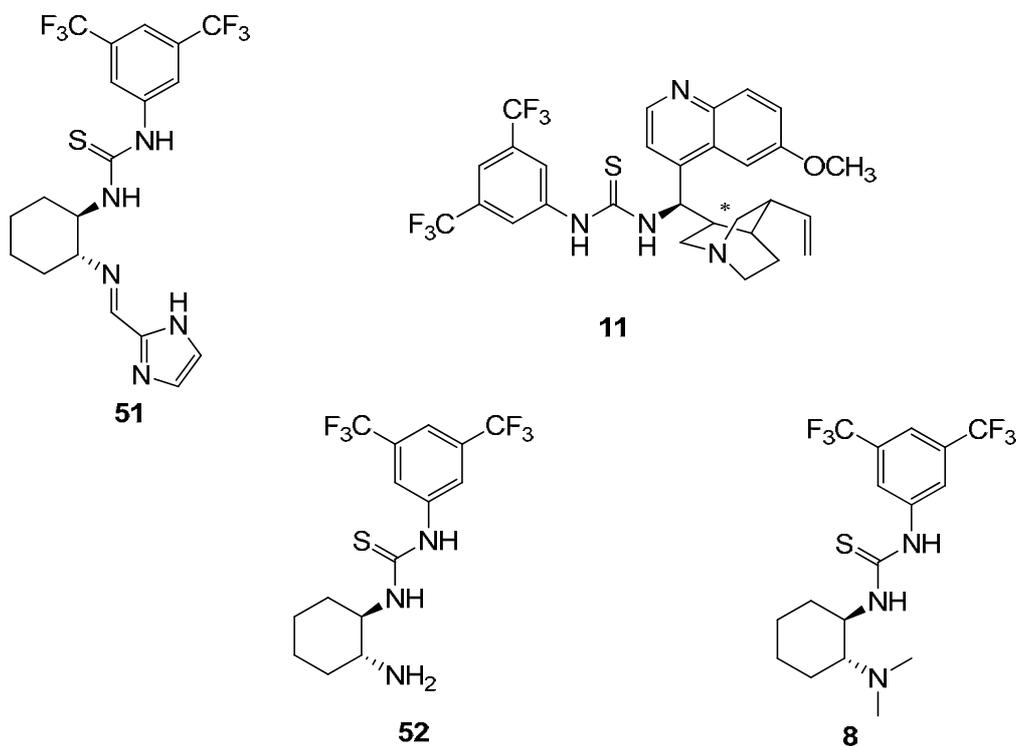
PKSen aktivieren MTE durch Koordination mit Asparagin und protoniertem Histidin (siehe Kapitel 3.1),<sup>[70]</sup> d.h. zwei funktionelle Gruppen eine basische und eine koordinierende sind für die enzymatische Aktivität verantwortlich. Inspiriert von der aktiven Seite der Polyketid Synthasen, haben wir einen bifunktionalen Organokatalysator zur Nachahmung des aktiven Zentrums designt. Das Design des Katalysators wurde wie folgt gestaltet: eine basische funktionelle Gruppe zur Deprotonierung des MTEs und zur Koordination des Elektrophils, wie einem Nitroolefin in die richtige Position. Verbunden über eine chirale Brücke sollte die zweite koordinierende Gruppe die Koordination des MTEs in einer chiralen Umgebung ermöglichen (Abb. 9).



**Abbildung 9:** Rationales Design vom Organokatalysator

Harnstoffe und Thioharnstoffe sind für ihre Koordinationseigenschaften mit Carbonylgruppen bekannt, deshalb wurden als erstes bifunktionale Katalysatoren getestet, bei denen ein Harnstoff mit einer basischen funktionellen Gruppe über einen chiralen Linker verknüpft ist.<sup>[26]</sup> Dazu wurden die in Abb. 10 gezeigten literaturbekannten Verbindungen hergestellt und auf ihre katalytische Aktivität in der Reaktion von MTE **22** mit Nitrostyrol getestet. Die Katalysatoren (siehe Kapitel 1.4) besitzen alle den Thioharnstoff, unterscheiden sich aber in der basischen funktionellen Gruppe und den chiralen Linkern, die diese funktionelle Gruppe

verknüpft. Je nach Linker unterscheiden sich die Positionen und Abstände der beiden funktionellen Gruppen (Abb. 10).

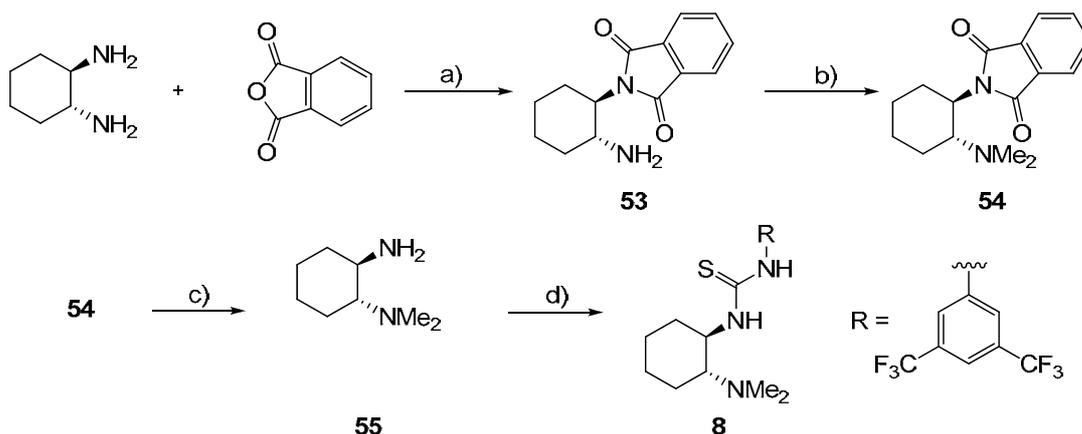


**Abbildung 10:** Synthetisierte Organokatalysatoren mit *R,R*-Diaminocyclohexylring als chiraler Linker bzw. Turnelement (**51**, **52**, und **8**), und thioharnstofffunktionalisiertes Cinchona Alkaloid (**11**)

## 6.2 Synthese der Organokatalysatoren

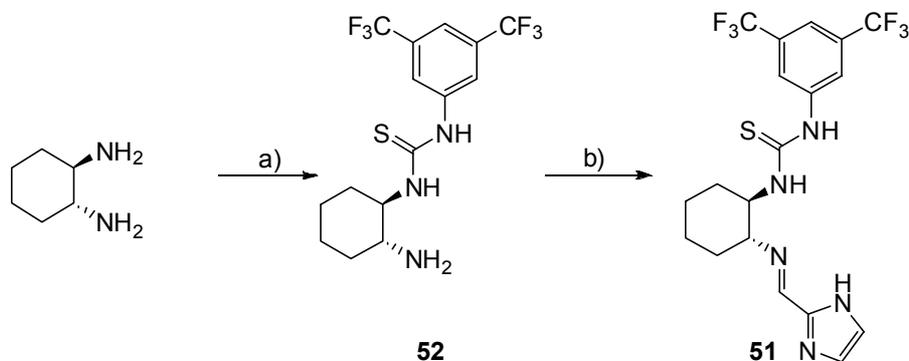
Die Thioharnstoff Katalysatoren **51**, **52** und **8** wurden nach bekannten Vorschriften wie folgt hergestellt.

Der Katalysator **8** wurde ausgehend von *trans*-(1*R*,2*R*)-Diaminocyclohexan hergestellt. Nachdem das Diamin unter Säurekatalyse selektiv mit Phthalsäureanhydrid zum Phtalimid **53** umgesetzt wurde, wurde die zweite Aminogruppe nach Clarke-Eschweiler<sup>[95]</sup> mit Ameisensäure und Natriumcyanoborhydrid reaktiv dialkyliert. Im Anschluss wurde das Phtalimid einer Hydrazinolyse unterworfen und das entstandene Amin **55** mit 3,5-Bis(trifluoromethyl)-phenylisothiocyanat zum Thioharnstoff **8** umgesetzt (Schema 38).<sup>[96,97]</sup>



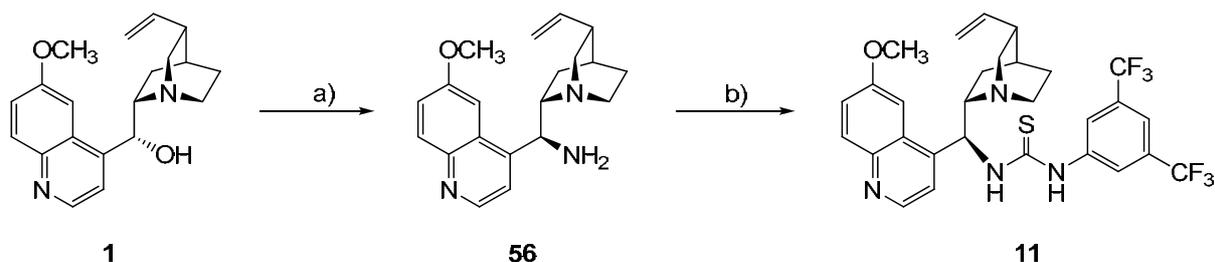
**Schema 38:** Herstellung von Katalysator **8** a) i: p-TsOH, o-Xylol, Rückfluss, 8h, 97%; ii: gesättigte NaHCO<sub>3</sub>, DCM, RT, 3h; 93%; b) HCHO (wässrig), NaBH<sub>3</sub>CN, AcOH, MeCN, RT, 2h, 62%; c) NH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O, EtOH, Rückfluss, 30 min, 83%; d) 3,5-Bis(trifluoromethyl)-phenylisothiocyanat, THF, 12h, quantitativ.

Um den bifunktionalen Katalysator **52** mit primären Amin zu erhalten, wurde *trans*-(1*R*,2*R*)-Diaminocyclohexan mit 3,5-Bis(trifluoromethyl)phenylisothiocyanat zum entsprechenden Thioharnstoff **52** umgesetzt. Die verbliebene Aminofunktion wurde im Anschluss mit Imidazolcarboxyaldehyd zum Imin **51** kondensiert (Schema 39).<sup>[97,31a]</sup>



**Schema 39:** Herstellung des Katalysators **51**: a) 3,5-Bis(trifluoromethyl) phenylisothiocyanat 1 eq., THF, 12h, 61%; b) 2H-imidazol-2-carbaldehyd, DCM, 12h, 94%.

Für die Herstellung des Thioharnstoffes **11** wurde Chinin unter Mitsunobu-Bedingungen und Inversion der Konfiguration an C9 mit Triphenylphosphin, Diisopropylazodicarboxylat und Diphenylphosphorylazid zum entsprechenden Azid umgesetzt. Aus diesem wurde mit Triphenylphosphin reduktiv das Amin **56** hergestellt und letzteres mit 3,5-Bis(trifluoromethyl)-phenylisothiocyanat zum Epichininthioharnstoff-Katalysator **11** (9-*epi*-QTU) umgesetzt (Schema 40).<sup>[15n,15o]</sup>

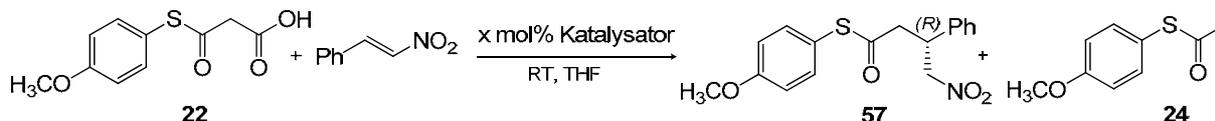


**Schema 40:** Herstellung des 9-*epi*-Chininthioharnstoff-Katalysators **11** (9-*epi*-QTU): a) PPh<sub>3</sub>, THF, DIAD, DPPA, 12h, 91%; b) i: PPh<sub>3</sub>, 50°C, H<sub>2</sub>O; ii: 3,5-Bis(trifluoromethyl)-phenylisothiocyanat, THF, 12h, 92%.

### 6.3 Untersuchung der katalytischen Eigenschaften von Katalysatoren **8**, **11**, **51** und **52**

Im Anschluss wurden die zuvor hergestellten Verbindungen auf ihre Eigenschaften in der Testreaktion zwischen 4-MethoxyMTE **22** und Nitrostyrol untersucht (Tabelle 10).

**Tabelle 10:** Decarboxylierende 1,4-Additionsreaktionen von MTE **22** mit Nitrostyrol in Gegenwart von Thioharnstoffen **8**, **11**, **51** und **52**.



Eintrag	Katalysator	Mol%	Reaktionszeit [h]	Umsatz [%] <sup>a</sup>	ee [%] <sup>b</sup>
1	<b>8</b>	10	2	30 <sup>b</sup>	51
2	<b>11</b>	10	12	64 <sup>b</sup>	54
3	<b>51</b>	10	24	<30	2
4	<b>52</b>	20	0.5	<5	0
5	<b>52</b>	10	0.5	<5	0

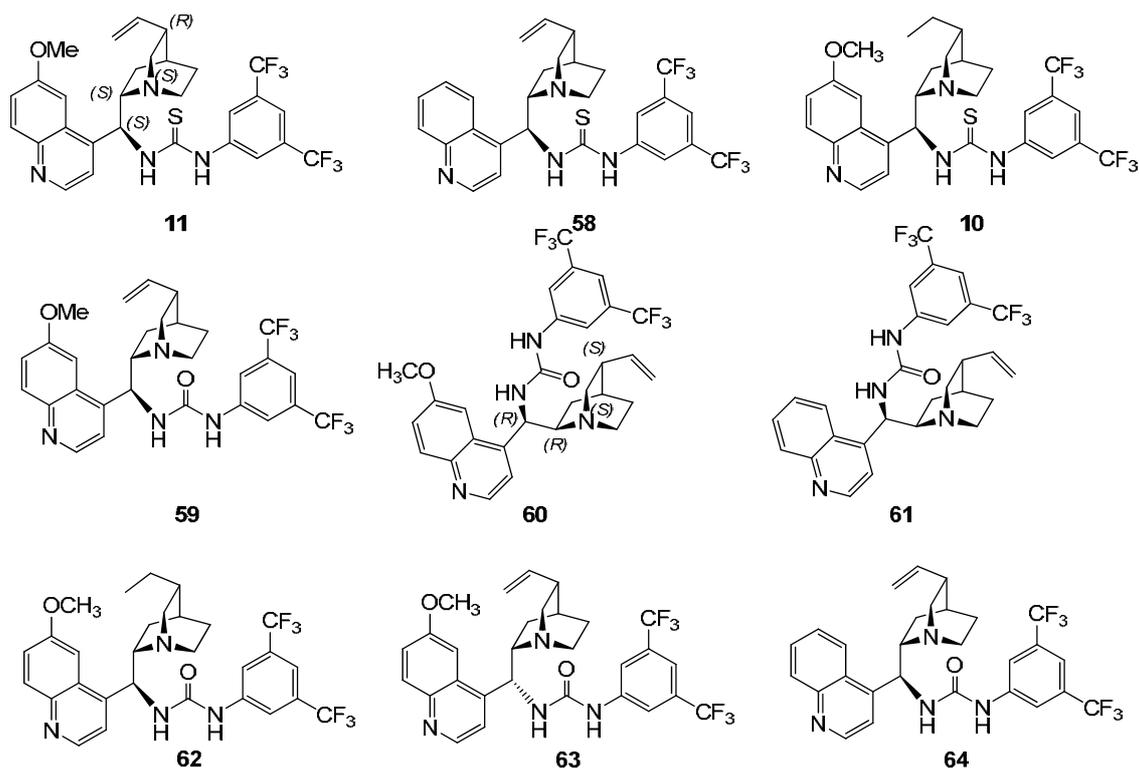
[k.R.] keine Reaktion; [a] abgeschätzt mittels DC; [b] isolierte Ausbeute.

Bei der Reaktion vom 4-MethoxyMTE **22** und Nitrostyrol in Gegenwart der bifunktionalen Verbindungen **51**, **52**, **11** und **8** wurden sowohl katalytischer Umsatz als auch Enantioselektivität beobachtet (Tabelle 10). 9-*epi*-Chininthioharnstoff **11** zeigte die höchste Enantioselektivität und Aktivität (Tabelle 10, Eintrag 2). Katalysator **52** (Eintrag 4 und 5), bei dem ein primäres Amin vorliegt, bildet das 1,4-Additionsprodukt nur in geringen Mengen, das Hauptprodukt war das Decarboxylierungsprodukt **24**. Katalysator **51** (Eintrag 3), bei dem die basische

Funktion, das Imidazol, weiter vom Thioharnstoff entfernt ist als bei Katalysator **52**, katalysiert die Reaktion zwar, aber mit geringeren Enantioselektivitäten. Es wurde als Hauptprodukt wiederum nur das Decarboxylierungsprodukt **24** erhalten. Nebenreaktionen mit der Iminfunktion des Katalysators **51** wurden nicht beobachtet. Katalysator **8**, bei dem das basische Amin in direkter Nachbarschaft zum Thioharnstoff ist, einen Enantiomerenüberschuss von 51%, bei einer Ausbeute von 30 % (Tabelle 10, Eintrag 1). Katalysator **11** hingegen, bei dem das Amin auch in direkter Nachbarschaft zur Thioharnstofffunktion liegt, katalysiert die Reaktion mit Ausbeuten von 64% und 54% ee (Eintrag 2).

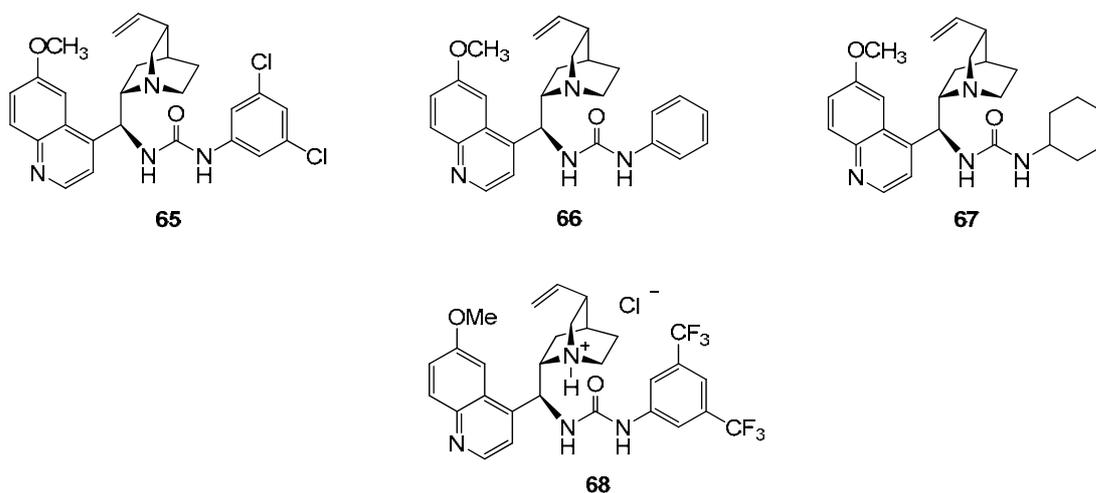
### **6.4 Untersuchung der katalytischen Eigenschaften von (thio-) harnstoff-funktionalisierten Cinchona Alkaloiden**

Nach diesen ersten Resultaten wurden verschiedene (thio-) harnstoff-funktionalisierte Cinchona Alkaloide hergestellt und in der 1,4-Additionsreaktion von MTE mit Nitrostyrol eingesetzt (Abb. 10). Die Katalysatoren unterscheiden sich in ihrer Stereochemie und im Alkaloid Grundgerüst. Katalysator **58** leitet sich vom natürlichen Cinchona Alkaloid Cinchonidin ab und weist deshalb am Chinuclidin keine Methoxygruppe auf. Die Katalysatoren **10** und **62** weisen eine Ethylgruppe anstelle einer Ethengruppe am Chinuclidin auf. Katalysator **59** weist *S*-Konfiguration an C8 und C9 (siehe Kapitel 1) auf, Katalysator **60** hingegen eine absolute *R*-Konfiguration an C8 und C9. Des weiteren besitzen die Katalysatoren **59-64** eine Harnstofffunktion, im Gegensatz zu den Katalysatoren **58** und **10**, die eine Thioharnstofffunktion besitzen (Abb. 11).



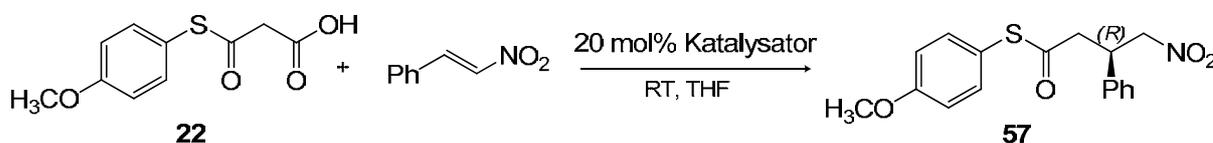
**Abbildung 11:** Harnstoff-derivatisierte Cinchona Alkaloide. Die Synthese erfolgte ausgehend von den kommerziell erhältlichen Cinchona Alkaloiden und analog den oben beschriebenen Synthesewegen (Schema 40).

Die Katalysatoren **65-68** unterscheiden sich nur durch die Substituenten der Harnstofffunktion. Katalysator **68** liegt als protonierte Form des Katalysators **59** vor.



**Abbildung 12:** Harnstoff-derivatisierte Cinchona Alkaloide. Die Synthese erfolgte ausgehend von den kommerziell erhältlichen Cinchona Alkaloiden und analog den oben beschriebenen Synthesewegen (Schema 40).

**Tabelle 11:** Decarboxylierende 1,4-Additionsreaktion von 4-MethoxyMTE mit Nitrostyrol in Gegenwart von Cinchona Alkaloid Derivaten **10,11**, und **58-68**.



Eintrag	Kat.	Temp.[°C]	Zeit (h)	Mol%	eq. MTE	Ausbeute <sup>[a]</sup> (%)	ee <sup>[b]</sup> (%)	Konf.
1	<b>58</b>	25	24	20	2	27	53	<i>R</i>
2	<b>10</b>	25	24	20	2	36	51	<i>R</i>
3	<b>63</b>	25	72	20	2	65	24	<i>R</i>
4	<b>59</b>	25	24	20	2	94	63	<i>R</i>
5	<b>11</b>	25	120	20	2	69	54	<i>R</i>
6	<b>64</b>	25	24	20	2	52	47	<i>R</i>
7	<b>62</b>	25	96	20	2	64	63	<i>R</i>
8	<b>65</b>	25	24	20	2	34	47	<i>S</i>
9	<b>60</b>	25	24	20	2	90	64	<i>S</i>
10	<b>65</b>	25	36	20	2	64	60	<i>R</i>
11	<b>66</b>	25	24	20	2	47	58	<i>R</i>
12	<b>67</b>	25	24	20	2	78	51	<i>R</i>
13	<b>68</b>	25	120	20	2	-- <sup>[c]</sup>	--	
14	<b>59</b>	4	120	20	2	87	66	<i>R</i>
15	<b>59</b>	25	120	10	2	82	64	<i>R</i>
16	<b>59</b>	25	20	20	1.2	30	64	<i>R</i>
17	<b>59</b>	25	36	20	4x0.6	40	63	<i>R</i>

[a] isolierte Ausbeute; [b] mittels chiraler HPLC bestimmt; [c] es wurde keine Reaktion beobachtet.

Bei Reaktionen von 4-MethoxyMTE **22** mit Nitrostyrol in Gegenwart der Katalysatoren **10-11** und **58-68** wurde sowohl Umsatz als auch Enantioselektivität beobachtet (Tabelle 11). 9-*epi*-Chininharbstoff **59** zeigte die höchste Selektivität und Aktivität (Eintrag 4, Tabelle 11). Bei der Reaktion einer 2:1 Mischung von 4-MethoxyMTE **22** und Nitrostyrol in THF mit 20 mol% **59** wurde das 1,4-Additionsprodukt in einer Ausbeute von 94% und 63% ee innerhalb von 24h erhalten.

Die „Pseudo-Enantiomere“ des 9-*epi*-QU **59** und des 9-*epi*-CU **64** (9-*epi*-QDU **60**, 9-*epi*-CDU **61** (Einträge 8 und 9)) bilden das 1,4-Additionsprodukt in vergleichbaren Ausbeuten und Enantioselektivitäten, allerdings wird das jeweils andere Enantiomer gebildet.

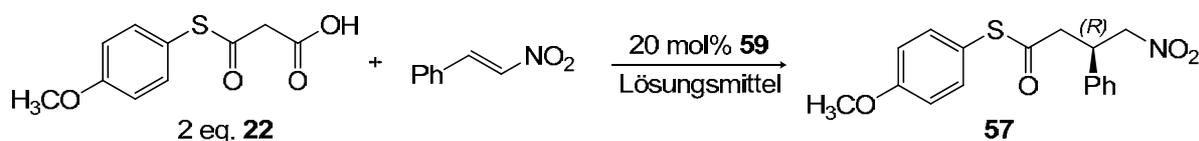
Experimente mit Katalysator **63** zeigen die Bedeutung der relativen Konfiguration an C8 und C9 (Tabelle 11, Eintrag 3), der Methoxychinolin-Gruppe (**64**, **58**, **63** Einträge 6, 8 und 1) und eines elektronenarmen Harnstoffs (**66** und **67**, Einträge 11 und 12) für gute Selektivitäten. Der Austausch der Vinylgruppe durch eine Ethylgruppe bei **57** (**10** und **62**, Einträge 2 und 7) hatte keinen Effekt auf die Enantioselektivität, reduzierte allerdings die Aktivität des Katalysators. Die Anwesenheit einer basischen Funktion ist unbedingt notwendig für die Katalyse, da die Protonierung des Quinuclidins zum kompletten Verlust der katalytischen Aktivität führte (**68**, Eintrag 13). Im Gegensatz zu anderen durch Harnstoffkatalyse vermittelten Reaktionen,<sup>[1k,28,29,98]</sup> haben Harnstoffderivate (**59**, **60**) im Vergleich zu den entsprechenden Thioharnstoffen (**11**, **64** Einträge 5 und 6) nicht nur höhere Aktivität sondern auch Enantioselektivität. Dies zeigt, dass das richtige Mass an Koordination essentiell für die effiziente Katalyse ist. Verringerung der Katalysatormenge auf 10 mol% des 9-*epi*-Chininharnstoffs **59** (Eintrag 15) oder Temperaturerniedrigung (4°C, Eintrag 14) erfordert eine längere Reaktionszeit, das Produkt wird in vergleichbaren Enantioselektivitäten gebildet.

Verringerung der Äquivalente des 4-MethoxyMTEs **22** (Eintrag 16) auf 1.2 eq. relativ zum Nitroolefin oder Zugabe von vier Mal 0.6 eq.-Portionen des 4-MethoxyMTEs **22** (Eintrag 17) führten zu geringeren Ausbeuten bei gleichen Enantioselektivitäten.

### 6.5 Untersuchung des Lösungsmiteleinflusses

Um die Kompatibilität der Lösungsmittel für die Reaktion zu untersuchen und den Enantiomerenüberschuss zu verbessern, wurden die katalytischen Eigenschaften von **59** in verschiedenen Lösungsmitteln getestet (Tabelle 12). Es wurden jeweils zwei Äquivalente vom 4-MethoxyMTE **22** eingesetzt.

**Tabelle 12:** Decarboxylierende 1,4-Additionsreaktion von 4-MethoxyMTE mit Nitrostyrol in Gegenwart von 9-epi-QU **59** in verschiedenen Lösungsmitteln.



Eintrag	T(°C)	Lösungsmittel	Zeit (h)	Umsatz <sup>[a]</sup> (%)	ee <sup>[b]</sup> (%)
1	25	THF	24	94 <sup>c</sup>	64
2	25	DME	72	60 <sup>c</sup>	55
3	25	EVE	72	57 <sup>c</sup>	88
4	25	Et <sub>2</sub> O	24	28	64
5	25	Dioxan	24	35	64
6	25	MTBE	24	49	66
7	25	1,4-Butanediol divinyl ether	24	31	75
8	25	THF/EVE	30	47	62
9	25	THF/Toluol	30	60	66
10	25	THP	24	55	65
11	25	Toluol	35	5 <sup>d</sup>	47
12	25	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	120	13 <sup>c</sup>	56
13	25	Aceton	24	26	48
14	25	Vinyl acetat	35	9	46
15	25	EtOAc	72	40 <sup>c</sup>	52
16	25	Acetonitril	30	19	29
17	25	DMF	30	66	rac.
18	25	iPrOH	35	30	31
19	25	MeOH	35	10	13

[a] Umsatz mittels HPLC bestimmt. 2-Nitrobenzylalkohol wurde als interner Standard eingesetzt; [b] mittels chiraler HPLC bestimmt; [c] isolierte Ausbeute; [d] 4-MethoxyMTE lag nicht komplett gelöst vor.

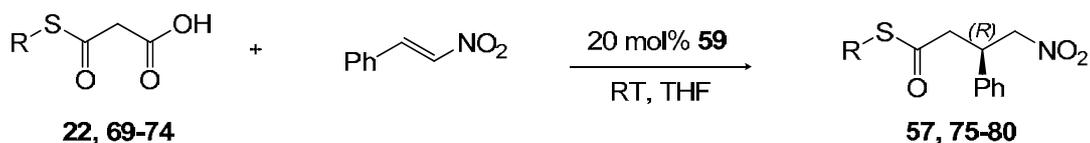
THF als Lösungsmittel führte zu den besten Ergebnissen in Bezug auf katalytische Aktivität und Selektivität. Ether im Allgemeinen zeigen gute Resultate (Tabelle 12, Einträge 1-10). Die besten Selektivitäten wurden mit Ethylvinylether (EVE)

erhalten.<sup>[99]</sup> In EVE ist die Reaktion langsamer aber dafür stereoselektiver, das 1,4-Additionsprodukt wurde mit Enantioselektivitäten von 88% ee erhalten (Eintrag 4). Polar protische und aprotische Lösungsmittel führen hingegen wie erwartet zu schlechten Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse des 1,4-Additionsproduktes, da der 4-MethoxyMTE **22** in diesen Lösungsmitteln nicht stabil ist (siehe Kapitel 5).

## 6.6 Untersuchung des Einflusses von unterschiedlichen Funktionalisierungen des MTEs

In einem weiteren Schritt wurden elektronenarme und elektronenreiche aromatische MTEs eingesetzt und ihre Reaktivität verglichen.

**Tabelle 13:** Decarboxylierende 1,4-Additionsreaktion von verschiedenen MTEs mit Nitrostyrol in Gegenwart von 9-*epi*-QU **59**.



Eintrag	R-X	MTE	Zeit (h)	$\gamma$ -Nitro-thioester	Ausbeute(%) <sup>a</sup>	ee(%) <sup>b</sup>
1	4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ,	<b>22</b>	24	<b>57</b>	94	63
2	2,4,5-(Cl) <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	<b>69</b>	8	<b>75</b>	8	51
3	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>70</b>	20	<b>76</b>	44	69
4	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>71</b>	48	<b>77</b>	46	46
5	Ph	<b>72</b>	48	<b>78</b>	9	59
6	Bn	<b>73</b>	48	<b>79</b>	87	51
7	Cy	<b>74</b>	48	<b>80</b>	15	60

[a] isolierte Ausbeute; [b] bestimmt mit chiraler HPLC; [c] Es wurden jeweils 2 eq. (bezogen auf das Nitrostyrol) vom MTE eingesetzt.

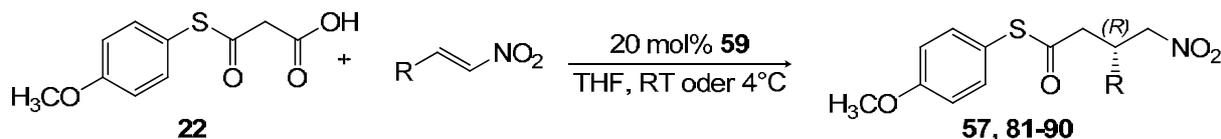
Der 4-MethoxyMTE **22** zeigte in Bezug auf Ausbeute und Enantiomerenüberschuss das beste Ergebniss (Tabelle 13, Eintrag 5). Mit 4-F-Phenylmalonylthioester (4-FMTE) **70** wurde im Vergleich zum 4-MethoxyMTE ein höherer Enantiomerenüberschuss, aber auch eine geringere Ausbeute des 1,4-Additionsproduktes erzielt (Tabelle 13, Eintrag 3). Der Benzylmalonylthioester (BnMTE) **73** (Eintrag 6), welcher eine Methylengruppe zwischen dem Phenylring und dem Thioester aufweist, lieferte das 1,4-Additionsprodukt in guter Ausbeute aber geringerem Enantiomerenüberschuss (Eintrag 6). Der aliphatische MTE **74** (Eintrag 7), welcher einen Cyclohexylring aufweist, lieferte das 1,4-Additionsprodukt in geringen Ausbeuten und mit einem vergleichbaren Enantiomerenüberschuss wie der 4-MethoxyMTE **22**. Das deutet darauf hin, dass eine Wechselwirkung zwischen den Aromaten wichtig für den Ablauf der Reaktion ist (Eintrag 7). Das Sauerstoffanalogon vom 4-MethoxyMTE **22**, der entsprechende Malonylester zeigte selbst nach mehreren Tagen keinerlei Umsatz, was darauf hindeutet, dass die Thioesterfunktion im MTE essenziell für die Durchführung der Reaktion ist. Elektronenarme MTE zeigen weniger 1,4-Additionsprodukt, da diese schneller decarboxylieren. Elektronenreiche MTE decarboxylieren langsamer, reagieren aber auch langsamer mit dem Nitroolefin. Das führt zu mehr 1,4-Produktbildung aber weniger Enantioselektivität.

### 6.7 Substratbreite der 1,4-Additionsreaktion

Nach der Optimierung der Katalysatorstruktur, der Reaktionsbedingungen und des MTEs wurden verschiedene Nitroolefine mit MTE **22** in Gegenwart von 20 mol% des 9-*epi*-QU **59** zur Reaktion gebracht (Tabelle 14).

9-*epi*-QU **59** katalysierte die Reaktion in THF mit allgemein guten Ausbeuten und Enantioselektivitäten von 55-67% ee. Der Enantiomerenüberschuss bei 4°C und auch die Ausbeute sind bei längeren Reaktionszeiten durchweg höher als bei RT. Mit elektronenarmen, aromatischen Nitroolefinen wurde das 1,4-Additionsprodukt in Ausbeuten von >90% (Einträge 1-5, RT und 7, 4°C) und mit elektronenreichen, aromatischen Nitroolefinen mit etwas geringeren Ausbeuten von 70-80% erhalten (Einträge 8 und 9). Geringer Umsatz wurde nur mit dem Cyclohexylnitroolefin beobachtet (Eintrag 11).

**Tabelle14:** Substratbreite der decarboxylierenden 1,4 - Additionsreaktion von 4-MethoxyMTE mit verschiedenen Nitroolefinen in THF.



Eintrag	R	$\gamma$ -Nito thioester	RT			4°C		
			Zeit[h]	Ausb. (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>	Zeit[h]	Ausb. (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	Ph	<b>57</b>	24	94	63(90) <sup>a</sup>	168	87	66 (94) <sup>a</sup>
2	4-Cl-Ph	<b>81</b>	24	96	61	168	89	59
3	2,4-(Cl) <sub>2</sub> -Ph	<b>82</b>	24	92	56	168	83	61
4	4-NO <sub>2</sub> -Ph	<b>83</b>	24	94	55	96	95	59
5	2-NO <sub>2</sub> -Ph	<b>84</b>	24	98	63	168	99	67
6	2-CF <sub>3</sub> -Ph	<b>85</b>	24	36	60	168	89	65
7	2-thionyl	<b>86</b>	36	77	59	168	93	61
8	4-OH-Ph	<b>87</b>	24	78	62(97) <sup>a</sup>	168	74	63(97) <sup>a</sup>
9	4-OCH <sub>3</sub> -Ph	<b>88</b>	36	68	61	216	78	66
10	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	<b>89</b>	36	42	56	216	71	57
11	Cyclohexyl	<b>90</b>	36	16	64	216	9	64

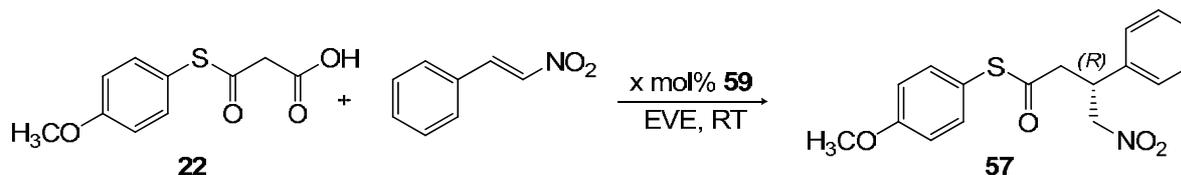
[a] umkristallisiert; [b] isolierte Ausbeute; [c] mit chiraler HPLC bestimmt.

Bemerkenswerterweise war bei der Umsetzung des 4-Hydroxynitrostyrols keine Schützung der phenolischen Hydroxygruppe notwendig (Eintrag 8). Enantiomerenreine Substanzen (>99% ee) konnten durch Umkristallisation der jeweiligen 1,4-Additionsprodukte hergestellt werden (Einträge 1 und 8).

## 6.8 Optimierung der Reaktionsbedingungen in EVE

Nachdem bei der Optimierung des Lösungsmittels ein weiterer, allerdings reaktiver Ether, EVE interessante Eigenschaften gezeigt hatte (Kapitel 7.3), wurden die besten Bedingungen auch für dieses Lösungsmittel genauer untersucht (Tabelle 15).

**Tabelle 15:** Optimierung der Reaktionsbedingungen der 1,4-Additionsreaktion von 4-MethoxyMTE mit Nitrostyrol in Gegenwart von 9-*epi*-QU **59** in EVE.



Eintrag	eq. <b>24</b>	eq. <b>63</b>	Mol%	Zeit[Tagen]	Ausbeute[%] <sup>b</sup>	ee [%] <sup>c</sup>
1	1.2	1	10	3	46	88
2	1.2	1	20	3	57	88
3	1.2	1	20	4	61 <sup>a</sup>	77 <sup>a</sup>
4	1	1.2	10	12	n.i.	78 <sup>a</sup>
5	1	1.2	20	12	n.i.	79 <sup>a</sup>
6	1.5	1	10	3	50	72
7	1.5	1	20	3	54	72

[a] 570mM Lösung; [b] isolierte Ausbeute; [c] mittels chiraler HPLC bestimmt; [n.i.] nicht isoliert.

Bei Verwendung von 20 mol% 9-*epi*-QU **59** und 1.2 eq. vom 4-MethoxyMTE **22** wurde innerhalb von 3 Tagen 57% Ausbeute und 88% ee des 1,4-Additionsproduktes erhalten (Tabelle 15, Eintrag 2).

Mit geringer Katalysatormenge (10 mol%) des 9-*epi*Chininharnstoffs **61** (Eintrag 1) verringerte sich die Ausbeute auf 46%. Verringerung der Konzentration der Reaktionslösung (Einträge 4 und 5) erforderte längere Reaktionszeiten und führte zu geringeren Enantiomerenüberschüssen. Verwendung von nur 1 eq. des 4-MethoxyMTEs und einem leichten Überschuss des Nitroolefins zeigte die Reaktion nach 12 Tagen einen Enantiomerenüberschuss von 79% ee (Eintrag 5). Erhöhte man die Äquivalentmenge des 4-MethoxyMTEs auf 1.5 eq. und setzte das Nitrostyrol mit 1 eq. ein, so weist die Reaktion nach 3 Tagen einen Enantiomerenüberschuss von 72% auf, bei vergleichbarer Ausbeute wie bei der Verwendung von 1.2 eq. des 4-MethoxyMTEs. Dieselbe Beobachtung wurde auch bei der Verringerung der Katalysatormenge auf 10 mol% bei 1.5 eq. des 4-MethoxyMTEs beobachtet (Eintrag 6).



auch ein geringerer Enantiomerenüberschuss (Tabelle 16, Eintrag 1, 10, 11). Weiterhin konnte eine Schützung der Hydroxyfunktion durch EVE beim Nitroolefin beobachtet werden (Tabelle 16, Eintrag 8). Dies weist darauf hin, dass die Reaktion nicht mit allen funktionellen Gruppen kompatibel ist. Diese Beobachtung wurde auch bei der Verwendung des Thionylsubstituierten Nitroolefins gemacht (Eintrag 7).

### 6.10 Derivatisierung der erhaltenen $\gamma$ -Nitrothioester

Thioester lassen eine Vielzahl von Transformationen in andere funktionelle Gruppen zu<sup>[76,100-102]</sup> und die Kombination mit einem chiralen Zentrum und Substituenten in  $\gamma$ -Position machen  $\gamma$ -Nitrothioester zu interessanten Bausteinen für die Herstellung von z.B. chiralen  $\gamma$ -Nitroketonen,  $\gamma$ -Nitroaldehyden und  $\gamma$ -Nitroamiden (Abb. 13).

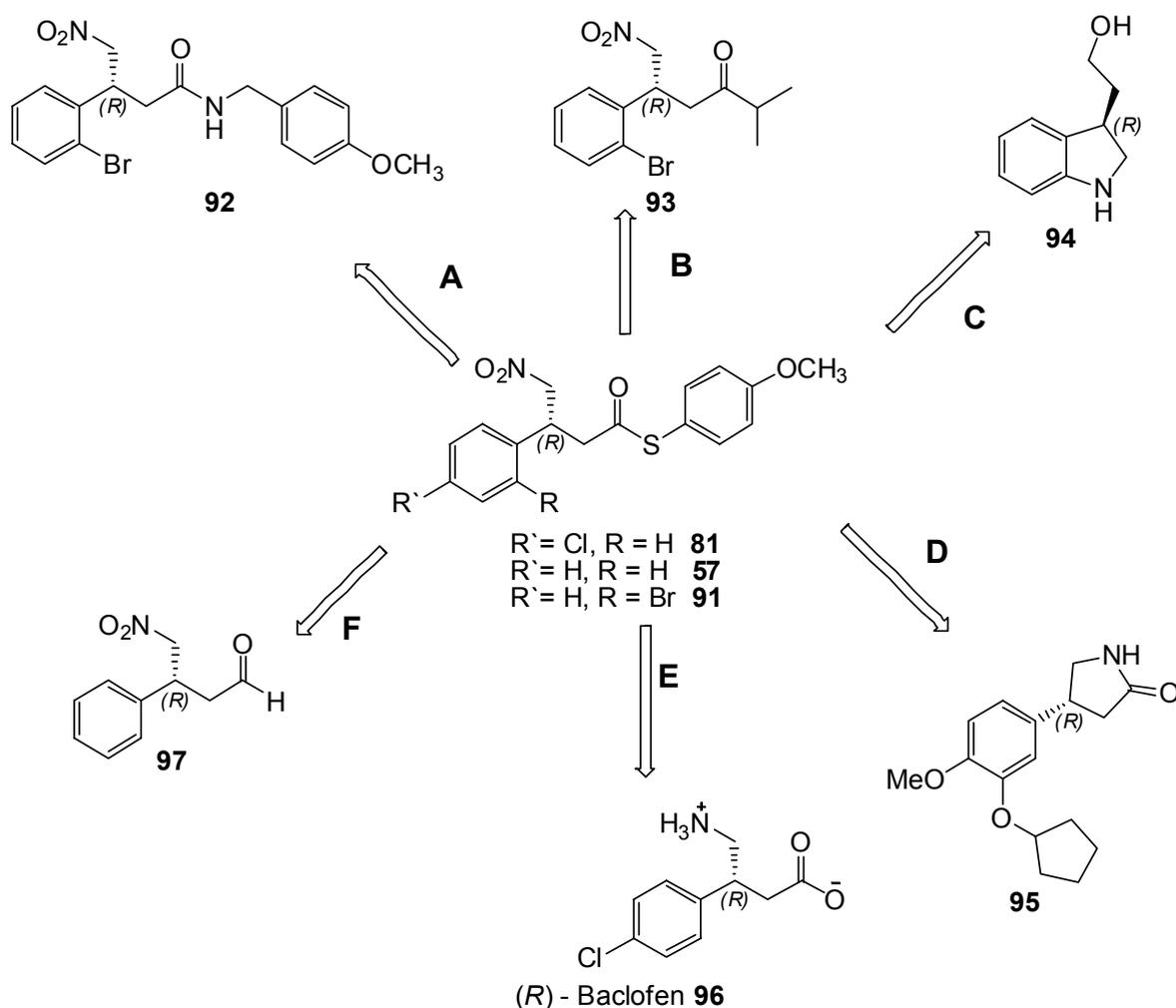
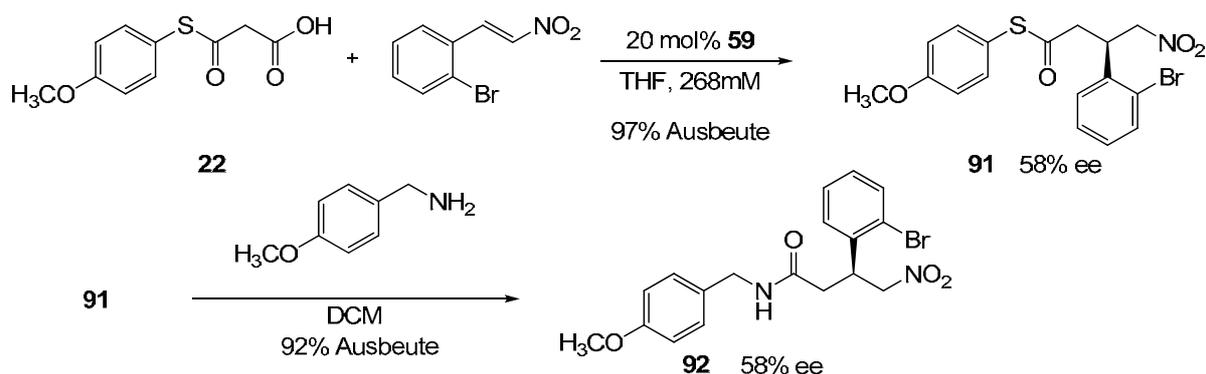


Abbildung 13: Übersicht über mögliche Modifikationen der  $\gamma$ -Nitrothioester

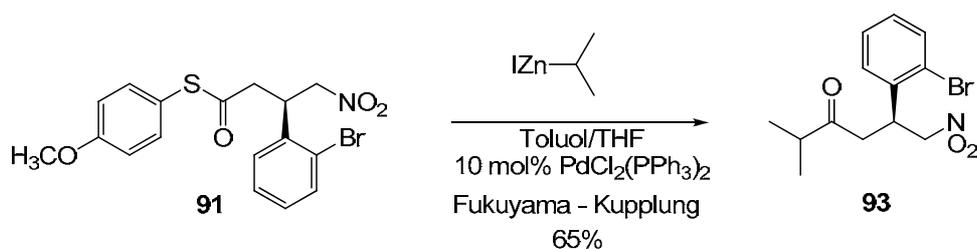
6.10.1 Herstellung von  $\gamma$ -Nitroamiden (Reaktionsweg A)<sup>[82]</sup>


## Schema 41: Synthese des Amids 92

Die Umsetzung des 1,4-Additionsproduktes aus 4-MethoxyMTE **22** und *trans*-2-Bromo- $\beta$ -Nitrostyrol mit 4-Methoxybenzylamin führte über zwei Stufen zum entsprechenden Amid **92** mit 58% ee bei 92% Ausbeute (Schema 41). Diese Transformation ist eine der einfachsten Anwendungen der relativ labilen Thioester. Sie zeigt die Möglichkeit der Anbindung an z.B. Peptide auf. Die Verwendung eines halogensubstituierten Nitroolefins in ortho-Position macht nach der Reduzierung der Nitrogruppe mit z.B. Raney-Nickel und anschließender Zyklisierung, Indolinderivate zugänglich. Diese finden Verwendung als Antirheumatika und Anästhetika.<sup>[102]</sup>

 6.10.2 Herstellung von  $\gamma$ -Nitroketonen (Reaktionsweg B)

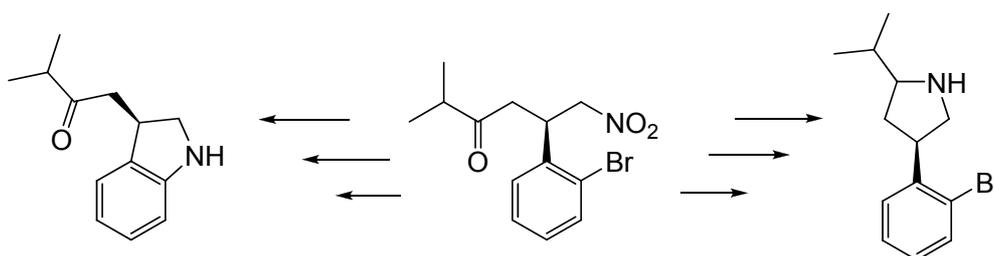
Thioester lassen sich durch die Fukuyama-Kupplung selektiv zu Ketonen umsetzen.<sup>[76]</sup> Eine Umsetzung der 1,4-Additionsprodukte mit Alkylzink-Reagenzien zeigte, dass die Fukuyama-Kupplung problemlos und ohne Einfluss auf die Enantiomerenreinheit durchgeführt werden kann (Schema 42).



## Schema 42: Herstellung des Ketons 93 mittels Fukuyama – Kupplung

Die Umsetzung des 1,4- Additionsproduktes aus 4-MethoxyMTE und *trans*-2-Bromo- $\beta$ -Nitrostyrol mit Isopropylzink(II)iodid in Anwesenheit von  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  führt zum entsprechenden Keton **93** unter Erhalt der Enantiomerenreinheit von 58% ee bei einer Ausbeute von 52% über zwei Stufen (Schema 42).

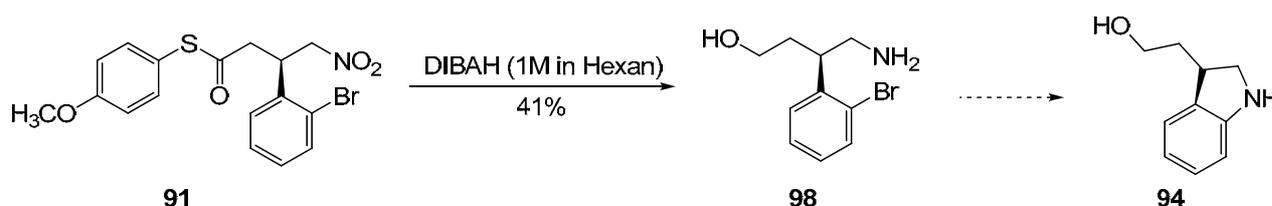
Das synthetisierte Keton **93** macht ebenfalls das in Reaktionsweg A beschriebene Indolin zugänglich, wenngleich mit einer anderen Substitution am Indolinring. Ausserdem sind so Pyrrolidinderivate zugänglich, die wichtige Anwendung als antibakterielle Substanzen, neurologisch stimulierende Substanzen und als Gycosidase Inhibitoren finden (Abb. 14).<sup>[103-108]</sup>



**Abbildung 14:** Mögliche Derivatisierung des  $\gamma$ -Ketons zu Indolinen und  $\gamma$ -Pyrrolidinen

### 6.10.3. Herstellung von $\gamma$ -Aminoalkoholen (Reaktionsweg C)

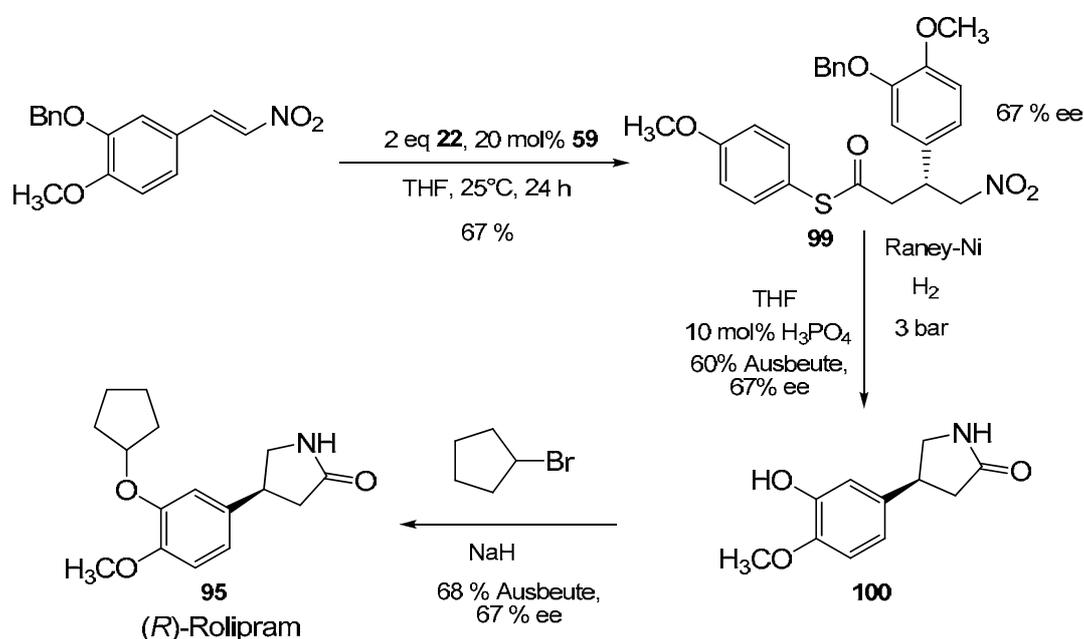
Die gleichzeitige Reduktion des Thioesters und der Nitrogruppe ist durch Verwendung von DIBAH möglich. Die Umsetzung des 1,4-Additionsproduktes aus 4-MethoxyMTE und *trans*-2-Bromo- $\beta$ -Nitrostyrol mit DIBAH führt über zwei Stufen zum entsprechenden  $\gamma$ -Aminoalkohol unter Erhalt der Enantiomerenreinheit von 58% ee und Ausbeuten von 31%. Der erhaltene  $\gamma$ -Aminoalkohol kann, sofern ein halogensubstituiertes Nitroolefin eingesetzt wird, sogar eine spätere Zyklisierung zum Indolin-Derivat möglich machen (Schema 43).<sup>[108]</sup>



**Schema 43:** Synthese des Aminoalkohols **98** mittels Reduktion des 1,4-Additionsproduktes **91** mit DiBAH

### 6.10.4 Herstellung von $\gamma$ -Laktamen, wie Rolipram® (Reaktionsweg D)

Während unter Reaktionsweg C die Nitrogruppe gleichzeitig mit dem Thioester reduziert wurde, wird mit Raney-Nickel nur die Nitrogruppe reduziert. Das entstehende Amin reagiert anschliessend nukleophil mit dem Carbonylkohlenstoff des Thioesters, was zur Bildung vom  $\gamma$ -Laktamen führt. Durch Verwendung des benzylich geschützten 3-Hydroxy-4-methoxy-nitrostyrols wurde mit dieser Strategie in drei Schritten der PDE4-Inhibitor Rolipram **95** hergestellt. Dies stellt die bislang kürzeste enantioselektive Synthese dieses Antidepressivums dar (Schema 44).<sup>[101,109]</sup>



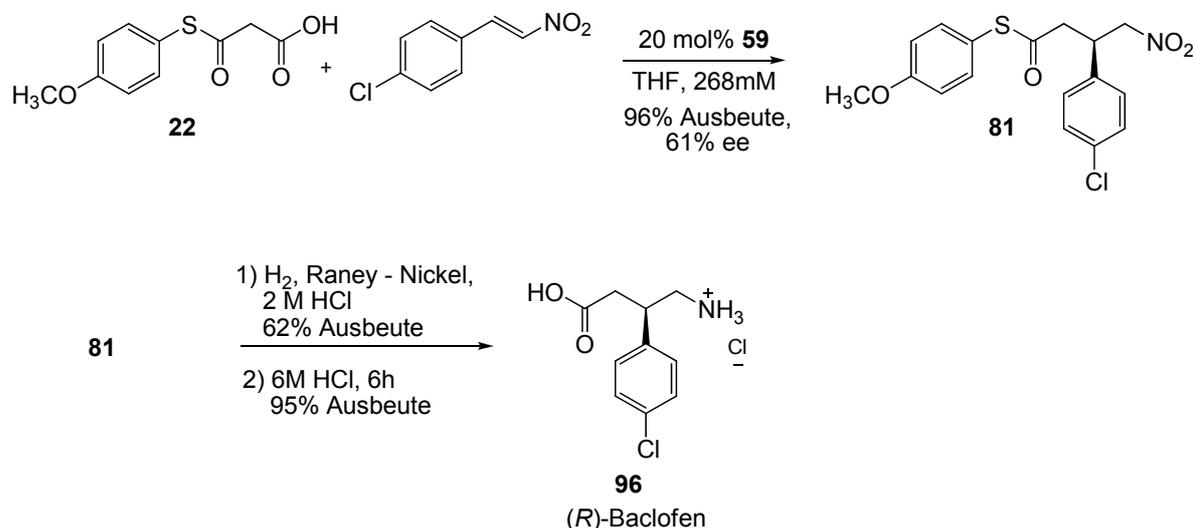
**Schema 44:** Enantioselektive Rolipramsynthese

Umsetzung des 1,4-Additionsproduktes **99** mit Raney-Nickel führte in 60% Ausbeute zum entsprechenden  $\gamma$ -Laktam **100**. Das  $\gamma$ -Laktam **100** wurde anschliessend in einer literaturbekannten S<sub>N</sub>2 Reaktion mit Bromcyclopentan zu Rolipram **95** umgesetzt.<sup>[109e]</sup>

### 6.10.5 Herstellung von $\gamma$ -Aminosäuren, z.B. (R)-Baclofen (Reaktionsweg E)

Baclofen ist ein Derivat der  $\gamma$ -Aminobuttersäure und ein spezifischer Agonist für den GABA<sub>B</sub>-Rezeptor von Säugetieren. Es wirkt z.B. nicht am GABA-Rezeptor der Fruchtfliege und wird zur Behandlung der Spastik bei Rückenmarksverletzungen und

multipler Sklerose genutzt. Die günstigen Effekte resultieren aus seiner Wirksamkeit am Rückenmark und Synapsen im ZNS. Baclofen ist auch gut wirksam bei anhaltendem Schluckauf (Schema 45).<sup>[85-87,102-105]</sup>

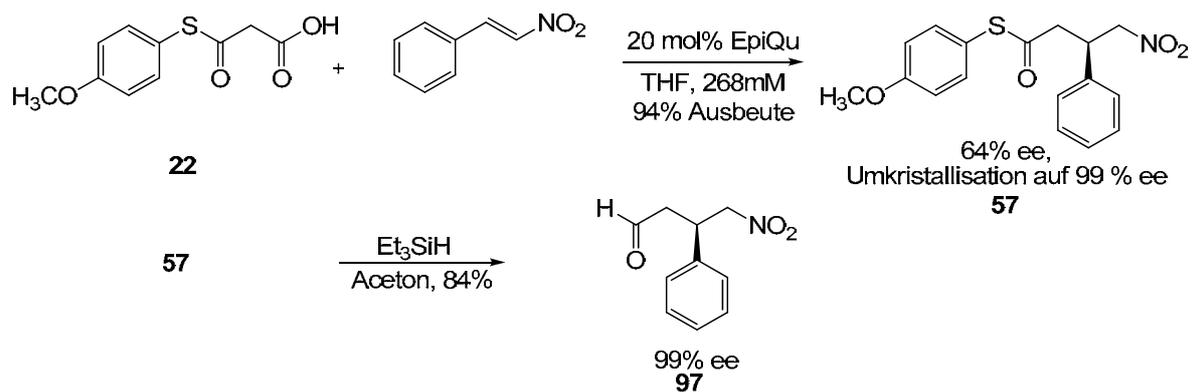


**Schema 45:** Synthese von Baclofen **96** aus dem 1,4-Additionsprodukt **81**

Der Agonist Baclofen wurde in drei Reaktionsstufen hergestellt. Die 1,4-Additionsreaktion zu  $\gamma$ -Nitrothioester **81** ergab eine Ausbeute von 96% und 61% ee in THF. Die folgende Zyklisierung zum  $\gamma$ -Laktam erfolgt mit einer Ausbeute von 62 % und die Hydrolyse des Laktams zum Baclofen **96** wurde in einer Ausbeute von 95% erzielt. Das erhaltene Baclofen hat einen ee von 61%. Durch Umkristallisation des 1,4-Additionsproduktes und der Verwendung der Reaktionsbedingungen in EVE mit vorgelöstem 4-Methoxythioester könnte der Wirkstoff sogar enantiomerenrein gewonnen werden (siehe Kapitel 7).

### 6.10.6 Herstellung von $\gamma$ -Nitroaldehyden (Reaktionsweg F)

Durch die Fukuyama-Reduktion ist eine selektive Überführung des Thioesters in den entsprechenden Aldehyd möglich.<sup>[76]</sup> Durch die Umsetzung des 1,4-Additionsproduktes aus 4-MethoxyMTE und Nitrostyrol mit 3 eq. Triethylsilan in Aceton wurde 4-Nitro-3-phenylbutyraldehyd **97** mit 84% Ausbeute erhalten. Durch eine der Reduktion vorgeschaltete Kristallisation des 1,4-Additionsproduktes wurde dieses und damit auch der Aldehyd mit einem Enantiomerenüberschuss von 99% ee erhalten (Schema 46).



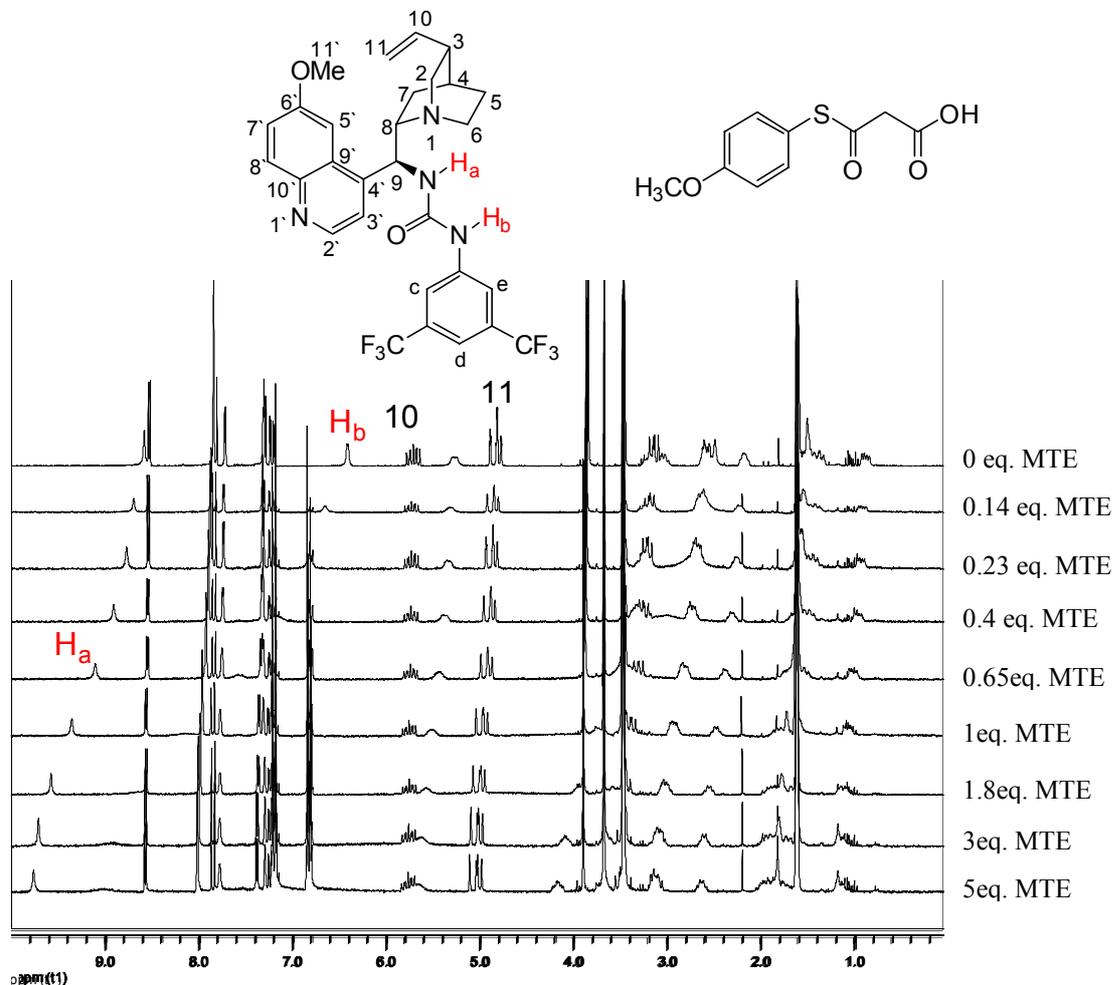
**Schema 46:** Synthese des Aldehyds **97** aus dem 1,4-Additionsprodukt **57**

Der so erhaltenen Aldehyd **97** könnte anschliessend in einer Aldol-Reaktion bzw. durch Reduktion der Nitrogruppe in Pyrrolidinderivate überführt werden.<sup>[102-107]</sup>

Diese Sammlung von verschiedenen Umsetzungen lässt die Vielfalt an interessanten Bausteinen erkennen, welche durch die decarboxylierende 1,4-Addition von 4-MethoxyMTE an Nitroolefine erhalten werden können.



Die in Frage kommenden Koordinationsmöglichkeiten an die Harnstofffunktion wurden anhand von NMR-Titrations untersucht (Abb. 15). Dazu wurden MTE **22** und Nitrostyrol verwendet. Zu allererst wurde untersucht, ob der MTE oder das Nitrostyrol an die Harnstofffunktion koordiniert. Dazu wurde eine NMR-Titration von 4-MethoxyMTEs **22** mit Katalysator 9-*epi*-QU **59** durchgeführt (Abbildung 16).



**Abbildung 16:** NMR-Titration von 4-methoxymethyltetrahydroisoquinolin **22** mit 9-*epi*-Quinazolinon **59** in THF- $d_8$ , mit einer 8.8 mM Lösung bezogen auf den Katalysator **59**.

Bei der NMR-Titration vom 4-Methoxymethyltetrahydroisoquinolin **22** zum Katalysator wurde eine deutliche Verschiebung der Signale beobachtet. Eine starke Verschiebung ist vor allem bei den Signalen der Harnstoffprotonen  $H_a$  und  $H_b$  des Katalysators 9-*epi*-Quinazolinon **59** zu sehen. Die Auswertung der Verschiebung des Harnstoffsignals ergibt nach der untenstehenden Gleichung eine Bindungskonstante von  $K_a = 66 \text{ mol}^{-1}$  ( $\Delta G = -2.4 \pm 0.1 \text{ kcal/mol}$ ).<sup>[110]</sup> Für die Berechnung wurde das Programm ProFit 2.3.7© (weitere Daten siehe Anhang) verwendet.

$$\Delta\delta = \left[ \frac{\delta_0 - \delta_{\max}}{2[S]_0} \right] \left\{ \left( [S]_0 + [K]_0 + \frac{1}{K_a} \right) \pm \sqrt{\left( [S]_0 + [K]_0 + \frac{1}{K_a} \right)^2 - 4[K]_0[S]_0} \right\}$$

**Gleichung 1:** Formel zur Berechnung der Bindungskonstanten für einen 1:1 Komplex

$\Delta\delta$  = Änderung der chemischen Verschiebung

$\delta_{\max}$  = chemische Verschiebung des Komplexes (Katalysator/4-MethoxyMTE)

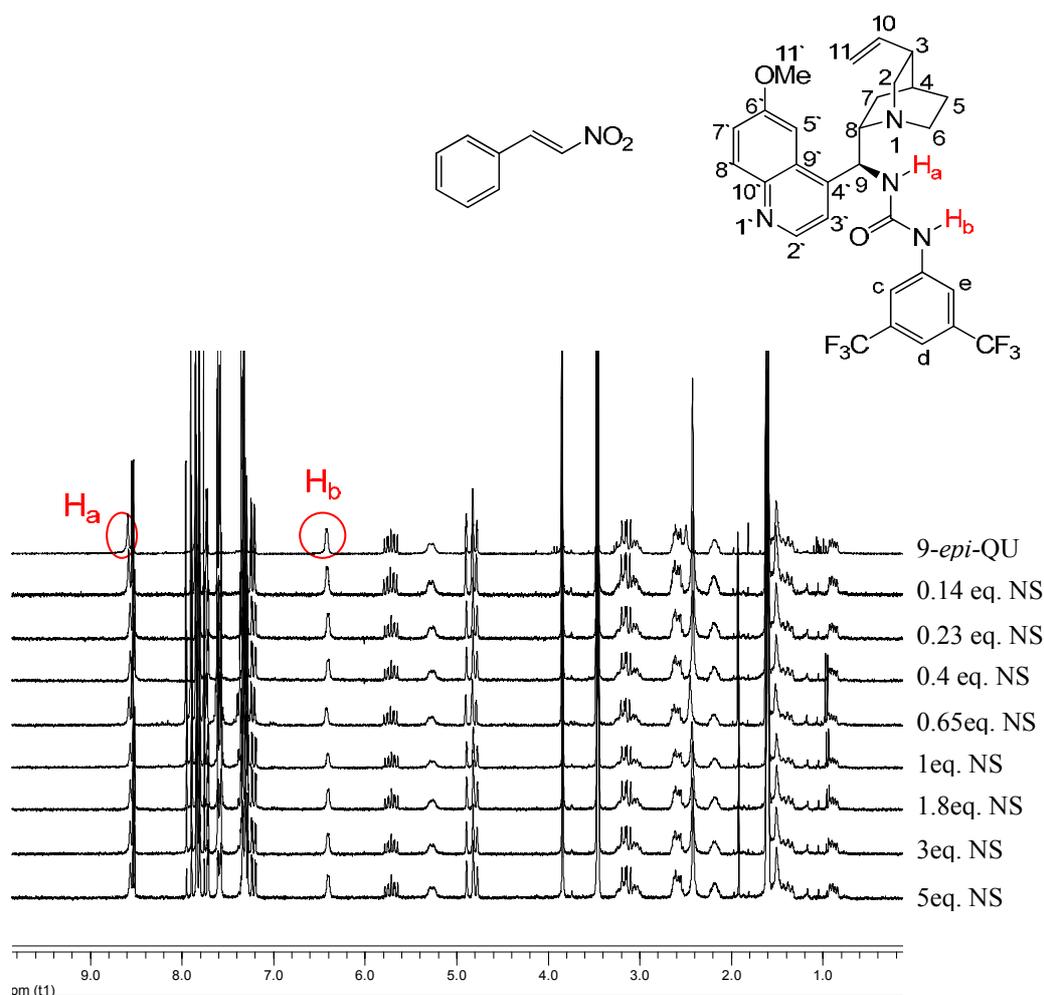
$\delta_0$  = chemische Verschiebung des Katalysators

$[S]_0$  = Anfangskonzentration des 4-MethoxyMTEs **22**

$[K]_0$  = Anfangskonzentration des Katalysators **59**

$K_a$  = Bindungskonstante

Die NMR-Titration von Nitrostyrol zum Katalysator 9-*epi*-QU **59** ist in Abbildung 17 dargestellt.

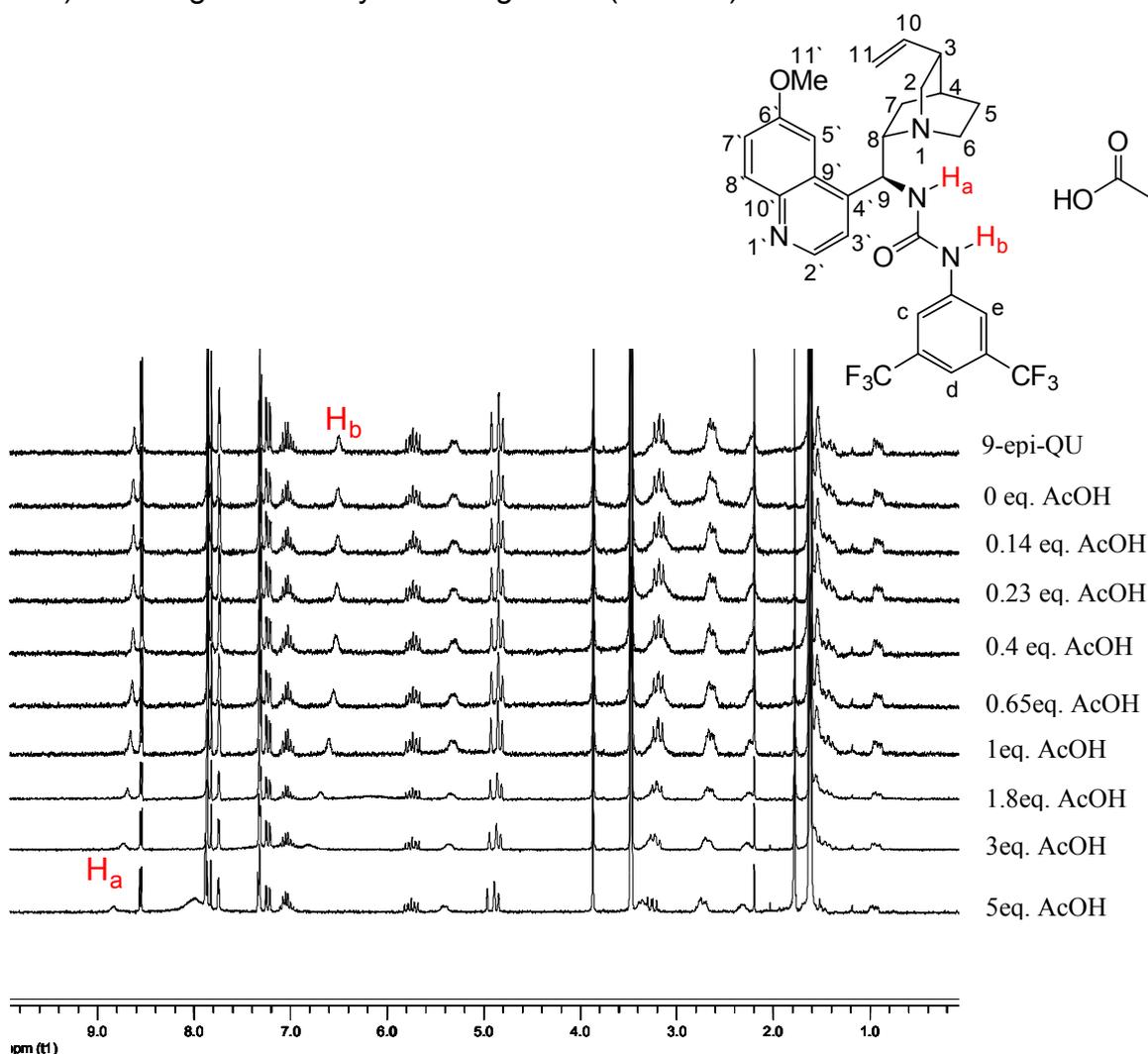


**Abbildung 17:** NMR-Titration Nitrostyrol gegen 9-*epi*-QU **59** in THF- $d_8$ , mit einer 8.8 mM Lösung bezogen auf den Katalysator **59**.

Interaktionen zwischen Nitrostyrol und verschiedenen Harnstoffderivaten wurde mittels Cokristallisationsexperimenten schon beobachtet<sup>[33]</sup>; in diesem Fall zeigte

eine Titration von Nitrostyrol zum Katalysator (Abb. 16) keinerlei Anzeichen für eine Koordination des Nitrostyrols mit der Harnstoffeinheit des Katalysators **9-epi-QU 59**. Diese Ergebnisse zeigen, dass MTE **22** und nicht das Nitrostyrol an die Harnstofffunktion des Katalysators **59** koordinieren. Aufgrund dieser Resultate wurde nun die Art und Weise der Koordination des MTEs untersucht.

Um zu untersuchen, ob es sich bei den Signalverschiebungen der Titration des 4-MethoxyMTE zum **9-epi-QU 59** um eine Säure-Base-Titration handelt, wurden die weiteren Kontrollexperimente durchgeführt: Essigsäure, als einfaches Carbonsäureanalogon des 4-MethoxyMTEs **22**, wurde zum Katalysator **9-epi-QU 59** titriert. Die Essigsäure wurde wie bei den NMR-Titrationsen davor mit bis zu 5 eq. (8,8 mM) in Bezug zum Katalysator eingesetzt (Abb. 18).

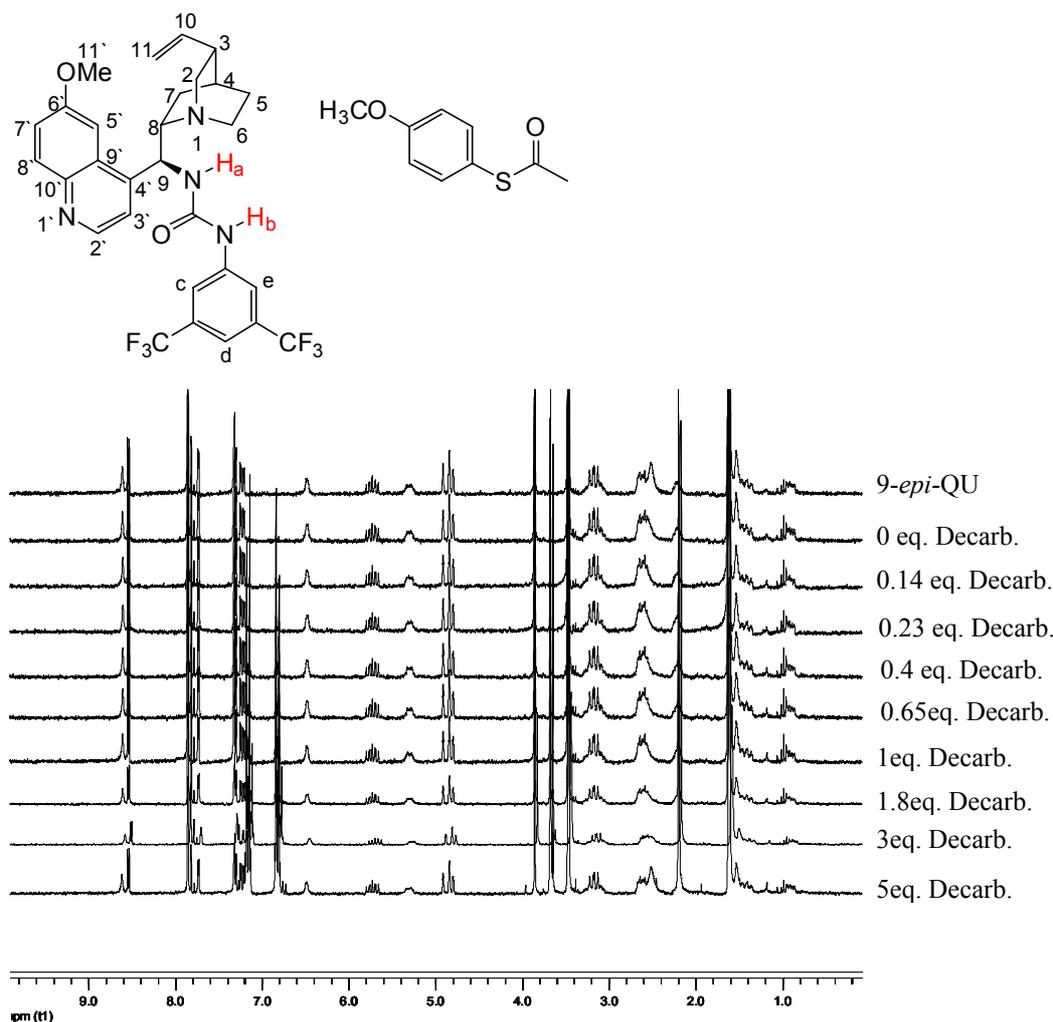


**Abbildung 18:** NMR-Titration Essigsäure gegen **9-epi-QU 59** in THF-d<sub>8</sub>, mit einer 8.8 mM Lösung bezogen auf den Katalysator **59**.

Bei der Titration der Essigsäure zum Katalysator wurde deutlich eine chemische Verschiebung in den Signalen festgestellt. Es wurde mit Hilfe der Gleichung 1 eine

Bindungskonstante von  $K_a = 21 \text{ mol}^{-1}$  ( $\Delta G = -1.71 \pm 0.1 \text{ kcal/mol}$ ) bestimmt. Das Muster der Verschiebung ist allerdings stark davon abhängig, ob Essigsäure oder der 4-MethoxyMTE **22** zum Katalysator titriert wird. Die Verschiebung der chemischen Signale kann somit nicht nur durch das Säureproton hervorgerufen werden.

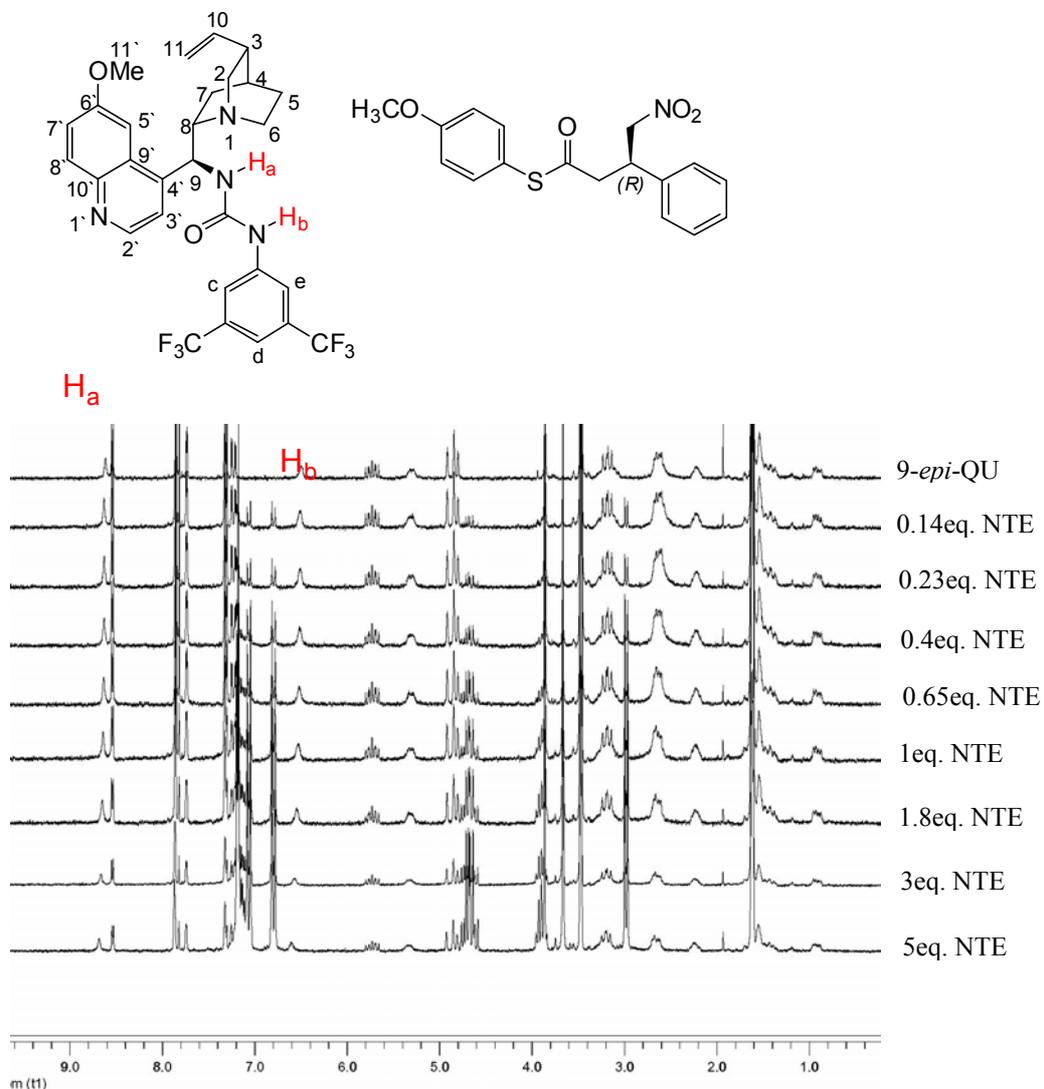
Als nächstes wurde untersucht, ob die Thioesterfunktion an die Harnstofffunktion des Katalysators koordiniert. Dazu wurde das Decarboxylierungsprodukt 4-Methoxyacetylthiophenol **24**, welches über die Thioesterfunktion nicht aber über ein freies Carboxylat verfügt, unter den obigen Bedingungen zum Katalysator 9-*epi*-QU **59** titriert (Abbildung 19).



**Abbildung 19:** NMR-Titration Decarboxylierungsprodukt **24** mit 9-*epi*-QU **59** in THF- $d_8$ , mit einer 8.8 mM Lösung bezogen auf den Katalysator **59**.

Die Titration des Decarboxylierungsproduktes zum Katalysator 9-*epi*-QU **59** zeigt keine chemische Verschiebung der Signale. Das bedeutet, dass die Thioesterfunktion nicht an die Harnstofffunktion des Katalysators 9-*epi*-QU **59** koordiniert.

Weiter wurde untersucht, ob das 1,4-Additionsprodukt an die Harnstofffunktion des Katalysators koordiniert. Dazu wurde unter denselben Bedingungen eine NMR-Titration mit dem  $\gamma$ -Nitrothioester **57** durchgeführt (Abb. 20).



**Abbildung 20:** NMR-Titration  $\gamma$ -Nitrothioester **57** mit 9-*epi*-QU **59** in THF- $d_8$ , in einer 8.8 mM Lösung bezogen auf den Katalysator **59**.

Bei der Titration des  $\gamma$ -Nitrothioesters **57** zum Katalysator **59** resultierte eine Verschiebung der Harnstoffprotonen  $H_a$  und  $H_b$  im Vergleich zum Katalysator **59**, d.h. das Reaktionsprodukt zeigt ebenfalls eine Affinität zum Katalysator und es ist deshalb anzunehmen, dass eine Produktinhibierung stattfindet. Aufgrund der sehr geringen chemischen Verschiebung der Signale konnte keine genaue Auswertung der Bindungskonstanten durchgeführt werden.

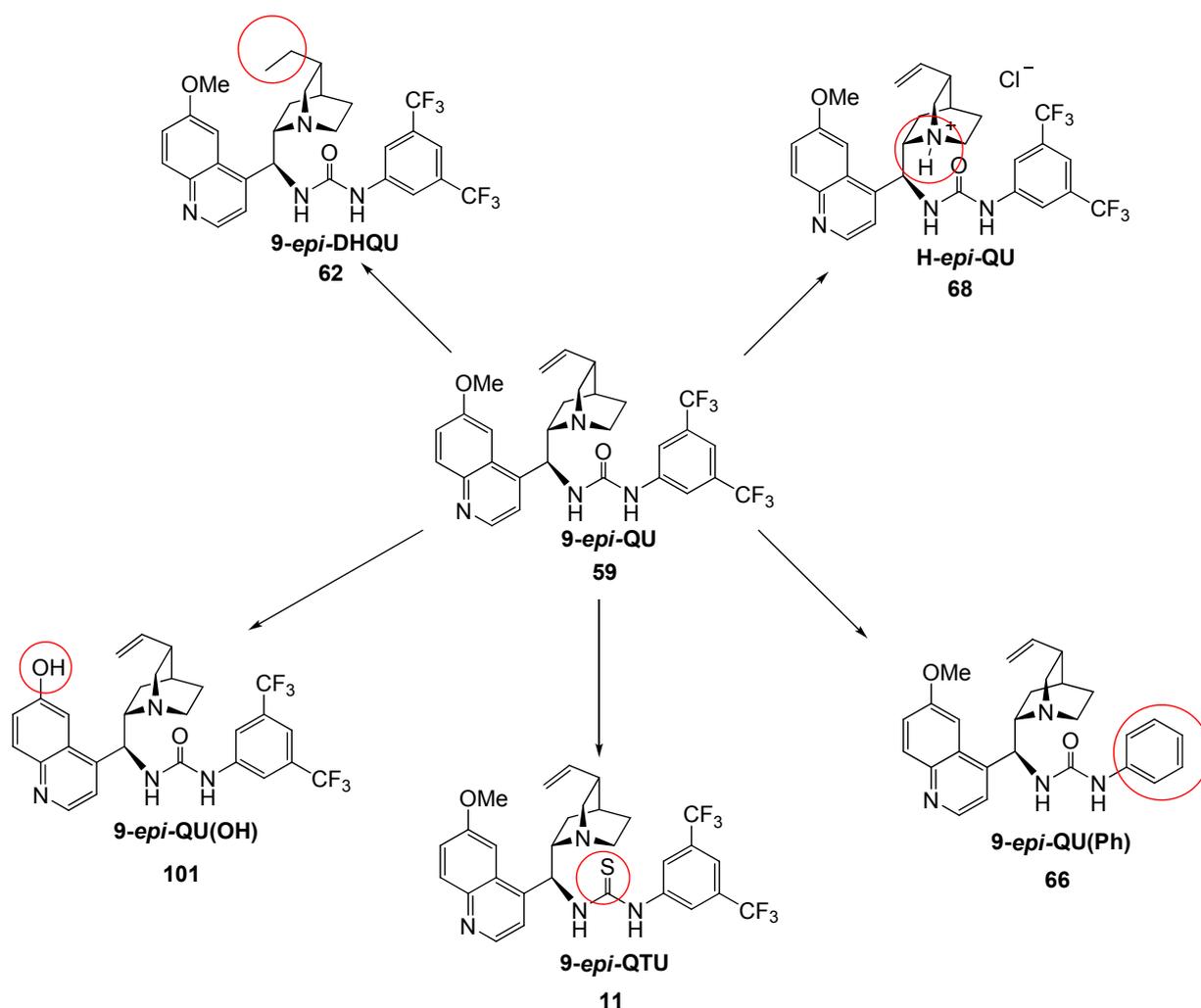
Die erhaltenen Resultate zeigen, dass a) der 4-MethoxyMTE ganz deutlich mit der Harnstoffeinheit interagiert, b) es sich dabei nicht nur um Säure- Base-Titration

handelt, c) das eine Koordination durch das Carboxylat mit der Harnstoffeinheit wahrscheinlich ist oder sogar eine Koordination beider Funktionen, die des Carboxylats und des Thioesters d) es kommt zu einer Koordination, wenn in  $\gamma$ -Position eine koordinierende Gruppe vorliegt und e) keine Koordination des Nitrostyrols mit der Harnstoffeinheit stattfindet, obwohl eine Interaktion zwischen Nitrostyrol und verschiedenen Harnstoffderivaten, mittels Cokristallisationsexperimenten schon nachgewiesen werden konnte.<sup>[33]</sup>

Eine Untersuchung der Koordination des Nitrostyrols durch NMR-Titration an den protonierten Katalysators *9-epi*-QU **59**, wie dies in Anlehnung an das aktive Zentrum der PKS postuliert wurde, ist durch die Unlöslichkeit des protonierten Katalysators *9-epi*-QU **59** in THF nicht möglich. Deshalb kann zum jetzigen Zeitpunkt keine Aussage darüber gemacht werden, ob eine Koordination zwischen Nitrostyrol und protoniertem Katalysator vorliegt.

### 7.2 Computergestützte Rechnungen zur Analyse der elektronischen Struktur des Katalysator *9-epi*-QU **59**

Um Aufschluss über die Konformation und die elektronische Struktur des *9-epi*-QU zu erhalten bzw. auch um herauszufinden wie sich Änderungen der funktionellen Gruppen auf die elektronische Struktur bemerkbar machen, wurden in Zusammenarbeit mit Prof. M. Meuwly (Department Chemie, Universität Basel) verschiedene DFT-Rechnungen durchgeführt. Die Rechnungen sollten zur Klärung der unterschiedlichen Aktivitäten der Katalysatoren beitragen. Dafür wurden die elektronischen Strukturen, die aus den energieärmsten Konformationen berechnet wurden, betrachtet. Alle Rechnungen wurden mit einem B3LYP/6-31G\* Level der Dichtefunktionaltheorie vorgenommen.<sup>[111,112]</sup> Als Programm wurde Gaussian 3.0 verwendet.<sup>[111]</sup> Die in Abb. 21 gezeigten Strukturen **62**, **67**, **66**, **11** und **101** unterscheiden sich hauptsächlich in den Substituenten am *9-epi*-QU Grundgerüst.



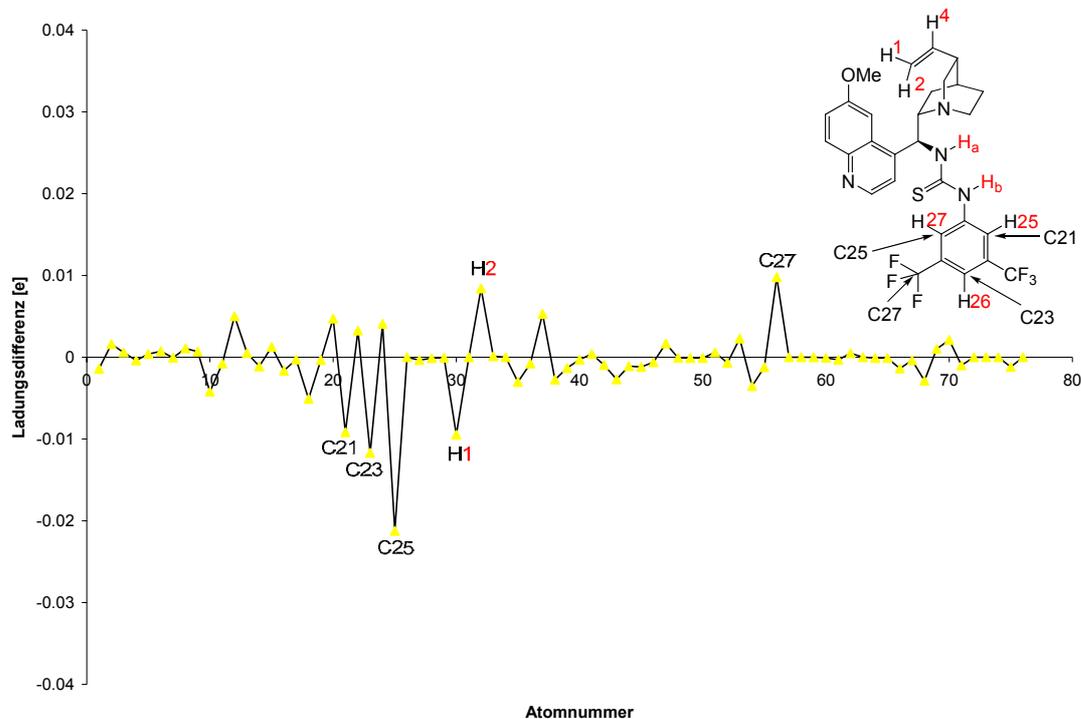
**Abbildung 21:** Darstellung der berechneten Strukturen mit ihren Substitutionen am 9-*epi*-QU Grundgerüst

Zuerst wurde die energieärmste Konformation des Katalysators 9-*epi*-QU **59** berechnet, anschliessend dessen Elektronendichteverteilung. 9-*epi*-QU **59** wurde als Standard für die Auswertung der Rechnungen verwendet. Als erster wurde Katalysator **62**, der eine Ethylgruppen anstelle einer Ethengruppe am Chinuclidin aufweist, mit **59** verglichen. Der zweite Katalysator **68**, welcher die protonierte Form des Katalysator 9-*epi*-QU **59** darstellt, wurde wegen der anzunehmenden Protonierung des Katalysators **59** während des katalytischen Zyklus der 1,4-Addition untersucht. Weiter wurde 9-*epi*-QU(Ph) **66**, welcher keinerlei elektronenziehende Gruppen an der Harnstoffeinheit besitzt, berechnet. Katalysator **66** besitzt eine

geringere Aktivität und führt zu einem geringeren Enantiomerenüberschuss bei der 1,4-Additionsreaktion (siehe Kapitel 6.3).

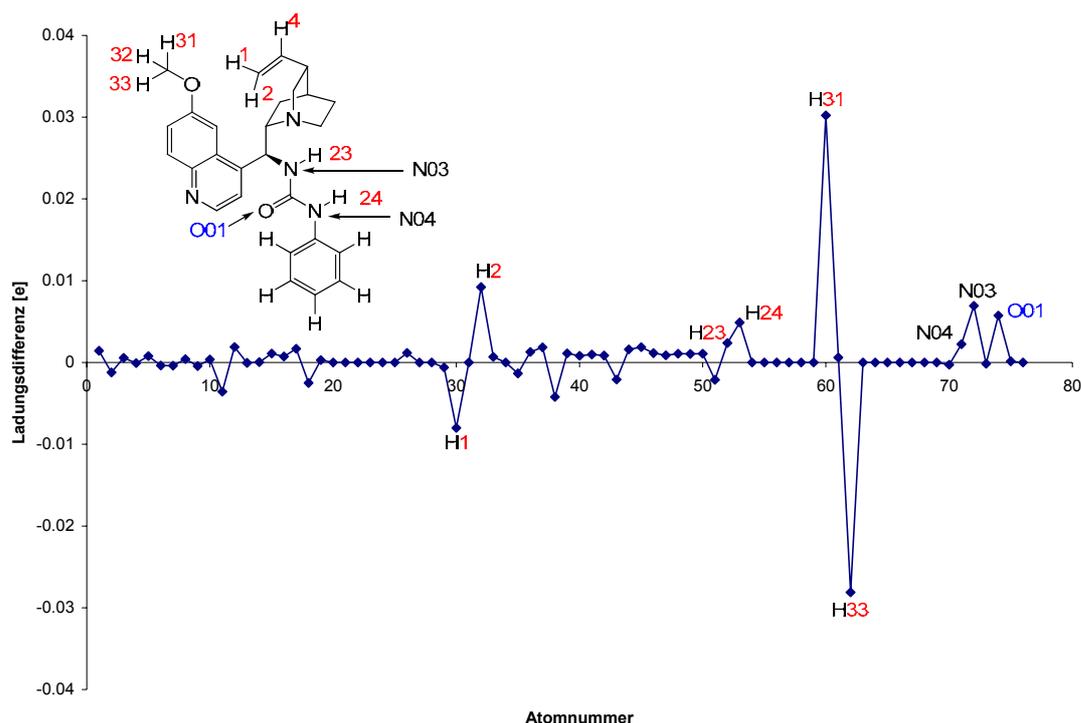
Auch 9-*epi*-QTU **11**, welcher das Thioharnstoffanalogon zum Katalysator **59** darstellt, wurde berechnet. Allgemein zeigten Thioharnstoffe bei der 1,4-Addition eine niedrigere Aktivität und Selektivität (siehe Kapitel 6.3). Eine weitere wichtige Substitution wurde an Katalysator **101** vorgenommen, welcher anstelle der Methoxyfunktion am Chinolinring eine Hydroxyfunktion trägt. Damit sollte herausgefunden werden, ob seine aufwendige Synthese notwendig ist.

Von den einzelnen Strukturen in Abb. 21 wurden die Energien der einzelnen Atome als NBO (Natural Bond Orbitals) berechnet. Diese Energien wurden anschliessend mit denen mit Katalysator **59** erhaltenen Energien verglichen, um einen Eindruck über die elektronische Struktur der Katalysatoren zu erhalten. Unten sind die Ladungsdifferenzen der einzelnen Atome in Bezug auf den als Standard festgelegten Katalysator 9-*epi*-QU **59** dargestellt.<sup>[100]</sup> Die Daten sind exemplarisch an zwei Katalysatoren aufgezeigt. Die Ladungsdifferenzen sind in Einheiten von  $e$  aufgetragen. Die Atome, die eine grössere Änderung in der Ladungsdifferenz aufweisen, sind durch Markierung der Atome im Katalysator-Grundgerüst dargestellt. Die Änderungen in den Ladungsdifferenzen, die direkt durch die Substitution begründet sind, wurden bei der Betrachtung weggelassen.



**Abbildung 22:** Differenzen in den NBO-Ladungen zwischen 9-*epi*-QU **59** und 9-*epi*-QTU **11**, die Ladungen sind in Einheiten von  $e$  aufgetragen.

Die Verwendung der Thioharnstoffeinheit im Katalysator **11** im Vergleich zum Harnstoff im Katalysator **59** resultiert in einer Veränderung der elektronischen Struktur des Phenylrings, unterschiedlichen Elektronendichten in der Doppelbindung am Chinuclidin und ausserdem in einer Ladungsdifferenz an nur einer CF<sub>3</sub>-Gruppe (Abb. 22). Da ausserdem eine Änderung an C25 auftritt, kann diese Änderung aus der unterschiedlichen Stellung des Phenylrings resultieren, die durch das grössere Schwefelatom hervorgerufen wird (Abb. 22).



**Abbildung 23:** Differenzen in den NBO-Ladungen zwischen 9-*epi*-QU **59** und 9-*epi*-QU(Ph) **66**,

Die Graphik spiegelt die Ladungsdifferenz zwischen 9-*epi*-QU **59** und 9-*epi*-QU(Ph) **66** wieder. Katalysator **66** weist anstelle eines Harnstoffs mit elektronenziehenden Substituenten einen unsubstituierten Phenylring auf (Abb. 23). Die Änderung resultiert in einer Veränderung der Elektronendichte der Methoxygruppe des Chinolinringes, der Ethengruppe des Chinuclidins und ausserdem in veränderten Elektronendichten der Harnstoffprotonen. Weiter weisen die Stickstoffatome der Harnstoffeinheit und das Sauerstoffatom Ladungsdifferenzen auf (Abb. 23).

Katalysator **66** weist in der 1,4-Additionsreaktion eine geringere Aktivität auf. Diese kann aus den Veränderungen der elektronischen Struktur der Harnstofffunktion resultieren.

Die Ladungsdifferenzen vom Katalysator 9-*epi*-QU(OH) **101** sind sehr gering. Tatsächlich sind sie nur an der Doppelbindung des Chinuclidins zu erkennen (Abbildung 13.4.2, Anhang). Dies impliziert, dass Katalysator **101** ähnliche Eigenschaften in Bezug auf Enantioselektivität und Aktivität wie 9-*epi*-QU **59** aufweisen kann und seine Synthese durchaus angebracht wäre.

Katalysator 9-*epi*-DHQU **62**, der eine Ethylgruppe anstelle einer Ethengruppe am Chinuclidin aufweist, zeigt keine grossen Änderungen in den Ladungsdifferenzen. Dieses Resultat ist in Übereinstimmung mit den in Bezug auf die 1,4-Additionsreaktion beobachteten vergleichbaren Enantioselektivitäten und Aktivitäten (Abbildung 13.4.3, Anhang).

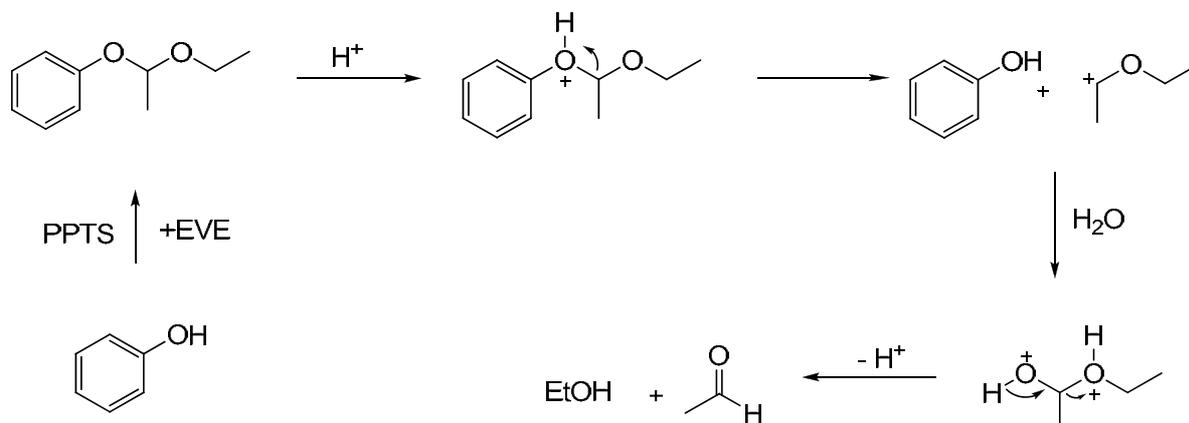
Im Fall der protonierten Form des Katalysators 9-*epi*-QU **59** (**68**) sind grosse Ladungsdifferenzen zu erkennen (Abbildung 13.4.1, Anhang). Diese können aus einer sehr unterschiedlichen Konformation im Vergleich zum unprotonierten Katalysator liegen. Im energieärmsten Zustand soll laut Kalkulation eine Wasserstoffbrücke zwischen dem Proton am Chinuclidin und dem Sauerstoffatom der Harnstofffunktion vorliegen. Die im Vergleich zu allen anderen Katalysator-Derivaten grossen Ladungsdifferenzen müssen noch weiter untersucht werden, bevor eine klare Aussage gemacht werden kann.

### 7.3 Mechanistische Untersuchungen der 1,4-Additionsreaktion in EVE

Im Vergleich zu der 1,4-Additionsreaktion in THF wurden bei der Reaktion in Ethylvinylether (EVE) zahlreiche Nebenprodukte beobachtet. Ebenso wurde ein Anstieg des Enantiomerenüberschusses im Verlauf der Reaktion beobachtet. Bei der 1,4-Additionsreaktion von MTE mit Nitrostyrol in EVE wurde immer wieder Acetaldehyd im NMR-Spektrum als Verunreinigung beobachtet. Acetaldehyd ist ein bekanntes Nebenprodukt bei der säurekatalysierten Entschützung von Ethoxyethan (siehe Schema 47).<sup>[113]</sup> Dies lässt darauf schliessen, dass auch in der 1,4-Additionsreaktion Ethoxyethangeschützte Verbindungen vorliegen.

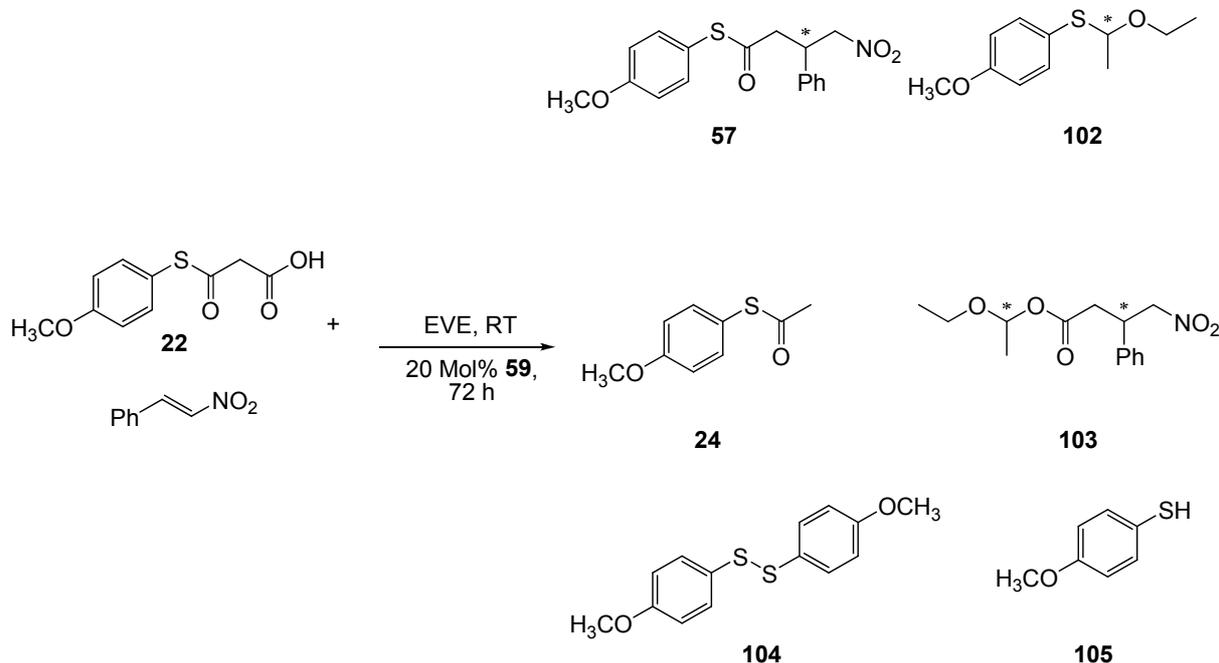
EVE wird meistens als Schutzgruppe für Alkohole und Phenole verwendet. Die Einführung von EVE als Schutzgruppe geschieht unter Säurekatalyse (katalytische Mengen PPTS). Dabei wird ein neues Chiralitätszentrum generiert. Die Schutzgruppe Ethoxyethan (EE) ist säurelabil, so dass sie leicht wieder entfernt

werden kann. Bei der Abspaltung entstehen neben den entschützten Alkoholen Ethanol und Acetaldehyd als Zersetzungsprodukte (Schema 47).<sup>[113]</sup>



**Schema 47:** EVE Abspaltungsmechanismus

Zur Aufklärung des Reaktionsverlaufes wurden daher die gebildeten Nebenprodukte soweit möglich mittels Chromatographie und Massenspektroskopie isoliert bzw. analysiert. Dabei wurden die folgenden Verbindungen beobachtet (Schema 48).



**Schema 48:** Nebenprodukte der 1,4-Addition von MTE mit Nitrostyrol in EVE

Neben dem 1,4-Additionsprodukt **57** wurden EE-geschütztes 4-Methoxymercaptophenol **102**, 4-Methoxymercaptophenol **105**, das Decarboxylierungsprodukt **24** des 4-MethoxyMTEs, die mit EVE geschützte  $\gamma$ -

Nitrosäure **103** und das Disulfid **104** nachgewiesen. Um genauere Informationen zu erhalten, wurden die Reaktionskomponenten sowie das Produkt einzeln und in Kombinationen auf ihre jeweilige Stabilität in EVE untersucht.

### 7.3.1 Mischung der einzelnen Komponenten der 1,4-Additionsreaktion

a) Mischung des Katalysators 9-*epi*-QU **59** mit EVE

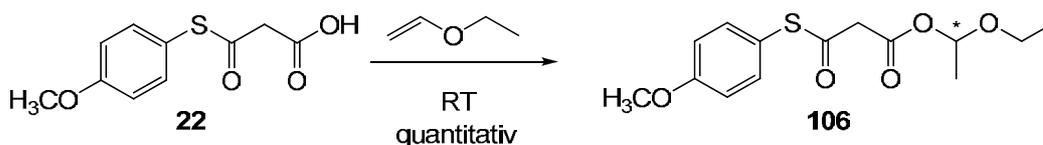
Eine Lösung des Katalysators 9-*epi*-QU **59** und EVE ist über mehrere Monate stabil und konnte reisoliert werden. Bei der Zugabe von HCl zum Gemisch aus Katalysator 9-*epi*-QU **59** und EVE entsteht eine tief schwarze Lösung. Das weist darauf hin, dass der EVE polymerisiert. Diese Reaktion ist auch zu beobachten, wenn man EVE mit HCl ohne Zugabe des Katalysators 9-*epi*-QU **59** mischt.

b) Mischung des Nitrostyrols mit EVE

Mischung des Nitrostyrols mit EVE ergab nach wenigen Stunden eine schwarze Lösung, deren Analyse zu keinen eindeutigen Ergebnissen führte.

c) Mischung des 4-MethoxyMTE mit EVE

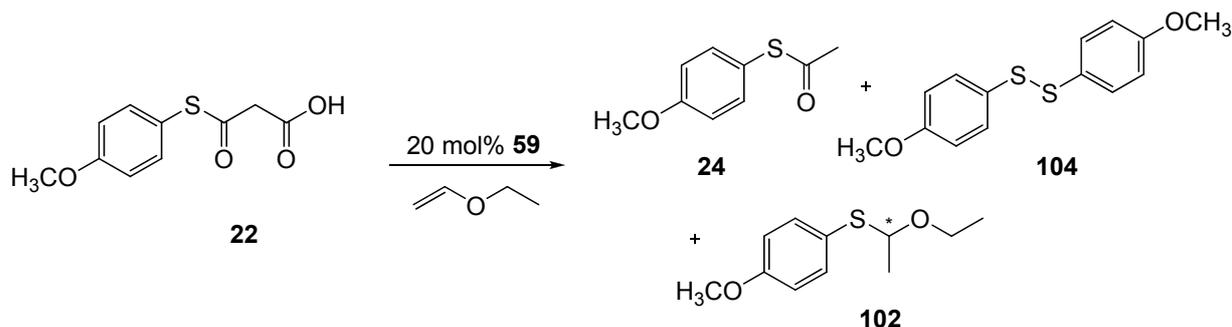
Versetzte man 4-MethoxyMTE **22** mit EVE, so bildete sich innerhalb von 2h quantitativ der asymmetrische Diester **106**. Dieser ist nur in einem Überschuss von EVE stabil und konnte nicht in reinem Zustand isoliert werden (Schema 49).



**Schema 49:** Herstellung des mit EVE geschützten 4-MethoxyMTEs

d) Mischung des 4-MethoxyMTE mit EVE und 20mol% 9-*epi*-QU **59**

Mischen von 4-MethoxyMTE mit EVE und 20mol% 9-*epi*-QU **59** führte innerhalb von 72 Stunden zur Bildung von drei Produkten, die mittels Säulenchromatographie isoliert werden konnten: EE geschütztes 4-Methoxythiophenol **102**, acetyliertes 4-Methoxythiophenol **24** und Bis(4-Methoxymercaptophenol) Disulfid **104** (Schema 50).

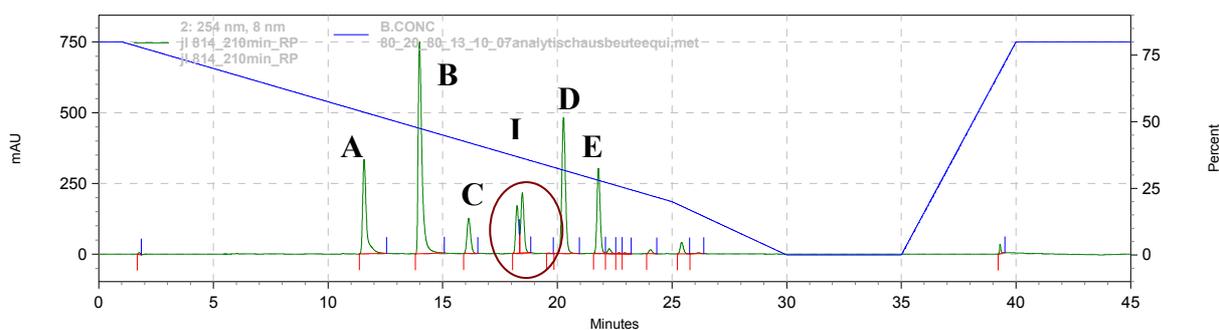


**Schema 50:** Umsetzung von 4-MethoxyMTE mit 20mol% 9-*epi*-QU **59** in EVE

Während 4-MethoxyMTE **22** in Abwesenheit des Katalysators also lediglich geschützt wird, führt die Kombination von Katalysator und EVE zu dessen Zersetzung.

### 7.3.2 Untersuchung der 1,4-Additionsreaktion in EVE mittels RP-HPLC

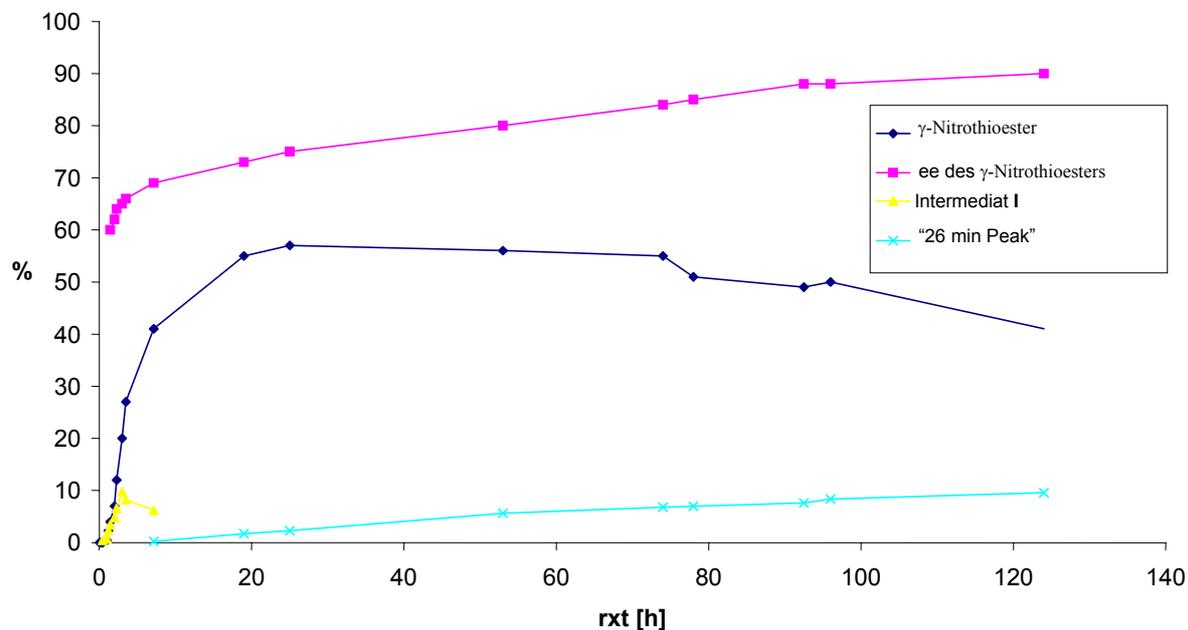
Um mehr Informationen über die Reaktion in EVE zu erhalten, wurde eine Ausbeute/ ee Korrelation mittels RP-HPLC durchgeführt. Dabei wurde auch ein bislang unbekanntes Intermediat (im untenstehenden RP-Chromatogramm rot markiert) beobachtet (Abbildung 24).



**Abbildung 24** RP-HPLC Chromatogramm nach 210min. Reaktionszeit: **A** = 4-MethoxyMTE, **B** = Katalysator 9-*epi*-Qu, **C** = Nitrostyrol, **D** = Referenz (2-Methoxynaphthalin), **E** = Produkt ( $\gamma$ -Nitrothioester). Rot markiert, das Intermediat **I**

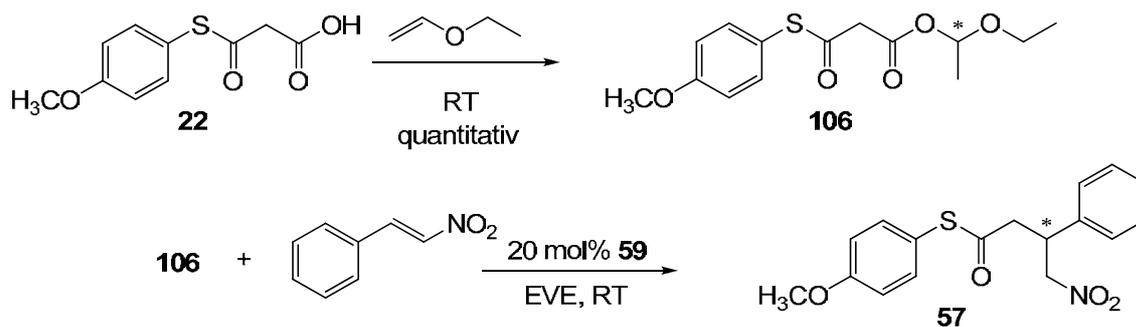
Bei der Reaktion in EVE wurde neben diesem Intermediat **I** auch das gebildete 1,4-Additionsprodukt festgestellt, d.h. beide liegen zur selben Zeit vor. Ausserdem konnte nach längerer Reaktionszeit und damit nach vollständigem Umsatz des MTE, die Bildung einer weiteren Verbindung mit einer Retentionszeit von 26min beobachtet werden.

Eine graphische Darstellung (Abb. 25) des zeitlichen Verlaufs von Produkt **57**, dessen Enantiomerenüberschuss, Intermediat **I** und Abbauprodukt mit einer Retentionszeit von 26 min, zeigt folgendes:



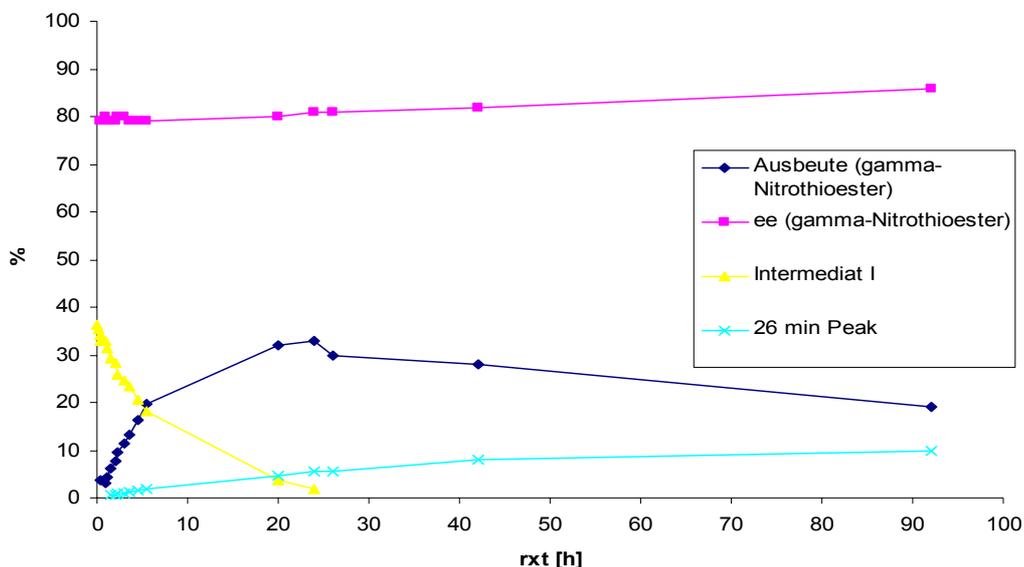
**Abbildung 25:** ee/Ausbeute Korrelation der 1,4-Additionsreaktion in EVE, Referenz: 2-Methoxynaphthalin.

Das 1,4-Additionsprodukt, wie auch das Intermediat, werden zunächst in grossen Mengen gebildet. Nach ca. 29 h wird die maximale Menge des  $\gamma$ -Nitrothioesters **57** erreicht. Danach fällt die Ausbeute langsam ab, während der Enantiomerenüberschuss kontinuierlich bis auf 90% ee ansteigt. Mit dem Abbau des  $\gamma$ -Nitrothioesters steigt desweiterm der Peak bei 26 min Retentionszeit an. Das Intermediat tritt nur am Anfang der Reaktion auf und verschwindet später gänzlich. Zur weiteren Untersuchung des beobachteten Intermediats **I**, wurde die Reaktionsführung anschliessend etwas abgeändert: 4-MethoxyMTE wurde in EVE vorgelöst, so dass der asymmetrische Diester **106** entstehen konnte. Dessen Lösung in EVE wurde anschliessend mit Nitrostyrol und 20 mol% des 9-*epi*-QU **59** versetzt (Schema 51).



**Schema 51:** Reaktion mit dem EE-geschützten 4-MethoxyMTE

Die Verfolgung der modifizierten Reaktionsführung mittels RP-HPLC zeigte folgenden zeitlichen Verlauf (Abb. 26):



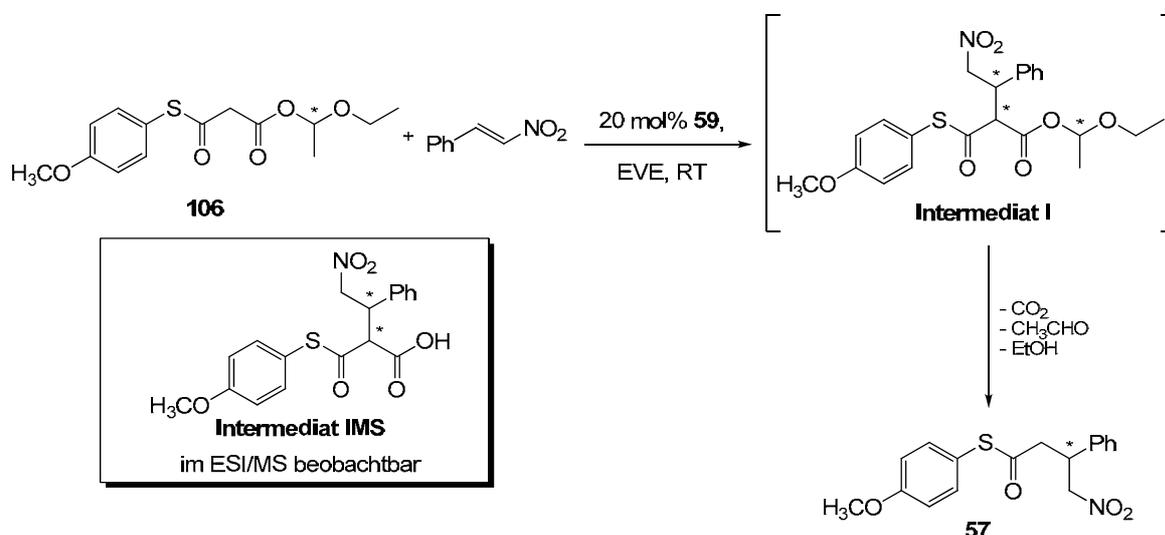
**Abbildung 26:** Ausbeute/ee-Korrelation mit vorgelöstem 4-MethoxyMTE **22** in EVE

Das schon aus der ursprünglichen Reaktionsführung bekannte Intermediat (gelb) liegt nun schon nach wenigen Minuten vor. Ein Anstieg des Enantiomerenüberschusses des Reaktionsproduktes von 60 auf ca. 70% ee wurde nicht beobachtet, im Gegenteil, das 1,4-Additionsprodukt wird von Anfang an mit ~80% Enantiomerenüberschuss gebildet. Dieser steigt im Laufe der weiteren Reaktionszeit nur noch leicht.

Der weitere Verlauf deckt sich weitestgehend mit der bei der ursprünglichen Reaktionsführung beobachteten. Das Intermediat I nimmt immer mehr ab, während die Ausbeute erst ansteigt, um später wieder leicht abzufallen. Ebenfalls entsteht mit

fortschreitender Reaktionszeit das Abbauprodukt bei einer Retentionszeit von 26 min.

Das beobachtete Intermediat wurde mittels HPLC isoliert und es konnte per Reinjektion in die HPLC gezeigt werden, dass es vollständig zum 1,4-Additionsprodukt abreagiert (siehe Anhang). Des weiteren wurden ESI/MS Messungen durchgeführt, die zeigen, dass das Intermediat **I** bzw. **IMS** eine Masse aufweist, die der des 1,4-Additionsprodukts, welches noch nicht decarboxyliert ist, entspricht. (Schema 52, Kasten). Das vor der Decarboxylierung noch vorhandene stereogene Zentrum im Molekül führt zu Diastereomeren, durch die sich der Doppelpeak im Chromatogramm (Abb. 22) erklären lässt.



**Schema 52:** Reaktion mit vorgelöstem 4-MethoxyMTE und wahrscheinlichem Intermediat **I**

Die Erkenntnis, dass die 1,4-Addition auch mit dem vorgelösten und damit geschütztem 4-MethoxyMTE **106** abläuft, das gleiche Zwischenprodukt gebildet wird und der Reaktionsverlauf grosse Ähnlichkeit zeigt, legt nahe, dass in EVE zwei Reaktionswege produktbringend ablaufen können.

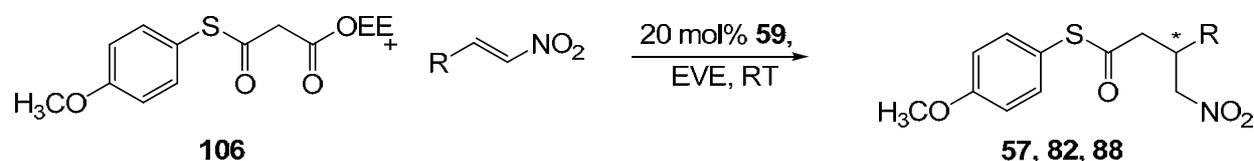
Im ersten Schritt erfolgt die ursprüngliche decarboxylierende 1,4-Addition, da der EE-geschützte 4-MethoxyMTE **106** erst gebildet werden muss. Im zweiten Schritt erfolgt die Reaktion des asymmetrischen Malonsäureesters **106** mit dem Nitroolefin. Denkbar ist hier eine Reaktionsführung ähnlich einer Michaeladdition mit Malonaten. Dabei kommt es zuerst zu einer durch 9-*epi*-QU **59** katalysierten Deprotonierung der CH-aciden Methylengruppe des Malonsäureesters **106**, diese greift anschliessend stereoselektiv das Nitrostyrol an. Nach der Protonierung liegt dann das Intermediat **I** vor.

Da bei der Reaktion ohne Vorlösen des 4-MethoxyMTEs in EVE weniger vom Intermediat **I** gebildet wird und es auch später auftritt, liegt die Vermutung nahe, dass gleichzeitig zwei Wege eingeschlagen werden. 4-MethoxyMTE **22**, welcher nicht mit EE geschützt vorliegt (wie in THF), reagiert mit einem geringen ee (60%) ab. Je weiter die Zeit fortschreitet und desto mehr des noch vorhandenen 4-MethoxyMTEs damit geschützt vorliegt, desto wahrscheinlicher findet die Michaeladdition statt, die mit höherem Enantiomerenüberschuss abläuft.

Diese These wird auch durch den Befund gestützt, dass eine im CO<sub>2</sub>-Strom gekühlte bzw. aufkonzentrierte Reaktionslösung mit höherer Ausbeute und Enantiomerenüberschuss abläuft. Während der Phase der Aufkonzentration wird die decarboxylierende 1,4-Additionsreaktion stark verlangsamt. Der Temperatureinfluss auf die schneller ablaufende Schützung des 4-MethoxyMTE dürfte geringer sein und das Verhältniss der Mengen an Produkt, welches über die beiden Wege gebildet wird, dürfte zu Gunsten des diastereomeren „Michael-Additions“-Produktes verschoben werden.

Diese Reaktion mit dem vorgelöstem 4-MethoxyMTE **106** führt gegenüber der ursprünglichen Reaktionführung nicht nur zu einer Erhöhung der Ausbeute auf 64 %, sondern auch zu einer Verkürzung der Reaktionszeit von 72 h auf 30 min. (Tabelle 17).

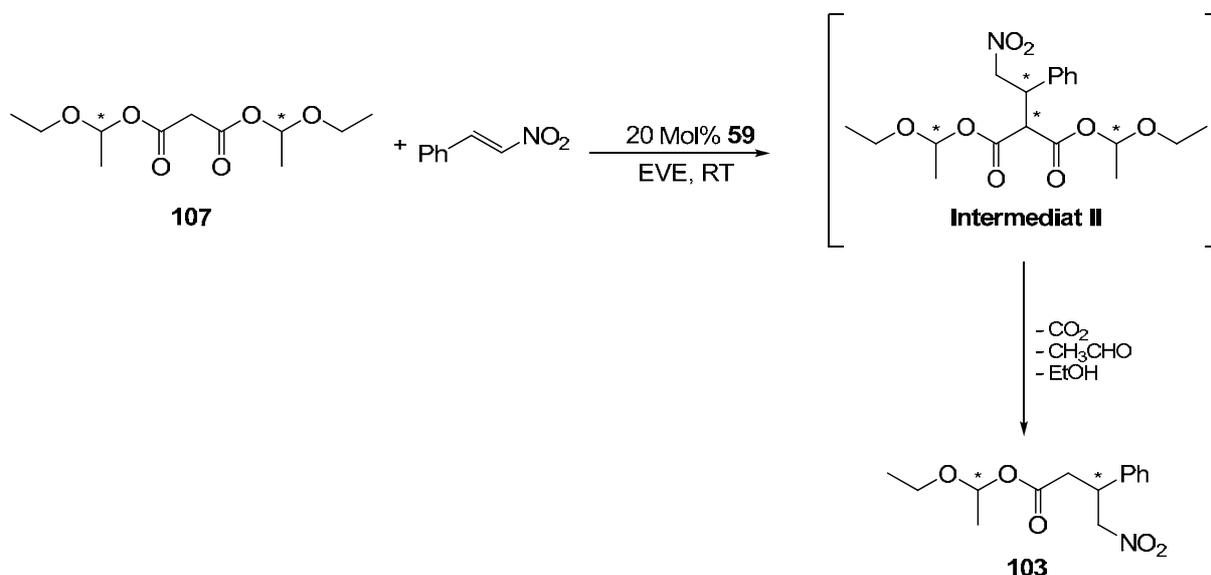
**Tabelle 17:** Enantioselektivitäten und Ausbeuten bei der Reaktion mit vorgelöstem 4-MethoxyMTE



R	$\gamma$ -Nitrothioester	Ausbeute [%] <sup>[a]</sup>	ee [%] <sup>[b]</sup>
Ph	<b>57</b>	64	81
2,4-(Cl) <sub>2</sub> -Ph	<b>82</b>	65	80
4 -OMe -Ph	<b>88</b>	37	75

[a] isolierte Ausbeute; [b] bestimmt mit chiraler HPLC

Wie bereits oben erwähnt (Schema 50), wurde freies bzw. EE geschütztes 4-Methoxymercaptophenol **102** beobachtet, wenn der 4-MethoxyMTE nur mit dem Katalysator 9-*epi*-Qu **59** und EVE gemischt wurde. Die Tatsache, dass freies und EE-geschütztes 4-Methoxymercaptophenol isoliert wurde, führte zur Vermutung, dass das 4-MethoxyMTE **22** nicht nur durch EVE geschützt, sondern unter Umständen sogar zum symmetrischen Diester **107** umgeestert wird und anschliessend abreagiert. Malonsäure wurde deshalb in EVE vorgelöst. Nach ca. 12h war die Reaktion zum symmetrischen Diester **107** vollständig und es wurde Nitrostyrol und 9-*epi*-QU **59** zum Reaktionsgemisch gegeben (Schema 53).



**Schema 53:** Reaktion mit EE geschützter Malonsäure als Reaktionspartner

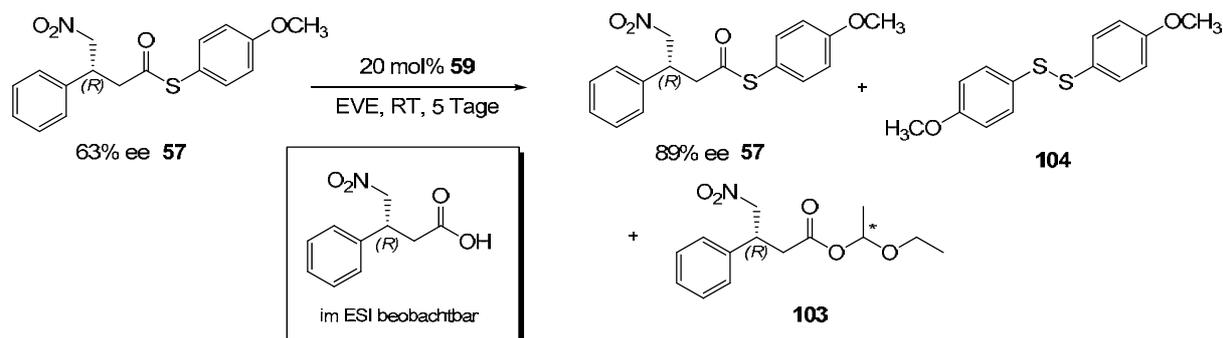
Produkt **103** wurde mit Ausbeuten von 60% erhalten. Da wie bereits erwähnt (Schema 51), das freie Thiol **105** bzw. geschütztes 4-Methoxymercaptophenol **102** beim Abbau vom 4-MethoxyMTE **22** beobachtet wird, liegt die Vermutung nahe, dass hiermit ein dritter Reaktionsweg, der vermutlich nur im geringen Masse zum Nebenprodukt **103** beiträgt, vorliegt.

Bei diesem Reaktionsweg müssten erst zwei Stufen durchlaufen werden, bevor die Additionsreaktion ebenfalls über eine weitere Michael-Addition ablaufen könnte. Auch hier muss abschliessend zumindest eine Schutzgruppe unter gleichzeitiger oder nachfolgender Decarboxylierung entfernt werden.

Ein Phänomen der 1,4-Addition in EVE können allerdings alle drei Reaktionswege und auch deren Kombination nicht erklären: Das Ansteigen des Enantiomerenüberschusses unter gleichzeitigem Abbau des Reaktionsproduktes nach voll-

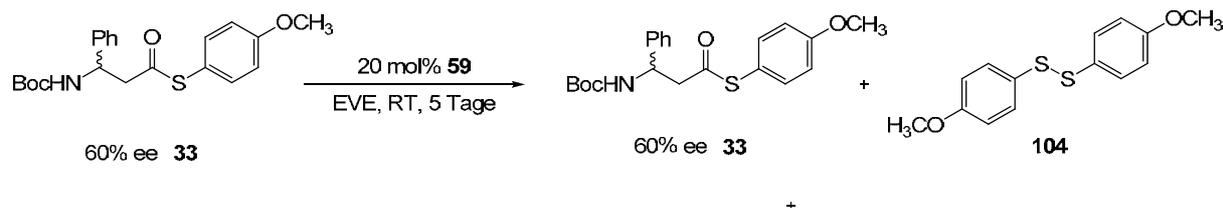
ständigem Verbrauch von 4-MethoxyMTE, EE-geschütztem 4-methoxyMTE **106** und Intermediat **I**.

Es muss damit ein weiterer Reaktionspfad vorliegen, bei der das 1,4-Additionsprodukt weiter umgesetzt wird. Es wurde untersucht, ob es sich dabei um einen unabhängigen Reaktionsschritt handelt. Dazu wurde der  $\gamma$ -Nitrothioester **57** mit 9-*epi*-Qu **59** in EVE gemischt (Schema 55). Nach 5 Tagen wurde dabei ein Anstieg des Enantiomerenüberschusses auf 89% festgestellt, gleichzeitig bildete sich ein Abbauprodukt mit der bereits bekannten Retentionszeit von 26min. Dieses Abbauprodukt wurde ebenfalls beobachtet, wenn 4-MethoxyMTE **22** mit 9-*epi*-QU **59** und EVE gemischt wird. Es wurde mittels Massenspektroskopie und NMR-Messungen als Bis(4-methoxymercaptophenol)-disulfid **104** identifiziert. Dieser Abbau wurde auch beobachtet, wenn Chinuclidin als Base zum 1,4-Additionsprodukt zugesetzt wird. Die Entschützung der EE-geschützten  $\gamma$ -Nitrosäure **103** führte zu der freien Säure, die per Massenspektroskopie (siehe Kasten, Schema 54) beobachtet werden konnte.



**Schema 54:** Abbau des 1,4-Additionsproduktes mit 20 mol% 9-*epi*-QU **59**

Natürlich wird in Gegenwart von Chinuclidin kein enantioselektiver Abbau beobachtet. Es wurde ausserdem das Mannich-Produkt (Kapitel 5.8) mit 9-*epi*-QU **59** gemischt (Schema 48). Auch hier wurde ein Abbau zum Disulfid beobachtet, allerdings erfolgte der Abbau des Mannich-Produktes nicht enantioselektiv (Schema 55).



**Schema 55:** Abbau des Mannich-Produktes **33** durch 20 mol% 9-*epi*-QU **59**

Im ersten Fall konnte auch der EE-geschützte  $\gamma$ -Nitroester **103** als Abbauprodukt identifiziert werden, allerdings konnte der Enantiomerenüberschuss des Abbauproduktes nicht bestimmt werden.

9-*epi*-QU **59** katalysiert nach bisherigen Erkenntnissen also nach der 1,4-Additionsreaktion auch die Abbaureaktion des daraus entstehenden Produktes, nämlich die Umwandlung eines Thioesters in die entsprechende Säure. Dabei tritt offensichtlich eine Racematspaltung auf, nur so kann der Anstieg des Enantiomerenüberschusses des 1,4-Additionsproduktes erklärt werden. Da der ee des 1,4-Additionsproduktes immer mehr ansteigt und 9-*epi*-QU **59** bevorzugt die Bildung des *R*-Enantiomers des  $\gamma$ -Nitrothioesters katalysiert, muss das *S*-Enantiomer vom 9-*epi*-QU **59** abgebaut werden.

In diesem Kapitel konnte gezeigt werden, dass die 1,4-Additionsreaktion in THF mit hoher Wahrscheinlichkeit über die Koordination des 4-MethoxyMTEs durch die Harnstoffeinheit des Katalysators 9-*epi*-QU **59** abläuft. Weiter konnte der Anstieg des Enantiomerenüberschusses über die Zeit in EVE plausibel erklärt werden. Es war ausserdem möglich zu belegen, dass mehrere Reaktionswege in EVE ablaufen können. Auch konnte ein Intermediat, welches bei der 1,4-Additionsreaktion in EVE gebildet wird, mittels HPLC identifiziert werden. Ausserdem wurde gezeigt, dass das 1,4-Additionsprodukt enantioselektiv abgebaut wird und dass es sich dabei um einen eigenständigen Reaktionspfad handelt.



## 8. Allgemeine Hinweise

### 8.1 Abkürzungen

ACP	Acylcarrierproteine
Ausb.	Ausbeute
AT	Acyltransferasen
Bn	Benzyl
CoA	Coenzym A
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DIC	Diisopropylcarbodiimid
DH	Dehydratasen
DMSO	Dimethylsulfoxid
DME	Dimethoxyethylether
DMF	Dimethylformamid
ee	Enantiomerenüberschuss (enantiomeric excess)
EE	2 - Ethoxyethan
EI	Elektronenionisation
ESI	Elektrosprayionisation
Et <sub>3</sub> N	Triethylamin
Et <sub>2</sub> O	Diethylether
EtOAc	Essigsäureethylester
9- <i>epi</i> QU	9- <i>epi</i> Chininharnstoff
9- <i>epi</i> QDU	9- <i>epi</i> Chinidinharnstoff
eq	Äquivalent
EVE	Ethyl vinyl ether
FAB	Fast Atom Bombardement
Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl
GABA	gamma – aminobutyric acid
GC	Gaschromatographie
HCl	Salzsäure
HOBT	1-Hydroxybenzotriazol
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
<i>J</i>	Kopplungskonstante in Hz
k.R.	keine Reaktion

## Allgemeine Hinweise

---

KR	Ketoreduktase
KS	Ketosynthase
M <sup>+</sup>	Molekülkation
<i>m/z</i>	Masse/Ladung
4-MethoxyMTE	4-Methoxyphenylmalonylthioester
MeOH	Methanol
MHz	Megahertz
Min	Minute
mM	milliMolar
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
MTE	Malonylthioester
Na	Natrium
n.i.	nicht isoliert
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NMM	N-Methylmorpholine
NP – HPLC	Normal – Phasen HPLC
NTE	$\gamma$ -Nitrothioester
PhBox – Ligand	2,2-isopropylidenebis(4-phenyl-2-oxazoline)
Ph	Phenyl
PhMe	Toluol
PKS	Polyketid Synthasen
PMB	para – Methoxybenzyl
PPTS	Pyridinium <i>para</i> -Toluolsulfonat
2-PrOH	<i>iso</i> -Propylalkohol
$\Psi$	Pseudo
Rac.	Razemisch
Ra – Ni	Raney - Nickel
Rkt.	Reaktionszeit
RP – HPLC	Reversed Phase - HPLC
RT	Raumtemperatur
Rt	Retentionszeit in Minuten
R.V.	Rotationsverdampfer
<sup>t</sup> Bu	<i>tert.</i> -Butyl
TFA	2,2,2-Trifluoressigsäure

## Allgemeine Hinweise

---

TG	TentaGel
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
Tol	Toluol
Trt	Triphenylmethyl (Trityl)
Ts	Toluolsulfonyl

## 8.2. Geräte und Materialien

Dünnschichtchromatographische Analysen wurden auf Merck Kieselgel 60 F<sub>254</sub>-Platten durchgeführt und mittels UV, Kaliumpermanganat und Ninhydrin detektiert. Flashchromatographie wurde mit Merck Kieselgel 60 (40-63µm) durchgeführt. <sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR-Spektren wurden auf Bruker DPX 500, DPX 400 und av250 Spektrometern, <sup>19</sup>F NMR-Spektren auf einem Bruker DPX 400 aufgenommen. Chemische Verschiebungen wurden in ppm angegeben, für <sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C-Spektren diente das Lösungsmittelsignal als Referenz, <sup>19</sup>F-Spektren sind extern referenziert. Finnigan MAT LCQ und Bruker esquire 3000plus Geräte wurden für die Elektrosprayionisation (ESI) Massenspektrometrie, ein Voyager DE Pro von PerSeptive Biosystems für MALDI-TOF, Finnigan MAT 312 für FAB- und Finnigan MAT 95Q für EI-Massenspektrometrie und für HRMS-Spektren ein Sciex QStar Pulsar von Applied Biosystems verwendet. Die Ionisierung wurde im Falle der HRMS mit Elektronenspray (Nanoelektronenspray) durchgeführt, wobei Acetonitril + 0.1 HFO verwendet wurde. Als Interner Standard wurde Caesium Iodid & Reserpin eingesetzt. HPLC-Analysen wurden auf Intersil 150-5 ODS-2 5µm (125mm x 4.6mm) von Marchery-Nagel, LiChropher 100 Diol 5µm (125mm x 4.6mm) von Merck und Chiralcel AS, AD oder OD-H (250mm x 4.6mm) von Daicel durchgeführt. Die Analyse der tag-Alkohole wurde mit einem Gaschromatographen von Hewlett Packard (Agilent, 6890) mit cold on-column Injektor und einem µEC-Detektor auf einer HP Ultra 1 Kapillare (Methylsiloxan, 25 m, 0.2 mm, 0.33 µm) durchgeführt. TentaGel wurde von Rapp Polymere, (Deutschland), Rink-Amid-Polystyrolharze von Novabiochem/Merck Biosciences (Schweiz) bezogen.

## 9 Synthesen von Verbindungen im Zusammenhang mit den kombinatorischen Experimenten

### 9.1 Funktionalisierung der Bibliotheken und allgemeine Vorschriften zur Peptidsynthese auf der Festphase

#### 9.1.1 Allgemeine Vorschrift zu Kupplungen auf aminofunktionalisiertem Harz

Die Carbonsäure (2-3 eq) und HOBt (3 eq) gelöst in der minimal nötigen Menge DMF, wurden zur Suspension aus aminofunktionalisiertem Harz in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gegeben. Die Mischung wurde für 2 min in einem Merryfield-Kolben geschüttelt bevor man DIC (3-5 eq) zugab und weitere 2 h schüttelte. Die Suspension wurde dreimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gewaschen. Die Vollständigkeit der Kupplung wurde mittels Kaiser-Test,<sup>[90]</sup> die aktuelle Beladung stichprobenweise mittels quantitativem Fmoc-Test<sup>[91]</sup> überprüft.

#### 9.1.2 Fmoc – Entschützung

20% Piperidin in DMF wurden zum Harz gegeben, die Reaktionsmischung 2 min. geschüttelt, die Lösung entfernt und das Harz für weitere 10 min mit Piperidin-Lsg. behandelt. Danach wurde das Harz mit DMF (3 x) und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 x) gewaschen.

#### 9.1.3 Acetylierung

Die Bibliothek wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (~5 ml/g) suspendiert und für 30 min mit einem 2:1 Gemisch aus NEt<sub>3</sub> und Ac<sub>2</sub>O versetzt. Danach wurde das Harz mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 x) gewaschen.

#### 9.1.4 Alloc-Entschützung

Die Bibliothek wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (~5 ml/g) suspendiert, mit Pyrrolidin (30 eq) versetzt und während 5 min. im Argonstrom entgast. Anschliessend wurde 3 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> zugesetzt und 2 h im Merryfield-Kolben geschüttelt. Die Reaktionslösung wurde dreimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgewaschen und die ganze Prozedur noch einmal über Nacht wiederholt.

### 9.1.5 Kupplung des Reaktionspartners B

Das freie Amin wurde mit 4-Carboxybenzaldehyd funktionalisiert: 4-Carboxybenzaldehyd (3 eq) und HOBt (3 eq) gelöst in der minimal nötigen Menge DMF wurden zur Suspension aus aminofunktionalisiertem Harz in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gegeben. Die Mischung wurde für 2 min. in einem Merryfield-Kolben geschüttelt bevor man DIC (6 eq) zugab und weitere 1.5 h schüttelte. Die Suspension wurde dreimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gewaschen. Die Vollständigkeit der Kupplung wurde mittels Kaiser-Test<sup>[90]</sup> überprüft.

### 9.1.6 Vollständige Entschützung der Bibliothek

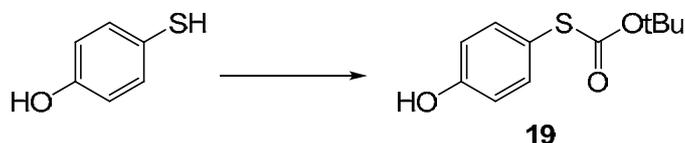
Die Bibliothek wurde entschützt in dem das Harz dreimal mit je 2.5 ml TFA in 5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, danach dreimal mit 5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dreimal 5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / 10% Et<sub>3</sub>N und fünfmal 5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gewaschen wurde. Anschliessend wurde es i.V. getrocknet.

### 9.1.7 Protokoll für die kombinatorischen Aldol-Assays

Ca. 5 mg Tetrapeptid-Bibliothek oder 3 mg Tripeptid-Bibliothek und 1 mg PyrenMTE **21** wurden in ein 1.5 ml Eppendorf Gefäss eingewogen und in 0.5 ml Lösungsmittel mittels Ultraschall suspendiert resp. gelöst. Die Reaktionen wurden bei 25°C in Eppendorf-Schüttlern für 2 h gut gemixt und anschliessend das Harz in eine 2 ml Spritze mit Fritte überführt und sofort intensiv gewaschen. Typisches Waschprotokoll: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6x), DMF (3x), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / TFA (2:1) (3x jeweils 5, 15, 45 min), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / 10 % NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5x); 1ml jeweils 1-2 min Beads, welche intensiv fluoreszierten, wurden anschliessend unter einem Mikroskop separiert und einzeln in 20 µl Kappillaren überführt. Die Beads wurden mit zweimal 5 µl DMF gewaschen und in 2.5 µl DMF für 2 h UV-Licht ausgesetzt. Danach wurde die tagalkohol-Lsg. in situ mit BSA silyliert und direkt mittels GC-ECD analysiert.

## 9.2 Synthese des fluoreszenzmarkierten Reaktionspartners 21

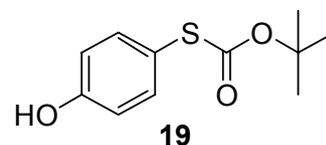
### 9.2.1 Boc-Schützung des *p*-Mercaptophenols 19



500 mg (3.96 mmol, 1 eq.) *p*-Mercaptophenol wurde in 10 ml THF gelöst und mit 0.3 ml Triethylamin (4.36 mmol, 1.1 eq) 218.3 mg (4.36 mmol, 1.1 eq.) Di-tert-butyl-dicarbonat und 10 mol% DMAP (5.68 mg, 0.1 eq) versetzt. Nachdem das DC vollständigen Umsatz zeigte, wurde das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer einrotiert und mit EtOAc aufgenommen. Die organische Phase wurde 3x mit 10%iger Zitronensäure anschließend 3x mit gesättigter NaCl-Lsg. extrahiert. Abschließend wurden die wässrigen Phasen noch einmal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel am Vakuum entfernt und mit Hilfe der Säulenchromatographie (0-1% MeOH/DCM) gereinigt. So konnten 780 mg (3.45 mmol, 87%) des gewünschten Produktes als weisser Feststoff **19** erhalten werden.

**C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>S**

226.07 g/mol



**DC**

R<sub>f</sub>=0.44 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc:Hexan; 2:1).

**Smp.**

99-100°C

**<sup>1</sup>H NMR**

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ = 7.31 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 6.74 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 1.51 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C NMR**

(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ = 170.9, 167.0, 139.9, 136.4, 130.9, 130.1, 129.7, 129.2, 86.2, 28.2.

**MS**

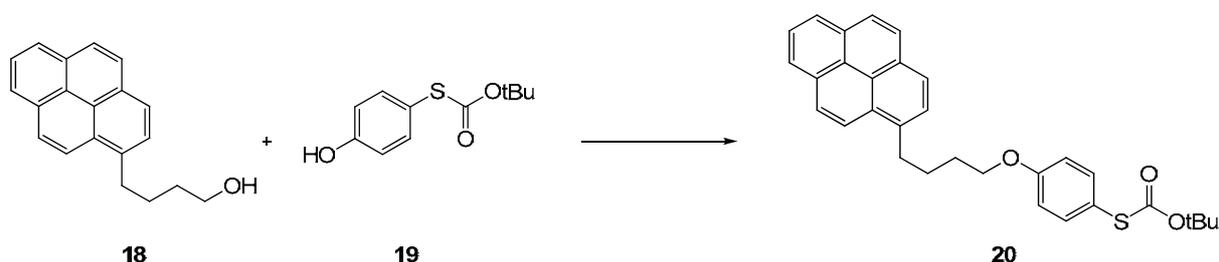
(FAB, NBA): *m/z* (%): 226 (7)[M<sup>+</sup>], 171(14)[C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S<sup>+</sup>], 57 (100)[C<sub>4</sub>H<sub>9</sub><sup>+</sup>],

**FT-IR** 3416 (m), 1682 (s), 1583 (m), 1496 (m), 1367 (m), 1267 (m), 1207 (s) 1121 (s), 829 (s).

**EA** Ber.: C 58.39, H 6.24, O 21.21;  
Gef.: C 58.29, H 6.14, O 21.20

**X-Ray** Kristallstrukturdaten im Anhang

9.2.2 Anbindung des *p*-Mercaptophenols **19** an das Pyrenbutanol **18** mit Hilfe einer Mitsunobu-Reaktion

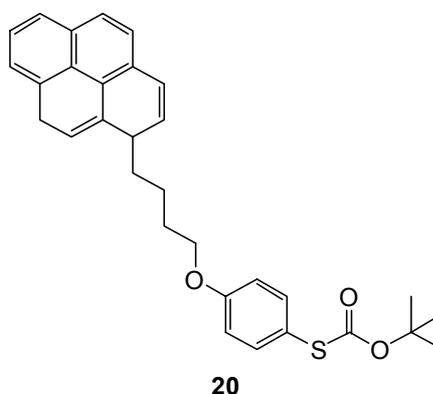


165 mg (0.729 mmol, 1 eq) des Boc-Mercaptophenols **19** wurden in 5 ml Toluol gelöst und mit 191 mg (0.729 mmol, 1 eq.) PPh<sub>3</sub> und 200 mg (0.729 mmol, 1 eq) Pyren-1-butanol versetzt. Nach kurzem Rühren wurden 142 µl DIAD (0.729 mmol, 1 eq) mit 0.8 ml Toluol verdünnt über 3 h zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde am Rotationsverdampfer eingengt und in EtOAc aufgenommen. Die organische Phase wurde 3x mit Phosphat-Puffer und Kochsalz-Lösung extrahiert. Danach wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, im Vakuum das Lösungsmittel entfernt und per Säulenchromatographie gereinigt (Dichlormethan). So konnten 260 mg (0.539 mmol, 73.9%) des gewünschten Produktes **20** als gelblichen Feststoff erhalten werden.

**C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>S** 484.21 g/mol

**DC** R<sub>f</sub>=0.6 [Pentan/EtOAc; 3:1]

**Smp.** 115-117°C



**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ = 8.27 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J*=3.7 Hz, 7.6 Hz, 2H), 8.09 (dd, *J*=4.4 Hz, 5.9 Hz, 2H), 8.03 (d,

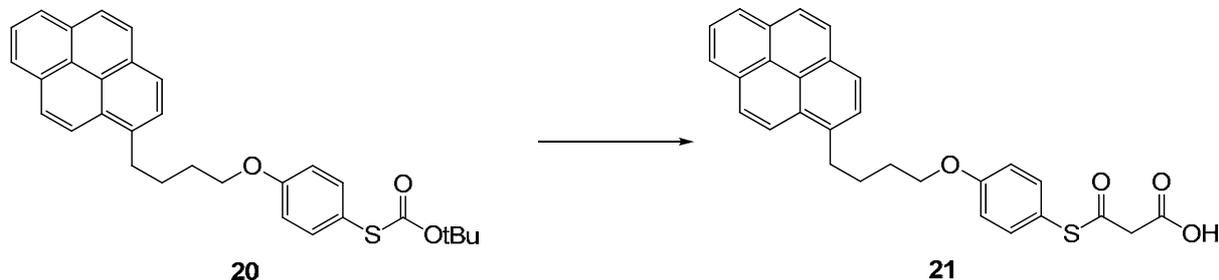
$J=1.8$  Hz, 2H), 7.99 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.87 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.41 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 6.89 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 3.99 (t,  $J=6.3$ , 6.1 Hz, 2H), 3.40 (t,  $J=7.3$ Hz, 7.7 Hz, 2H), 2.01-2.08 (m, 2H), 1.92-1.99 (m, 2H), 1.51 (s).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 169.1, 160.5, 137.1, 136.9, 131.3, 130.3, 129.1, 127.9, 127.7, 127.6, 127.0, 126.2, 125.5, 125.4, 125.3, 125.2, 125.1, 123.8, 119.5, 115.6, 85.7, 68.2, 33.5, 29.5, 28.6$ .

**MS** (ESI):  $m/z$  (%): 481 (100)[ $\text{M}^+ + \text{H}$ ].

**FT-IR** 3041 (w), 2926 (w), 2856 (w), 1730 (m), 1589 (s), 1489 (s), 1285 (m), 1244 (s), 1171 (m), 844 (m).

### 9.2.3 Boc-Entschützung und anschließende Umsetzung zum PyrenMTE **21**



Es wurden 111 mg (0.29 mmol, 1 eq) des Boc-geschützten Pyrenethiols **20** mit 0.5 ml 4M HCl in Dioxan versetzt und über Nacht rühren gelassen. Die am nächsten Tag klare Lösung wurde per Wasserstrahlpumpe zur Trockne eingedampft und der Rückstand am HV über Nacht getrocknet. Danach wurden 121 mg (1.16 mmol, 4 eq) Malonsäure in 2 ml über Molsieb getrocknetes Chloroform und 0.3 ml trockenes THF (6:1) gelöst und ca. 2 ml Trimethylsilyl Polyphosphat hinzugefügt.

Nach 30 h wurden 2 ml dest. Wasser dazugegeben und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde nochmals mit Dichlormethan gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, im Vakuum das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt

(Dichlormethan/1-3% Methanol). So konnten 9.1 mg (19  $\mu$ mol, 6.7 %) des gewünschten Produktes **21** als gelben Feststoff erhalten werden.

**C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>S** 470.16 g/mol

**Smp.** 98-100°C, gelblicher Feststoff

**DC** R<sub>f</sub>=0.35 (Pentan/EtOAc; 1:2)

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C):  $\delta$  = 8.26 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J*=4.3 Hz, 7.6 Hz, 2H), 8.09 (dd, *J*=5.7 Hz, 7.8 Hz, 2H), 8.03 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.87 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.31 (d, *J*=6.9 Hz, 2H), 6.91 (d, *J*=8.9 Hz, 2H), 3.99 (t, *J*=6.3 Hz, 2H), 3.7 (s, 2H), 3.4 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 2.01-2.08 (m, 2H), 1.92-1.98 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C):  $\delta$  = 192.1, 169.9, 160.5, 136.3, 136.1, 132.8, 131.3, 130.7, 129.7, 128.5, 127.5, 127.3, 127.2, 126.6, 125.8, 124.9, 124.8, 124.7, 124.7, 123.3, 116.4, 115.4, 115.3, 114.9, 67.8, 67.7, 47.6, 33.1, 29.0, 28.9, 28.1, 28.1.

**MS** (ESI): *m/z* (%): 424 (49)[C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+</sup>, Pyren-SAc], 382 (20)[C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>OS<sup>+</sup>], 215 (100), 257 (46), 43 (5)[CHO<sub>2</sub><sup>++</sup>].

**FT-IR** 2939 (brm), 2360 (m), 1704 (s), 1589 (m), 1496 (m), 1296 (m), 1249 (s).

### 9.3 Dipeptide (25-28) aus dem kombinatorischen Screening:

200 mg (0.124 mmol, 1.0 eq) Rink-Amid Harz (Beladung: 0.62 g/mol) wurden in einem Merryfield-Kolben mit dreimal 2 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gewaschen und anschliessend Fmoc-entschützt (Analog 9.1.2). Dazu versetzte man das Harz für 2 min. mit 2 ml DMF/Piperidin (4:1), entfernte die Lösung und wiederholte die Prozedur für weitere 10 min. Danach wurde das Harz dreimal mit je 2 ml DMF und fünfmal mit 2 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gewaschen.

Für die Kupplung (Analog 9.1.1) der Aminosäure wurde das Harz in 5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> suspendiert, mit 153.1 mg (0.372 mmol, 3.0 eq) Fmoc-D-Asp(O<sup>t</sup>Bu)-OH und 75.9 mg (0.496 mmol, 4.0 eq) HOBt gelöst in 1 ml DMF versetzt und für 2 min. geschüttelt. Nach der Zugabe von 0.1 ml (0.744 mmol, 6.0 eq) DIC liess man für weitere 90 min. schütteln und wusch die Reaktionslösung anschliessend mit dreimal 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aus.

Zur Fmoc-Entschätzung (Analog 9.1.2) versetzte man das Harz für 2 min mit 5 ml DMF/Piperidin (4:1), entfernte die Lösung und wiederholte die Prozedur für weitere 10 min. Danach wurde das Harz dreimal mit je 5 ml DMF und fünfmal mit 5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gewaschen.

Die Kupplung der zweiten Aminosäure erfolgte analog (Analog 9.1.1) mit 5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 230 mg (0.372 mmol, 3.0 eq) Fmoc-L-His(Trt)-OH, 1.38 g (0.496 mmol, 4.0 eq) HOBt gelöst in 1 ml DMF und 0.1 ml (0.744 mmol, 6.0 eq) DIC. Nach 90 min wurde die Reaktionslösung ausgewaschen, Fmoc-entschützt (Analog 9.1.2) und acetyliert (siehe B.1.3). Danach wurde die Reaktionslösung ausgewaschen und das Peptid gleichzeitig vom Harz abgespalten und entschützt, indem man dreimal für je 30 min. 5 ml TFA / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1) zusetzte und das Harz abfiltrierte. Die Lösungen wurden vereinigt und die flüchtigen Komponenten i.V. entfernt. Der ölige Rückstand wurde mit Et<sub>2</sub>O ausgefällt und dreimal in der minimal nötigen Menge MeOH gelöst und wiederum mit Et<sub>2</sub>O ausgefällt, anschliessend trocknete man i.V.

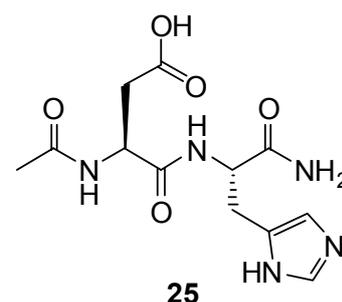
#### 9.3.1 Herstellung von Ac-L-Asp-L-His-NH<sub>2</sub> 25

**C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>**

311.12 g/mol

**Ausbeute**

53%, 102 mg, weisser Feststoff



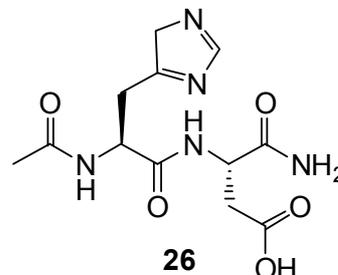
**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 312 [ $M^+ + H$ ]

**Bemerkung** Das Peptid ist in den üblichen Lösungsmitteln (inkl. TFA) unlöslich.

### 9.3.2 Herstellung von Ac-L-His-L-Asp-NH<sub>2</sub> **26**

Herstellung analog zu 9.3.

**C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>** 311.12 g/mol



**Ausbeute** 47%, 90 mg, weisser Feststoff

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, MeOD, 25°C):  $\delta$  = 8.66 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.74-4.67 (m, 2H), 3.29 (dd,  $J=7.1$  Hz, 14.2 Hz, 1H), 3.28 (dd,  $J=6.5$  Hz, 15.4 Hz, 1H), 3.20 (dd,  $J=8.0$  Hz, 15.3 Hz, 1H), 2.91 (dd,  $J=5.5$  Hz, 11.2 Hz, 1H), 2.82 (dd,  $J=7.8$  Hz, 16.6 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H).

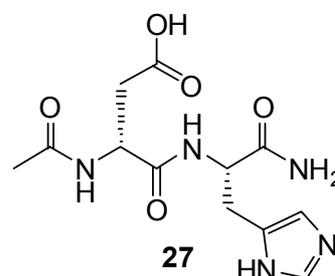
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, DMSO, 25°C):  $\delta$  = 172.7, 171.9, 170.5, 169.5, 134.3, 116.5, 54.9, 52.4, 49.4, 35.9, 22.6.

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 312 (100)[ $M^+ + H$ ].

### 9.3.3 Herstellung von Ac-D-Asp-L-His-NH<sub>2</sub> **27**

Herstellung analog zu 9.3.

**C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>** 311.12 g/mol



**Ausbeute** 36%, 71 mg, weisser Feststoff

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, D<sub>2</sub>O, 25°C):  $\delta$  = 8.45 (d,  $J=1.5$  Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.6 (dd,  $J=4.7$  Hz, 9.9 Hz, 2H), 4.31 (t,  $J=6.3$  Hz, 1H),

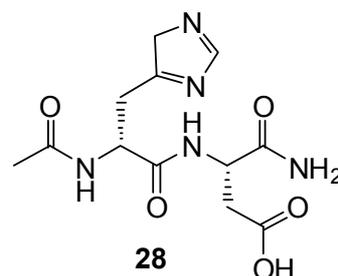
3.21 (dd,  $J=4.7$  Hz, 15.6 Hz, 1H), 3.01 (dd,  $J=9.6$  Hz, 9.8 Hz, 1H), 2.98 (dd,  $J=6.9$  Hz, 16.2 Hz, 1H), 2.37 (dd,  $J=6.0$  Hz, 16.2 Hz, 1H), 1.86 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , 25°C):  $\delta$  = 177.0, 174.3, 174.2, 173.9, 133.5, 128.8, 117.1, 51.9, 38.3, 25.3, 25.8, 21.6.

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 312 (100)[ $\text{M}^+$ +H].

### 9.3.4 Herstellung von Ac-L-His-D-Asp-NH<sub>2</sub> **28**

Herstellung analog zu 9.3.



**C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>** 311.12 g/mol

**Ausbeute** 57%, 109 mg, weisser Feststoff

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_8$ , 25°C):  $\delta$  = 8.91 (s, 1H), 8.28 (t,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.22 (d,  $J=13.2$  Hz, 2H), 4.46 (m, 2H), 3.02 (dd,  $J=6.1$  Hz, 15.2 Hz, 1H), 2.89 (dd,  $J=7.9$  Hz, 15.1 Hz, 1H), 2.65 (dd,  $J=5.1$  Hz, 16.5 Hz, 1H), 2.43 (m, 1H), 1.82 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_8$ , 25°C):  $\delta$  = 172.9, 171.9, 170.0, 169.9, 133.7, 129.3, 116.9, 52.3, 49.3, 35.9, 26.9, 22.5.

**MS** (ESI):  $m/z$  (%):312 (100)[ $\text{M}^+$ +H].

## 9.4 Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der MTE

Zu einer Lösung von Trimethylsilyl Polyphosphat in 240 ml trockenem Chloroform und 40 ml trockenem THF wurden 65.3 g (628 mmol, 4 eq) Malonsäure gegeben. Nach ca. 5 min. wurden 20 ml (157 mmol, 1 eq) p-Methoxymercaptophenol zu der weißen Suspension dazugegeben. Nach 96 h wurde das Reaktionsgemisch mit 300 ml Ether versetzt. Danach wurde die Ether-Phase solange mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub> versetzt bis keine CO<sub>2</sub> - Entwicklung mehr zu sehen war. Die etherische Phase wurde abgetrennt und die wässrigen Phase wurde mit 10%iger HCl-Lösung bis pH 1-2 angesäuert und 5x mit Chloroform (150 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen und das zurückbleibende Öl wurde am HV getrocknet. Nachdem sich ein Feststoff gebildet hatte, wurde der Feststoff mit einem 3:1 Gemisch aus Benzol/Chloroform (40ml) versetzt und solange mit Hexan versetzt bis ein weißer Niederschlag ausfiel. Nach 2 h Kristallisation bei Raumtemperatur wurde die Suspension über Nacht bei 4°C gehalten. Nach Filtration der entstanden Kristalle, welche mit einem auf 0°C abgekühlten Gemisch aus Benzol/Hexan, 1:9 gewaschen wurden, konnten 24.3 g (107 mmol, 68%) des gewünschten Produktes als hellgelbe Kristalle erhalten werden.

### 9.4.1 Herstellung von 3-(4-methoxyphenylthio)-3-oxopropansäure (4-MethoxyMTE) **22**

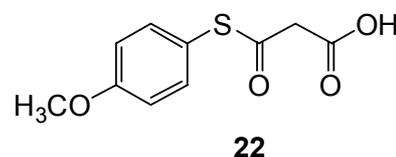
**C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>S** 226.03 g/mol

**Ausbeute** 24.3 g, 68%

**Smp.** 109 °C

**DC** R<sub>f</sub>=0.31(EtOAc/Pentan, 2:1)

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ = 7.32 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.91 (d, J=8.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.61 (s, 2H).



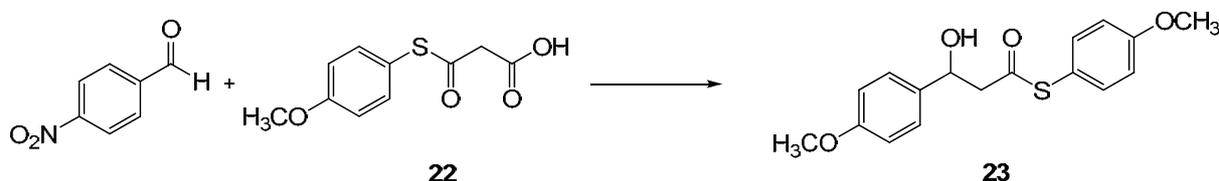
**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 195.0, 174.5, 160.9, 136.1, 117.2, 114.9, 55.4, 52.9, 14.2$ .

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%): 226 (1)[ $\text{M}^+$ ], 182 (6)[ $\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_2\text{S}^+$ ]; 140 (100)[ $\text{C}_7\text{H}_7\text{OS}^+$ ]; 44 (12)[ $\text{CO}_2^+$ ].

**EA** Berechnet: C 53.09, H 4.45;  
Gefunden: C 52.92, H 4.39.

## 9.5 Aldolreaktionen in Lösung

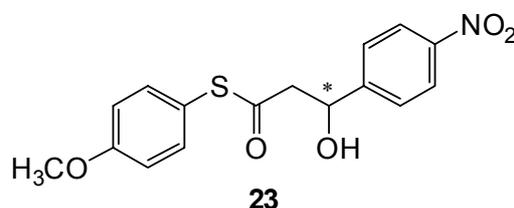
### 9.5.1 Aldol-Produkt aus den Reaktionen in Lösung



87 mg (0.3 mmol, 1 eq), des MethoxyMTE **22** wurden mit 45 mg (0.3 mmol, 1 eq) *p*-Nitrobenzaldehyd und 5.3 mg (15  $\mu\text{mol}$ , 5mol%) des Peptides **25** versetzt. Danach wurden 1.75 ml DMF dazugegeben. Nach 6 stündigem Rühren wurde das Reaktionsgemisch mit 5 ml dest. Wasser versetzt. Die wässrige Phase wurde 2x mit EtOAc extrahiert und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (1-50% EtOAc/Pentan) konnten 74.8 mg (0.2245 mmol, 74.8%) des Aldol-Produktes **23** als weisser Feststoff erhalten werden.

**$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{S}$**  333.07 g/mol

**Smp.** 134–136°C



**DC**  $R_f$ : 0.42 ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/Pentan, 1:5)

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 8.22$  (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.56 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 7.29 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 6.95 (d,  $J=8.9$  Hz, 2H), 5.28 (t,  $J=6.6$  Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.05 (d,  $J=5.5$  Hz, 2H).

<b><sup>13</sup>C NMR</b>	(100 MHz, CDCl <sub>3</sub> , 25°C): δ = 198.8, 161.5, 149.7, 147.9, 136.5, 126.9, 124.3, 117.5, 115.5, 70.3, 55.8, 51.6.
<b>MS</b>	(ESI): <i>m/z</i> (%): 333 (4)[M <sup>+</sup> ], 152 (16)[C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> NO <sub>3</sub> <sup>+</sup> ], 140 (100) [C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> OS <sup>++</sup> ], 125 (15), 77 (6).
<b>FT-IR</b>	(KBr): 1710 (s), 1690 (s), 1595 (w), 1510 (s), 1490 (m), 1370 (s), 1250 (s), 1180 (s), 1030 (w).
<b>EA</b>	Ber.: C 57.65, H 4.54, N 4.20; Gef.: C 57.87, H 4.38, N 4.05.
<b>X-Ray</b>	Kristallstruktur und Kristalldaten befinden sich im Anhang

## 9.6 Allgemeine Vorschrift für die Mannich-Reaktion

Katalysator z. B. Quinine (30 mol%) wird trocken eingewogen. Danach werden 100 mg des Imins (0.44 mmol, 1.2 eq) in Dioxan hinzugefügt. Nach ca. einer Minute werden 100 mg des Thioesters hinzugefügt. Nach 2 h wird das Dioxan im Vakuum abgezogen und der Rückstand mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (Pentan/EtOAc, 5:1).

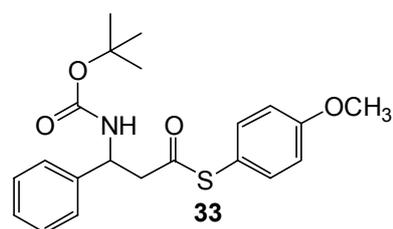
### 9.6.1 Herstellung von 4-methoxyphenyl 3-(tert-butoxycarbonylamino)-3-phenylpropanthioester (BocMP) **33**

**C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>S**

387.15 g/mol

**Ausbeute:**

51%, weisses Pulver



**Drehwert:**

$[\alpha]_D^{25} = + 2.1^\circ$  (c 0.1 in CHCl<sub>3</sub>).

**DC**

R<sub>f</sub>=0.49 (Pentan/EtOAc, 5:1),

**Smp.**

116-118°C

**<sup>1</sup>H NMR**

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ = 7.28–7.36 (m, 5H), 7.18 (d, J=8.9 Hz, 2H), 6.89 (d, J=8.9 Hz, 2H), 5.13 (s, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.09-3.30 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C NMR**

(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ = 198.5, 161.2, 155.4, 136.5, 129.1, 128.0, 126.7, 118.3, 115.3, 55.8, 28.8, 28.7.

**MS**

(FAB, NBA): m/z(%): 388 (22)[M]<sup>+</sup>, 192 (100)[C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 332 (32)[C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>4</sub>S]<sup>++</sup>, 57 (55)[C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>]<sup>+</sup>.

**FT-IR**

(ν= cm<sup>-1</sup>): 3386 (w), 2977 (w), 585 (s), 1514 (m), 1493 (m), 1244 (s), 1172 (s), 1143 (m), 995 (s), 825 (m), 703 (m).

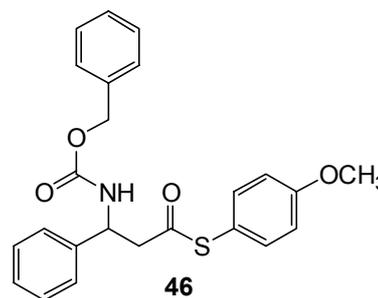
<b>EA</b>	Berechnet: C 65.09, H 6.50, N 3.61; Gefunden: C 64.85, H 6.48, N 3.51
<b>HPLC-Bedingungen</b>	<i>Daicel</i> Chiracel OD-H, n-Hexan/ <i>i</i> -PrOH (90:10, 40°C), 0.5 ml/min, UV-Detektion $\lambda = 260$ nm: t: = 19.1 min, 21.9 min.

9.6.2 Herstellung von 4-methoxyphenyl 3-(benzylamino)-3-phenylpropanthioester (Bn-MP) **46**

**C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>S** 421.13 g/mol

**Ausbeute:** 38%, gelbliches Öl

**Smp.** 115-117°C



**DC**  $R_f=0.48$  (Pentan/EtOAc, 5:1)

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C):  $\delta = 8.23$  (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.61 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 7.21–7.31 (m, 7H); 6.92 (d,  $J=8.9$  Hz, 2H); 4.32 (t,  $J=5.5$  Hz, 5.5 Hz, 1H); 3.81 (s, 3H); 3.64 (d,  $J=13.5$  Hz, 1H); 3.53 (d,  $J=13.2$  Hz, 1H); 2.98 – 3.13 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C):  $\delta = 215.9, 161.3, 148.1, 136.4, 128.9, 124.4, 117.9, 115.5, 115.5, 115.4, 65.9, 59.0, 55.8, 51.7$ .

**MS** (ESI):  $m/z$  (%): 422 (100)[M<sup>+</sup>+H].

**FT-IR** ( $\nu = \text{cm}^{-1}$ ): 2848 (w), 1703 (m), 1604 (m), 1519 (s), 1340 (s), 1195 (m), 1105 (m), 1074 (m), 1006 (m), 848 (s), 813 (s), 738 (m).

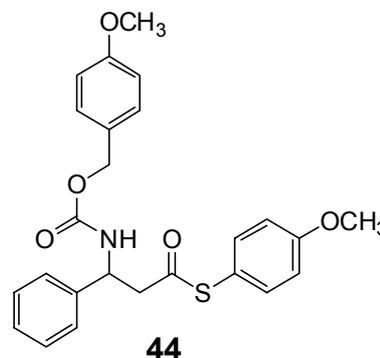
**HPLC-Bedingungen** *Daicel* Chiracel OD-H, n-Hexan/*i*-PrOH (50:50, 40°C), 0.5 ml/min, UV-Detektion  $\lambda = 260$  nm:  $t_R = 15.3$  min, 18.6 min.

9.6.3 Herstellung von 4-Methoxyphenyl 3-(4-methoxybenzylamino)-3-phenylpropanthioester (PMB-MP) **44**

**C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>S** 451.15 g/mol

**Ausbeute** 43%, gelbliches Pulver

**DC**  $R_f = 0.45$  (Pentan/EtOAc, 5:1),



**Smp.** 64-66°C

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C):  $\delta = 7.16$ – $7.27$  (m, 9H), 6.88 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.77 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.56 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.20 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C):  $\delta = 196.2$ , 161.1, 160.4, 140.6, 136.9, 136.4, 128.8, 128.3, 127.9, 124.0, 118.5, 115.3, 114.8, 55.8, 55.7, 49.2.

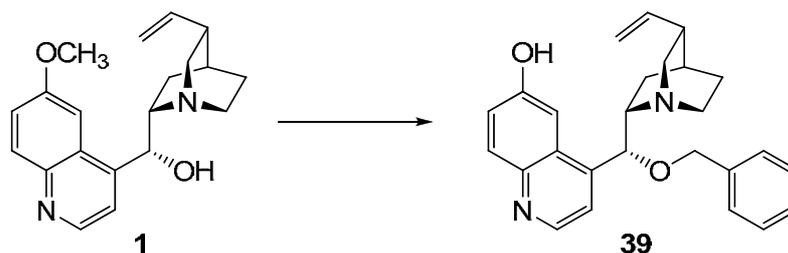
**MS** (EI, 70 eV):  $m/z(\%)$ : 410 (10)[M<sup>+</sup>].

**FT-IR** ( $\nu = \text{cm}^{-1}$ ): 2970 (w), 1685 (s), 1589 (s), 1572 (m), 1489 (s), 1454 (m), 1439 (m), 1294 (m), 1283 (m), 1244 (s), 1169 (m), 1024 (s), 822 (m).

**HPLC-Bedingungen** *Daicel* Chiracel AS, n-Hexan/*i*-PrOH (90:10, 40°C), 0.5 ml/min, UV-Detektion  $\lambda = 260$  nm:  $t_R = 28.2$  min, 30.5 min.

## 9.7 Synthese der Chinin-Derivate

### B.7.1 Darstellung von OH-Bn-Chinin 39



Zu einer Lösung aus Chinin (4 g, 12.4 mmol) in 40 ml DMF wurde NaH (1.36 g, 57% Suspension in Mineralöl, 32.3 mmol) in kleinen Portionen zugegeben und das resultierende Reaktionsgemisch anschliessend 2 h gerührt. Danach wurde tropfenweise BnCl durch eine Spritze innerhalb von 10 min zugegeben und über Nacht gerührt. Nachdem vollständiger Umsatz per DC ermittelt wurde, wurden 50 ml gesättigte NaCl-Lösung hinzugegeben und mit 3x100 ml EtOAc ausgeschüttelt. Anschliessend wurden die vereinigten organischen Phasen mit dest. H<sub>2</sub>O (5x100ml) und 50 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Einengen des Filtrates konnten 5.1 g, 99% eines gelblichen Öls erhalten werden. Dieses wurde ohne weitere Aufreinigung unter Stickstoffatmosphäre mit NaSEt umgesetzt.

5.1 g (12.3 mmol) Bn-Q wurden mit 4.3 g (50 mmol) NaSEt suspendiert in 75 ml DMF. Anschliessend wurde das Reaktionsgemisch bei 110°C für 12 h gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit 80 ml gesättigtes NH<sub>4</sub>Cl-Lösung und 60 ml H<sub>2</sub>O versetzt. Danach wurde mit Hilfe von konz. HCl pH 2 eingestellt und dieses zweimal mit EtOAc extrahiert. Anschliessend wurde ein pH-Wert von 8 mit NH<sub>4</sub>OH-Lösung eingestellt und dieses wiederum mit EtOAc (2x200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und man konnte so einen gelblichen Feststoff erhalten, der zweimal mit 30 ml DCM gewaschen und danach in 150 ml 2N HCl aufgenommen wurde. Die erhaltene Lösung wurde mit EtOAc (2x50 ml) gewaschen und anschliessend wurde pH 7 mit Ammoniumhydroxid eingestellt. Danach wurde nun die wässrige Phase nochmals mit 200 ml EtOAc extrahiert und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. So konnte nach Einengung des Lösungsmittels im Vakuum ein weisses Pulver erhalten werden.

$C_{26}H_{28}N_2O_2$

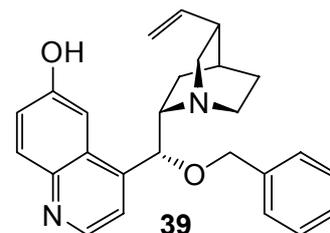
400.22 g/mol

Ausbeute

3.2 g (Lit<sup>[92]</sup> 3.7 g, 77%)

Drehwert

$[\alpha]_D^{25} = +89.3^\circ$  (c 0.45 in  $CHCl_3$ )



$^1H$  NMR

(400 MHz, DMSO- $d_6$ , 25°C):  $\delta = 9.95$  (brs, 1H), 8.62 (d,  $J=4.2$  Hz, 1H), 7.88 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 7.52 (brs, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.34–7.26 (m, 6H), 5.84 (ddd,  $J=17.5, 10.2$  Hz, 7.5 Hz, 1H), 4.94 (m, 2H), 4.29 (dd,  $J=11.5$  Hz, 32.5 Hz, 2H), 3.32 (brs, 1H), 3.13–3.08 (m, 2H), 2.85–2.75 (m, 1H), 2.46–2.31 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 1.80–1.71 (m, 2H), 1.62–1.57 (m, 2H), 1.45–1.39 (m, 1H).

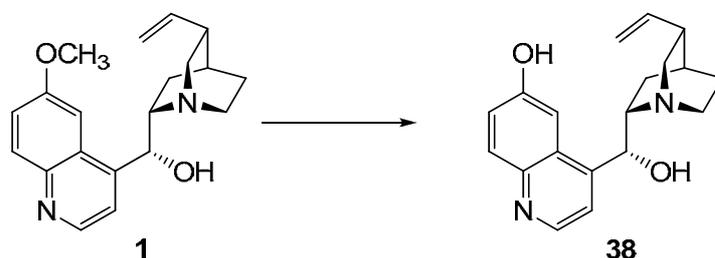
$^{13}C$  NMR

(100 MHz, DMSO- $d_6$ , 25°C):  $\delta = 155.3, 146.5, 144.2, 143.3, 143.0, 142.2, 139.6, 137.9, 135.4, 132.9, 131.2, 128.2, 127.5, 127.4, 121.3, 116.4, 115.0, 114.9, 114.2, 105.0, 75.0, 70.4, 55.8, 27.2$ .

MS

(Maldi):  $m/z$  (%): 402 (100)[ $M^+ + 2H$ ], 401 (85)[ $M^+ + H$ ], 400 (38)[ $M^+$ ].

### 9.7.2 Herstellung von OH-Chinin 38



5.1 g (15.8 mmol) Chinin wurden mit 4.3 g (50 mmol) NaSEt in 75 ml DMF suspendiert. Anschliessend wurde das Reaktionsgemisch bei 110°C für 12 h gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit 80 ml gesättigter  $NH_4Cl$ -Lösung und 60 ml  $H_2O$  versetzt. Danach wurde mit Hilfe von konz. HCl pH 2 eingestellt und zweimal mit EtOAc extrahiert. Anschliessend wurde ein pH-Wert von 8 mit  $NH_4OH$ -Lösung eingestellt und wiederum mit EtOAc (2x200 ml)

extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und anschliessend das Lösungsmittel i.V. entfernt. Der erhaltene gelbliche Feststoff wurde zweimal mit 30 ml DCM gewaschen und in 150 ml 2N HCl aufgenommen. Die erhaltene Lösung wurde mit EtOAc (2x50 ml) gewaschen und anschliessend wurde pH 7 mit Ammoniumhydroxid eingestellt. Danach wurde nun die wässrige Phase nochmals mit 200 ml EtOAc extrahiert und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. So konnte nach Einengung des Lösungsmittels im Vakuum ein weisses Pulver erhalten werden.

**C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**

310.17 g/mol

**Ausbeute**

65%, 3.1 g, weisser Feststoff

**Smp.**

174-176°C

**Drehwert**

$[\alpha]_D^{25} = -82.7^\circ$  (c 2 in EtOH);

**DC**

R<sub>f</sub>=0.41 (EtOAc/MeOH/Et<sub>3</sub>N, 100/2/3);

**<sup>1</sup>H NMR**

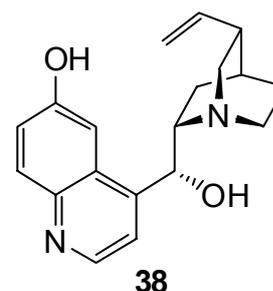
(400 MHz, MeOD, 25°C): δ = 8.54 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 7.88 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 7.57 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.28 (dd, J=2.4 Hz, 9.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J=2.4 Hz, 1H), 5.69 (ddd, J=7.6 Hz, 10.2 Hz, 17.4 Hz, 1H), 4.91 (d<sub>ψt</sub>, J=1.5 Hz, 15.1 Hz, 1H), 4.84 (m, J=1.5 Hz, 1H, Lösungsmittel überdeckt zweiten Peak), 3.60 (ddd, J=2.0Hz, 8.0 Hz, 13.6 Hz, 1H), 3.69–3.62 (m, 1H), 3.09-3.02 (m, 2H), 2.71-2.60 (m, 2H), 2.32–2.28 (m, 1H), 2.85-2.73 (m, 3H), 1.57–1.51 (m, 1H), 1.43-1.35 (m, 1H);

**<sup>13</sup>C NMR**

(100 MHz, MeOD, 25°C): δ = 157.9, 149.8, 147.5, 144.0, 142.6, 131.5, 128.4, 123.3, 119.9, 115.1, 105.2, 72.2, 61.0, 57.6, 44.3, 40.9, 29.3, 28.2, 21.8.

**MS**

(Maldi): m/z (%): 310 (100)[ M<sup>+</sup>], 311 (58)[M<sup>+</sup>+H].

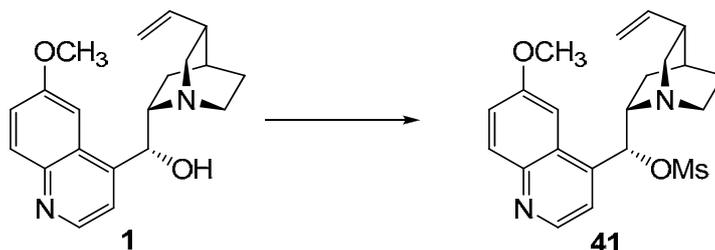


**EA** Berechnet: C 70.79, H 7.92, N 7.86;  
Gefunden: C 70.74, H 7.19, N 8.50

**FT-IR** ( $\nu = \text{cm}^{-1}$ ): 3062 (w), 2929 (w), 2300-3500 (br), 1616 (s),  
1505 (s), 1229, 739

### 9.7.3 Darstellung von 9-*epi*Chinin-OH 5

#### Schritt A: Darstellung von Chinin-OMs 41



Chinin (2 g, 6.2 mmol) wurde in abs. THF (6 ml/mmol) gelöst. MsCl (0.86 ml, 11.2 mmol) und  $\text{NEt}_3$  (3.13 ml, 22.4 mmol) wurden gleichzeitig hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde für 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde gesättigte  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung hinzugefügt und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Der gelbliche Feststoff wurde mit Hilfe der Säulenchromatographie (MTBE/MeOH, 9:1) gereinigt.

**$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$**  402.16 g/mol

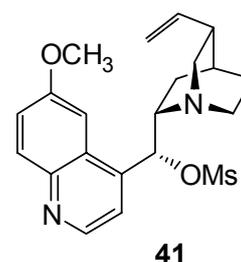
**Ausbeute** 82%, 1.56 g, gelblicher Feststoff

**Smp.** 174-176°C

**Drehwert**  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +240.3^\circ$  (c 1.13 in EtOH);

**DC**  $R_f = 0.42$  (EtOAc/MeOH/ $\text{Et}_3\text{N}$ , 100/2/3);

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz, MeOD, 25°C):  $\delta = 8.78$  (d,  $J=4.5$  Hz, 1H), 8.03 (d,  $J=9.5$  Hz, 1H), 7.44 (brs, 1H), 7.40 (d,  $J=2.6$  Hz, 1H),



7.38 (d,  $J=2.5$  Hz, 1H), 5.81 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.37 (m, 1H), 2.97 (m, 2H), 2.61 (m, 4H), 2.27 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.57 (m, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR**

(100 MHz, MeOD, 25°C):  $\delta$  = 150.0, 149.7, 148.5, 139.9, 130.6, 129.6, 127.5, 125.9, 122.6, 119.4, 114.9, 72.9, 60.4, 49.4, 39.1, 27.4, 26.9, 26.2, 23.7.

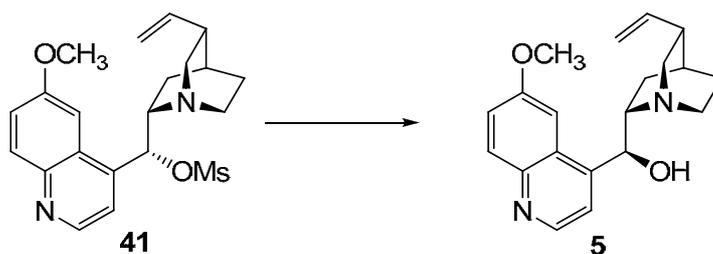
**MS**

(Maldi):  $m/z$  (%): 403 (65) [M+H], 324 (100) [Chinin].

**Bemerkung**

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten überein.<sup>[91]</sup>

*Schritt B: Darstellung von 9-epiChinin-OH 5:*



3.9 mmol des Chininmesylat **41** und 585 mg (3.9 mmol) L-(+)-Weinsäure wurden in 100 ml dest. Wasser 6 h gekocht. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch in einen Scheidetrichter überführt und mit 2N NaOH ein pH-Wert >10 eingestellt. Danach wird die wässrige Phase viermal mit je 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit je 50 ml dest. Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und mit 100 mg Aktivkohle versetzt. Nach kurzem Schütteln wurde die Aktivkohle abfiltriert und die organische Phase über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Produkt wurde nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ ) erhalten.

**$\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$**

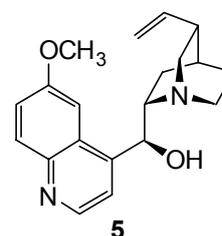
478.19 g/mol

**Ausbeute**

60%, 1.1 g, hellgelbes Öl

**Smp.**

174-176°C



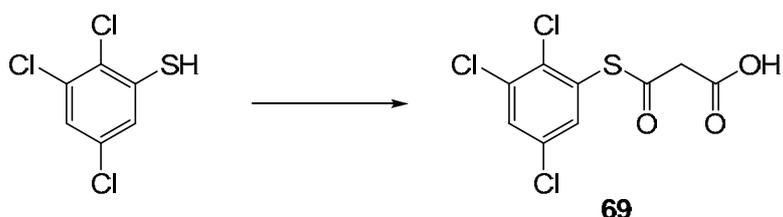
<b>Drehwert</b>	$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +98^{\circ}$ (c 0.15 in $\text{CHCl}_3$ )
<b><math>^1\text{H}</math> NMR</b>	(400 MHz, MeOD, 25°C): $\delta = 8.66$ (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=2.7$ , 1H), 7.60 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J=2.7$ Hz, 9.3 Hz, 1H), 5.85 (ddd, $J=17.4$ Hz, 10.3 Hz, 7.5 Hz, 1H), 5.02–4.93 (m, 3H), 4.90 (brs, 1H), 4.72 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.34–3.22 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 2.84–2.74 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 1.58–1.51 (m, 3H), 1.44–1.38 (m, 1H), 0.71–0.68 (m, 1H).
<b><math>^{13}\text{C}</math> NMR</b>	(100 MHz, MeOD, 25°C): $\delta = 159.3, 148.2, 148.2, 145.2, 142.6, 131.4, 129.7, 123.3, 121.8, 114.9, 103.8, 72.4, 62.2, 56.6, 56.2, 41.8, 40.9, 28.9, 26.0$ .
<b>MS</b>	(Maldi): $m/z$ (%): 324.78 (100)[ $\text{M}^+$ ].
<b>Bemerkungen</b>	Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten überein. <sup>[91]</sup>

## 10 Synthesen von Verbindungen im Zusammenhang mit dem Rationalen Design

### 10.1 Herstellung verschiedener MTEs (69-75)

#### 10.1.1 Herstellung von 3-oxo-3-(2,3,5-trichlorphenylthio)propansäure (Cl)<sub>3</sub>PhMTE

69



Der 2,3,5(Cl)<sub>3</sub>MTE wurde analog zum 4-MethoxyMTE hergestellt.

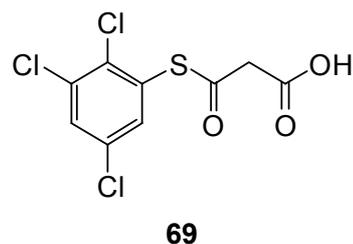
Verwendete Mengen: 2,3,5-Trichlorophenylmercaptan 5 ml (24 mmol, 1 eq), Malonsäure 9.98 g (98 mmol, 4 eq), ca. 100 ml PPSE, 240 ml trockenes Chloroform, 40 ml trockenes THF (6:1).

**C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>3</sub>S**

297.90 g/mol

**Ausbeute**

891 mg (13%)



**<sup>1</sup>H NMR**

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ = 9.71 (brs, 1H), 7.64 (d, *J*=1.8 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR**

(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ = 186.4, 170.4, 137.5, 137.3, 135.8, 131.7, 131.5, 125.8, 48.3.

**MS**

(FAB, NBA): *m/z* (%): 211 (100)[C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Cl<sub>3</sub>S]<sup>+</sup>, 176 (85)[C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Cl<sub>3</sub>]<sup>+</sup>; 43 (50)[C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O]<sup>+</sup>.

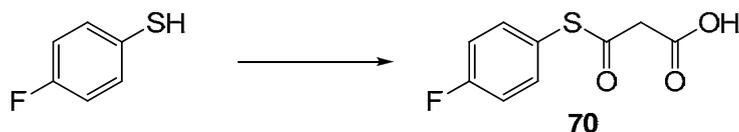
**FT-IR**

(ν = cm<sup>-1</sup>): 3085 (w), 1716 (s), 1689 (s), 1440 (s), 1392 (s), 1299 (s), 1269 (m), 1149 (m), 1122 (m), 1062 (m), 987 (s), 887 (s).

**EA**

Berechnet: C 36.09, H 1.68;  
Gefunden: C 36.19, H 1.73.

10.1.2 Herstellung von 3-(4-Fluorophenylthio)-3-oxopropansäure (4-F-MTE) **70**

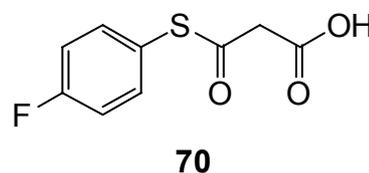


Der 4-F-MTE wurde analog zum 4-MethoxyMTE hergestellt.

Verwendete Mengen: para-Fluorophenylmercaptan 5 ml (39 mmol, 1 eq), Malonsäure 16.2 g (156 mmol, 4 eq), ca. 100 ml PPSE, 240 ml trockenes Chloroform, 40 ml trockenes THF (6:1).

**C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>FO<sub>3</sub>S**

214.01 g/mol



**Ausbeute:**

5 g (60%), gelbes Pulver

**Smp.**

77-79°C

**DC**

R<sub>f</sub>=0.35 (EtOAc/Pentan, 2:1)

**<sup>1</sup>H NMR**

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ = 7.42 (dd, *J*=5.20 Hz, 8.92 Hz, 1 H), 7.14 (m, 1H), 3.73 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR**

(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ = 189.7, 170.6, 164.1 (d, *J*=251.2 Hz), 136.6 (d, *J*=8.7 Hz), 116.7 (d, *J*=22.2 Hz), 48.1.

**MS**

(ESI): *m/z* (%): 236 (70)[M<sup>-</sup>+Na<sup>+</sup>].

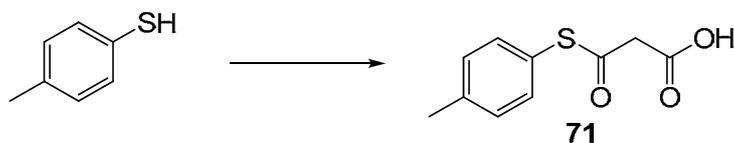
**FT-IR**

(ν= cm<sup>-1</sup>): 2977 (w), 2935 (w), 1712 (s), 1683 (s), 1587 (m), 1417 (m), 1303 (m), 1278 (m), 1220 (s), 1155 (s), 991 (s), 908 (s), 829 (s).

**EA**

Berechnet: C 50.46, H 3.29;  
Gefunden: C 50.52, H 3.30.

10.1.3 Herstellung von 3-(4-methylphenylthio)-3-oxopropansäure (MePhMTE) **71**



Der MePhMTE wurde analog zum 4-MethoxyMTE hergestellt.

Verwendete Mengen: Benzylmercaptan 5 ml (40 mmol, 1 eq), Malonsäure 16.6 g (160 mmol, 4 eq), ca. 100 ml PPSE, 240 ml trockenes Chloroform, 40 ml trockenes THF (6:1).

**C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>S** 210.04 g/mol

**Ausbeute** 4.6 g (55%)

**Smp.** 84–86°C

**DC** R<sub>f</sub>=0.33 (EtOAc/Pentan, 2:1)

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ = 10.15 (brs, 1H), 7.32 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.23 (d, J=7.5 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.39 (s, 3H).

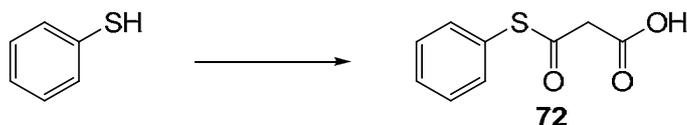
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ = 190.5, 170.9, 140.5, 134.4, 130.2, 122.9, 48.1, 21.4.

**MS** (FAB, NBA): *m/z* (%): 211 (100)[M<sup>+</sup>+H], 151 (24)[C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>OS<sup>+</sup>], 124 (94)[C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>S<sup>+</sup>], 87 (55)[C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>].

**FT-IR** (ν= cm<sup>-1</sup>): 2995 (w), 1710 (s), 1687 (s), 1425 (m), 1400 (m), 1301 (s), 1274 (s), 1161 (m), 1004 (m), 933 (s), 912 (s), 806 (s), 649 (s).

**EA** Berechnet: C 57.13, H 4.79;  
Gefunden: C 57.04, H 4.76.

10.1.4 Herstellung von 3-oxo-3-(phenylthio)propansäure (Ph-MTE) **72**

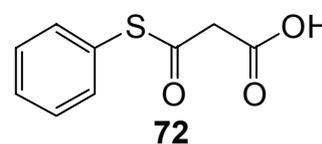


Der Ph-MTE wurde analog zum 4-MethoxyMTE hergestellt.

Verwendete Mengen: Phenylmercaptan 5 ml (45 mmol, 1 eq), Malonsäure 18.7 g (180 mmol, 4 eq), ca. 100 ml PPSE, 240 ml trockenes Chloroform, 40 ml trockenes THF (6:1).

**C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S**

196.02 g/mol



**Ausbeute**

3.1 g (41%), weisses Pulver

**Smp.**

62–64 °C (Lit.<sup>[114]</sup>: 72–73 °C, Benzol)

**DC**

R<sub>f</sub> = 0.37, (EtOAc/Pentan, 2:1)

**<sup>1</sup>H NMR**

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C): δ = 10.65 (br, s, 1H), 7.45 (m, 5H), 3.73 (s, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR**

(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C): δ = 189.7, 171.3, 134.4, 130.0, 129.4, 126.4, 48.3.

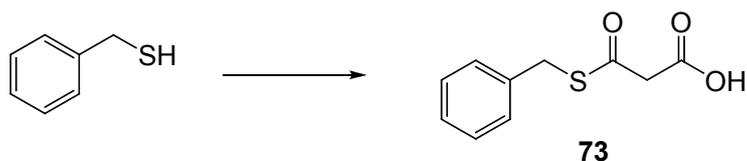
**MS**

(FAB, NBA): *m/z* (%): 196 (100)[M<sup>+</sup>+H], 110 (44)[C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>S<sup>++</sup>].

**FT-IR**

(ν = cm<sup>-1</sup>): 2941 (w), 1714 (s), 1681 (s), 1409 (s), 1303 (m), 1272 (s), 1157 (m), 993 (s), 906 (s), 700 (s), 640 (s).

10.1.5 Herstellung der 3-(benzylthio)-3-oxopropansäure (Bn-MTE) **73**:

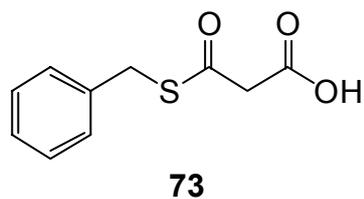


Der Bn-MTE wurde analog zum 4-MethoxyMTE hergestellt.

Verwendete Mengen: Benzylmercaptan 5 ml (40 mmol, 1 eq), Malonsäure 16.6 g (160 mmol, 4 eq), ca. 100 ml PPSE, 240 ml trockenes Chloroform, 40 ml trockenes THF (6:1).

**C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>S**

210.04 g/mol



**Ausbeute**

5.0 g (60%)

**DC**

R<sub>f</sub> = 0.3, (EtOAc/Pentan, 2:1)

**Smp.**

49–51 °C, [Lit.<sup>[77]</sup>:62-63°C (Benzol)]

**<sup>1</sup>H NMR**

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ = 7.28 (m, 5H), 4.21 (s, 2H), 3.66 (s, 2H).

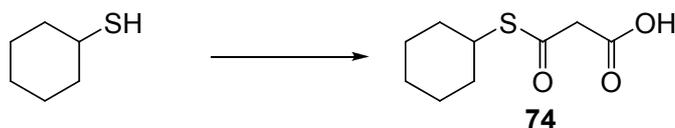
**<sup>13</sup>C NMR**

(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ = 191.7, 170.0, 136.7, 129.1, 129.2, 128.0, 48.7, 34.3.

**MS**

(FAB, NBA): *m/z* (%): 211 (68)[M<sup>+</sup>+H], 123 (13)[C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>S<sup>+</sup>], 91 (100)[C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>].

10.1.6 Herstellung von 3-(cyclohexylthio)-3-oxopropansäure (CyMTE) **74**

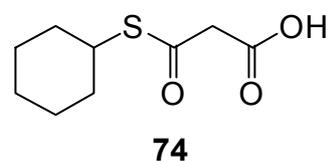


Der CyMTE wurde analog zum 4-MethoxyMTE hergestellt.

Verwendete Mengen: Cyclohexylmercaptan 5 ml (43 mmol, 1 eq), Malonsäure 2.5 g (172 mmol, 4 eq), ca. 100 ml PPSE, 240 ml trockenes Chloroform, 40 ml trockenes THF (6:1).

**C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>S**

202.07 g/mol



**Ausbeute**

3.7 g (43%), weisser Feststoff

**Smp.**

40-42°C

**DC**

R<sub>f</sub>=0.29 (EtOAc/Pentan, 2:1)

**<sup>1</sup>H NMR**

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ = 10.9 (s, 1H), 3.54 (m, 3H), 1.90-1.85 (m, 2H), 1.67-1.61 (m, 2H), 1.52 (m, 1H), 1.43-1.33 (m, 4H), 1.26-1.18 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR**

(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ = 190.9, 171.9, 171.5, 166.6, 61.8, 48.9, 43.1, 40.9, 32.5, 25.6, 25.3, 13.8.

**MS**

(FAB, NBA): *m/z* (%): 203 (100)[M<sup>+</sup>+H], 121 (25)[C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sup>+</sup>], 83 (37)[C<sub>6</sub>H<sub>11</sub><sup>+</sup>].

**FT-IR**

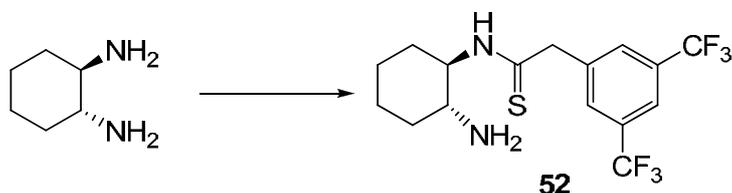
(ν= cm<sup>-1</sup>): 2932 (m), 2854 (m), 1722 (s), 1685 (s), 1448 (w), 1299 (w), 1028 (w), 998 (w), 733 (w).

**EA**

Berechnet: C 52.64, H 6.98;  
Gefunden: C 53.44, H 6.77

## 10.2 Synthese der Diaminocyclohexyl basierenden Organokatalysatoren

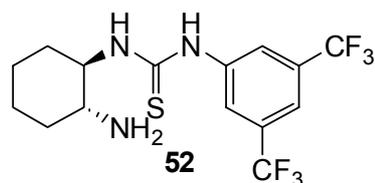
### 10.2.1 Herstellung von 1-((1S,2S)-2-aminocyclohexyl)-3-(3,5bis(trifluoromethyl)phenyl)harnstoff **52**



In einem ausgeheizten Schlenkrohr mit Septum wurden unter einer Argonatmosphäre 47.8 mg (336  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) des Cyclohexan-1,2-diamins in 3 ml abs. THF vorgelegt und mit 50.0  $\mu\text{l}$  (336  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) 3,5-Bis(trifluoromethyl)phenylisothiocyanat versetzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch für 12 h bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Das Produkt fiel als hellbrauner Feststoff an.

**C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>S**

385.10 g/mol



**DC**

R<sub>f</sub>=0.48 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NEt<sub>3</sub> 100:5:1)

**Smp.**

81-82°C (Lit.<sup>[97]</sup> 80-81°C)

**Drehwert**

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +2.2^{\circ}$  (c 0.1 in CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H NMR**

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C):  $\delta$  = 7.81 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.70 (bs, 2H), 2.46 (m, 1H), 1.94 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.23 (m, 4H).

**<sup>13</sup>C NMR**

(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C):  $\delta$  = 155.8, 140.8, 131.9 (J(C-F)=533.1 Hz), 124.5, 118.2 (J(C-F)=54.1 Hz), 115.1 (J(C-F)=54.1 Hz), 54.4, 51.6, 32.2, 29.9, 24.3, 23.8.

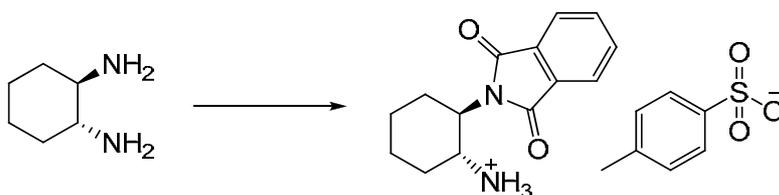
**MS**

(Maldi): *m/z* (%): 386 (100)[M<sup>+</sup>+H].

**FT-IR**

( $\nu = \text{cm}^{-1}$ ): 2951 (s), 2916 (s), 1452 (s), 1375 (s), 1168 (m), 997 (m), 972 (m).

10.2.2 Herstellung von (1*R*,2*R*)-*N*-Phthaloyl-*N*-ammonium-1,2-diaminocyclohexyl-*p*-toluol sulfonsäure



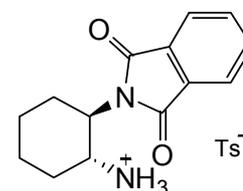
Ein 500 ml Rundkolben wurde mit Dean-Stark Aufsatz und einem Rückflusskühler ausgestattet und mit *p*-Toluolsulfonsäure \*H<sub>2</sub>O (8.33g, 43.8 mmol, 1 eq) in 220 ml *o*-Xylol versetzt. Das Gemisch wurde bei azeotroper Destillation 6h entwässert. Nach dem Abkühlen des Reaktionsgemisches auf Raumtemperatur wurde das (1*R*,2*R*)-1,2-diaminocyclohexan (5g, 43.8 mmol, 1eq) und das Phthalsäureanhydrid (6.48g, 43.8 mmol, 1eq) dazugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde solange unter Rückfluss gekocht bis eine klare Lösung entstanden war und das Produkt sich auf der Oberfläche als kristallinen Festkörper abschied. Danach wurde das Produkt abfiltriert und mit einem Gemisch aus *o*-Xylol/Hexan (1:1) gewaschen. Nach dem Trocknen des Produktes konnten 17.7 g (97%) eines weissen Feststoffs erhalten werden.

**C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S**

416.49 g/mol

**Smp.**

250-252 °C (Lit.<sup>[97]</sup>: 249-252 °C)



**<sup>1</sup>H NMR**

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ = 7.57 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.24 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.1Hz, 2H), 4.15 (dt, *J*=3.8 Hz, 11.4Hz, 1H), 3.88 (dt, *J*=3.8 Hz, 11.2Hz, 1H), 2.32 (s, 3H, 1H), 1.20-2.11 (m, 8H).

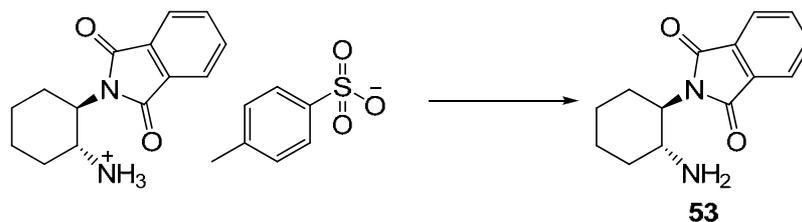
**<sup>13</sup>C NMR**

(101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ = 168.7, 141.0, 139.8, 133.2, 132.1, 128.6, 125.9, 123.0, 52.4, 50.6, 30.2, 28.9, 24.5, 23.6, 21.3.

**MS**

(Maldi): *m/z* (%): 245 (100)[M<sup>+</sup>ohne Ts-Gruppe].

10.2.4 Darstellung von 2-((1*R*,2*R*)-2-aminocyclohexyl)isoindolin-1,3-dion **53**



In einen 1l Rundkolben wurde eine Lösung aus (1*R*,2*R*)-*N*-Phthaloyl-*N*-ammonium-1,2-diaminocyclohexyl-*p*-toluol-sulfonsäure in 600 ml Dichlormethan und 120 ml gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung für 12 h gerührt. Danach wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit DCM (3x 100ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingengt. So konnten 5.74 g, (93%) eines farblosen kristallinen Produktes erhalten werden.

**C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**

244.29 g/mol

**Ausbeute**

5.74 g (93 %)

**DC**

R<sub>f</sub>=0.80 (SiO<sub>2</sub>, Dichlormethan/Methanol, 3:1)

**Smp.**

125-126 °C (Lit.<sup>[97]</sup>: 123-125 °C)

**<sup>1</sup>H NMR**

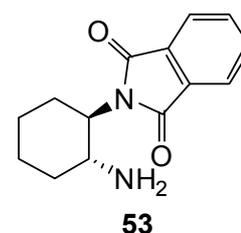
(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ = 7.76 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 3.74 (dt, *J*=4.02 Hz, 11.5 Hz, 1H), 3.34 (dt, *J*=4.02 Hz, 10.9 Hz, 1H), 1.95-2.12 (m, 2H), 1.69-1.79 (m, 3H), 1.11-1.44 (m, 3H), 1.02 (s, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR**

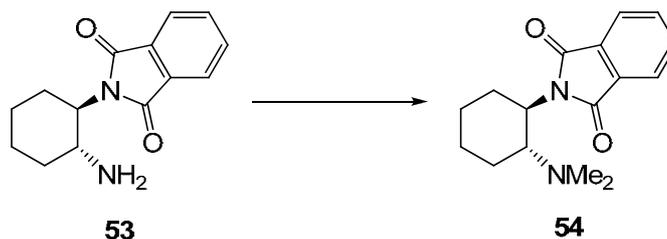
(101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ = 168.7, 133.7, 131.8, 123.0, 58.4, 50.3, 36.6, 29.2, 25.5, 25.1.

**MS**

(Maldi): *m/z* (%): 245 (100)[M<sup>+</sup>+H].



10.2.5 Herstellung von 2-((1*R*,2*R*)-2-dimethylaminocyclohexyl)isoindol-1,3-dion **54**:



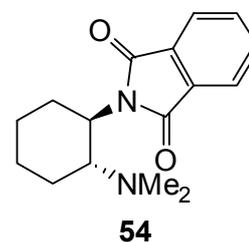
In einem 50 ml Rundkolben wurde 1 g (4.09 mmol, 1 eq) (1*R*,2*R*)-*N*-Phthaloyl-1,2-diaminocyclohexan **53** in 25 ml Acetonitril gelöst und mit 1.66 ml (20.5 mmol, 5 eq) wässriger Formaldehyd-Lösung versetzt. Es wurde 15 min bei Raumtemperatur gerührt, 514 mg (8.18 mmol, 2 eq) Natriumcyanoborhydrid hinzugefügt und erneut für 15 min gerührt. Anschließend wurden 1.30 ml Essigsäure vorsichtig zugetropft und die Lösung für weitere 2 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit jeweils 30 ml Methanol und DCM verdünnt und dreimal mit je 70 ml einer 1M NaOH-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es verblieb ein gelblich-weißer Feststoff.

**C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**

272.34 g/mol

**Ausbeute**

686 mg (62 %)



**DC**

R<sub>f</sub> = 0.51 (SiO<sub>2</sub>, Dichlormethan/Methanol, 4:1)

**Smp.**

123-125 °C (Lit.<sup>[97]</sup>: 117-120 °C)

**<sup>1</sup>H NMR**

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ = 7.79 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 4.04-4.13 (m, 1H), 3.24-3.33 (m, 1H), 2.12 (s, 6H), 1.77-1.93 (m, 5H), 1.10-1.35 (m, 3H).

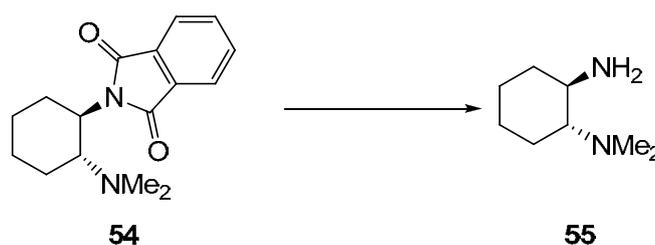
**<sup>13</sup>C NMR**

(101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ = 168.7, 133.5, 133.2, 123.0, 62.1, 52.3, 40.3, 30.2, 25.8, 25.1, 22.6.

**MS**

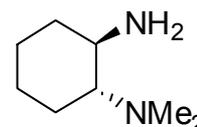
(Maldi): *m/z* (%): 273 (100)[M<sup>+</sup>+H].

10.2.5 Darstellung von (1*R*,2*R*)-*N,N*-Dimethylcyclohexan-1,2-diamin **55**



In einem 100 ml Rundkolben mit Rückflusskühler wurden 500 mg (1.84 mmol, 1 eq) (1*R*,2*R*)-*N*-Phthaloyl-*N*',*N*'-dimethylaminocyclohexan-1,2-diamin **54** in 4.5 ml Ethanol gelöst und mit 220  $\mu$ l (4.59 mmol, 2.5 eq) Hydrazinmonohydrat versetzt. Es wurde für 30 min unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde nach Abkühlen auf Raumtemperatur mit eiskaltem Ether versetzt und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Das Lösungsmittel des Filtrats wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand erneut mit eiskaltem Ether versetzt, um überschüssiges Dihydroxyphthalazin vollständig zu entfernen. Nach erneuter Filtration und Entfernen des Lösungsmittels verblieb ein gelbes Öl.

**C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>** 142.24 g/mol



**Ausbeute** 217 mg (83 %) [Lit.<sup>[97]</sup>: 85-95 %]

**55**

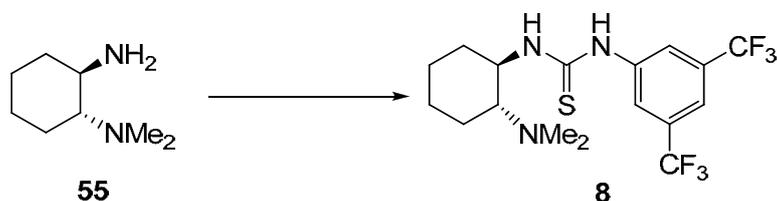
**DC**  $R_f = 0.39$  (SiO<sub>2</sub>, Dichlormethan/Methanol, 3:1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C):  $\delta = 2.54$ -2.63 (m, 1H), 2.23 (s, 6H, 1-H), 2.08 (s, 2H, 8-H), 1.94-2.05 (m, 2H), 1.74-1.78 (m, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.10-1.21 (m, 4H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C):  $\delta = 69.6, 51.5, 40.2, 35.0, 25.6, 25.1, 20.6$ .

**MS** (ESI):  $m/z$  (%): 143 (100)[M<sup>+</sup>+H].

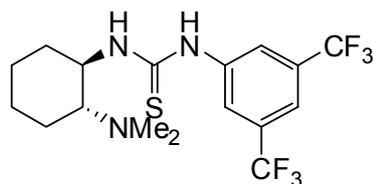
C.2.6 Herstellung von 1-(3,5-bis(Trifluoromethyl)phenyl)-3-((1R,2R)-2-(dimethylamino)cyclohexyl)thioharnstoff **8**



In einem ausgeheizten Zweihalskolben mit Septum wurden unter einer Argonatmosphäre 47.8 mg (336  $\mu$ mol, 1 eq) des *N,N*-Dimethylcyclohexan-1,2-diamins **55** in 3 ml abs. THF vorgelegt und mit 50.0  $\mu$ l (336  $\mu$ mol, 1 eq) 3,5-bis(Trifluoromethyl)phenylisothiocyanat versetzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch für 12 h bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Das Produkt fiel als hellgelber Feststoff an.

**C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>S**

413.14 g/mol



**DC**

R<sub>f</sub> = 0.42 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NEt<sub>3</sub> 100:5:1)

**8**

**Smp.**

79-80°C, (Lit.<sup>[31b]</sup> 80-81°C)

**Drehwert**

$[\alpha]_D^{25} = -32.7^\circ$  (c 1 in CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR**

(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 25°C)  $\delta$  = 10.0 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.66 (s, 1H), 4.09 (brs, 1H), 2.54 (brs, 1H), 2.21 (s, 7H), 1.82 (brs, 1H), 1.74 (br s, 1H), 1.63 (brd, *J*=11.0 Hz, 1H), 1.31-1.01 (m, 4H).

**<sup>13</sup>C NMR**

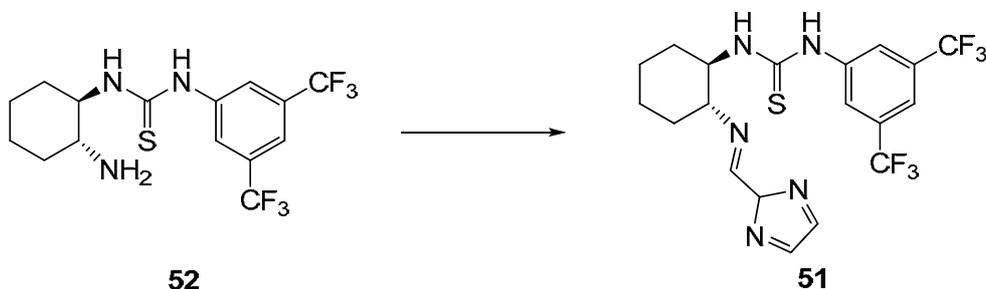
(101MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 25°C)  $\delta$  = 178.6, 142.0, 130.8, 130.5, 130.3, 130.0, 126.5, 124.3, 122.2, 120.9, 120.0, 115.3, 65.0, 55.3, 45.7, 31.6, 24.6, 24.5, 21.0.

**MS**

(FAB<sup>+</sup>): *m/z* (%): 414 (100)[M<sup>+</sup>+H].

**Bemerkung** Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten überein.<sup>[31b]</sup>

10.2.7 Herstellung des Imidazol-Thioharnstoff-Derivats **51**



In einem 10 ml Einhalskolben wurden 1-((1*R*,2*R*)-2-aminocyclohexyl)-3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)thioharnstoff **52** (100 mg, 0.259 mmol, 1 eq) in trockenem Methanol (2ml) mit 1*H*-imidazol-2-carbaldehyd (28.3 mg, 0.257 mmol, 0.99 eq) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2h bei Raumtemperatur gerührt und anschliessend im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnten 111 mg (94%) eines gelben Feststoffes erhalten werden.

**C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>S**

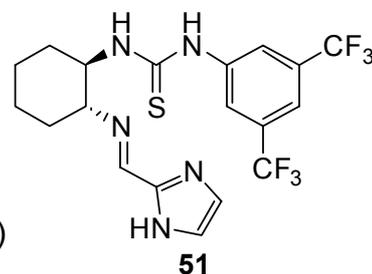
463.13 g/mol

**Smp.**

148-150°C

**Drehwert.**

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -50^{\circ}$  (c 0.31 in CHCl<sub>3</sub>)



**DC**

R<sub>f</sub>=0.53 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NEt<sub>3</sub> 100:5:1)

**<sup>1</sup>H NMR**

(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 25°C): δ = 9.04 (s, 1H), 7.60 (brs, 1H), 7.33 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.52 (s, 2H), 3.92 (brs, 1H), 2.72 (s, 1H), 2.63 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.19 (m, 4H), 0.82 (m, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR**

(100 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 25°C): 180.4, 150.3 (m), 143.6, 140.8 (m), 130.8, 130.5, 123.9, 121.2 (m), 32.8, 30.2, 23.9, 23.2.

**MS** (Maldi):  $m/z$  (%): 464 (100)[ $M^+ + H$ ].

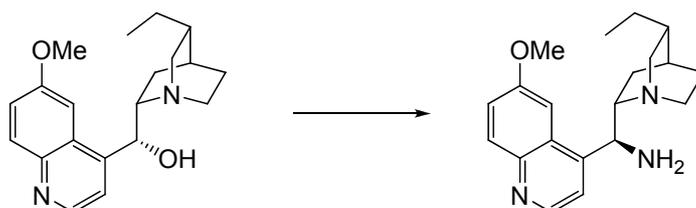
**FT-IR** ( $\nu = \text{cm}^{-1}$ ): 2937 (w), 1647 (w), 1541 (m), 1383 (m), 1277 (s), 1173 (s), 1123 (s), 966 (m), 885 (m).

### 10.3 Synthese der (Thio-) Harnstoff funktionalisierten Cinchona Alkaloid Derivate

#### C.3.1 Allgemeine Vorschrift zur Herstellung von *epi*Cinchona Alkaloiden am Beispiel von Chinin

Chinin (3.24 g, 10.0 mmol) und Triphenylphosphin (3.15g, 12.0 mmol) wurden in 50 ml trocknen THF gelöst und anschliessend wurde die Lösung auf 0°C abgekühlt. Diisopropylazodicarboxylat (2.43 g, 12 mmol) wurde auf einmal hinzugefügt und ebenso Diphenylphosphorylazid (3.30g, 12.0 mmol) aufgelöst in 20 ml trockenen THF tropfenweise bei 0°C hinzugefügt. Danach wurde für 12 h bei RT und 2 h bei 50°C gerührt. Dann wurden 3.41g (13.0 mmol) Triphenylphosphin hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde so lange auf 50°C erhitzt bis die Gasentwicklung nachliess. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde 1 ml dest. H<sub>2</sub>O hinzugefügt und anschliessend weitere 3h gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch vom Lösungsmittel befreit und mit einem 1:1 Gemisch (100 ml) aus 10% Salzsäure und DCM versetzt. Die wässrige Phase noch 4x (50 ml) mit DCM gewaschen und dann mit einem Überschuss aus Ammoniumhydroxid alkalisch gestellt und wiederum mit 4x 50 ml DCM gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und anschliessend im Vakuum eingeeengt. Das Gemisch wurde dann säulenchromatographisch aufgereinigt (EtOAc/MeOH/wässrige NH<sub>4</sub>OH, 50/50/1).

10.3.2 Herstellung von 9-epiDihydrochinin-NH<sub>2</sub>



Analog zu 10.3.1 hergestellt.

**C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O**

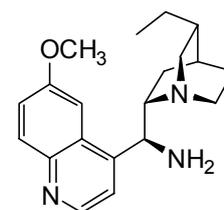
325.22 g/mol

**Ausbeute**

81%, 3.1 mg, farbloses Öl

**Drehwert**

$[\alpha]_D^{25} = +70.9^\circ$  [c 0.1 in CHCl<sub>3</sub>].



**DC**

R<sub>f</sub> = 0.62 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc, MeOH/aq. NH<sub>4</sub>OH, 50/50/1).

**<sup>1</sup>H NMR**

(400 MHz, MeOD, 25°C): δ = 8.69 (d, *J*=4.7 Hz, 1H), 7.97 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 7.69 (brs, 1H), 7.61 (d, *J*= 4.7 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J*=9.3 Hz, 2.6 Hz, 1H), 4.72 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.32 (ddd, *J*=15.6 Hz, 10.5 Hz, 7.8 Hz, 1H), 3.28 (dd, *J*=13.6 Hz, 9.9 Hz, 1H), 3.16 (ψq, *J*=10.7 Hz, 1H), 2.79 (ddd, *J*=15.6 Hz, 13.8 Hz, 4.9 Hz, 1H), 2.56 (ddd, *J*=13.6 Hz, 4.7 Hz, 2.3 Hz, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.60 (dd, *J*=13.3, 10.4 Hz, 1H), 1.56 (brm, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.53 (ddd, *J*=13.3 Hz, 10.4 Hz, 2.7 Hz, 1H), 1.47 (br m, 1H), 1.35 (m, 2H), 0.85 (t, *J*=7.3 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR**

(100 MHz, MeOD, 25°C): δ = 158.8, 148.3, 147.5, 144.2, 130.6, 129.4, 122.3, 120.2, 102.1, 62.2, 57.8, 55.2, 51.9, 40.8, 37.8, 28.6, 27.6, 25.8, 25.7, 11.4.

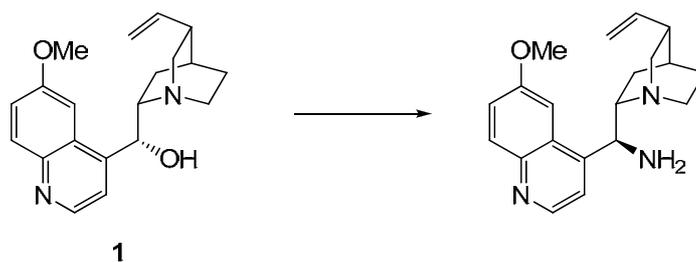
**MS**

(Maldi): *m/z* (%): 326 (100)[M<sup>+</sup>+H].

**Bemerkung**

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten überein.<sup>[25n]</sup>

10.3.3 Herstellung von 9-*epi*Chinin-NH<sub>2</sub>



Analog zu 10.3.1 hergestellt.

**C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O**

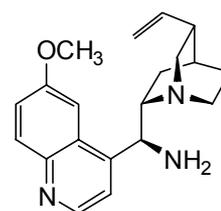
323.22 g/mol

**Ausbeute**

91%, 2.96 mg, farbloses Öl

**Drehwert**

$[\alpha]_D^{25} = + 98.1^\circ$  [c 0.15 in CHCl<sub>3</sub>].



**DC**

R<sub>f</sub> = 0.31 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc, MeOH/aq. NH<sub>4</sub>OH, 50/50/1).

**<sup>1</sup>H NMR**

(250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ = 8.76 (d, J=4.7 Hz, 1H), 8.05 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.69–7.67 (br, 1H), 7.45 (d, J=4.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=9.3 Hz, 2.8 Hz, 1H), 5.89-5.75 (m, 1H), 5.06–4.96 (m, 2H), 4.61 (d, J=10 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.34–3.09 (m, 3H), 2.86-2.78 (m, 2H), 1.65–0.74 (m, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR**

(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ = 157.5, 147.7, 146.8, 144.5, 141.5, 131.6, 128.6, 121.2, 114.3, 77.2, 57.9, 56.1, 55.4, 40.8, 39.6, 37.9, 27.4, 25.9, 18.3.

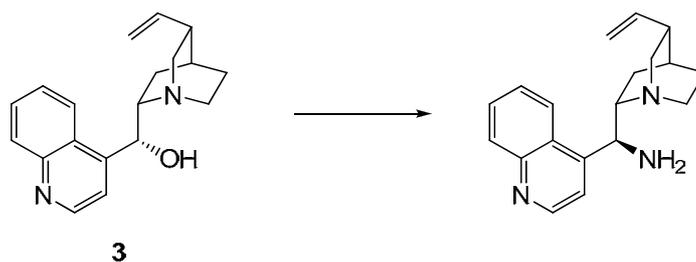
**MS**

(Maldi): *m/z* (%): 324 (100)[M<sup>+</sup>+H].

**Bemerkungen**

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten überein.<sup>[25n]</sup>

10.3.4 Herstellung von 9-*epi*Cinchonidin-NH<sub>2</sub>

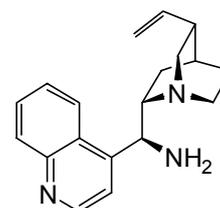


Analog zu 10.3.1 hergestellt.

**C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>**                      293.19 g/mol

**Ausbeute**                              18%, 538 mg, farbloses Öl

**Drehwert**                               $[\alpha]_D^{25} = + 97.3^\circ$  [c 0.1 in CHCl<sub>3</sub>].



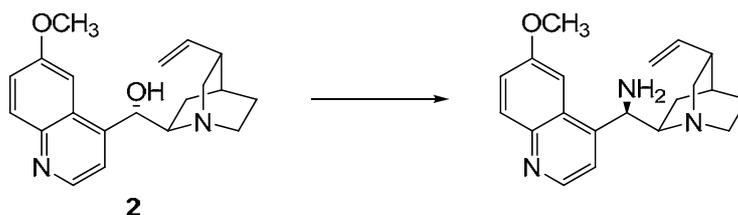
**DC**    R<sub>f</sub> = 0.62 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc, MeOH/aq. NH<sub>4</sub>OH, 50/50/1).

**<sup>1</sup>H NMR**                                      (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ = 8.89 (d, J=4.5 Hz, 1H), 8.33 (br s, 1H), 8.13-7.59 (m, 3H), 5.81 (m, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.73 (d, J=10.1 Hz, 1H), 3.02 (m, 5H), 2.18 (m, 1H), 2.11 (s, 2H), 1.58-0.89 (m, 5H).

**<sup>13</sup>C NMR**                                      (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ = 150.3, 148.5, 140.5, 130.4, 129.0, 127.8, 126.4, 114.6, 49.5, 47.4, 39.5, 27.6, 26.5, 24.9.

**MS**    (Maldi): m/z (%): 294 (100)[M<sup>+</sup>+H].

10.3.5 Herstellung von 9-*epi*Chinidin-NH<sub>2</sub>



Analog zu 10.3.1 hergestellt.

**C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O**

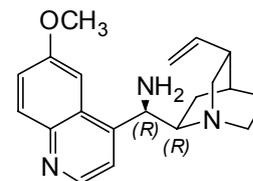
323.30 g/mol

**Ausbeute**

65%, 2.1 g, farbloses Öl

**Drehwert**

$[\alpha]_D^{25} = -67^\circ$  [c 1 in CHCl<sub>3</sub>].



**DC**

R<sub>f</sub> = 0.63 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc, MeOH/aq. NH<sub>4</sub>OH, 50/50/1).

**<sup>1</sup>H NMR**

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ = 8.66 (d, *J*=4.5, 1H), 7.95 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.49–7.44 (m, 2H), 7.41-7.34 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 6.30 (brs, 1H), 5.94 (brs, 1H), 5.81 (ddd, *J* = 17.1 Hz, 10.6 Hz, 6.5 Hz, 1H), 5.02–4.98 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.99-2.84 (m, 3H), 2.21 (m, 1H), 1.53 (brs, 1H), 1.48-1.43 (m, 2H), 1.09-1.02 (m, 1H), 0.91–0.84 (m, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR**

(100 MHz, MeOD, 25°C): δ = 172.9, 157.4, 147.5, 144.4, 140.6, 131.8, 131.7, 131.4, 128.4, 128.3, 121.5, 114.3, 77.2, 55.2, 49.4, 47.2, 39.2, 27.3, 26.4, 24.8.

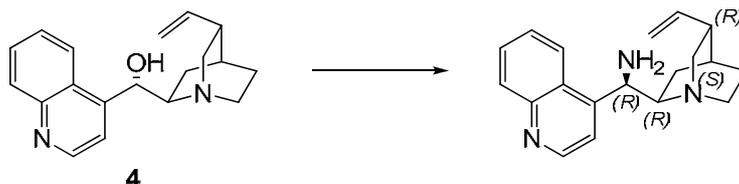
**MS**

(Maldi): *m/z* (%): 323 (100)[M<sup>+</sup>].

**Bemerkungen:**

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten überein.<sup>[17b]</sup>

10.3.6 Herstellung von 9-*epi*Cinchonin-NH<sub>2</sub>



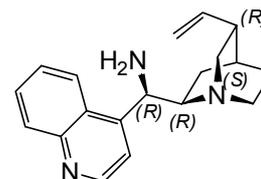
Analog zu 10.3.1 hergestellt.

**C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>**

293.19 g/mol

**Ausbeute**

19%, 543 mg, farbloses Öl



**Drehwert**

$[\alpha]_D^{25} = + 98.4^\circ$  [c 1.5 in CHCl<sub>3</sub>]; (Lit.<sup>[25n]</sup>: +103 (c 1.5 CHCl<sub>3</sub>))

**DC**

R<sub>f</sub> = 0.66 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc, MeOH/aq. NH<sub>4</sub>OH, 50/50/1).

**<sup>1</sup>H NMR**

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ = 8.90 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 8.33 (br s, 1H), 8.13-7.59 (m, 3H), 5.85 (m, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.73 (d, *J*=10.1 Hz, 1H), 3.02 (m, 5H), 2.21 (m, 1H), 2.11 (s, 2H), 1.58-0.89 (m, 5H).

**<sup>13</sup>C NMR**

(100 MHz, MeOD, 25°C): δ = 150.3, 148.5, 140.5, 130.4, 129.0, 127.8, 126.4, 114.6, 49.5, 47.4, 39.5, 27.6, 26.5, 24.9.

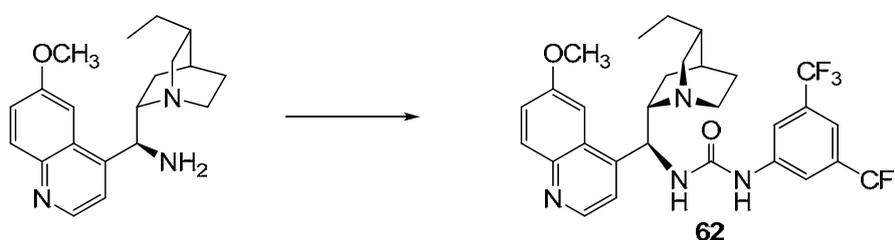
**MS**

(Maldi): *m/z* (%): 294 [M<sup>+</sup>+H].

10.3.7 Allgemeine Vorschrift zu Herstellungen von (thio-) harnstofffunktionalisierten Cinchona Alkaloiden:

Bei Raumtemperatur wurde zu einer Lösung aus 9-amino(9-deoxy)epidihydrochinin (2.20 g, 6.8 mmol) in 20 ml trockenen THF langsam eine verdünnte Lösung aus 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyliso(thio)cyanat (1.84 g, 6.8 mmol) in 10 ml trockenem THF dazugetropft. Nach Rühren über Nacht wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der erhaltene Feststoff säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/MeOH/cc. aq. NH<sub>4</sub>OH = 300/5/1 als Laufmittel). So konnte der gewünschte (Thio-) Harnstoff als weisser Feststoff erhalten werden (3.30 g, 81%).

10.3.8 Herstellung von 9-epiDHQU 62:



**C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>**

580.23 g/mol

**Ausbeute**

81%, 3.1g, weisser Feststoff

**Drehwert**

$[\alpha]_D^{25} = -16.9^\circ$  [c 0.15 in CHCl<sub>3</sub>]; Lit.<sup>[25n]</sup>  $-18.9^\circ$  (c 0.36 in CHCl<sub>3</sub>).

**DC**

R<sub>f</sub> = 0.4 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc, MeOH/aq. NH<sub>4</sub>OH, 300/50/1).

**Smp.**

134-136 °C, (Lit.<sup>[25o]</sup>: 136-140°C).

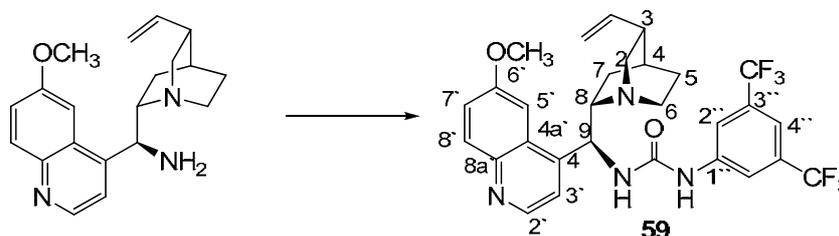
**<sup>1</sup>H-NMR**

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ = 8.83 (d, J=4.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.79 (brs, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.42 (dd, J=2.7 Hz, 9.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.27 (brs, 1H), 6.41 (brs, 1H), 5.70 (brs, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.63 (br s, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 1.86 (br s, 1H), 1.69 (m, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.39 (m, 1H), 1.27-1.08 (m, 3H), 0.95-0.91 (m, 1H), 0.69 (t, J=7.3 Hz, 7.3 Hz, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C): 158.6, 154.5, 147.2, 145.1, 140.5, 131.9 (q,  $J(\text{C-F})=33$  Hz), 131.6, 128.7, 124.4, 122.5 (q,  $J(\text{C-F})=223.1$  Hz), 121.7, 118.1, 115.3 (q,  $J(\text{C-F})=3.9$  Hz), 101.9, 77.2, 57.1, 55.8, 41.6, 36.3, 27.6, 27.4, 26.8, 24.8, 11.7.

**MS** (Maldi):  $m/z$  (%) = 581 (100)[ $\text{M}^+\text{H}$ ].

### 10.3.9 Herstellung von 9-epiQU 59:



Analog zu 10.3.7 hergestellt.

**$\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2$**  578.21 g/mol

**Ausbeute** 80%, 3.5 g, weisser Feststoff

**Drehwert**  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +2.6^\circ$  [c 1 in  $\text{CHCl}_3$ ].

**DC**  $R_f = 0.49$  ( $\text{SiO}_2$ ;  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 9:1).

**Smp.** 154-155 °C.

**$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{THF-d}_8$ , 25°C):  $\delta = 8.65$  (brs, 1H,  $\text{H}_a$ ), 8.54 (d,  $J=4.5$  Hz, 1H,  $\text{H-2''}$ ), 7.85 (brs, 2H,  $\text{H-2''}$ ), 7.82 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H,  $\text{H-8'}$ ), 7.73 (brd,  $J=2.27$  Hz, 1H,  $\text{H-5'}$ ), 7.32 (br s, 1H,  $\text{H-4''}$ ), 7.31 (d,  $J=4.5$  Hz, 1H,  $\text{H-3'}$ ), 7.42 (dd,  $J=2.66$  Hz,  $J=9.21$  Hz, 1H,  $\text{H-7'}$ ), 6.47 (brs, 1H,  $\text{H}_b$ ), 5.74 (ddd,  $J=6.9, 10.4, 17.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.30 (brs, 1H,  $\text{H-9}$ ), 4.85 (dd,  $J=13.8, 41.3$ , 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.01 (s, 3H, OMe), 3.22 (m, 1H,  $\text{H-6}\alpha$ ) 3.17 (dd,  $J=10.3, 13.6$ , 1H,  $\text{H-2-exo}$ ), 3.10

(m, 1H, H-8), 2.62 (m, 3H, H-6 $\beta$ , H-2-endo, H-3), 2.21 (m, 1H, H-5 $\alpha$ ), 1.57 (m, 1H, H-5 $\beta$ ), 1.52-1.48 (m, 2H, H-4, H-7 $\beta$ ), 1.40 (m, 1H), 0.91 (dd,  $J=13.3, 10.4$  Hz, 1H, H-7 $\alpha$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR**

(100 MHz THF- $d_8$ , 25°C):  $\delta = 171.4, 155.5$  (C-6'), 148.4 (C-2'), 146.2 (C-4'), 143.8 (C-8a), 142.8 (C-1''), 133.1 (C-8'), 132.9 (m,  $J(\text{C-F})=33.5$  Hz, C-3''), 122.2 (m,  $J(\text{C-F})=272.1$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 118.2 (m,  $J(\text{C-F})=3.1$  Hz, C-4''), 114.9 (CH=CH $_2$ ), 114.7 (CH=CH $_2$ ), 110.8, 103.3 (C-5'), 101.3, 57.3 (OMe), 56.1 (C-9), 41.9 (C-6), 29.0 (C-4), 28.3 (C-5), 27.3 (C-7).

**$^{19}\text{F}$  NMR**

(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C):  $\delta = -64.1$  ppm.

**MS**

(Maldi):  $m/z$  (%) = 579 (100)[ $\text{M}^+ + \text{H}$ ].

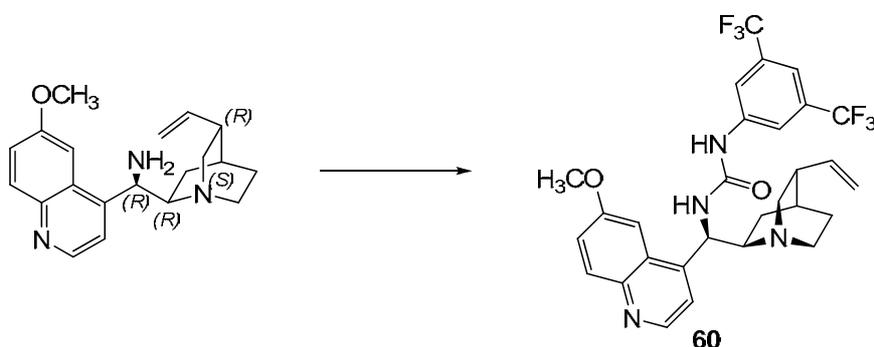
**FT-IR**

( $\nu = \text{cm}^{-1}$ ): 2939 (w), 1688 (w), 1622 (m), 1566 (m), 1508 (m), 1472 (s), 1385 (s), 1275 (s), 1169 (s), 1122 (s).

**EA**

Berechnet: C 58.39, H 5.07, N 9.39,  
Gefunden: C 58.44, H 4.91, N 9.50.

10.3.10 Herstellung von 9-*epi*QDU 60



Analog zu 10.3.7 hergestellt.

**$\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2$**

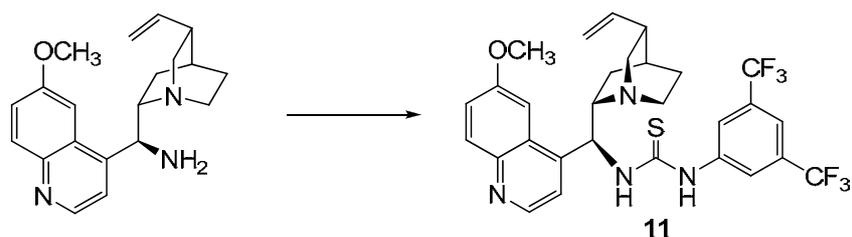
578.21 g/mol

**Ausbeute**

80%, 569 mg, weisser Feststoff

<b>Drehwert:</b>	$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 36.9^{\circ}$ [c 2 in $\text{CHCl}_3$ ].
<b>DC</b>	$R_f = 0.34$ ( $\text{SiO}_2$ $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 9:1).
<b>Smp.</b>	147-149°C.
<b><math>^1\text{H NMR}</math></b>	(400 MHz, MeOD, 25°C): $\delta = 8.64$ (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.49 (m, H), 7.39 (ddd, $J=2.68$ Hz, 4.30 Hz, 9.24 Hz, 1 H), 7.36 (m, 1H), 5.89 (ddd, $J=6.13$ , 10.53, 16.93 Hz, 1 H), 5.55 (brs, 1H), 5.19-5.09 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.16 (m, 1H), 3.03 (m, 3H), 2.35 (m,1H), 1.93 (s, 1H), 1.67 (brs, 1H), 1.59 (m, 3H), 1.27-1.18 (m, 1H), 1.10-1.05 (m, 1H).
<b><math>^{13}\text{C NMR}</math></b>	(100 MHz, MeOD, 25°C): $\delta = 158.8$ , 155.8, 147.2, 144.2, 141.9, 140.4, 132.7 (m, $J(\text{C-F})=33$ Hz), 130.6, 128.9, 127.8, 125.1, 122.4 (m, $J(\text{C-F})=272$ Hz), 118.4 (m, $J(\text{C-F})=3$ Hz), 115.1, 114.9, 101.7, 78.1, 55.7, 49.5, 47.3, 39.2, 37.3, 27.6, 26.9, 26.5, 26.2, 25.8, 25.4, 11.8.
<b><math>^{19}\text{F NMR}</math></b>	(400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , 25°C): $\delta = - 64.1$ ppm.
<b>MS</b>	(Maldi): $m/z$ (%) = 579 (100)[ $\text{M}^++\text{H}$ ].

10.3.11 Herstellung von 9-*epi*QTU 11:



Analog zu 10.3.7 hergestellt.

**C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>**                      578.21 g/mol

**Ausbeute**                                      92%, 575 mg, weisser Feststoff

**Drehwert**                                       $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 86^{\circ}$  [c 0.12 in CHCl<sub>3</sub>], (Lit.<sup>[250]</sup>:127.9 (c 0.50, CHCl<sub>3</sub>))

**DC**    R<sub>f</sub> = 0.31 (SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH/NEt<sub>3</sub>, 9:1:0.5).

**Smp.**    138-140°C.

**<sup>1</sup>H NMR**    (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ = 8.46 (br s, 1H), 7.94 (d, J=8.93, 1H), 7.82 (s, 3H), 7.67 (s, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.07 (brs, 1H), 5.91 (br s, 1H), 5.69 (ddd, J=7.3 Hz, 9.8 Hz, 17.3 Hz, 1H), 5.00 (m, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.43 (brs, 1H), 3.27 (brs, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.78–2.73 (m, 2H), 2.33 (brs, 1H), 1.70–1.63 (m, 4H), 1.43–1.37 (m, 2H), 0.93–0.88 (m, 1H).

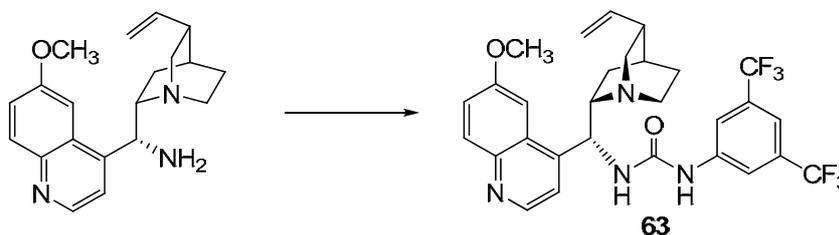
**<sup>13</sup>C NMR**    (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ = 181.2, 158.1, 147.3, 144.6, 140.5, 132.6 (m, J(C-F)=33 Hz), 132.3 (m), 131.6 (m), 126.9, 124.3, 123.6 (q, J (C-F) = 272.2 Hz, CF<sub>3</sub>), 122.1, 121.5, 118.8 (sept, J(C-F) = 3.7 Hz), 115.1, 102.1, 77.2, 55.8, 54.8, 41.4, 38.9, 27.4, 27.1, 25.7.

**<sup>19</sup>F NMR**    (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ = - 64.1 ppm.

**MS**

(Maldi):  $m/z$  (%): 594 (100) [M+H].

10. 3.12 Herstellung von Quinine urea **63**:



Analog zu 10.3.7 unter Verwendung von 9-*epi*Chinin **5** hergestellt.

**C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>**

578.21 g/mol

**Ausbeute**

78%, weisser Feststoff

**Drehwert**

$[\alpha]_D^{25} = + 32.1^\circ$  [c 1 in CHCl<sub>3</sub>].

**DC**

R<sub>f</sub> = 0.31 (SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 9:1).

**Smp.**

146-147 °C.

**<sup>1</sup>H NMR**

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C):  $\delta$  = 8.52 (d,  $J=4.62$  Hz, 1 H), 8.18 (brs, 1H), 7.88 (brs, 2H), 7.69 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.50 (d,  $J=2.6$  Hz, 1H), 7.46 (bs, 1H), 7.24 (d,  $J=4.77$  Hz, 1 H), 7.18 (dd,  $J=2.62$  Hz, 9.21 Hz, 1 H), 5.97 (ddd,  $J=7.24$  Hz, 10.44 Hz, 17.41 Hz, 1 H), 5.77 (t,  $J=9.62$  Hz, 9.62 Hz, 1 H), 5.62 (brs, 1H), 5.41 (brs, 1H), 5.33 (m, 1H), 5.11 (ddd,  $J=1.36$  Hz, 5.30 Hz, 9.15 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3H), 3.33 (dd,  $J=8.98$  Hz, 17.81 Hz, 1 H), 3.12 (dd,  $J=10.04$  Hz, 13.64 Hz, 1 H), 2.86 (m, 1H), 2.78-2.74 (m, 1H), 2.57-2.50 (m, 1H), 2.33 (brs, 1H), 2.17-1.90 (m, 7H), 1.80-1.72 (m, 1H), 1.70-1.65 (m, 1H), 1.57-1.47 (m, 2H), 1.31-1.22 (m, 7H), 0.89-0.85 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR**

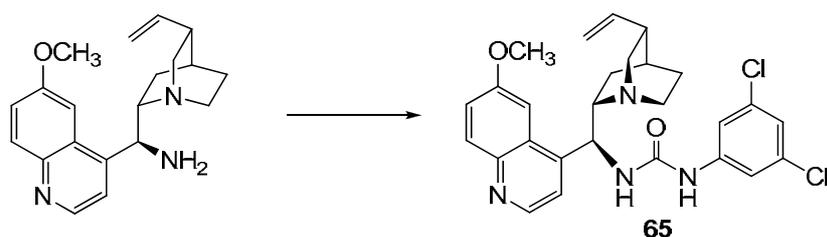
(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C):  $\delta$  = 158.8, 155.8, 147.2, 144.2, 141.9, 140.4, 132.7 (q,  $J(C-F)=32.8$  Hz), 130.6, 128.9,

127.8, 125.1, 122.4 (q,  $J(\text{C-F})=271.9$  Hz), 118.4 (q,  $J(\text{C-F})=3.9$  Hz), 115.1, 114.9, 101.7, 78.1, 55.7, 49.5, 47.3, 39.2, 37.3, 27.6, 26.9, 26.5, 26.2, 25.8, 25.4, 11.8.

**MS** (Maldi):  $m/z$  (%) = 579 (100)[ $\text{M}^+\text{H}$ ].

HRMS ( $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2$ ) gesucht: 579.2116 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ ; gefunden: 579.2188 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ .

### 10.3.13 Herstellung von 9-epiQU(dichloro) **65**:



Analog zu 10.3.7 unter Verwendung von 3,5-Dichlorophenylisocyanat hergestellt.

**C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>** 510.16 g/mol

**Ausbeute** 93%, weisser Feststoff

**Drehwert**  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -1.5^\circ$  [c 0.53 in  $\text{CHCl}_3$ ].

**DC**  $R_f = 0.36$  ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 9:1).

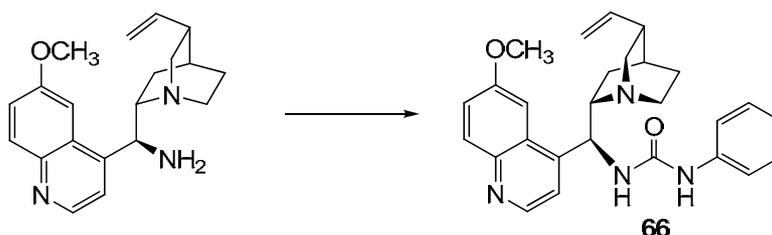
**Smp.** 171-173°C.

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C):  $\delta = 8.46$  (d,  $J=4.6$  Hz, 1H), 7.87 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.78 (brs, 1H), 7.30 (dd,  $J=2.6$  Hz, 9.2 Hz, 1H), 7.25 (d,  $J=4.6$  Hz, 2H), 7.15 (d,  $J=1.7$  Hz, 2H), 6.88 (m, 1H), 6.59 (brs, 1H), 5.66–5.52 (ddd,  $J=7.1$  Hz, 10.4 Hz, 17.3 Hz, 2H), 5.43 (brs, 1H), 4.95–4.89 (m, 2H), 3.93 (brs, 3H), 3.44 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.29 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 1.63 (m, 3H), 1.33 (m, 1H), 0.85 (m, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C):  $\delta$  = 162.4, 160.3, 156.7, 148.3, 145.4, 143.3, 140.5, 136.2, 131.7, 129.8, 124.1, 122.9, 117.8, 116.7, 102.9, 82.5, 79.5, 61.1, 58.4, 56.4, 56.1, 43.0, 39.4, 28.5, 26.6, 26.4, 18.4.

**MS** (Maldi):  $m/z$  (%) = 512 (100)[ $\text{M}^+$ +H].

### 10.3.14 Herstellung von 9-epiQU[Ph] 66



Analog zu 10.3.7 unter Verwendung von Phenylisocyanat hergestellt.

**$\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2$**  442.24 g/mol

**Ausbeute** 89%, weisser Feststoff

**Drehwert**  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -1.8^\circ$  [c 1 in  $\text{CHCl}_3$ ].

**DC**  $R_f = 0.39$  ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 9:1).

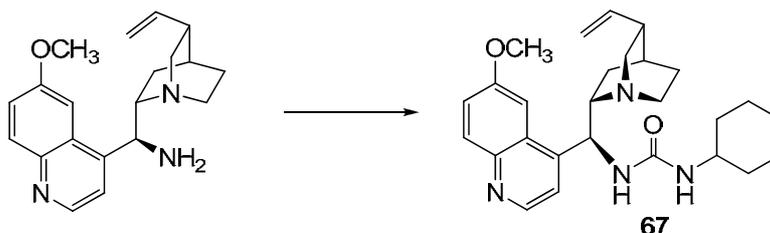
**Smp.** 137-139 °C.

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C):  $\delta$  = 8.71 (d,  $J=4.56$  Hz, 1 H), 8.01 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.79-7.76 (m, 2H), 7.37 (d,  $J=2.7$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J=2.7$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J=4.6$  Hz, 1H), 7.12 (m, 4H), 6.91 (m, 1H), 6.43 (br s, 1H), 5.63 (ddd,  $J=7.2$  Hz, 10.4 Hz, 17.4 Hz, 1H), 5.45 (br s, 1H), 4.93 (td,  $J=1.2$  Hz, 1.2 Hz, 10.4 Hz, 1 H), 4.86 (td,  $J=1.38$ , 1.38, 17.14 Hz, 1 H), 3.94 (s, 3H), 3.33 (m, 1H), 3.08-3.06 (m, 1H), 2.99 (dd,  $J=10.1$  Hz, 13.8 Hz, 1H), 2.85 (brs, 1H), 2.67-2.59 (m, 1H), 2.42-2.38 (m, 1H), 2.20-2.18 (m, 1H), 1.63-1.42 (m, 4H), 0.90 (dd,  $J=6.4$  Hz, 13.6 Hz, 1 H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 157.9, 155.7, 147.2, 144.7, 140.9, 138.8, 131.4, 128.8, 122.9, 121.9, 119.7, 114.6, 114.6, 101.9, 55.6, 55.5, 41.0, 38.9, 27.5, 27.2, 26.2$ .

**MS** (Maldi):  $m/z$  (%) = 443 (100)[ $\text{M}^+ + \text{H}$ ].

10.3.15 Herstellung von 9-epiQU[Cyclohexyl] **67**:



Analog zu 10.3.7 unter Verwendung von Cyclohexylisocyanat hergestellt.

**$\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_2$**  448.28 g/mol

**Ausbeute** 82%, weisser Feststoff

**Drehwert**  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -1.4^\circ$  [c 0.5 in  $\text{CHCl}_3$ ]

**DC**  $R_f = 0.31$  ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 9:1).

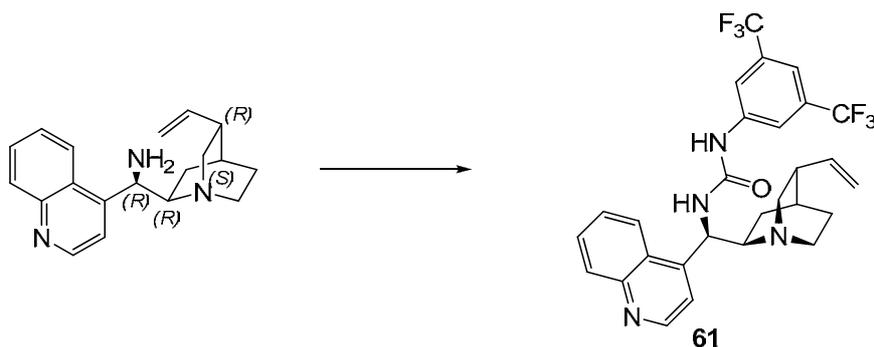
**Smp.** 121-122 $^\circ\text{C}$

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 8.71$  (d,  $J=4.5$  Hz, 1H), 8.00 (d,  $J=9.3$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J=2.6$  Hz, 1H), 7.37 (m, 2H), 5.85 (brs, 1H), 5.67 (ddd,  $J=7.4$  Hz, 9.9 Hz, 17.4 Hz, 1 H), 5.20 (brs, 1H), 4.94 (m, 2H), 4.54 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.42 (m, 1H), 3.19 (m, 2H), 3.04 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.64-1.48 (m, 6H), 1.37 (m, 1H), 1.21 (m, 3H), 1.05 (m, 1H), 0.92 (m, 3H).

**$^{13}\text{C}$ NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C):  $\delta$  = 157.8, 157.4, 147.5, 144.7, 141.0, 131.6, 128.4, 121.6, 114.6, 101.8, 77.2, 55.8, 55.6, 48.9, 40.8, 39.3, 33.8, 33.6, 27.7, 27.3, 25.9, 25.5, 24.9, 24.8, 24.8.

**MS** (Maldi):  $m/z$  (%) = 449 (100) [M+H].

10.3.16 Herstellung von 9-*epi*CDU **61**:



Analog zu 10.3.7 hergestellt.

**$\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}$**  548.20 g/mol

**Ausbeute** 94%, weisser Feststoff

**DC**  $R_f$  = 0.35 ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 9:1).

**Smp.** 143-145°C.

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C):  $\delta$  = 8.73 (brs, 1H), 8.40 (bs, 1H), 8.10 (d,  $J=8.31$  Hz, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.70-7.62 (m, 3H), 7.24 (brs, 1H), 5.90 (bs, 1H), 5.68-5.60 (m, 1H), 4.99-4.93 (m, 2H), 3.30-3.10 (m, 3H), 2.77 (m, 2H), 2.32 (brs, 1H), 1.69-1.60 (m, 3H), 1.35-1.23 (m, 3H), 0.95-0.85 (m, 2H).

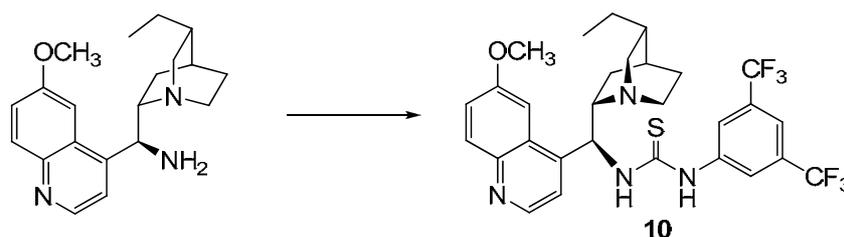
**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C):  $\delta$  = 149.9, 148.4, 140.4, 132.6, 132.3, 130.4 (q,  $J(\text{C-F})=33$  Hz), 129.5, 127.4, 126.9, 124.2, 123.4 (q,  $J(\text{C-F})=271$  Hz), 121.5, 118.7 (q,  $J(\text{C-F})=271$  Hz).

F)=3.6 Hz), 115.1, 77.2, 54.8, 41.1, 38.9, 31.5, 27.3, 27.0, 25.5, 21.0, 14.2, 14.1.

**<sup>19</sup>F NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ = - 64.1 ppm.

**MS** (Maldi) *m/z* (%): 549 [M<sup>+</sup>+H].

10.3.17 9-*epi*Hydrochininthioharnstoff **10**:



Analog zu 10.3.7 hergestellt.

**C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>OS** 596.20 g/mol

**Ausbeute** 93%, weisser Feststoff

**Drehwert**  $[\alpha]_D^{25} = -110.7^\circ$  [c 0.59 in CHCl<sub>3</sub>].

**DC** R<sub>f</sub> = 0.41 (SiO<sub>2</sub> CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 9:1).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ = 8.66 (brs, 1H), 8.03 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.85 (brs, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.41 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 7.24 (brs, 1H), 5.85 (brs, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.36 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 1.68 (brs, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 1.25 (m, 3H), 0.91 (m, 1H), 0.81 (t, *J*=2 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ = 180.5, 157.7, 147.0, 144.3, 144.0, 139.5, 131.9 (q, *J*(C,F)=35.2 Hz), 131.4, 127.6, 123.1, 123.1, 122.8 (q, *J*(C,F)=272.7 Hz), 121.1, 118.3

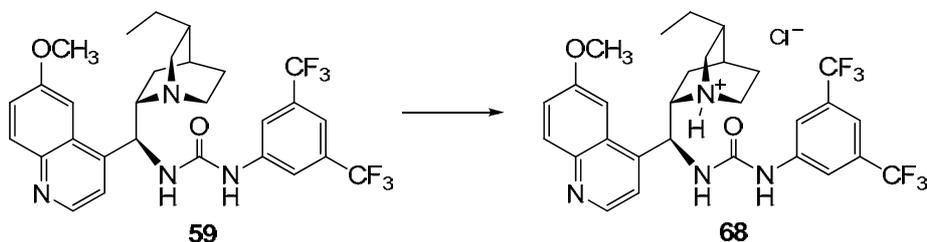
(brs,  $J(C,F) = 1.9$  Hz), 101.7, 76.8, 60.8, 56.1, 53.3, 40.9, 36.4, 27.4, 26.9, 24.9, 24.3, 11.5.

**$^{19}\text{F}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta = -64.1$  ppm.

**MS** (Maldi):  $m/z$  (%) = 597.2 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ].

**Bemerkung** Die analytischen Daten sind literaturidentisch; Connon *et al.*<sup>[250]</sup>

### 10.3.18 Herstellung des protonierten 9-*epi*QU **68**



25.4 mg des zuvor hergestellten 9-*epi*QU **59** wurden mit  $8.3 \mu\text{l}$  einer 4M HCl-Lösung in Dioxan versetzt. Das restliche Dioxan wurde im Hochvakuum entfernt. So konnten 25.5 mg (100%) des protonierten 9-*epi*QUs **68** als weisser Feststoff erhalten werden.

$\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2$  581.21 g/mol

**Ausbeute** 100%, 25.5 mg, weisser Feststoff

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 9.05$  (d,  $J=4.2$  Hz, 1H), 8.19–8.07 (m, 2H), 8.07 (s, 2H), 7.79 (dd,  $J=2.4$  Hz, 9.3 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.23 (d,  $J=11.2$  Hz, 1H), 6.13–6.05 (ddd,  $J=7.2$  Hz, 10.3 Hz, 17.1 Hz, 1H), 5.36–5.25 (dd,  $J=17.1$  Hz, 32.2 Hz, 2H), 4.71 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.78 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.24 – 2.08 (m, 4H), 1.33 (m, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 162.6$ , 156.5, 152.9, 142.9, 139.1, 136.3, 133.5, 131.5 (q,  $J(C,F)=33.9$  Hz), 129.4, 126.2, 124.7, 122.1 (q,  $J(C,F)=271.3$  Hz), 119.4, 118.0 ( $J$

(C,F)=3.1 Hz), 116.5, 115.3, 113.8, 101.9, 57.7, 54.6, 52.9, 40.9, 35.8, 25.8, 25.5, 25.3, 23.0, 22.2 11.7.

**<sup>19</sup>F NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ = - 64.1 ppm.

**MS** (Maldi) *m/z* (%) = 578 (70)[M<sup>+</sup>], 579 (48)[M<sup>+</sup>+H], 614 (100) [M<sup>+</sup>+HCl, Isotop Cl 34], 615 (96)[M<sup>+</sup>+HCl, Isotop Cl 35], 616 (80)[M<sup>+</sup>+HCl, Isotop Cl 36], 617 (50)[M<sup>+</sup>+H, 1xHCl].

## 10.4 Produkte aus der 1,4 – Additionsreaktion von MTE mit Nitroolefinen

### 10.4.1 Allgemeine Vorschrift für die decarboxylierende 1,4 Additionsreaktion in THF



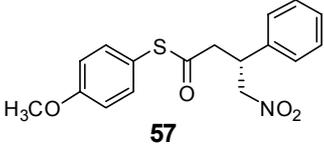
Das Nitroolefin (0.67 mmol, 1.0 eq), MTE **22** (303 mg, 1.34 mmol) und der Katalysator 9-*epi*QU (0.134 mmol, 20mol%) wurden in einer Gewindeflasche in 2.5 ml THF gelöst. Nach 24 h Reaktionszeit wurde die Reaktionslösung im Vakuum eingeeengt und auf Kieselgel imprägniert. Das Imprägnat wurde auf eine Säule aufgetragen und die Substanz säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, Pentan/EtOAc, 5:1 to 3:1, im Falle der aliphatischen Nitroolefine: Pentan/EtOAc, 10:1 to 5:1).

### 10.4.2 Allgemeine Vorschrift für die decarboxylierende 1,4 Additionsreaktion in EVE



Standardprozedur für 1,4-Additionsreaktionen in EVE: Das Nitroolefin (0.67 mmol, 1 eq), MTE **22** (182mg, 0.81 mmol) und der Katalysator wurden in einem Probengläschen in 100 µl EVE gelöst. In einem CO<sub>2</sub>- oder Stickstoffstrom wurde die Lösung anschliessend bis zu ca. 1/5 des originalen Volumens aufkonzentriert. Die dabei entstandene viskose Lösung wurde nach 3 Tagen Rühren über Kieselgel aufgereinigt, Eluent: Pentan/EtOAc, 5:1-3:1, für aliphatische Verbindungen 10:1-5:1.

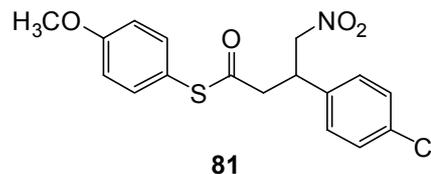
10.4.3 Herstellung von (3*R*)-4-methoxyphenyl 4-nitro-3-phenylbutanthioester **57**

<b>C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>S</b>	331.09 g/mol	
<b>Ausbeute</b>	94%, 208 mg, weisser Feststoff	
<b>DC</b>	R <sub>f</sub> = 0.43 (EtOAc/Pentan, 1:5).	
<b>Smp.</b>	92-94 °C.	
<b>Drehwert</b>	[α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = +104° (c 1 in CHCl <sub>3</sub> , 99%ee).	
<b><sup>1</sup>H NMR</b>	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , 25 °C): δ = 7.33 (m, 3H), 7.22 (m, 4H), 6.91 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 2H), 4.75 (dd, <i>J</i> =6.7 Hz, 12.7 Hz, 1H), 4.66 (dd, <i>J</i> =8.2 Hz, 12.7 Hz, 1H), 4.05 (ψq, <i>J</i> =7.5 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.07 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 2H).	
<b><sup>13</sup>C NMR</b>	(100 MHz, CDCl <sub>3</sub> , 25 °C): δ = 195.9, 160.7, 137.7, 135.9, 129.2, 128.9, 128.0, 127.4, 127.3, 117.4, 114.8, 78.9, 55.3, 45.8, 40.2.	
<b>EA</b>	Berechnet C 61.62, H 5.17, N 4.23, Gefunden: C 61.57, H 5.12, N 4.29;	
<b>FT-IR</b>	(ν = cm <sup>-1</sup> ): 1689 (s), 1550 (s), 1249 (m), 1172 (w), 972 (m), 825 (m).	
<b>HPLC-Bedingungen</b>	<i>Daicel</i> Chiracel OD-H, n-Hexan/ <i>i</i> -PrOH (1:1, 40 °C), 0.5 ml/min, UV-Detektion λ = 260 nm: t <sub>R</sub> : ( <i>R</i> ) = 25.5 min, ( <i>S</i> ) = 30.3 min (88%ee).	

10.4.4 Darstellung von (3*R*)-4-methoxyphenyl 3-(4-chlorophenyl)-4-nitrobutylthioester **81**

**C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>4</sub>S**

365.05 g/mol



**Ausbeute**

96%, weisser Feststoff

**DC**

R<sub>f</sub> = 0.6 (EtOAc/Pentan, 1:5).

**Smp.**

99-103°C.

**Drehwert**

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +49° (c 1.04 in CHCl<sub>3</sub>, 79%ee).

**<sup>1</sup>H NMR**

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C): δ = 7.32 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.22 (d, *J*=8.9 Hz, 2H), 7.16 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.92 (d, *J*=8.9 Hz, 2H), 4.72 (dd, *J*=6.5 Hz, 12.8 Hz, 1H), 4.61 (dd, *J*=8.4 Hz, 12.8 Hz, 1H), 4.01 (ψq, *J*=7.1 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.04 (d, *J*=7.2 Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR**

(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C): δ = 195.7, 160.8, 136.3, 135.9, 133.9, 129.2, 128.8, 117.2, 114.9, 78.7, 55.3, 45.6, 39.8.

**MS**

(EI, 70eV): *m/z* (%): 365 (6)[M<sup>+</sup>], 140 (100)[RS<sup>+</sup>].

**FT-IR**

(ν = cm<sup>-1</sup>): 1697 (s), 1550 (s), 1496 (s), 1249 (m), 825 (m).

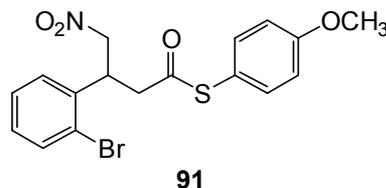
**EA**

Berechnet: C 55.81, H 4.41, N 3.83;  
Gefunden: C 55.64, H 4.37, N 3.61

**HPLC-Bedingungen**

*Daicel* Chiracel OD-H, n-Hexan/*i*-PrOH (1:1, 40°C), 0.5 ml/min, UV-Detektion bei 260 nm: t<sub>R</sub> : (*R*) = 25.9 min, (*S*) = 32.5 min.

10.4.5 Darstellung von (R)-4-methoxyphenyl 3-(2-bromophenyl)-4-nitrobutylthioester **91**



**C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>4</sub>S**

409.01 g/mol

**Ausbeute**

93%, 876 mg, farbloses Öl

**Drehwert**

$[\alpha]_D^{25} = -0.7^\circ$  (c 0.4 in CHCl<sub>3</sub>, 49% ee)

**DC**

R<sub>f</sub> = 0.49 (EtOAc/Pentan, 1:5).

**<sup>1</sup>H NMR**

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ = 7.64 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 3H), 7.24-7.18 (m, 1H), 6.95 (d, J=8.8 Hz, 2H), (dd, J=7.2 Hz, 15.9 Hz, 1H), (dd, J=6.6 Hz, 15.3 Hz, 1H), (ψq, J=6.9 Hz, 1H), (s, 3H), (d, J=7.1 Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR**

(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ = 195.9, 160.9, 136.7, 136.0, 133.8, 129.5, 128.0, 124.5, 117.4, 114.9, 77.2, 55.4, 44.3, 39.2.

**MS**

(EI, 70eV): m/z (%): 411 (4) [M<sup>+</sup>, Isotop Brom 81g/mol], 409 (4) [M<sup>+</sup>, Isotop Brom 79 g/mol], 225 (15) [C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>Br(81)NO<sub>2</sub><sup>+++</sup>], 224 (15) [C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>Br(79)NO<sub>2</sub><sup>+++</sup>], 182 (15) [C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+++</sup>], 184 (15) [C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+++</sup>], 140 (100) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>OS<sup>+++</sup>], 139 (40) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>OS<sup>++</sup>].

**FT-IR**

(ν = cm<sup>-1</sup>) = 2940 (w), 1697 (s), 1592 (s), 1552 (s), 1494 (s), 1472 (m), 1438 (m), 1377 (m), 1290 (m), 1250 (s), 1174 (m), 1024 (m), 828 (m).

**HRMS** (C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)

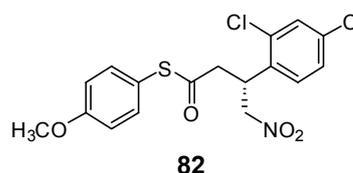
gesucht: 431.9983 [M+Na]<sup>+</sup>; gefunden: 431.9894 [M+Na]<sup>+</sup>.

**HPLC-Bedingungen** *Daicel* Chiracel OD-H , n-Hexan/i-PrOH (50:50, 40°C), 0.5 ml/min, UV-Detektion bei 260 nm:  $t_R$  : (R) = 23.6 min, (S) = 25.3 min.

10.4.6 Darstellung von (3R)- 4-methoxyphenyl 3-(2,4-dichlorophenyl)-4-nitrobutylthioester **82**

**C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>S**

399.01g/mol



**Ausbeute**

92%, farbloses Öl

**DC**

$R_f$  = 0.47 (EtOAc/Pentan, 1:10).

**Drehwert:**

$[\alpha]_D^{25} = +16.9^\circ$  (c 1.01 in CHCl<sub>3</sub>, 86%ee).

**<sup>1</sup>H NMR**

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C):  $\delta$  = 7.46 (m, 1H), 6.92 (d,  $J=1.2$  Hz, 2H), 6.86 (d,  $J=8.9$  Hz, 2H), 6.57 (d,  $J=8.9$  Hz, 2H), 4.46 (m,  $J=8.6$  Hz, 13.3 Hz, 1H), 4.45 (dd,  $J=6.2$  Hz, 14.1 Hz, 1H), 4.16 ( $\psi$ q,  $J=7.1$  Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.80 (d,  $J=7.1$  Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR**

(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C):  $\delta$  = 196.4, 160.7, 135.7, 134.4, 134.0, 133.9, 129.6, 129.0, 127.4, 117.1, 114.6, 76.9, 54.7, 43.9, 36.3.

**MS**

(EI, eV 70):  $m/z$  (%): 399 (3)[M<sup>+</sup>], 140 (100)[RS<sup>+</sup>].

**FT-IR**

( $\nu = \text{cm}^{-1}$ ): 1697 (s), 1589 (s), 1550 (s), 1488 (s), 1249 (m), 825 (m).

**EA**

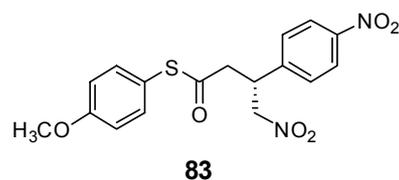
Berechnet: C 51.14, H 3.53, N 3.51;  
Gefunden: C 51.64, H 4.13, N 3.31

**HPLC-Bedingungen** *Daicel* Chiracel OD-H, n-Hexan/*i*-PrOH (1:1, 40°C), 0.5 ml/min, UV-Detektion bei 260 nm:  $t_R$  : (*R*) = 22.3 min, (*S*) = 26.8 min (84%ee).

10.4.7 Darstellung von (3*R*)-4-methoxyphenyl 4-nitro-3-(4-nitrophenyl)butylthioester  
**83**

**C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S**

376.07 g/mol



**Ausbeute**

94%, weisser Feststoff

**DC**

$R_f$  = 0.34 (EtOAc/Pentan, 1:5).

**Smp.**

108-110°C.

**Drehwert**

$[\alpha]_D^{25} = +16.6^\circ$  (c 1.10 in CHCl<sub>3</sub>, 81%ee).

**<sup>1</sup>H NMR**

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C):  $\delta$  = 8.22 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.43 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 7.20 (d,  $J=8.9$  Hz, 2H), 6.92 (d,  $J=8.9$  Hz, 2H), 4.80 (dd,  $J=6.3$  Hz, 13.1 Hz, 1H), 4.70 (dd,  $J=8.6$  Hz, 13.1 Hz, 1H), 4.18 (ψq,  $J=7.1$  Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.11 (d,  $J=7.3$  Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR**

(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C):  $\delta$  = 195.4, 161.0, 147.6, 145.1, 135.9, 128.6, 124.3, 116.9, 115.1, 78.2, 55.4, 45.3, 40.1.

**MS**

(ESI):  $m/z$  (%): 399.1 (60)[M<sup>+</sup>+Na].

**FTIR**

( $\nu$  = cm<sup>-1</sup>): 1674 (s), 1589 (s), 1542 (s), 1488 (s), 1342 (m), 1242 (m), 825 (m).

**HRMS (C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S)**

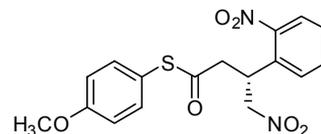
gesucht: 399.0729 [M+Na]<sup>+</sup>; gefunden: 399.0626 [M+Na]<sup>+</sup>.

**HPLC-Bedingungen** *Daicel* Chiracel OD-H, n-Hexan/*i*-PrOH (1:1, 40°C), 0.5 ml/min, UV-Detektion bei 260 nm:  $t_R$  : (R) = 34.4 min, (S) = 50.2 min (90 % ee).

10.4.8 Darstellung von (3*R*)-4-methoxyphenyl 4-nitro-3-(2-nitrophenyl)butylthioester **84**

**C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S**

376.07 g/mol



**84**

**Ausbeute** 98%, gelbes Öl

**DC**  $R_f$  = 0.4 (Ethylacetat/Pentan, 1:3).

**Drehwert**  $[\alpha]_D^{25} = +0.8^\circ$  ( $c$  1.01 in CHCl<sub>3</sub>, 76% ee).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C):  $\delta$  = 7.91 (m,  $J$ =8.1 Hz, 1H), 7.58 (m,  $J$ =7.7 Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.21 (d,  $J$ =8.8 Hz, 2H), 6.90 (d,  $J$ =8.8 Hz, 2H), 4.86 (dd,  $J$ =7.4 Hz, 13.9 Hz, 1H), 4.85 (dd,  $J$ =6.4 Hz, 13.5 Hz, 1H), 4.61 (ψq,  $J$ =6.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.24 (dd,  $J$ =6.8 Hz, 16.5 Hz, 1H), 3.22 (dd,  $J$ =7.2 Hz, 16.5 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C):  $\delta$  = 195.7, 160.8, 149.6, 135.9, 133.4, 132.5, 128.9, 128.4, 125.3, 117.0, 114.9, 77.6, 55.3, 44.7, 35.1.

**MS** (EI, 70eV):  $m/z$  (%): 376 (4)[M<sup>+</sup>], 140 (100)[RS<sup>+</sup>].

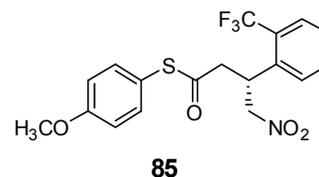
**FT-IR** ( $\nu$  = cm<sup>-1</sup>): 1689 (s), 1550 (s), 1496 (s), 1350 (m), 1249 (m), 1180 (m), 1026 (w), 825 (m).

**HRMS** (C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S) gesucht: 399.0729 [M+Na]<sup>+</sup>; gefunden: 399.0614 [M+Na]<sup>+</sup>.

**HPLC-Bedingungen** *Daicel* Chiracel OD-H, n-Hexan/*i*-PrOH (1:1, 40°C), 0.5 ml/min, UV-Detektion bei 260 nm:  $t_R$  : (*R*) = 25.3 min, (*S*) = 32.1 min.

10.4.9 Herstellung von (3*R*)-4-methoxyphenyl 3-(2-(trifluoromethyl)phenyl)-4-nitrobutylthioester **85**

**C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>S** 376.07 g/mol



**Ausbeute** 36%, farbloses Öl

**DC**  $R_f$  = 0.53 (Ethylacetat/Pentan, 1:3).

**Drehwert**  $[\alpha]_D^{25} = +5.4^\circ$  (*c* 1.25 in CHCl<sub>3</sub>, 86%ee).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C):  $\delta$  = 7.55 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.43 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.08 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 6.77 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 4.66 (dd, *J*=7.2 Hz, 13.9 Hz, 1H), 4.64 (dd, *J*=7.4 Hz, 13.5 Hz, 1H), 4.32 (ψq, *J*=7.1 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.98 (d, *J*=7.1 Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C):  $\delta$  = 195.9, 160.6, 136.4, 135.7, 131.6, 128.3, 127.8, 127.4, 126.4, 123.8, 117.0, 114.6, 77.7, 54.9, 45.4.

**MS** (EI, 70eV): *m/z* (%): 399 (9)[M<sup>+</sup>], 140 (100)[RS<sup>+</sup>].

**FTIR** ( $\nu$  = cm<sup>-1</sup>): 1697 (s), 1550 (s), 1496 (s), 1311 (m), 1249 (m), 1157 (m), 1110 (w), 1033 (w), 825 (m).

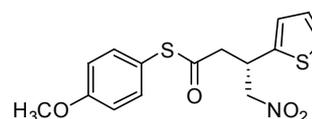
**EA** Berechnet: C 54.13, H 4.04, N 3.51;  
Gefunden: C 54.26, H 4.14, N 3.35

**HPLC-Bedingungen** *Daicel* Chiracel OD-H, n-Hexan/*i*-PrOH (1:1, 40°C), 0.5 ml/min, UV-Detektion bei 260 nm:  $t_R$  : (R) = 17.2 min, (S) = 20.9 min.

10.4.10 Darstellung von (3*R*)-4-methoxyphenyl 4-nitro-3-(thiophen-2-yl)butylthioester  
**86**

**C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>**

337.04 g/mol



**86**

**Ausbeute** 77%, gelber Feststoff

**DC**  $R_f$  = 0.33 (EtOAc/pentane, 1:5).

**Smp.** 48-50°C.

**Drehwert**  $[\alpha]_D^{25} = +19.2^\circ$  (c 1.0 in CHCl<sub>3</sub>, 73%ee).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C):  $\delta$  = 7.25 (m, 3H), 6.94 (m, 4H), 4.76 (dd,  $J=6.5$  Hz, 12.8 Hz, 1H), 4.66 (dd,  $J=7.8$  Hz, 12.8 Hz, 1H), 4.37 ( $\psi$ q,  $J=7.1$  Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.14 (dd,  $J=6.9$  Hz, 16.1 Hz, 1H), 3.12 (dd,  $J=7.5$  Hz, 16.1 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C):  $\delta$  = 195.7, 160.9, 140.4, 136.0, 127.1, 125.8, 124.9, 117.3, 114.9, 79.3, 55.3, 46.5, 35.9.

**MS** (EI, 70eV):  $m/z$  (%): 337 (9)[M<sup>+</sup>], 140(100)[RS<sup>+</sup>].

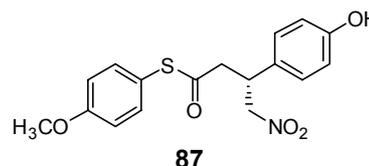
**FTIR** ( $\nu = \text{cm}^{-1}$ ): 1689 (s), 1542 (s), 1488 (s), 1380 (m), 1242 (m), 1172 (w), 1026 (w), 825 (m).

**HRMS** (C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>) gesucht: 360.0442 [M+Na]<sup>+</sup>; gefunden: 360.0341 [M+Na]<sup>+</sup>.

**HPLC-Bedingungen** *Daicel* Chiracel OD-H, n-Hexan/*i*-PrOH (1:1, 40°C), 0.5 ml/min, UV-Detektion bei 254 nm:  $t_R$  : (R) = 25.0 min, (S) = 33.2 min.

10.4.11 Herstellung von (3*R*)-4-methoxyphenyl 3-(4-hydroxyphenyl)-4-nitrobutylthioester **87**

**C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>S** 376.07 g/mol



**Ausbeute** 78%, weisser Feststoff

**DC**  $R_f$  = 0.29 (EtOAc/pentane, 1:3).

**Smp** 128-130°C.

**Drehwert**  $[\alpha]_D^{25} = +115.3^\circ$  (c 1.00 in CHCl<sub>3</sub>, 97%ee).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/5% CD<sub>3</sub>OD, 25 °C):  $\delta$  = 7.03 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 6.88 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.74 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 6.61 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 4.55 (dd,  $J=6.4$  Hz, 12.6 Hz, 1H), 4.44 (dd,  $J=8.8$  Hz, 12.6 Hz, 1H), 3.76 ( $\psi$ q,  $J=7.2$  Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.84 (d,  $J=7.3$  Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>/5% CD<sub>3</sub>OD, 25 °C):  $\delta$  = 196.5, 160.5, 156.3, 135.7, 128.3, 128.2, 117.3, 115.4, 114.6, 79.1, 54.9, 45.8, 39.7.

**MS** (EI, 70eV):  $m/z$  (%): 347 (9)[M<sup>+</sup>], 140 (100)[RS<sup>+</sup>].

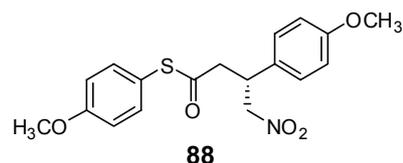
**FT-IR** ( $\nu = \text{cm}^{-1}$ ): 1697 (s), 1542 (s), 1488 (s), 1434 (m), 1249 (m), 1164 (w), 964 (m).

**HRMS** (C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>S) gesucht: 370.0827 [M+Na]<sup>+</sup>; 370.0722 [M+Na]<sup>+</sup>.

**HPLC-Bedingungen:** *Daicel* Chiracel OD-H, n-Hexan/*i*-PrOH (1:1, 40°C), 0.5 ml/min, UV-Detektion bei 254 nm:  $t_R$  : (*R*) = 14.9 min, (*S*) = 18.5 min.

10.4.12 Darstellung von (3*R*)-4-methoxyphenyl 3-(4-methoxyphenyl)-4-nitrobutylthioester **88**

**C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>S** 361.10 g/mol



**Ausbeute** 68%, weisser Feststoff

**DC**  $R_f$  = 0.33 (EtOAc/Pentan, 1:3).

**Smp.** 79-81 °C.

**Drehwert**  $[\alpha]_D^{25} = +62.2^\circ$  (c 1.02 in CHCl<sub>3</sub>, 80%ee).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C):  $\delta$  = 7.23 (d,  $J=8.9$  Hz, 2H), 7.14 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 6.92 (d,  $J=8.9$  Hz, 2H), 6.87 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 4.71 (dd,  $J=6.7$  Hz, 12.6 Hz, 1H), 4.61 (dd,  $J=8.3$  Hz, 12.6 Hz, 1H), 4.00 (ψq,  $J=6.8$  Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.04 (d,  $J=7.3$  Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C):  $\delta$  = 196.0, 161.0, 159.2, 136.0, 129.6, 128.4, 117.5, 114.9, 114.3, 79.2, 55.3, 55.2, 46.0, 39.8.

**EA** Berechnet: C 59.82, H 5.30, N 3.88,  
Gefunden: C 59.47, H 5.49, N 3.76.

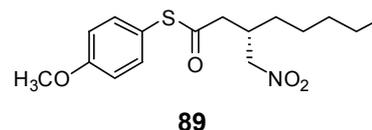
**FT-IR** (KBr, ( $\nu$  = cm<sup>-1</sup>)): 1700 (s), 1690 (s), 1653 (s), 1559 (s), 1512 (m), 1253 (m), 1175 (w), 822 (m).

**HPLC-Bedingungen** Daicel Chiracel OD-H Säule mit n-Hexan/i-PrOH (1:1, 40°C) mit 0.5 ml/min, UV-Detektion bei 254 nm:  $t_R$  : (R) = 29.7 min, (S) = 33.9 min (75%ee).

10.4.13 Darstellung von (3S)-4-methoxyphenyl 3-(nitromethyl)octylthioester **89**

**C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>S**

325.13 g/mol



**Ausbeute** 42%, farbloses Öl

**DC**  $R_f = 0.43$  (EtOAc/Pentan, 1:5).

**Drehwert**  $[\alpha]_D^{25} = -5.7^\circ$  (c 0.75 in CHCl<sub>3</sub>, 75%ee).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C):  $\delta = 7.31$  (d,  $J=8.9$  Hz, 2H), 6.95 (d,  $J=8.9$  Hz, 2H), 4.51 (dd,  $J=6.3$  Hz, 12.4 Hz, 1H), 4.43 (dd,  $J=6.0$  Hz, 12.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.80 (dd,  $J=7.2$  Hz, 16.2 Hz, 1H), 2.77 (dd,  $J=5.6$  Hz, 16.2 Hz, 1H), 2.70 ( $\psi$ q,  $J=6.84$  Hz, 1 H), 1.36 (m, 8H), 0.89 (t,  $J=6.94$  Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C):  $\delta = 197.0, 160.8, 136.1, 117.8, 114.9, 78.3, 55.4, 44.2, 34.7, 31.5, 31.2, 26.1, 22.4, 13.9$ .

**MS** (EI, 70eV):  $m/z$  (%): 325 (8)[M<sup>+</sup>], 140 (100)[RS<sup>+</sup>].

**FT-IR** ( $\nu = \text{cm}^{-1}$ ): 2931 (w), 1697 (s), 1589 (s), 1550 (s), 1496 (s), 1249 (m), 1180 (m), 1026 (w), 825 (m).

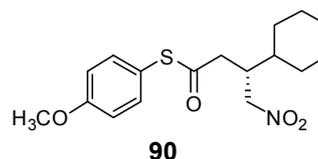
**HRMS** (C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>S) gesucht: 348.1348 [M+Na]<sup>+</sup>; gefunden: 348.1230 [M+Na]<sup>+</sup>.

**HPLC-Bedingungen** Daicel Chiracel OD-H, n-Hexan/i-PrOH (95:5, 40°C), 0.5 ml/min, UV-Detektion bei 260 nm:  $t_R$  : (R) = 23.3 min, (S) = 28.8 min (59%ee).

10.4.14 Darstellung von (3R)-4-methoxyphenyl 3-cyclohexyl-4-nitrobutylthioester **90**

**C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>S**

376.07 g/mol



**Ausbeute**

16%, farbloses Öl

**DC**

$R_f$  = 0.41 (EtOAc/pentane, 1:5).

**Drehwert**

$[\alpha]_D^{25} = +3.2^\circ$  (c 1.24 in CHCl<sub>3</sub>, 73%ee).

**<sup>1</sup>H NMR**

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C):  $\delta$  = 7.31 (d,  $J=8.9$  Hz, 2H), 6.95 (d,  $J=8.9$  Hz, 2H), 4.49 (dd,  $J=6.5$  Hz, 12.8 Hz, 2H), 4.46 (dd,  $J=6.3$  Hz, 13.1 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.84 (dd,  $J=4.9$  Hz, 15.7 Hz, 1H), 2.75 (m, 2H), 1.72 (m, 5H), 1.47 (m, 1H), 1.25-0.97 (m, 5H).

**<sup>13</sup>C NMR**

(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C):  $\delta$  = 197.2, 160.8, 136.0, 117.8, 114.9, 76.7, 55.3, 41.9, 39.8, 38.8, 29.9, 29.4, 26.2, 26.2, 26.1.

**MS**

(EI, 70eV):  $m/z$  (%): 337.1 (6)[M<sup>+</sup>], 140 (100)[RS<sup>+</sup>].

**FT-IR**

( $\nu = \text{cm}^{-1}$ ): 1701 (s), 1592 (s), 1551 (m), 1495 (s), 1290 (m), 1249 (m), 1173 (w), 1029 (w), 828 (m).

**HRMS** (C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>S)

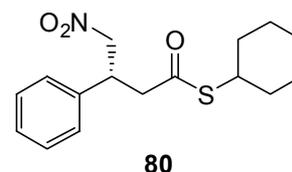
gesucht: 360.1348 [M+Na]<sup>+</sup>; gefunden: 360.1241 [M+Na]<sup>+</sup>.

**HPLC-Bedingungen** *Daicel* Chiracel OD-H, n-Hexan/i-PrOH (95:5, 40°C), 0.5 ml/min, UV-Detektion bei 260 nm:  $t_R$  : (R) = 26.2 min, (S) = 34.4 min.

10.4.15 Darstellung von (R)-Cyclohexyl 4-nitro-3-phenylbutylthioester **80**

**C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>S** 307.12 g/mol

**Ausbeute** 15%, farbloses Öl



**Drehwert**  $[\alpha]_D^{25} = +13.2^\circ$  (c 1.84 in CHCl<sub>3</sub>, 60 %ee).

**DC**  $R_f = 0.55^\circ$  (EtOAc/Pentan, 1:5).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C):  $\delta = 7.33-7.23$  (m, 3H), 7.19 (m, 2H), 4.70 (dd,  $J=6.7$  Hz, 12.7 Hz, 1H), 4.61 (dd,  $J=8.3$  Hz, 12.7 Hz, 1H), 4.01 ( $\psi$ q,  $J=7.3$  Hz, 1H), 3.55-3.50 (m, 1H), 2.99 (dd,  $J=7.2$  Hz, 15.7 Hz, 1H), 2.98 (dd,  $J=7.5$  Hz, 15.7 Hz, 1H), 1.91-1.83 (m, 2H), 1.73-1.67 (m, 2H), 1.63-1.58 (m, 1H), 1.48-1.28 (m, 5H).

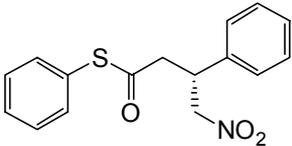
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C):  $\delta = 196.6, 132.1, 129.4, 129.1, 129.0, 127.9, 127.3, 79.2, 46.8, 42.7, 40.6, 32.8, 32.7, 25.7, 25.4$ .

**MS** (FAB, NBA):  $m/z$  (%): 308 (81)[M<sup>+</sup>], 192 (100)[C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 145 (63)[C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>OS]<sup>+</sup>.

**HRMS** (C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>S) gesucht: 330.1242 [M+Na]<sup>+</sup>; gefunden: 330.1139 [M+Na]<sup>+</sup>.

**HPLC-Bedingungen** *Daicel* Chiracel OD-H, n-Hexan/i-PrOH (90:10, 40°C), 0.5 ml/min, UV-Detektion bei 260 nm:  $t_R$  : (R) = 23.6 min, (S) = 25.3 min.

10.4.16 Darstellung von (3*R*)-phenyl-4-nitro-3-phenylbutylthioester **78**

<b>C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>S</b>	301.08 g/mol	 <p style="text-align: center;"><b>78</b></p>
<b>Ausbeute</b>	9%, farbloses Öl	
<b>DC</b>	R <sub>f</sub> = 0.38 (EtOAc/n-Heptan, 1:5).	
<b>Drehwert</b>	[α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = +48.8° (c 1.20 in CHCl <sub>3</sub> , 59 %).	
<b><sup>1</sup>H NMR</b>	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , 25°C): δ = 7.35 (m, 10H), 5.33 (s, 1H), 4.80 (dd, J=6.9 Hz, 12.7 Hz, 1H), 4.69 (dd, J=8.0 Hz, 12.7 Hz, 1H), 4.10 (ψq, J=7.4 Hz, 1H), 3.14 (d, J=7.2 Hz, 2H).	
<b><sup>13</sup>C NMR</b>	(100 MHz; CDCl <sub>3</sub> , 25°C): δ = 194.9, 137.7, 134.4, 129.7, 129.3, 129.3, 129.1, 128.2, 127.4, 126.8, 79.0, 46.2, 40.5.	
<b>MS</b>	(FAB, NBA+NaCl): m/z (%): 302 (63)[M <sup>+</sup> ], 192 (100)[M-RS <sup>+</sup> ].	
<b>FT-IR</b>	(ν = cm <sup>-1</sup> ): 3061 (w), 1700 (s), 1552 (s), 1495 (s), 1477 (m), 1454 (m), 1440 (w), 1378 (m), 1198 (w), 994 (m), 913 (w), 748 (w).	
<b>HRMS (C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>S)</b>	gesucht: 324.0773 [M+Na] <sup>+</sup> ; gefunden: 324.0677 [M+Na] <sup>+</sup> .	
<b>HPLC-Bedingungen</b>	Daicel Chiracel OD-H, n-Hexan/i-PrOH (90:10, 40°C), 0.5 ml/min, UV-Detektion bei 254 nm: t <sub>R</sub> : (S) = 22.4 min, (R) = 23.5 min.	

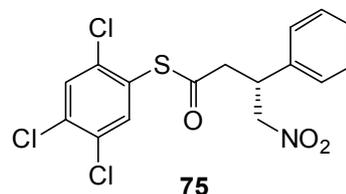
10.4.17 Darstellung von (3*R*)-(2,4,5-Trichlorophenyl)-4-nitro-3-phenylbutylthioester **75**

**C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>S**

402.96 g/mol

**Ausbeute**

8%, farbloses Öl



**DC**

$R_f = 0.41$  (EtOAc/Pentan, 1:5).

**<sup>1</sup>H-NMR**

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C):  $\delta = 7.59$  (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.24 (m, 2H), 4.73 (dd,  $J=7.2$  Hz, 12.7 Hz, 1H), 4.68 (dd,  $J=7.7$  Hz, 12.7 Hz, 1H), 4.06 ( $\psi$ q,  $J=7.3$  Hz, 1H), 3.15 (d,  $J=7.3$  Hz, 2H).

**MS**

(EI, 70eV):  $m/z$  (%): 210 (12)[RS<sup>+</sup>], 192 (100)[M-RS<sup>+</sup>].

**HPLC-Bedingungen**

Daicel Chiracel OD-H, n-Hexan/*i*-PrOH (1:1, 40°C), 0.5 ml/min, UV Detektion bei 254 nm:  $t_R$  : (S) = 23.9 min, (R) = 28.1 min.

**Bemerkung**

Verbindung ist instabil.

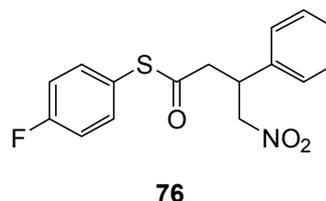
10.4.18 Darstellung von (3*R*)-4-fluorophenyl-4-nitro-3-phenylbutylthioester **76**

**C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>S**

402.96 g/mol

**Ausbeute**

44%, farbloses Öl



**DC**

$R_f = 0.41$  (EtOAc/Pentan, 1:3).

**Drehwert**

$[\alpha]_D^{25} = +27.8^\circ$  (c 0.43 in CHCl<sub>3</sub>, 69%ee).

**Smp.**

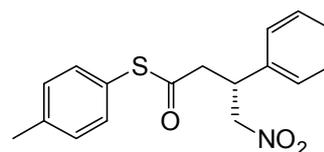
62-64 °C.

<b><math>^1\text{H NMR}</math></b>	(400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , 25 °C): $\delta$ = 7.37-7.22 (m, 6H), 7.09 (m, 2H), 4.75 (dd, $J=7.0$ Hz, 12.7 Hz, 1H), 4.66 (dd, $J = 7.9$ Hz, 12.7 Hz, 1H), 4.09-4.02 ( $\psi$ q, $J=7.3$ Hz, 1H), 3.11 (d, $J=7.2$ Hz, 2H).
<b><math>^{13}\text{C NMR}</math></b>	(100 MHz, $\text{CDCl}_3$ , 25°C): $\delta$ = 194.9, 137.6, 136.5, 136.5, 129.1, 128.2, 127.4, 116.7, 116.5, 79.0, 46.1, 40.5.
<b>MS</b>	(FAB, NBA): $m/z$ (%): 320 (49)[ $\text{M}^+$ ], 192 (100)[ $\text{M-RS}^{*+}$ ].
<b>FT-IR</b>	( $\nu = \text{cm}^{-1}$ ): 1700 (s), 1653 (s), 1588 (m), 1559 (m), 1490 (s), 1378 (m), 1218 (m), 833 (m).
<b>HPLC-Bedingungen</b>	<i>Daicel</i> Chiracel OD-H Säule mit n-Hexan/ <i>i</i> -PrOH (1:1, 40°C) mit 0.5 ml/min, UV-Detektion bei 260 nm: $t_R$ : (S) = 19.5 min, (R) = 21.9 min.

#### 10.4.19 Darstellung von (3*R*)-4-tolyl-4-nitro-3-phenylbutylthioester **77**

**$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_3\text{NO}_3\text{S}$**  402.96 g/mol

**Ausbeute** 46%, farbloses Öl



**77**

**DC**  $R_f = 0.41$  (EtOAc/Pentan, 1:3).

**Drehwert**  $[\alpha]_D^{25} = +38.9^\circ$  ( $c$  1.04 in  $\text{CHCl}_3$ , 46%ee).

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C):  $\delta$  = 7.34 (m, 3H), 7.23 (m, 6H), 4.76 (dd,  $J=6.7$  Hz, 12.7 Hz, 1H), 4.66 (dd,  $J=8.2$  Hz, 12.7 Hz, 1H), 4.06 ( $\psi$ q,  $J=7.1$  Hz, 1H), 3.9 (d,  $J=6.8$  Hz, 2H) 2.37 (s, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C):  $\delta$  = 195.4, 140.0, 137.8, 134.3, 130.1, 129, 128, 127.4, 123.3, 78.4, 46, 40.4, 21.3.

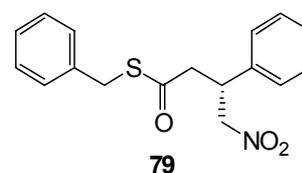
<b>MS</b>	(EI, 70eV): $m/z$ (%): 315 (16)[M <sup>+</sup> ], 192 (98)[M-RS <sup>+</sup> ], 124 (100)[RS <sup>+</sup> ].
<b>FT-IR</b>	( $\nu = \text{cm}^{-1}$ ): 1689 (s), 1542 (s), 1488 (s), 1373 (m), 1080 (w), 964 (m), 810 (m).
<b>HRMS</b> (C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> S)	gesucht: 338.0929 [M+Na] <sup>+</sup> ; gefunden: 338.0822 [M+Na] <sup>+</sup> .
<b>HPLC-Bedingungen</b>	Daicel Chiracel AD-H, n-Hexan/i-PrOH (97.5:2.5, 40°C), 0.5 ml/min, UV-Detektion bei 260 nm: $t_R$ :(R) = 53.5 min, (S) = 56.6 min.

#### 10.4.20 Darstellung von (3R)-benzyl-4-nitro-3-phenylbutylthioester **79**

**C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>S** 402.96 g/mol

**Ausbeute** 87%, farbloses Öl

**DC**  $R_f = 0.31$  (EtOAc/Heptan, 1:3).



**Drehwert**  $[\alpha]_D^{25} = +2.8^\circ$  ( $c$  0.58 in CHCl<sub>3</sub>, 51%ee).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C):  $\delta = 7.32$  (m, 6H), 7.21 (m, 4H), 4.71 (dd,  $J=6.8$  Hz, 12.7 Hz, 1H), 4.63 (dd,  $J=8.2$  Hz, 12.7 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.07 ( $\psi$ q,  $J=7.3$  Hz, 1H), 3.02 (dd,  $J=7.4$  Hz, 15.7 Hz, 1H), 2.99 (dd,  $J=7.3$  Hz, 15.8 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C):  $\delta = 195.6, 137.6, 136.9, 128.9, 128.6, 128.5, 127.9, 127.2, 127.2, 78.9, 46.2, 40.4, 33.2$ ;

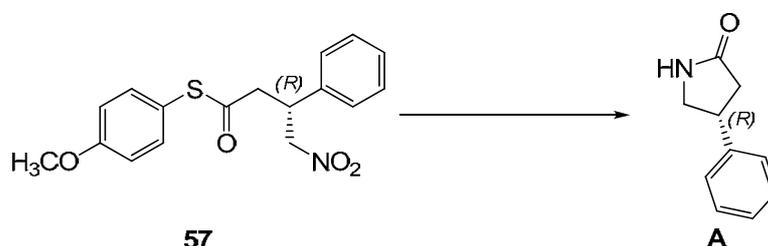
**MS** (FAB, NBA+NaCl):  $m/z$  (%): 316 (41)[M<sup>+</sup>+H], 192 (45)[M-RS<sup>+</sup>], 91 (100)[PhCH<sub>2</sub><sup>+</sup>].

**FT-IR** ( $\nu = \text{cm}^{-1}$ ): 1681 (s), 1550 (s), 1496 (s), 1427 (w), 1380 (m), 995 (m).

**HRMS** ( $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$ ) gesucht: 338.0929  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; gefunden: 338.0831  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**HPLC-Bedingungen** *Daicel* Chiracel AS, n-Hexan/*i*-PrOH (90:10, 40°C), 0.5 ml/min, UV-Detektion bei 254 nm:  $t_R$  : (*R*) = 29 min, (*S*) = 32.5 min.

### 10.5 Bestimmung der absoluten Konfiguration der $\gamma$ -Nitrothioester



Die absolute Konfiguration wurde bestimmt durch die Umsetzung  $\gamma$ -Nitrothioesters zum 4-Phenyl-2-pyrrolidon. Durch die Hydrierung des  $\gamma$ -Nitrothioesters zum Amin und anschließender spontaner Zyklisierung konnte das Laktam erhalten werden.

(4*R*)-Phenylpyrrolidon hat einen Drehwert von  $[\alpha]_D^{25} = +31.9^\circ$  ( $c$  0.70 in  $\text{CHCl}_3$ ). (Lit:  $[\alpha]_D^{25} = -33.9^\circ$  ( $c$  0.89 in MeOH) für das (*S*)-Enantiomer).

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C):  $\delta = 7.34$  (m, 2H), 7.26 (m, 3H), 6.54 (br s, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.69 (m,  $J=8.6$  Hz, 1H), 3.43 (dd,  $J=7.1$  Hz, 9.2 Hz, 1H), 2.73 (dd,  $J=8.9$  Hz, 16.9 Hz, 1H), 2.51 (dd,  $J=8.9$  Hz, 16.9 Hz, 1H).

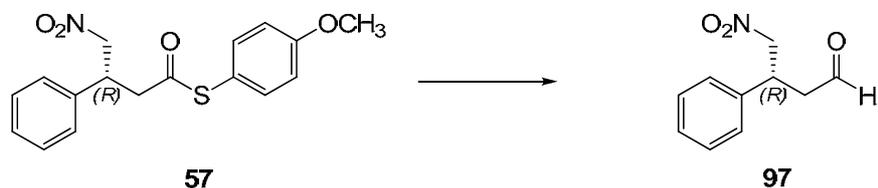
**$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C):  $\delta = 177.6$ , 142.1, 128.8, 127.1, 126.7, 49.5, 40.3, 37.9.

**MS** (EI, 70eV):  $m/z$  (%): 161 (67) $[\text{M}^+]$ .

## 10.6 Weitere Funktionalisierungen des $\gamma$ – Nitrothioesters

### 10.6.1 Herstellung von 4-nitro-3-phenylbutanal **97**

via Fukuyama-Reduktion



0.82 mmol  $\gamma$ -Nitrothioester **57** und 2mol% of Pd/C (10% Pd) wurden in 1.1 ml Aceton aufgenommen. Zum Reaktionsgemisch wurden tropfenweise 390  $\mu$ l (3 eq.) Triethylsilan unter Argonatmosphäre hinzugefügt. Nach 1h Reaktionszeit wurde per DC überprüft, ob noch Startmaterial vorhanden war, war dies der Fall wurden weitere 1.5 eq. Triethylsilan hinzugefügt. Nach vollständigen Umsatz wurde über Celite filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt.

Nach säulenchromatographischer Reinigung (Gradient: EtOAc/Pentan, 1:10-2:1) konnten 133 mg (84%) eines gelblichen Öls erhalten werden.

**C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>**

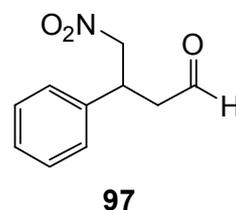
193.07 g/mol

**DC**

R<sub>f</sub> = 0.49 (EtOAc/Heptan, 2:1).

**Drehwert**

$[\alpha]_D^{25} = -13^\circ$  (c 0.5 in CHCl<sub>3</sub>).



**<sup>1</sup>H NMR**

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C):  $\delta$  = 9.70 (s, 1H), 7.39–7.24 (m, 5H), 4.68 (dd, *J*=7.3 Hz, 12.5 Hz, 1H), 4.63 (dd, *J*=7.4 Hz, 11.5 Hz, 1H), 4.09 ( $\psi$ q, *J*=7.2 Hz, 1H), 2.95 (dd, *J*=7.2 Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR**

(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C):  $\delta$  = 198.8, 138.2, 129.1, 128.0, 127.3, 79.3, 46.3, 37.9.

**MS**

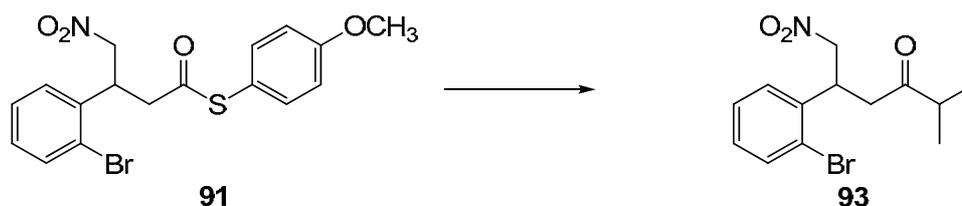
(FAB, NBA): *m/z* (%): 193 (1)[M<sup>+</sup>], 146(63), 118.1 (100)[C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>3</sub><sup>+</sup>], 104 (50)[C<sub>8</sub>H<sub>8</sub><sup>+</sup>], 91 (84), 78 (35)[C<sub>6</sub>H<sub>6</sub><sup>+</sup>], 41 (37)[C<sub>2</sub>H<sub>2</sub><sup>+</sup>].

**FT-IR** ( $\nu = \text{cm}^{-1}$ ): 3030 (w), 2919 (w), 1723 (s), 1555 (s), 1495 (s), 1454 (s), 1379 (s), 1202 (m), 1029 (m), 765 (s), 701 (s).

**HPLC-Bedingungen** *Daicel* Chiracel OD-H, n-Hexan/i-PrOH (90:10, 40°C), 0.5 ml/min, UV-Detektion bei 254 nm:  $t_R$  : (R) = 12.6 min, (S) = 14.3 min.

**Bemerkung** Verbindung ist instabil, Aldehyd wurde mit  $\text{NaBH}_4$  zum Alkohol reduziert, dieser wurde in der HPLC vermessen.

### 10.6.2 Synthese von (R)-5-(2-bromophenyl)-2-methyl-6-nitrohexan-3-on **93** via *Fukuyama Coupling*



Es wurden unter Argon zweierlei Lösungen hergestellt:

1.  $\gamma$ -Nitrothioester Lösung:

In einem 10 ml Rundkolben mit Septum wurden 0.5mmol (1.0 eq) vom  $\gamma$ -Nitrothioester und 10mol % vom  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  in 1.7 ml Toluol gelöst

2. Zinkreagenz-Lösung:

In einem 25 ml Zweihalskolben mit Rückflusskühler und Septum wurden 2.03 mmol (4.0 eq) Zinkstaub vorgelegt und mit 1.5 ml trockenem THF suspendiert. Danach wurden 4.5  $\mu\text{l}$  1,2-Dibromethan hinzugefügt und das Gemisch wurde für 3 min zum Sieden gebracht. Nachdem das Gemisch abgekühlt war, wurden 4.5  $\mu\text{l}$  Triethylchlorsilan hinzugefügt. Nach 15 min wurde bei RT 2-Iodpropan hinzugefügt und das Gemisch wurde für 30 min bei 55-60°C gerührt.

Danach wurde die Lösung 1 via Kanüle mit Stickstoffüberdruck zu der Zink-Lösung hinzugefügt.

Nachdem die Reaktion laut DC vollständigen Umsatz zeigte, wurde über Celite filtriert, das Filtrat mit Diethylether (50 ml) aufgenommen und die etherische Phase

mit 5x 20ml gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und 1x 20 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen.

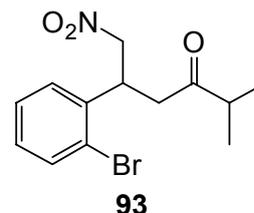
Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingengt. Durch säulenchromatographische Reinigung (Gradient: EtOAc/Pentan, 1:10-2:1) konnten 94 mg des gewünschten Produktes als farbloses Öl erhalten werden.

**C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>3</sub>**

313.03 g/mol

**Drehwert**

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +3.3° (c 1.7 in CHCl<sub>3</sub>).



**Ausbeute**

60%, farbloses Öl

**DC**

R<sub>f</sub> = 0.40 (EtOAc/Heptan, 1:3).

**<sup>1</sup>H NMR**

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/MeOD, 25°C): δ = 7.57 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.31-7.24 (m, 2H), 7.15-7.10 (m, 1H), 4.76 (m, 2H), 4.52-4.47 (m, 1H), 3.02 (d, J=7.0 Hz, 2H), 2.62-2.57 (ψq, J=6.9 Hz, 1H), 2.16 (s, 2H), 1.04 (m, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR**

(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ = 213.2, 138.9, 134.2, 129.8, 128.6, 125.1, 42.7, 41.6, 38.6, 30.9, 18.4, 18.3.

**MS**

(FAB, NBA+KCl): m/z (%): 352 (17)[M<sup>+</sup>+K], 354 (18)[M<sup>+</sup>+K], 314 (24)[M<sup>+</sup>+H, Isotop Br 81 ], 316 (23)[M<sup>+</sup>+H, Isotop Br 79 ], 269 (10)[C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>BrNO<sub>3</sub><sup>++</sup>], 267 (10)[C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>BrNO<sub>3</sub><sup>++</sup>], 71 [C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>O<sup>++</sup>], 43 [C<sub>3</sub>H<sub>7</sub><sup>++</sup>].

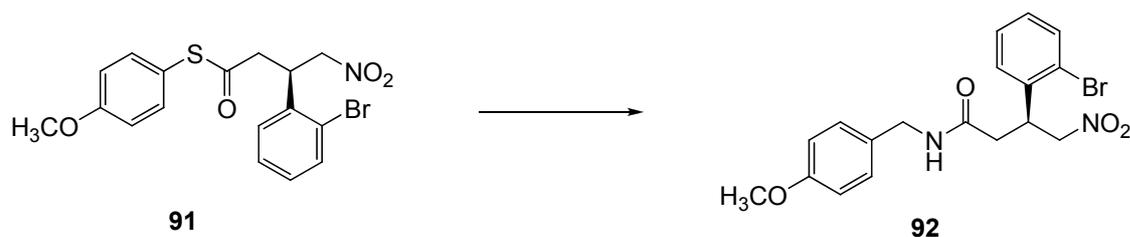
**FT-IR**

(ν = cm<sup>-1</sup>): 2970 (w), 1709 (s), 1554 (s), 1472 (m), 1437 (m), 1378 (m), 1023 (m), 756 (m).

**HPLC-Bedingungen**

Daicel Chiracel OD-H, n-Hexan/i-PrOH (50:50, 40°C), 0.5 ml/min, UV-Detektion bei 254 nm: t<sub>R</sub> : (R) = 23.8 min, (S) = 26.1 min.

10.6.3 Herstellung von 3-(2-Bromophenyl)-N-(4-methoxybenzyl)-4-nitrobutylamid **92**



**C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>**

406.05 g/mol

**Ausbeute**

92%, farbloses Öl

**DC**

R<sub>f</sub> = 0.40 (EtOAc/Heptan, 2:1).

**Drehwert:**

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -1.6° (c 0.1 in CHCl<sub>3</sub>, 49% ee).

**<sup>1</sup>H NMR**

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ = 7.54 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.26–7.20 (m, 1H), 7.16–7.09 (m, 2H), 6.99 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 6.76 (d, *J*=11.5 Hz, 2H), 6.29 (ψt, *J*=5.4 Hz, 1H), 4.81 (dd, *J*=6.6 Hz, 12.9 Hz, 1H), 4.79 (dd, *J*=7.0 Hz, 12.9 Hz, 1H), 4.46 (ψq, *J*=6.9 Hz, 1H), 4.21 (d, *J*=5.7 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.64 (d, *J*=7.1 Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR**

(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ = 169.2, 158.8, 137.3, 129.8, 129.2, 128.8, 127.9, 124.3, 113.8, 77.5, 55.1, 42.8, 39.3, 37.8.

**MS**

(FAB, NBA): *m/z* (%): 407 (20)[M<sup>+</sup>], 121 (100)[C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>3</sub><sup>+</sup>].

**FT-IR**

(ν = cm<sup>-1</sup>): 3296 (m), 2933 (w), 1646 (s), 1611 (m), 1551 (s), 1512 (s), 1472 (m), 1439 (m), 1377 (m), 1248 (s), 1175 (m), 1024 (m), 731 (s).

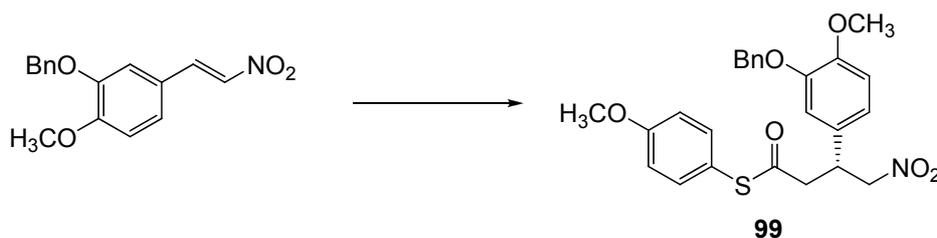
**HRMS (C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)**

gesucht: 429.0528 [M+Na]<sup>+</sup>; gefunden: 429.0433 [M+Na]<sup>+</sup>.

**HPLC-Bedingungen** *Daicel* Chiracel OD-H, n-Hexan/i-PrOH (50:50, 40°C), 0.5 ml/min, UV-Detektion bei 254 nm:  $t_R$  : (R) = 28.2 min, (S) = 31.9 min.

### 10.6.4 Synthese of (R)-Rolipram 95

10.6.4.1 Darstellung von (3R)-4-Methoxyphenyl-3-(3-(benzyloxy)-4-methoxyphenyl)-4-nitrobutylthioester **99**



**Ausbeute** 67%, weisser Feststoff

**C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub>S** 467.14 g/mol

**DC**  $R_f = 0.22$  (EtOAc/Pentan, 1:3).

**Schmelzpunkt** 111-114 °C.

**Drehwert**  $[\alpha]_D^{25} = +14.3^\circ$  (c 1.01 in CHCl<sub>3</sub>, 84%ee).

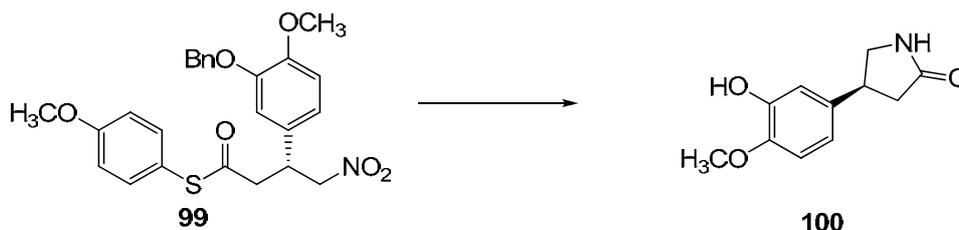
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C):  $\delta = 7.44$  (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.2 (d,  $J=8.9$  Hz, 2H), 6.91 (d,  $J=8.9$ Hz, 2H), 6.85 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.65 (dd,  $J=6.7$  Hz, 12.6 Hz, 1H), 4.54 (dd,  $J=8.1$  Hz, 12.5 Hz, 1H ), 3.93 ( $\psi$ q,  $J=7.2$  Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.86 (s, 3H) , 2.98 (d,  $J=7.2$  Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C):  $\delta = 196.0, 160.8, 149.6, 148.3, 136.8, 136.0, 130.1, 128.6, 127.9, 127.5, 120.3, 117.5, 114.9, 113.8, 112.1, 79.2, 71.3, 55.9, 55.4, 45.9, 40.1$ .

**FT-IR** ( $\nu = \text{cm}^{-1}$ ): 3031 (w), 1681 (s), 1550 (s), 1496 (s), 1427 (m), 1380 (m), 1195 (w), 1072 (w), 995 (m).

**EA** berechnet: C 64.23, H 5.39, N 3.00;  
 gefunden: C 64.10, H 5.36, N 2.95.

10.6.4.2 Herstellung von (4R)-4-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-2-pyrrolidon **100**



In einem Druckreaktor wurden 335 mg (0.76 mmol) in 10 ml THF gelöst und mit Phosphorsäure (85%, 10 mol%) und 1,5 g Raney-Nickel versetzt. Der Reaktor wurde dreimal mit Wasserstoff gespült. Nach 72 h bei 3 bar H<sub>2</sub>-Druck wurde die Suspension unter Stickstoff filtriert, der Rückstand mit je 150 ml THF und Aceton gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden i.V. zum Rückstand eingeeengt und anschliessend über Kieselgel aufgereinigt (10% MeOH in CHCl<sub>3</sub>).

**C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>** 207.09 g/mol

**Ausbeute** 105 mg, 67% leicht gelbliches Öl

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C):  $\delta$  = 6.81 (m, 2H), 6.71 (m,  $J=2.1$  Hz, 8.3 Hz, 1 H), 6.44 (brs, 1H), 6.02 (brs, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.59 (m,  $J=8.6$  Hz, 1H), 3.36 (dd,  $J=7.5$  Hz, 9.3 Hz, 1H), 2.67 (dd,  $J=8.9$  Hz, 16.9 Hz, 1H), 2.44 (dd,  $J=8.9$  Hz, 16.9 Hz, 1H).

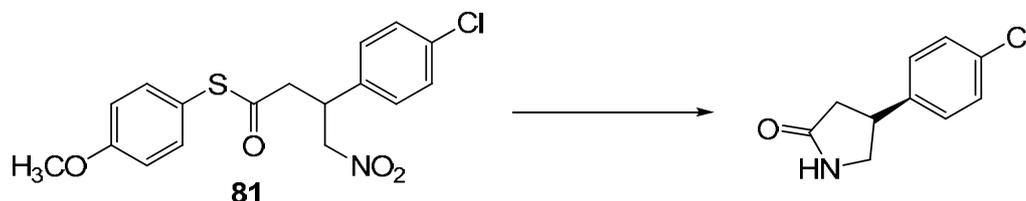
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C):  $\delta$  = 177.8, 145.9, 145.7, 135.2, 118.1, 113.0, 110.9, 55.9, 49.6, 39.8, 37.9.

**MS** (EI, 70eV):  $m/z$  (%): 207 (76)[M<sup>+</sup>].

**Bemerkung** Die analytischen Daten sind literaturidentisch; Mulzer *et al.*<sup>[109e]</sup>

### 10.6.5 Synthese von Baclofen 96

#### 10.6.5.1 Darstellung von (*R*)-4-(4-chlorphenyl)pyrrolidin-2-on:



In einem Druckreaktor wurden 705 mg **81** (1.93 mmol, 1eq) 10 ml THF gelöst und mit Phosphorsäure (85%, 10 mol%) und 3 g Raney-Nickel versetzt. Der Reaktor wurde dreimal mit Wasserstoff gespült. Nach 72 h bei 3 bar H<sub>2</sub>-Druck wurde die Suspension unter Stickstoff filtriert, der Rückstand mit je 150 ml THF und Aceton gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden i.V. zum Rückstand eingeeengt und anschliessend über Kieselgel filtriert (10% MeOH in CHCl<sub>3</sub>).

**C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>ClNO** 195.05 g/mol

**DC** R<sub>f</sub> = 0.45 (EtOAc/Heptan, 2:1);

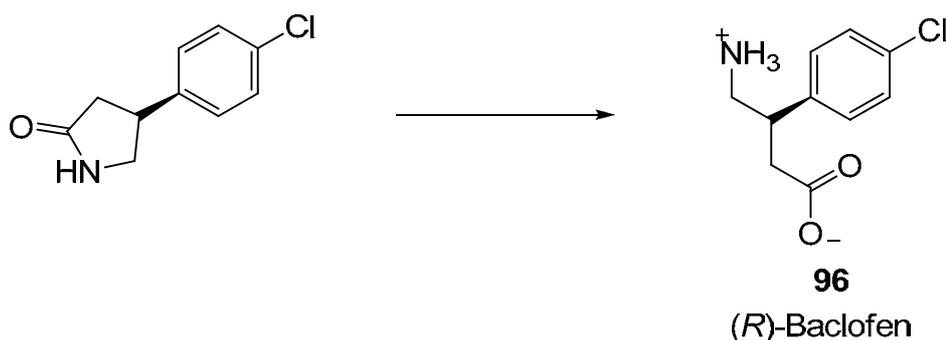
**Drehwert** [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +10.4° (c 0.41 in CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ = 7.33 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.93 (d, J=8.8 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ = 206.9, 177.5, 140.5, 132.8, 128.4, 67.9, 49.3, 39.6, 37.6, 30.9, 25.6.

**MS** (EI, 70eV): *m/z* (%): 195 (33)[M<sup>+</sup>], 138 (100)[C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>Cl<sup>+</sup>], 103 (18)[C<sub>8</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 77 (10)[C<sub>6</sub>H<sub>4</sub><sup>+</sup>].

10.6.5.2 Darstellung von (*R*)-4-Ammonium-3-(4-chlorophenyl)butansäure **96**



25 mg des  $\gamma$ -Laktams wurden unter Rückfluss 12 h in einem Gemisch aus 6N HCl (1ml) und 10 % MeOH gekocht. Danach wurde das Lösungsmittel im H.V. entfernt und das Produkt **97** anhand des NMRs identifiziert.

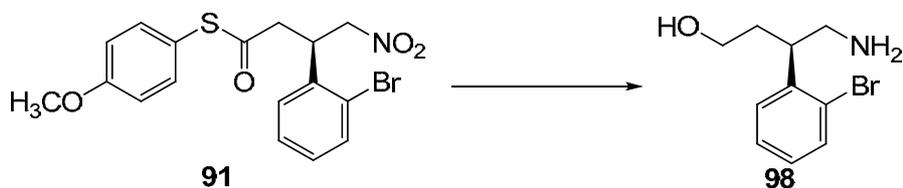
**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz, DMSO- $d_6$ , 25°C):  $\delta$  = 7.36 (m, 4H), 3.34 (m, 1H), 3.07 (m, 1H). 2.94 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.54 (m, 1H).

**$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz, DMSO- $d_6$ , 25°C):  $\delta$  = 173.2, 140.2, 132.7, 130.8, 129.4, 43.9, 38.6.

**MS** (ESI):  $m/z$  (%): 214 (100)[ $\text{M}^+ + \text{H}$ ].

**Bemerkung** Die analytischen Daten sind literaturidentisch; Vanderroest *et al.*<sup>[104]</sup>

10.6.6 Darstellung von (*R*)-4-Amino-3-(2-bromophenyl)butan-1-ol **98**

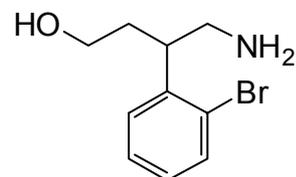


In einen ausgeheizten 25 ml Zweihalskolben mit Magnetrührer, Rückflusskühler und Septum wurden 2 ml 1M DIBAH in Hexan (1.2 eq) zu 258 ml des  $\gamma$ -Nitrothioesters **91** in 10 ml THF dazugetropft. Anschliessend wurde das Reaktionsgemisch 1 h unter Rückfluss gekocht und danach mit der gerade notwendigen Menge dest. Wasser (3

ml) versetzt. Das entstandene Aluminiumhydroxid wurde abfiltriert und sorgfältig mit THF (150 ml) gewaschen. Nach Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und anschließender säulenchromatischer Reinigung ( $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NEt}_3$ , 8:2:1) konnten 167 mg (41%) des Aminoalkohols als farbloses Öl erhalten werden. Als Nebenprodukt wurde der  $\gamma$ -Nitroalkohol gebildet.

**$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{BrNO}$**

243.03 g/mol



99

**$^1\text{H NMR}$**

(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 7.33 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 6.93 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

**$^{13}\text{C NMR}$**

(100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 195.6, 164.3, 136.5, 119.1, 115.3, 55.8, 30.4.

**MS**

(ESI):  $m/z$  (%): 243.03 (100)[ $\text{M}^+\text{H}$ ].

**FT-IR:**

( $\nu = \text{cm}^{-1}$ ): 3383 (w), 2934 (w), 1551 (s), 1472 (s), 1436 (m), 1378 (s), 1023 (s), 757 (m).

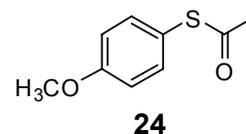
## 11 Synthesen von Verbindungen im Zusammenhang mit den mechanistischen Studien

### 11.1 Nebenproduktisolierungen

#### 11.1.1 Identifizierung von 4-Methoxyphenyl ethanthioester **24**

**C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>S**

182.04 g/mol



**DC**

R<sub>f</sub> = 0.34 (EtOAc/Heptan, 1:10).

**<sup>1</sup>H NMR**

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ = 7.33 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.93 (d, J=8.8 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR**

(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ = 195.6, 164.3, 136.5, 119.1, 115.3, 55.8, 30.4.

**MS**

(EI, 70eV): m/z (%): 182 (13)[M<sup>+</sup>], 140 (100)[RS<sup>+</sup>], 43(18)[Ac<sup>+</sup>].

**FT-IR**

(ν = cm<sup>-1</sup>): 1697 (s), 1488 (s), 1242 (m), 1118 (w), 825 (m).

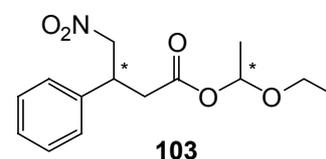
#### 11.1.2 Identifizierung von 1-Ethoxyethyl 4-nitro-3-phenylbutylester **103**

**C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>**

281.11 g/mol, farbloses Öl

**DC**

R<sub>f</sub> = 0.34 (EtOAc/Heptan, 3:1).



**<sup>1</sup>H NMR**

(400 MHz, Benzol-d<sub>6</sub>, 25°C): δ = 7.02-6.96 (m, 1H), 6.86-6.83 (m, 2H), 5.27-5.23 (dd, J=5.4 Hz, 10.8 Hz, 1H, 1.Diastereomer), 5.22-5.19 (dd, J=5.4 Hz, 10.8 Hz, 1H, 2. Diastereomer), 4.02-3.97 (ψq, J=7.3 Hz, 1H), 3.78-3.68 (m, 1H), 3.20-3.09 (m, 1H), 3.06-2.97 (2xdd, J=4.7 Hz, 9.3 Hz, J=4.8 Hz, 9.2 Hz, 1H, 1+2 Diastereomer), 2.17 (dd, J

= 9.3 Hz, 18.3 Hz, 1H), 2.17-2.11 (2xdd,  $J = 4.9$  Hz, 7.5 Hz, 1H, 1+2 Diastereomer), 1.35 (dd,  $J = 5.4$  Hz, 9.7 Hz, 3H).

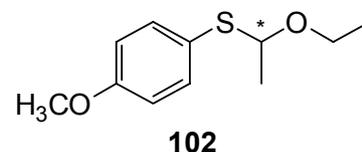
**MS** (FAB, NBA):  $m/z$  (%): 192 (18)[ $C_{10}H_{10}NO_3^+$ ], 73 (100)[ $C_4H_9O^+$ ], 45 (45)[ $C_2H_5O^+$ ].

**FT-IR** ( $\nu = \text{cm}^{-1}$ ): 3115 (w), 2951 (w), 1786 (m), 1682 (s), 1591 (w), 1489 (m), 1454 (m), 1242 (m), 1209 (s), 1074 (m), 951 (m).

**HPLC-Bedingungen** RP-Intersil MN ODS-2  $CH_3CN/H_2O$  (0.1 % TFA), (20:80 auf 100%  $CH_3CN$  in 30 min, 25°C), 1 ml/min, UV-Detektion bei 254 nm:  $t_R$  : 5.9 min.

### 11.1.3 Identifizierung von (1-Ethoxyethyl)(4-methoxyphenyl)sulfid **102**

**$C_{11}H_{16}O_2S$**  212.09 g/mol, farbloses Öl



**DC**  $R_f = 0.69$  (EtOAc/Heptan, 1:10).

**$^1H$  NMR** (400 MHz, Benzol- $d_6$ , 25°C):  $\delta = 7.46$  (d,  $J=8.9$  Hz, 2H), 6.66 (d,  $J=8.9$  Hz, 2H), 4.57 (q,  $J=6.1$  Hz, 6.1 Hz, 6.1 Hz, 6.1 Hz, 1H), 3.99-3.91 (m, 1H), 3.28-3.20 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 1.44 (d,  $J=6.2$  Hz, 3H), 1.10 (t,  $J=7.0$  Hz, 7.0 Hz, 3H).

**$^{13}C$  NMR** (100 MHz, Benzol- $d_6$ , 25°C):  $\delta = 160.2$ , 136.9, 123.6, 114.6, 84.9, 63.6, 54.7, 22.9, 15.1.

**MS** (FAB, NBA):  $m/z$  (%): 140 (89)[ $C_7H_7OS^+$ ], 73 (100)[ $C_4H_9O^+$ ], 45 (51)[ $C_2H_5O^+$ ].

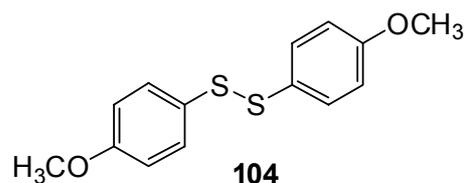
**FT-IR** ( $\nu = \text{cm}^{-1}$ ): 2972 (w), 2967 (w), 1592 (m), 1493 (s), 1284 (m), 1245 (s), 1172 (m), 1104 (m), 827 (m).

**HPLC-Bedingungen:** RP-Intersil MN ODS-2,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (0.1% TFA) (20:80 auf 100%  $\text{CH}_3\text{CN}$  in 30 min,  $25^\circ\text{C}$ ), 1 ml/min, UV-Detektion bei 254 nm  $t_{\text{R}}$ : 18.8 min.

#### 11.1.4 Identifizierung von 1,2-bis(4-Methoxyphenyl)disulfid **104**

**$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}_2$**

278.04 g/mol



**DC**

$R_f = 0.69$  (EtOAc/Heptan, 1:10).

**$^1\text{H}$  NMR**

(400 MHz, Benzol- $d_6$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 7.43$  (d,  $J=8.9$  Hz, 2H), 6.54 (d,  $J=8.9$  Hz, 2H), 3.14 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR**

(100 MHz, Benzol- $d_6$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 133.1, 114.8, 54.5$ .

**MS**

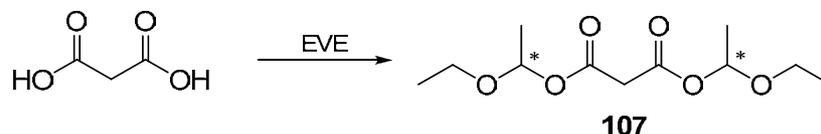
(EI, 70 eV):  $m/z$  (%): 278 (59)[ $\text{M}^+$ ], 139 (100)[ $\text{C}_7\text{H}_7\text{OS}^+$ ].

**HPLC-Bedingungen**

RP-Nucleosil MN mit  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (0.1 % TFA) (20:80 auf 100%  $\text{CH}_3\text{CN}$  in 30 min,  $25^\circ\text{C}$ ), 1 ml/min, UV-Detektion bei 254 nm:  $t_{\text{R}}$  : 25.6 min

## 11.2 Herstellung Ethoxyethan geschützter Derivate für die 1,4-Additionsreaktion in EVE

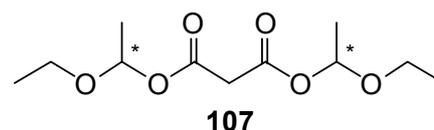
### 11.2.1 Herstellung von Bis(1-Ethoxyethyl) malonsäure **107**



Es wurde 1 g Malonsäure (9.62 mmol, 1eq) mit 2 ml EVE versetzt. Nach 12 h Rühren konnte eine klare Lösung erhalten werden. Das in Benzol-d<sub>6</sub> aufgenommene NMR zeigte, dass keine freie Malonsäure mehr vorhanden war.

**C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>**                      248.13 g/mol

**Ausbeute**                              100%, 2.4 g, farbloses Öl



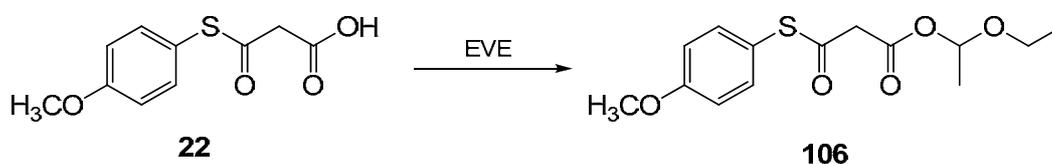
**<sup>1</sup>H NMR**                              (400 MHz, Benzol-d<sub>6</sub> +EVE, 25°C): δ = 5.91 (q, *J* = 5.2 Hz, 5.2 Hz, 5.2 Hz, 1H), 3.66-3.59 (m, 2H), 3.34-3.26 (m, 2H), 3.16 (s, 2H), 1.25 (m, 6H), 0.98 (m, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR**                              (100 MHz, Benzol-d<sub>6</sub>, 25°C): δ = 166.3, 97.5, 64.8, 42.2, 20.8, 15.0.

**MS**                                        (EI, 70 eV): *m/z* (%): 192 (41)[C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub><sup>+</sup>], 73 (100)[C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>O<sup>+</sup>], 45 (34)[CHO<sub>2</sub><sup>+</sup>].

**FT-IR**                                    (ν = cm<sup>-1</sup>): 2980 (s), 2940 (s), 1734 (s), 1446 (m), 1145 (s), 1033 (s), 944 (s), 833 (s).

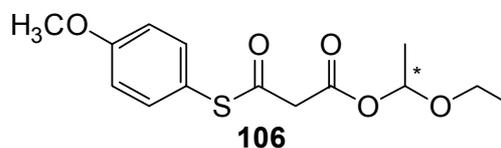
11.2.2 Herstellung von 1-Ethoxyethyl-3-(4-methoxyphenylthio)-3-oxopropylthioester **106**



Es wurde 182 mg MTE **22** (0.81 mmol, 1 eq) mit 0.5 ml EVE versetzt. Nach 2 h Rühren konnte eine klare Lösung erhalten werden. Das in Benzol-d<sub>6</sub> aufgenommene NMR zeigte, dass kein freier MTE **22** mehr vorliegt. Die Substanz ist nach dem Entfernen des Lösungsmittels (EVE) instabil.

**C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>S**

298.09 g/mol



**Ausbeute**

100%, 240 mg, gelbliches Öl

**<sup>1</sup>H NMR**

(400 MHz, Benzol-d<sub>6</sub>+EVE, 25°C): δ = 7.22 (d, *J*=8.9 Hz, 2H), 6.60 (d, *J*=8.9 Hz, 2H), 3.40-3.34 (dd, *J*=7.0 Hz, 14.0 Hz, 2H), 3.28 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 1.30 (d, *J*= 5.2 Hz, 2H), 0.99 (t, *J*=7.1 Hz, 7.1 Hz, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR**

(100 MHz, Benzol-d<sub>6</sub>+EVE, 25°C): δ = 189.9, 165.7, 161.3, 152.2, 136.6, 118.2, 115.2, 97.8, 86.1, 64.9, 63.3, 54.8, 49.2, 20.9, 15.1, 14.5.

**MS**

(EI, 70 eV): *m/z* (%): 226 (8)[C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>O<sub>4</sub>S<sup>++</sup>], 180 (12)[C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+++</sup>], 73 (100)[C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>O<sup>++</sup>], 45 (34)[CHO<sub>2</sub><sup>++</sup>].

### 11.3 Allgemeine Vorschrift Kinetikmessungen

Für die kinetischen Messungen wurde eine MN Säule Intersil ODS–2 mit den Maßen 125mmx 4.6mm verwendet. Als Standard wurden 2–Methoxynaphthalin und Biphenyl eingesetzt. Wobei 2–Methoxynaphthalin eine kürzere Retentionszeit als das 1,4-Additionsprodukt aufweist.

Im Falle von der EVE Reaktion wurde ein interner Standard verwendet, ausserdem wurde die Reaktion etwas verdünnter durchgeführt.

Im Falle der THF Reaktion wurden mehrer Kinetiken durchgeführt und es wurde beides verwendet einen internen aber auch, um zu zeigen, dass der Standard keinen Einfluss auf die Reaktion hat, einen externen Standard.

Aus der Reaktionslösung (THF oder EVE) wurden 10 µl mit einer Eppendorfpipette herausgenommen und in ein Gewindefläschchen gefüllt. Diese wurde dann mit 1 ml Acetonitril/0.1 % TFA versetzt, filtriert und 1 µl in die HPLC injiziert.

HPLC–Bedingungen: 80% H<sub>2</sub>O/0.1% TFA, Gradient in 30min auf 50% H<sub>2</sub>O/0.1% TFA anschliessend Gradient in 5 min auf 100% Acetonitril.

### 11.4 Allgemeine Vorschrift zur Vorbereitung der HPLC Proben:

Der Enantiomerenüberschuss wurde vor und nach der Reaktion gemessen. Aus der Reaktionslösung wurden 20 µl mit einer Mikrolitterkappilare auf eine 5x5 cm DC Platte als breite Bande aufgetragen. Nachdem das DC entwickelt wurde, wurde die Produktbande mit einem Spatel abgekratzt. Das Kieselgel wurde mit 0.15 ml iPrOH versetzt, filtriert und 10 µl der Lösung in die HPLC injiziert.

Nach der Reaktion wurden 1mg des sauber isolierten Produktes in 1ml iPrOH gelöst und 1µl der Lösung in die HPLC injiziert.

## 12 Literaturverzeichnis

- [1] Übersichtsartikel: (a) Y. Shi, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 488-496. (b) D. Yang, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 497-505. (c) M. J. O'Donnel, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 506-517. (d) D. Enders, T. Balensiefer, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 534-541. (e) B. List, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 548-557. (f) S. France, A. Weatherwax, A. E. Taggi, T. Lectka, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 592-600. (g) S. Miller, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 601-610. (h) S.-K. Tian, Y. Chen, J. Hang, I. Tang, P. McDaid, L. Deng, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 621-631. (i) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, *43*, 5138-5175. (j) S. Jayasree, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719. (k) S. J. Connon, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5418-5427. (l) S. B. Tsogoeva, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701-1716. (m) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [2] N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4370-4371.
- [3] G. Bredig, P.S: Friske, *Biochem. Z.* **1912**, *46*, 7.
- [4] (a) H. Pracejus, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, *634*, 9-22. (b) H. Pracejus, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, *634*, 23-29.
- [5] (a) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, German Patent DE 2102623, Jul. 29, 1971. (b) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615-1621.
- [6] (a) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, German Patent DE 2014757, Oct. 7, 1971. (b) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496-497.
- [7] (a) S. Danishefsky, P. Cain, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4975-4983. (b) A. B. Smith, III; J. Kingery-Wood, T. L. Leenay, E. G. Nolen, T. Sunazuka, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1438-1449. (c) T. Nagamitsu; T. Sunazuka, R. Obata, H. Tomoda, H. Tanaka, Y. Harigaya; S. Omura, A. B., III Smith *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8126-8127. (d) A. Pemp, K. Seifert *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2081-2084.
- [8] Übersichtsartikel: (a) N. Cohen, *Acc. Chem. Res.* **1976**, *9*, 412-417.
- [9] N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4370-4371.
- [10] Übersichtsartikel: (a) C. Allemann, R. Gordillo, F. R. Clemente, P. H.-Y. Cheong, K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 558-569. (b) S. Saito, H. Yamamoto, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 570-579. (c) W. Notz, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 580-591.

- [11] P. Rabe, *Chem. Ber.* **1908**, *41*, 62.
- [12] (a) E. N. Jacobsen, I. Marko, W. S. Mungall, G. Schröder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968-1970. (b) J. S. M. Wai, I. Marko, J. S. Svenden, M. G. Finn, E. N. Jacobsen, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1123-1125. (c) C. Bolm, A. Gerlach, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 21. (d) D. Balachari, G. A. O'Doherty, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 863. (e) J. Liang, E. D. Moher, R. E. Moore, D. W. Hoard, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3143. (f) G. M. Mehlretter, C. Dobler, U. Sundmeier, M. Beller *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8083. (g) K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024.
- [13] Übersichtsartikel: H. C. Kolb, M. S. VanNiewenheze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.
- [14] (a) J. Mittendorf, J. Benet-Buchholz, P. Fey, K.-H. Mohrs, *Synthesis* **2003**, 136. (b) Y. Chen, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11302-11303. (c) J. Mittendorf, F. Kunisch, M. Matzke, H.-C. Militzer, A. Schmidt, W. Schonfeld, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 433-436.
- [15] Übersichtsartikel: J. Eames, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 885-888.
- [16] (a) W. Chen, W. Du, Y.-Z. Duan, Y. Wu, S.-Y. Yang, Y.-C. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7667-7670. (b) R. P. Singh, K. Bartelson, Y. Wang, H. Su, X. Lu, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2422-2423. (c) T. B. Poulsen, C. Alemparte, K.A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 116614-116615. (d) F. Fache, O. Piva, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5655-5657. (e) H. Okamura, K. Morishige, T. Iwagawa, M. Nakatani, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1211-1214.
- [17] (a) H. Brunner, J. Müller, J. Spitzer, *Monatsh. Chem.* **1996**, *127*, 845-858. (b) H. Brunner, P. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2119-2133. (c) L.M.-A. Rogers, J. Rouden, L. Lecomte, M. C. Lasne, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3047-3050. (d) M. Amere, M.-C. Lasne, J. Rouden, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2621-2624. (e) T. Seitz; J. Baudoux, H. Bekolo, D. Cahard, J.- C. Plaquevent, M.-C. Lasne, J. Rouden, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6155-6165.
- [18] Übersichtsartikel: H. Brunner, M. A. Baur, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2854-2862.
- [19] (a) J. Song, H.-W. Shi, L. Deng, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 603-606. (b) C. M. Bode, A. Ting, S. E. Schaus, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11499-11505. (c) S. Lou, P. Dai, S. E. Schaus, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9998-10008. (d) X. Xu, K. Wang, S. G.

- Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11690-11691. (e) S. Mizuta, N. Shibata, Y. Goto, T. Furukawa, S. Nakamura; T. Toru, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6394-6395. (f) J. Song, Y. Wang, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6048-6049.
- [20] 1,4-Addition: (a) H. Hiemstra, H. Wynberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 417-430. (b) P. Henk, H. Wynberg, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *14*, 1251-1254. (c) K. Hermann, H. Wynberg, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2238-2244. (d) R. Helder, R. Arends, W. Bolt, H. Hiemstra, H. Wynberg, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *25*, 2181-2182. (e) H. Wynberg, R. Helder, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *46*, 4057-4060.
- [21] (a) S. H. McCooey, S. J. Connon, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 599-602. (b) M. Shi, Z.Y. Lei, J.-W. Shi, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5743-5746. (c) M. Nielsen, W. Zhuang, K.A. Jørgensen, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5849-5854. (d) P. S. Hynes, D. Stranges, P. A. Stuppel, A. Guarna, D. J. Dixon, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2107-2110. (e) D. Perdicchia, K. A. Jørgenson, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3565-3568. (f) C.-L. Gu, L. Liu, Y. Sui, J. L. Zhao, D. Wang, Y.-J. Chen, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 455-463. (g) B. Wang, F. Wu, Y. Wang, X. Liu, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 768-769.
- [22] L. Bernardi, J. Lôpez-Cantarero, K. A. Jørgenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5772-5778.
- [23] (a) A. Armstrong, J. N. Scutt, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2331-2334. (b) R. K. Boeckman, Jr., T. J. Clark, B. C. Shook, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2109-2112. (c) R. K. Boeckman, Jr., T. J. Clark, B. C. Shook, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 4532-4560. (d) H.-G. Park, B.-S. Jeong, M.-S. Yoo, M.-K. Park, H. Huh, S.-S. Jew, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4645-4648. (e) B. Lygo, B. Allbutt, *Synlett* **2004**, 326-328.
- [24] Übersichtsartikel: (a) B. Lygo, B. I. Andrews, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 518-525. (b) Bücher: M. E. Halpern *Phase Transfer Catalysis, Mechanismus and Synthesis*: Am. Chem. Soc.: Washington, DC, **1997**. (c) *Handbook of Phase Transfer Catalysis*, Y. Sasson, R. Neumann, Eds.: Blackie: London, **1997**. (d) C. M. Stark, C. L. Liotta, M. C. Halpern, *Phase-Transfer Catalysis: Fundamentals, Applications and Industrial Perspectives*; Capman & Hall: New York, **1994**.

- [25] (a) B. Wang, F. Wu, Y. Wang, X. Liu, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 768-769. (b) J. Song, H.-W. Shih, L. Deng, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 603-606. (c) J. Wang, H. Li, L. Zu, W. Jiang, H. Xie, W. Duan, W. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12652-12653. (d) J. Song, Y. Wang, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6048-6049. (e) Y.-Q. Wang, J. Song, R. Hong, H. Li, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8156-8157. (f) T. Marcelli, R. N. S. van der Haas, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 943-945; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 929-931. (g) S. H. McCooey, T. McCabe, S. J. Connon, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7494-7497. (h) L. Bernardi, F. Fini, R. P. Herrera, A. Ricci, V. Sgarzani, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 375-380. (i) A. L. Tillman, J. Ye, D. J. Dixon, *Chem. Commun.* **2006**, 1191-1193. (j) A. E. Mattson, A. M. Zuhl, T. E. Reynolds, K. A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4932-4933. (k) A. Hamza, G. Schubert, T. Soós, I. Pápai, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13151-13160. (l) J. Ye, D. J. Dixon, P. S. Hynes, *Chem. Commun.* **2005**, 4481-4483. (m) B.-J. Li, L. Jiang, M. Liu, Y.-C. Chen, L.-S. Ding, Y. Wu, *Synlett* **2005**, 603-606. (n) B. Vakulya, S. Varga, A. Csámpai, T. Soós, *Org. Lett.* **2005**. (o) S. H. McCooey, S. J. Connon, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6525-6528; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6367-6370. (p) S. Lou, B. M. Taoka, A. Ting, S. E. Schaus, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11256. (q) A. L. Tillmann, J. Ye, D. J. Dixon, *Chem. Commun.* **2006**, 1191-1193. (r) P. S. Hynes, D. Stranges, P. A. Stupple, A. Guarna, D. J. Dixon *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2107-2110.
- [26] Übersichtsartikel: M. S. Taylor, E. Jacobsen *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1550-1573.
- [27] Für mechanistische Studien zu den Cinchona Alkaloiden: (a) A. Kumar, R. V. Salunkhe, R. A. Rane, S. Y. Dike, *Chem. Commun.* **1991**, 485. (b) H. Li, Y. Wang, L. Tang, F. Wu, X. Liu, C. Guo, B. M. Foxman, L. Deng, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 105. (c) A. Hamza, G. Schubert, T. Soós, I. Pápai, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13151.
- [28] (a) A. Wittkopp, P. R. Schreiner, *Chem. Eur. J.*, **2003**, *9*, 407. (b) P. R. Schreiner, A. Wittkopp, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 217-220.
- [29] (a) A. Wittkopp, P. R. Schreiner, Zvi Rappoport (Ed.), Volume 2, John Wiley & Sons Inc.; Chichester, **2000**, 1029-1088. (b) A. Wittkopp, Diss., Universität Göttingen, **2001**. (c) P. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 289-296.

- [30] C. S. Wilcox, E. Kim, D. Romano, L. H. Kuo, A. L. Burt, D. P. Curran, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *51*, 621. (b) D. P. Curran, L.H. Kuo, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3259-3261.
- [31] (a) T. Okino, Y. Hoashi, T. Furukawa, X. Xu, Y. Takemoto *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119-125. (b) T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672-12673.
- [32] (a) M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901. (b) J. T. Su, P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Adv. Synth. & Catalysis* **2001**, *343*, 197-200. (c) P. Vachal, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10012-10014.
- [33] Übersichtsartikel: (a) M. C. Etter, *J. Phys. Chem.* **1991**, *95*, 4601-4610. (b) M. C. Etter, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 120-126. (c) R. Taylor, O. Kennard, W. Versichel, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 244-248. (d) J. A. Dobado, J. Molina, D. J. Portal, *Phys. Chem.* **1998**, *102*, 778-784.
- [34] Übersichtsartikel: S. J. Miller, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 601-610. (b) S. B. Tsogoeva, *Lett. Org. Chem.* **2005**, *2*, 208-213. (c) E. A. C. Davie, S. M. Mennen, Y. Xu, S. J. Miller *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5759-5812.
- [35] (a) S. J. Miller, G. T. Copeland, N. Papaioannou, T. E. Horstmann, E. M. Ruel, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1629-1630.
- [36] (a) P. Krattiger, C. McCarthy, A. Pfaltz, H. Wennemers, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 1722-1724, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1763-1766. (b) H. Wennemers, *Chimia* **2007**, *61*, 276-278.
- [37] S. M. Mennen, J. T. Blank, M. B. Tran-Dube, J. E. Imbriglio, S. J. Miller, *Chem. Commun.* **2005**, 195-197.
- [38] M. Wiesner, J. D. Revell, H. Wennemers *Angew. Chem.* **2008**, DOI:10.1002/ange.200704972.
- [39] K. Tanaka, A. Mori, S. Inoue *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 181-185.
- [40] C. A. Lewis, A. Chiu, M. Kubryk, J. Balsells, D. Pollard, C. K. Esser, J. Murry, R. A. Reamer, K. B. Hansen, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16454-16455.
- [41] (a) J. D. Revell, H. Wennemers, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2007**, *11*, 269-278. (b) J. D. Revell, H. Wennemers, *Top. Curr. Chem.* **2007**, *277*, 251-266. (c) A. Berkessel, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2003**, *7*, 409-419. (d) M. H. Fonseca, B. List, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2004**, *8*, 319-326. (e) K. Ding, H. Du, Y. Yuan, J. Long, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2872-2884.

- [42] H. M. Geysen, R. H. Meloen, S. J. Barteling, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1984**, *81*, 3398.
- [43] S. P. A. Fodor, J. L. Read, M.C. Pirrung, L. Stryer, A. T. Lu, D. Solas, *Science* **1991**, *251*, 767.
- [44] R. A. Houghten, C. Pinilla, S. E. Blondelle, J. R. Appel, C. T. Dooley, J. H. Cuervo, *Nature* **1991**, *352*, 84.
- [45] A. Furka, F. Sebestyén, M. Asgedom, G. Dibo, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1991**, *37*, 487.
- [46] K. S. Lam, S. E. Salmon, E. M. Hersh, V. J. Hruby, W. M. Kazmierski, R. J. Knapp, *Nature* **1991**, *354*, 82.
- [47] R. Frank, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9217.
- [48] H. Han, M. M. Wolfe, S. Brenner, K. D. Janda, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1995**, *92*, 6419.
- [49] (a) K. S. Lam, M. Lebl, V. Krchnak, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 411-448. (b) R. Liu, J. Marik, K. S. Lam, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7678-7680. (c) K. S. Lam, R. Liu, S. Miyamoto, A. L. Lehman, J. M. Tuscano, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 370-377.
- [50] G. Jung, „Combinatorial Chemistry: Synthesis, Analysis, Screening“ WILEY-VCH, **1999**.
- [51] (a) A. Furka, F. Sebestyén, M. Asgedom, G. Dibo, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1991**, *37*, 487. (b) K. S. Lam, S. E. Salmon, E. M. Hersh, V. J. Hruby, W. M. Kazmierski, R. J. Knapp, *Nature* **1991**, *354*, 82. (c) R. Frank, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9217.
- [52] M. Lebl, V. Krchnak, N. F. Sepetov, B. Seligmann, P. Strop, S. Felder, K. S. Lam, *Biopolymers* **1995**, *7*, 58.
- [53] a) P. Edmann, *Archives of Biochemistry*, **1949**, *22*, 475; b) P. Edmann, *Acta Chim. Scand.* **1950**, *4*, 283.
- [54] S. Meuer, C. Wittwer, K. Nakagawara eds. Rapid Cycle Realtime PCR, Methods and Applications Springer Press, Heidelberg; ISBN 3-540-66736-9, 21-34.
- [55] N. F. Sepetov, O. L. Issakova, M. Lebl, K. Swiderek, D. C. Stahl, T. D. Lee, *Rapid Comm. Mass Spectrom.* **1993**, *7*, 58.
- [56] J. Metzger, S. Stevanovic, J. Brünjes, K.-H. Wiesmüller, *Methods* **1994**, *6*, 425.

- [57] B. J. Egner, G. L. Langley, M. Bradley, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2652.
- [58] R. C. Anderson, J. P. Stokes, M. J. Shapiro, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5311.
- [59] J. K. Chen, S. L. Schreiber, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *90*, 953.
- [60] S. Brenner, R. A. Lerner, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1992**, *89*, 5381.
- [61] M. C. Needles, D. G. Jones, E. H. Tate, G. L. Heinkel, L. M. Kochersberger, W. J. Dower, R. W. Barret, M. A. Gallop, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 10700.
- [62] J. M. Kerr, S. C. Banville, R. N. Zuckermann, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2529.
- [63] M. H. J. Ohlmeyer, R. N. Swanson, L. W. Dillard, J. C. Reader, G. Asouline, R. Kobayashi, M. Wigler, W. C. Still, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 10922.
- [64] H. P. Nestler, P. A. Bartlet, W. C. Still, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4723.
- [65] H. Wennemers, *Comb. Chem. High Throughput Screening* **2001**, *4*, 273–285; b) M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 292 – 320; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 312–329. c) S. Dahmen, S. BrDse, *Synthesis* **2001**, 1431–1449. d) B. Jandeleit, D. J. Schaefer, T. S. Powers, H.W. Turner, W. H. Weinberg, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2648–2689; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2494–2532. e) R. H. Crabtree, *Chem. Commun.* **1999**, 1611–1616. f) K. D. Shimizu, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1885–1889.
- [66] S. J. Taylor, J. P. Morken, *Science* **1998**, *280*, 267–270.
- [67] A. Berkessel, D. A. H. Grault, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 99–102; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 102–105.
- [68] a) G. T. Copeland, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6496–6502. b) G. T. Copeland, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4306–4307.
- [69] a) M. MHller, T.W. Mathers, A. P. Davis, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3929–3931; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3813–3815. b) R. F. Harris, A. J. Nation, G. T. Copeland, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11270–11271.
- [70] (a) Y.M Zhang, J. Hurlbert, S. W. White, C. Rock *J. Biol. Chem.* **2006**, *25*, 17390–17399. (b) J. Staunton, K. J. Weissman, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 380–416.
- [71] J. M. Jez, M. B. Austin, J.-L. Ferrer, M. E. Bowman, J. Schröder J. P. Noel, *Chemistry & Biology* **2000**, *7*, 919–930.

- [72] F. Malpartida, D. A. Hopwood, *Molecular and General Genetics* **1986**, 205, 66-73.
- [73] J. Beck, S. Ripka, A. Siegner, E. Schiltz, E. Schweizer, *Eur. J. Biochemistry / FEBS* **1990**, 192, 487-98.
- [74] Sibylle Gaisser, Diss., Universität Tübingen, **1998**.
- [75] M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 563-572.
- [76] T. Miyazaki, X. Hanja, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *Synlett* **2004**, 477-480.
- [77] Y. Kobuke, J.-I. Yoshida, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 367-370.
- [78] N. Sakai, N. Sordé, S. Matile, *Molecules* **2001**, 6, 845-851.
- [79] G. Lalic, A. D. Aloise, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2852-2853.
- [80] F. Berrué, S. Antoniotti, O. P. Thomas, P. Amade, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1743-1748.
- [81] S. Orlandi, M. Benaglia, F. Cozzi, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1747-1750.
- [82] D. Magdziak, G. Lalic, H. M. Lee, K. C. Fortner, A. D. Aloise, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7284-7285.
- [83] K. C. Fortner, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1032-1033.
- [84] K. Achilles, T. Schirmeister, H.-H. Otto, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2000**, 333, 243-253.
- [85] D.R. Hill, N.G. Bowery *Nature* **1981**, 290, 149-152.
- [86] H.R. Olpe, H. Demieville, V. Baltzer, W.L. Bencze, W.P.X.W Koella., H.L. Haas *Eur. J. Pharmacology* **1978**; 52, 133-136.
- [87] (a) F. Felluga, V. Gombac, G. Pitacco, E. Valentin *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 1341-1345. (b) P. Camps, D. Muñoz-Torrero, L. Sanchez *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 2039-2044.
- [88] M. Bodansky, A. Bodansky, *The Practice of Peptide Synthesis*, 2<sup>nd</sup> Ed.; Springer-Verlag: New York, **1994**.
- [89] A. M. Kanazawa, J. Denis, A. E. Greene, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1238-1240.
- [90] (a) K. Kacprzak, J. Grajewski, J. Gawronski, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, 17, 1332-1336.
- [91] M. H. Franz, S. Roeper, R. Wartchow, H. M. R. Hoffmann, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2983 -2991.
- [92] H. Li, B. Wang, Li. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 732-733.
- [93] H. Li, Y. Wang, L. Tang, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9906-9907.

- [94] A. Ricci, D. Pettersen, L. Bernardi, F. Fini, M. Fochi, R. Perez Herrera, V. Sgarzani, *Adv. Synth. Cat.* **2007**, *349*, 1037-1040.
- [95] (a) W. Eschweiler, *Chem. Ber.* **1905**, *38*, 880. (b) H. T. Clarke, *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 4571. (c) M. L. Moore, *Org. React.* **1949**, *5*, 301. (d) S. H. Pine, B. L. Sanchez, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 829. (e) G. Bobowski, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 929. (f) R. W. Alder, D. Colclough, R. W. Mowlam, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7755. (g) F. Fache, L. Jacquot, M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3313. (h) P. Bulmann, C. Philipp, H. Heaney, G. A. Rassias, S. Reignier, E.P. Sampler, S. Talib, *Synlett* **2000**, 104. (i) S. Torchy, D. Barbry, *J. Chem. Soc. (C)* **2001**, 292. (j) T. Rosenau, A. Potthast, J. Rohrling, A. Hofinger, H. Sixta, P. Kosma, *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 457.
- [96] M. Kaik, J. Gawronski, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1559-1563.
- [97] F. Cleemann, Dissertation, Universität Köln, **2006**.
- [98] (a) B. Wang, F. Wu, Y. Wang, X. Liu, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 768-769. (b) J. Song, H.-W. Shih, L. Deng, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 603-606. (c) J. Wang, H. Li, L. Zu, W. Jiang, H. Xie, W. Duan, W. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12652-12653. (d) J. Song, Y. Wang, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6048-6049. (e) Y.-Q. Wang, J. Song, R. Hong, H. Li, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8156-8157. (f) T. Marcelli, R. N. S. van der Haas, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 943-945; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 929-931. (g) S. H. McCooey, T. McCabe, S. J. Connon, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7494-7497. (h) L. Bernardi, F. Fini, R. P. Herrera, A. Ricci, V. Sgarzani, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 375-380. (i) A. L. Tillman, J. Ye, D. J. Dixon, *Chem. Commun.* **2006**, 1191-1193. (j) A. E. Mattson, A. M. Zuhl, T. E. Reynolds, K. A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4932-4933. (k) J. Ye, D. J. Dixon, P. S. Hynes, *Chem. Commun.* **2005**, 4481-4483. (l) B.-J. Li, L. Jiang, M. Liu, Y.-C. Chen, L.-S. Ding, Y. Wu, *Synlett* **2005**, 603-606.
- [99] K. Gademann, D. E. Chavez, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3185-3187; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3059-3061.
- [100] C. Fehr, N. Chaptal-Gradoz, J. Galindo, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 853-858.
- [101] J. Lubkoll, H. Wennemers, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6965-6968; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6841-6844.
- [102] E. Mulzer, W. Winkler *Archiv der Pharmazie* **1977**, *311*, 248-255.

- [103] (a) J. M. Betancort and C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3737-3740. (b) J. Mulzer, A. Meier, J. Buschmann, P. Luger, *Synthesis* **1996**, 123-132.
- [104] J. M. Domagala, S. E. Hagan, T. Joannides, J. S. Kiely, E. Laborde, M. C. Schroeder, J. A. Sesnie, M. A. Shapiro, M. J. Suto, S. Vanderroest, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 871.
- [105] G. A. R. Johnston, D. R. Curtis, J. Davies, R. M. McCulloch, *Nature* **1974**, *248*, 804.
- [106] D. J. Pedder, H. M. Fales, T. Jaouni, M. Blum, J. MacConnell, R. M. Crewe, *Tetrahedron* **1976**, *32*, 2275.
- [107] M. J. Blanco, F. J. Sardina, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8493.
- [108] B. H. Yang, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 35-37.
- [109] (a) D. Albrecht, T. Bach, *Synlett* **2007**, 1557-1560. (b) A. L. L. Garcia, M. J. S. Carpes, A. C. B. M. de Oca, M. A. G. dos Santos, C. C. Santana, C. R. D. Correia, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1050-1053. (c) J.-M. Becht, O. Meyer, G. Helmchen, *Synthesis* **2003**, 2805-2810. (d) D. M. Barnes, J. Ji, M. G. Fickes, M. A. Fitzgerald, S. A. King, H. E. Morton, F. A. Plagge, M. Preskill, S. H. Wagaw, S. J. Wittenberger, J. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13097-13105. (e) J. Mulzer, R. Zuhse, R. Schmiechen, *R. Angew. Chem.* **1992**, *104*, 914-915; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, *31*, 870-872.
- [110] (a) S. Chádek, J. Smrt, *Chem. Ind.* **1964**, 1719. (b) A. I. Meyers, D. L. Comins, D. M. Roland, R. Henning, K. Shimizu, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7104. (c) A. Fukuzawa, H. Sato, T. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4303; (d) M. F. Semmelhack, S. Tomoda, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2427. (e) W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1481. (f) J. Iqbal, R. R. Srivastava, K. B. Gupta, M. A. Khan, *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 901. (g) K. Zimmermann, *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 2959. (h) M. A. Tius, A. H. Faug, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1035.
- [111] M. J. Frisch, Gaussian 03, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2004**.
- [112] (a) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648. (b) C. Lee, W. Yang; R. Parr, *G. Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785.
- [113] H. Rigby, M. E. Mateo, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 655.
- [114] J. C. Howard, M. Lin, P. Matthews, S. Singal, *J. Med. Chem.* **1965**, *8*, 888.

## 13 Anhang

### 13.1 Anhänge zum Kapitel 5:

Tabelle 1: Kodierungsschema Split-und-mix Bibliothek

	Code	Position 1/3	Position 2
1	0001	Gly	Gly
2	0010	L-Ala	D-Ala
3	0011	D-Val	L-Val
4	0100	D-Pro	L-Pro
5	0101	L-Pro	D-Pro
6	0110	D-Phe	L-Phe
7	0111	L-Tyr	D-Tyr
8	1000	D-Ser	L-Ser
9	1001	L-Thr	D-Thr
10	1010	L-Asn	D-Asn
11	1011	D-Gln	L-Gln
12	1100	D-Asp	L-Asp
13	1101	L-Glu	D-Glu
14	1110	D-His	L-His
15	1111	L-Arg	D-Arg

Tabelle 2: Selektierte Sequenzen Tripeptidbibliothek, rt, 2h, THF

L-Glu	L-His	D-Asp
D-Phe	D-Pro	D-Asp
D-Pro	L-Val	D-Asp
D-Ser	D-Thr	D-Asp
Gly	D-Thr	L-Glu
Gly	L-His	L-Glu
D-Ser	D-Glu	D-Asp
L-Asn	L-Asp	D-Pro
L-Tyr	L-Asp	L-Tyr
D-Gln	L-Asp	L-Thr
D-Asp	L-His	D-His
D-Asp	D-Asn	L-Pro
D-Ser	L-Ser	D-His

Tabelle 3: Selektierte Sequenzen Tetrapetidbibliothek, rt, 2h, DMF

A4	A3	A2	A1
Gly	D-Asp	D-Gln	L-Gln
Gly	D-Asp	D-Tyr	L-Gln
Gly	D-Asp	D-Tyr	L-Gln
Gly	Gly	L-Asp	D-Asn
Gly	Gly	L-Asp	D-His
Gly	Gly	L-Leu	L-His
L-Asp	Gly	D-Glu	L-His
Gly	Gly	D-Tyr	L-His
Gly	Gly	D-Gln	D-Asp

Gly	Gly	D-Ala	D-Asp
Gly	Gly	D-Glu	D-Asp
Gly	D-Asp	D-Leu	L-Leu
Gly	Gly	L-Asp	L-Leu

Verlängerte Peptide, Kapitel 5.8.3

Ac-Gly-D-Asp-D-Gln-L-Gln-TG

Ac-Gly-D-Asp-D-Tyr-L-Gln-TG

Ac-D-Asp-D-Tyr-L-Gln-TG

Ac-Gly-Gly-L-Asp-D-His-TG

Ac-L-Asp-D-His-TG

Ac-L-Asp-L-His-TG

Ac-L-His-L-Asp-TG

Ac-D-Asp-L-His-TG

Ac-L-His-D-Asp-TG

13.2 Anhänge zum Kapitel 7:

13.2.1 NMR-Titrationen

a) Essigsäure:

**Auftragung der chemischen Verschiebung der Signale gegen die Äquivalente Substrat (Essigsäure)**

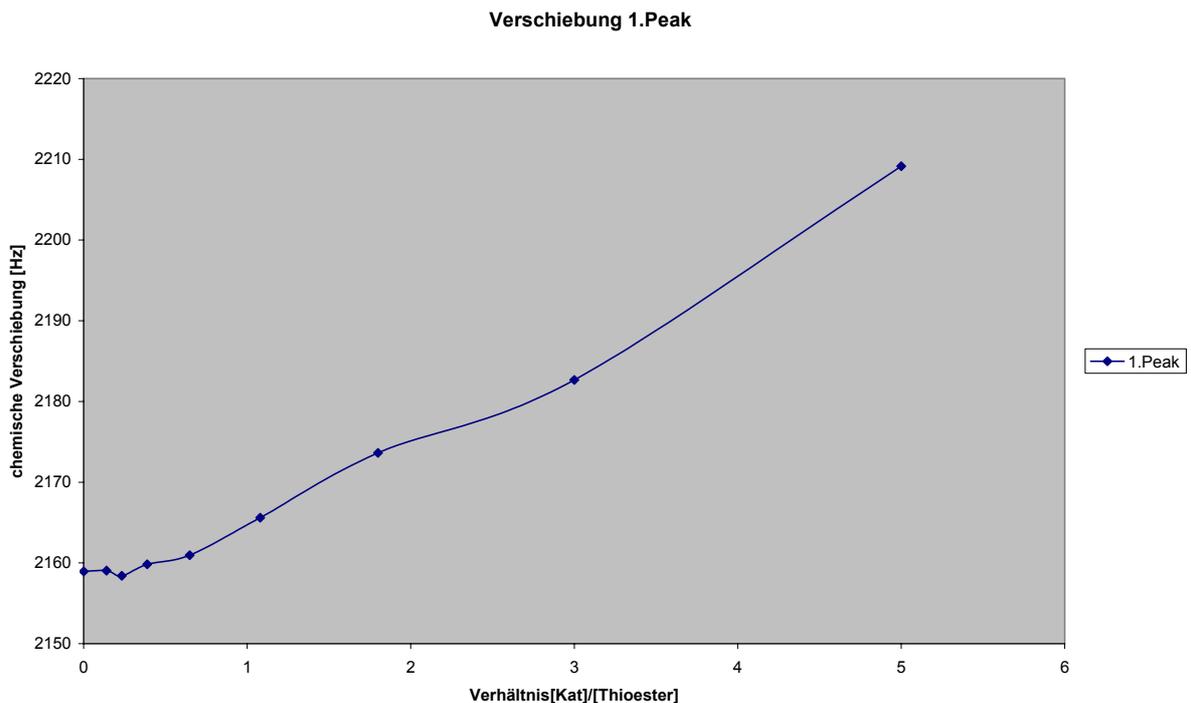


Abbildung 13.2.1: 1. Peak Essigsäure

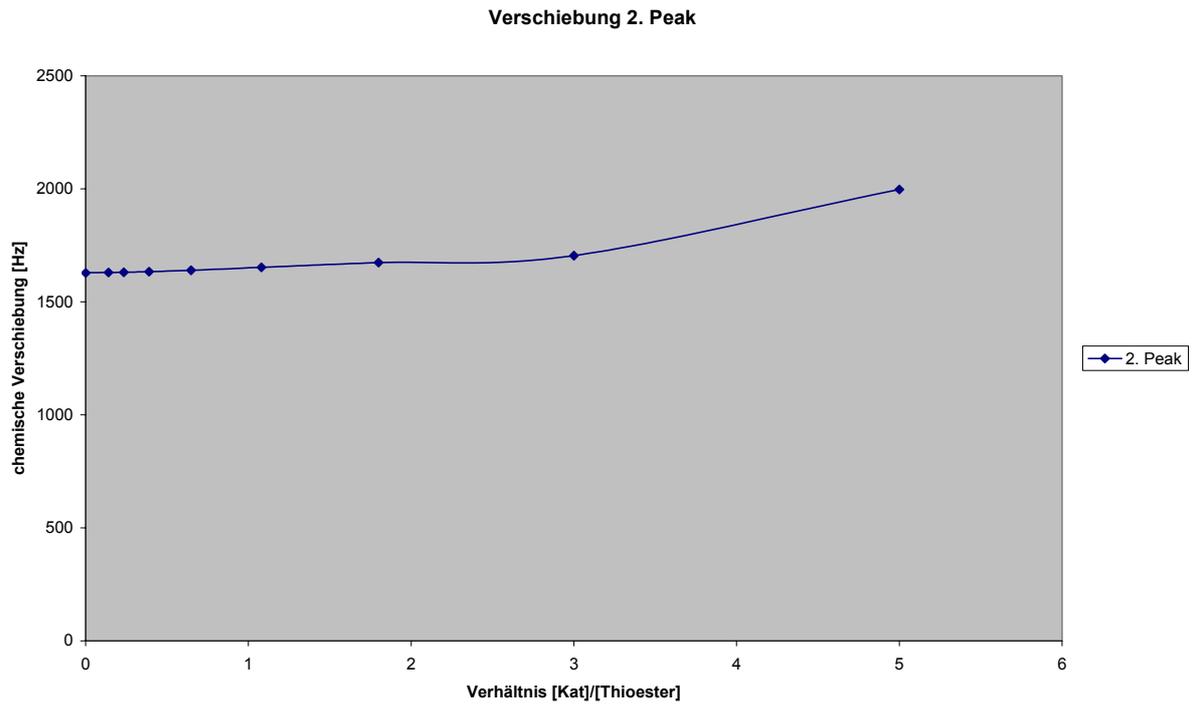


Abbildung 13.2.2: 2. Peak Essigsäure

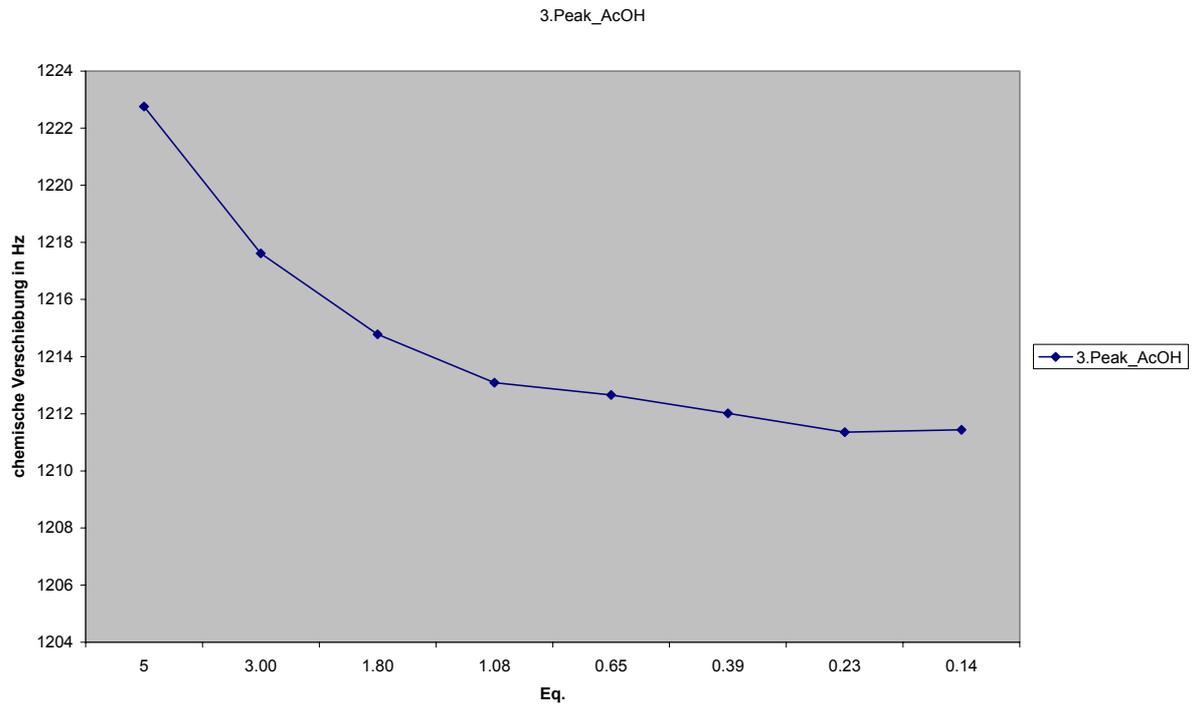


Abbildung 13.2.3: 3. Peak Signalverschiebung Essigsäure

## 13.3 MTE:

b) NMR-Titration MTE gegen Katalysator **59**

Tabelle 4: MTE Titration zum Katalysator 61, Verschiebung der chemischen Signale in Hz

Kat		Thioester		Verhältniss	1.Peak	2.Peak	3.Peak	konz. Kat	konz. Thioester
mg	eq	mg	eq						
5.1	1	10	5	5	2442.609	1415.965	1259.973	0.0088	0.04425
5.1	1	6.00	3.00	3.00	2429.652	1410.335	1257.097	0.0088	0.02654
5.1	1	3.60	1.80	1.80	2394.914	1394.773	1251.059	0.0088	0.01593
5.1	1	2.16	1.08	1.08	2341.304	1377.423	1231.568	0.0088	0.00956
5.1	1	1.30	0.65	0.65	2274.301	1357.393	1225.695	0.0088	0.00575
5.1	1	0.78	0.39	0.39	2226.59	1347.474	1221.261	0.0088	0.00345
5.1	1	0.47	0.23	0.23	2196.446	1335.089	1218.117	0.0088	0.00217
5.1	1	0.28	0.14	0.14	2174.973	1332.261	1212.985	0.0088	0.00062
				0.00	2151.893	1322.368	1209.19		

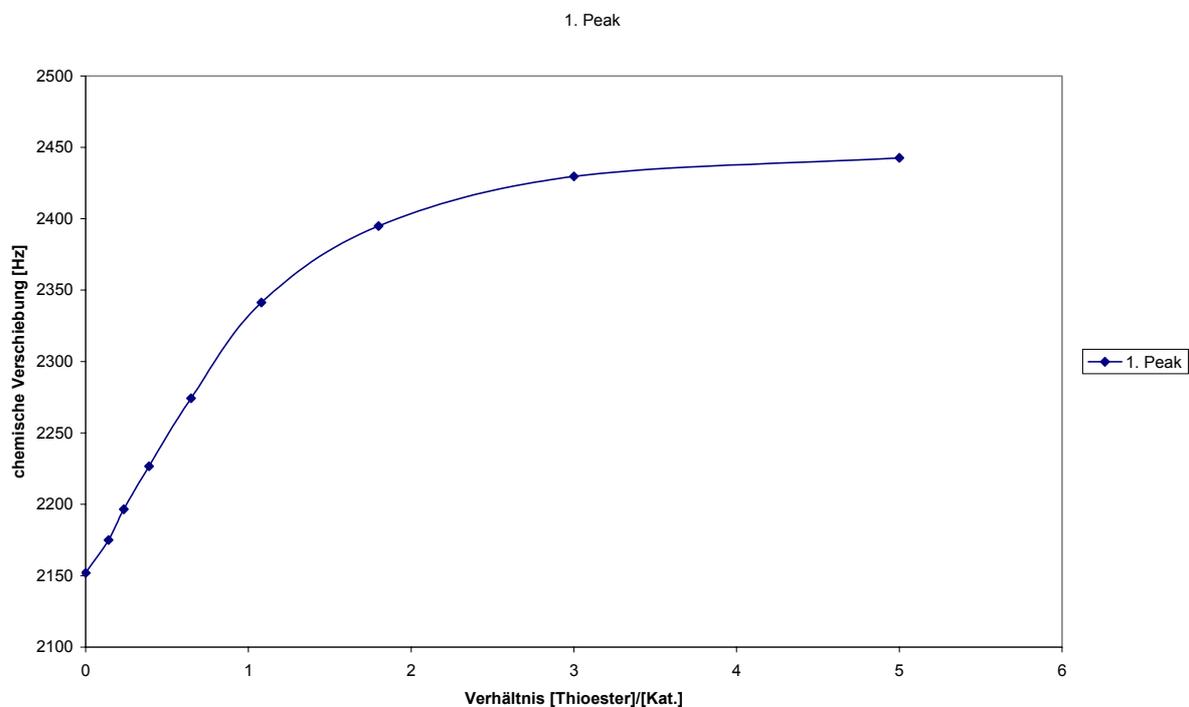


Abbildung 13.3.1: 1. Peak Signalverschiebung MTE 22

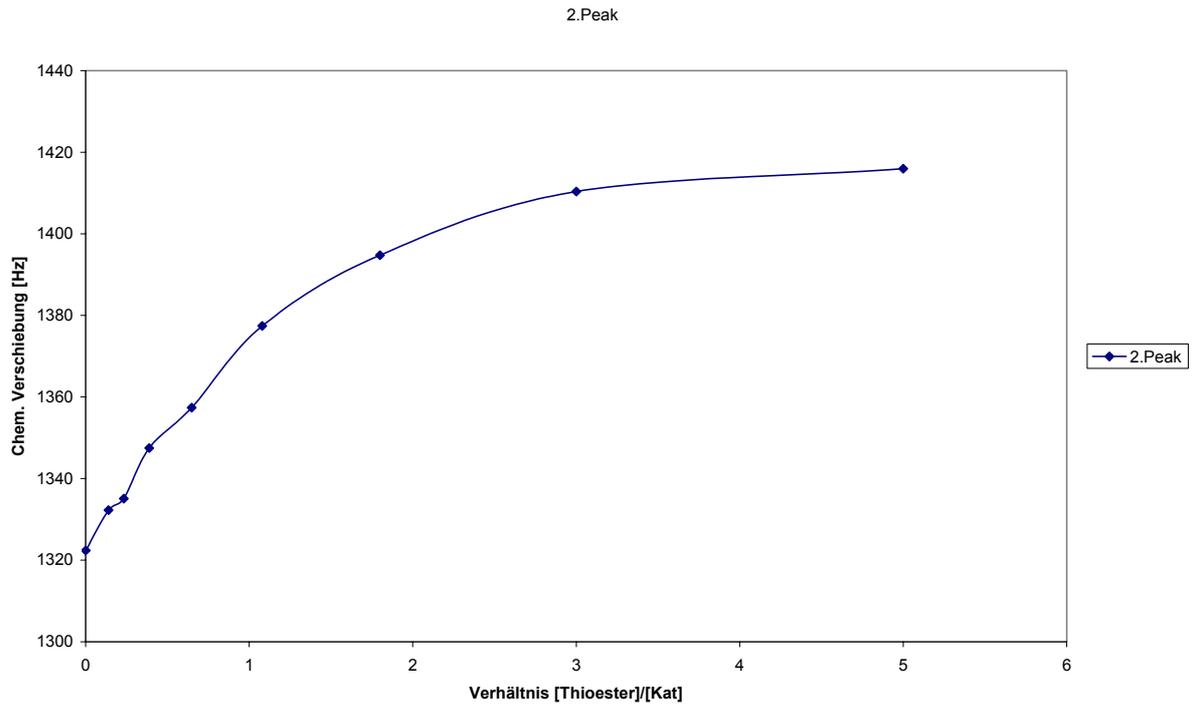


Abbildung 13.3.2: 2. Peak Signalverschiebung MTE

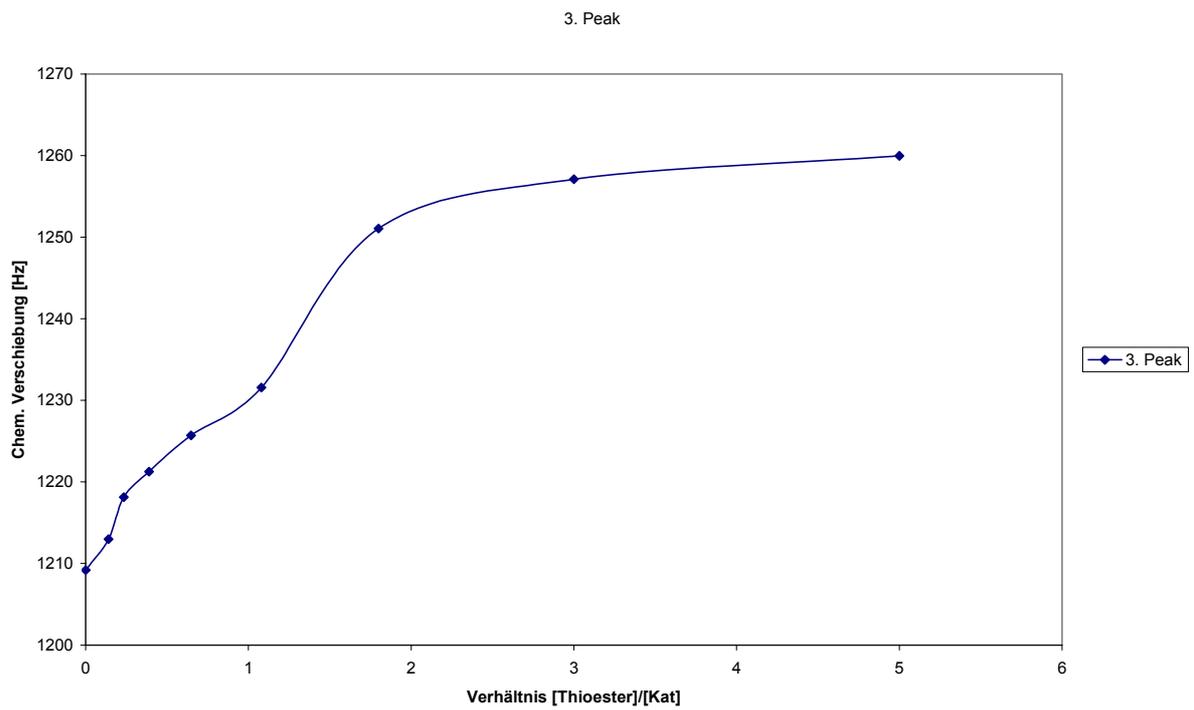
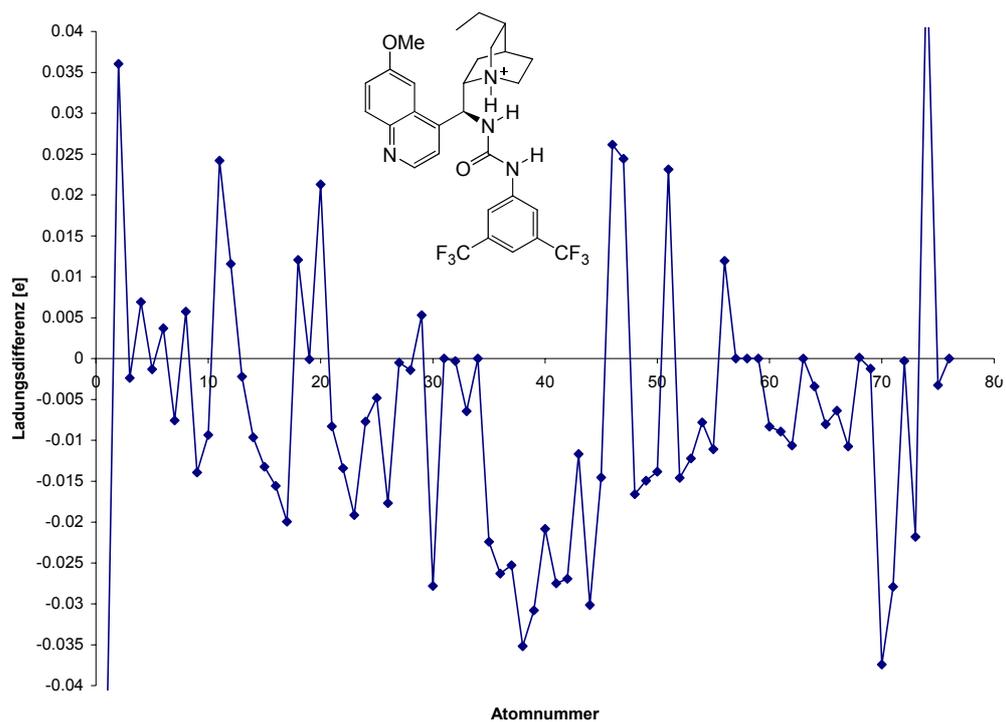
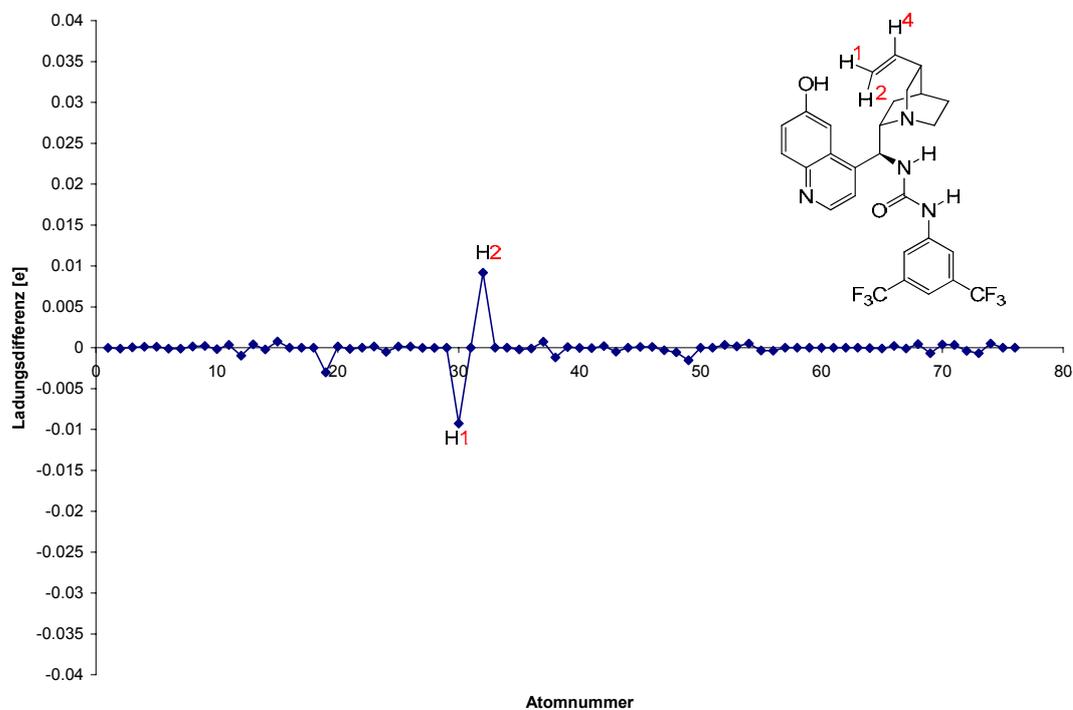


Abbildung 13.3.3: 3. Peak Signalverschiebung MTE

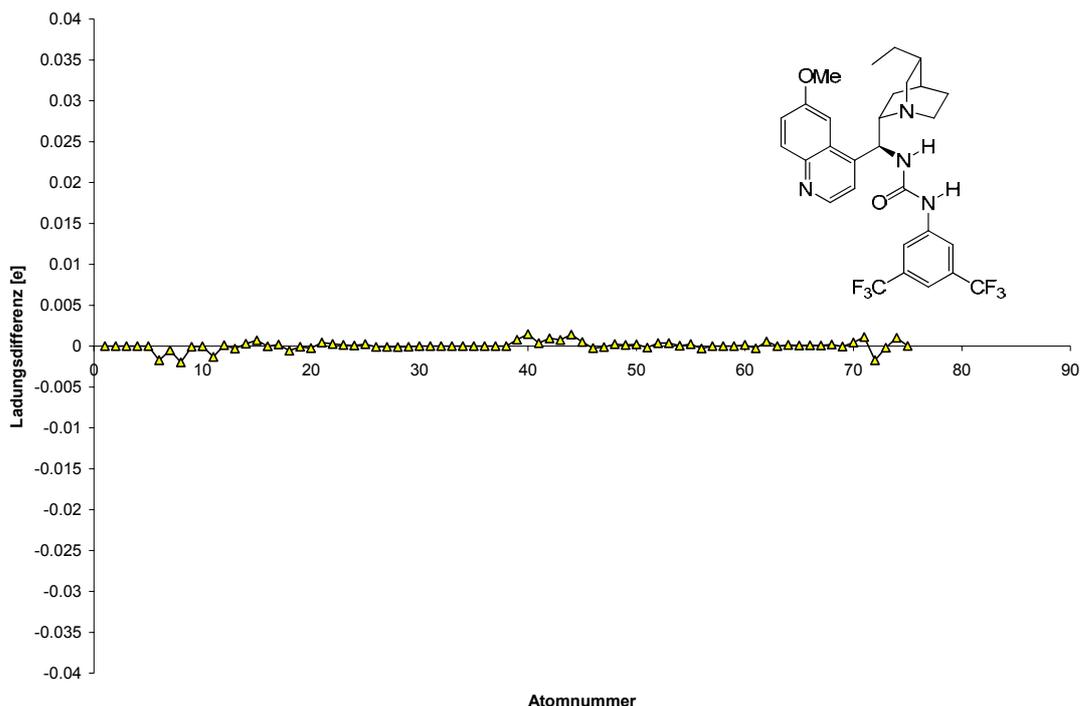
## 13.4. Abbildungen : Ladungsdifferenzen (Rechnungen)



**Abbildung 13.4.1:** Differenzen in den NBO-Ladungen zwischen 9-*epi*QU **59** und potonierter 9-*epi*QU **68**,



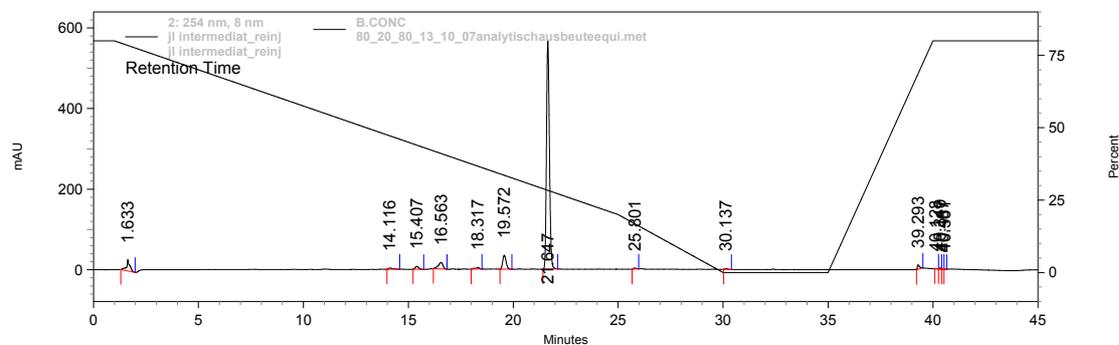
**Abbildung 13.4.2:** Differenzen in den NBO-Ladungen zwischen 9-*epi*QU **59** und 9-*epi*QU(OH) **101**,



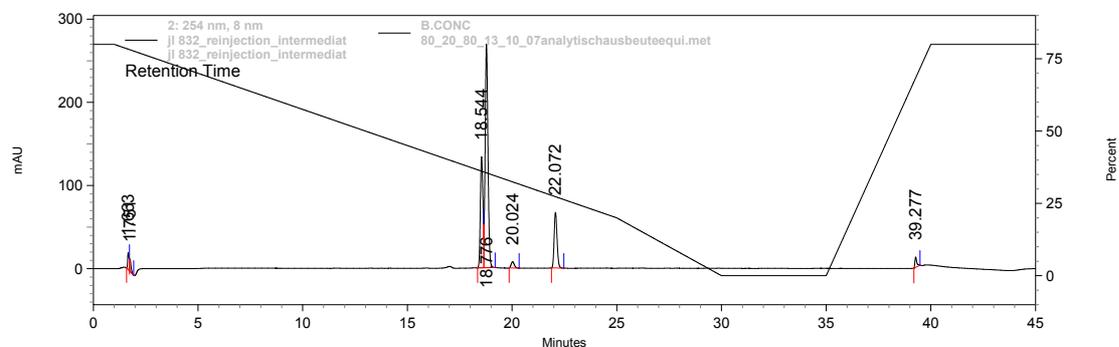
**Abbildung 13.4.3:** Differenzen in den NBO-Ladungen zwischen 9-epiQU **59** und 9-epiDHQU **62**,

### 13.4 HPLC-Chromatogramme-Nebenproduktbestimmung

#### a) Intermediat reinjeziert nach 3 Tagen, 21.6 zeigt den Nitrothioester

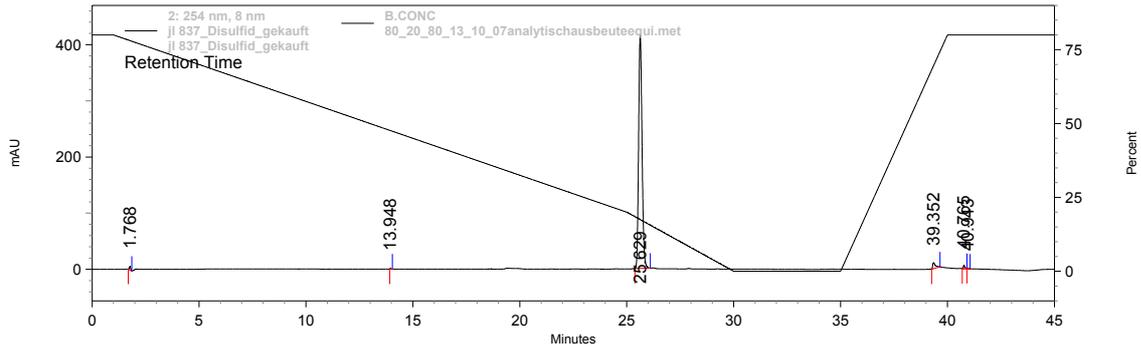


#### b) reinjeiziertes Intermediat nach 2h

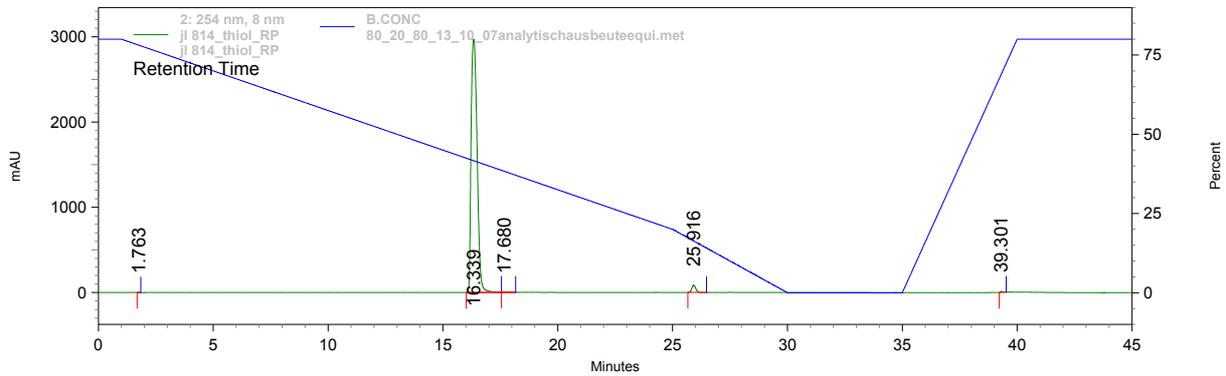


#### c) gekauftes Disulfid (gezeigt) kommt bei 25.6 min, isoliertes bei 25.7 min Retentionszeit

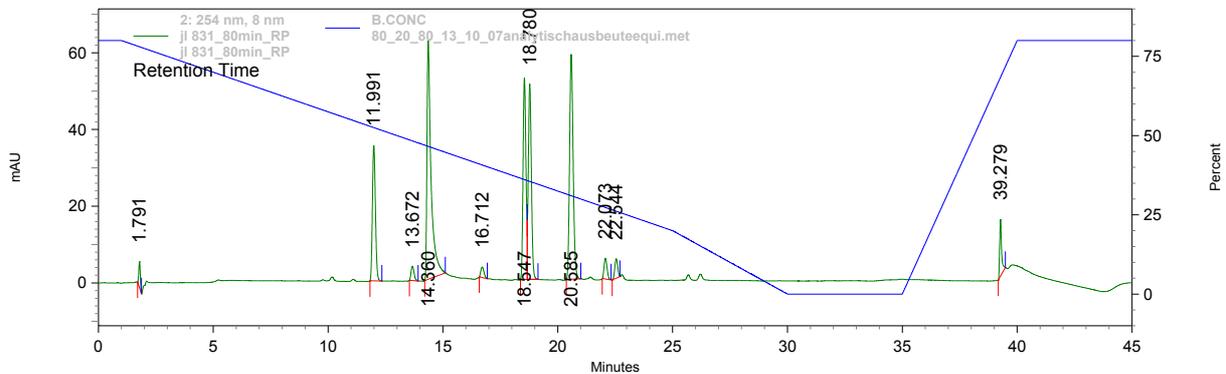
## Anhang



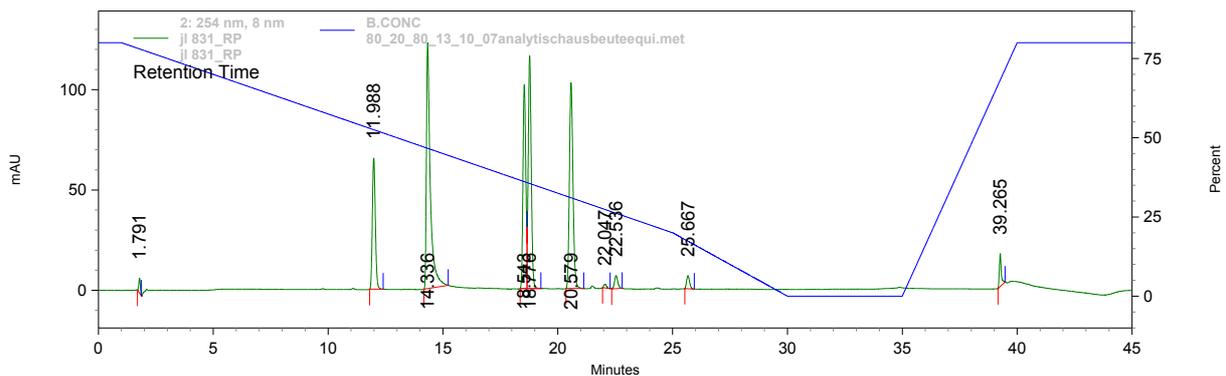
d) Referenz, 4-Methoxymercaptophenol



e) Michael-Addition mit dem EE – geschützten MTE 107, Reaktion nach 80 min Reaktionszeit; Retentionszeiten: 11,9 min MTE, 14,8 min 9-*epi*QU, 18,7 min Intermediat I, 20,6 min unbekannt

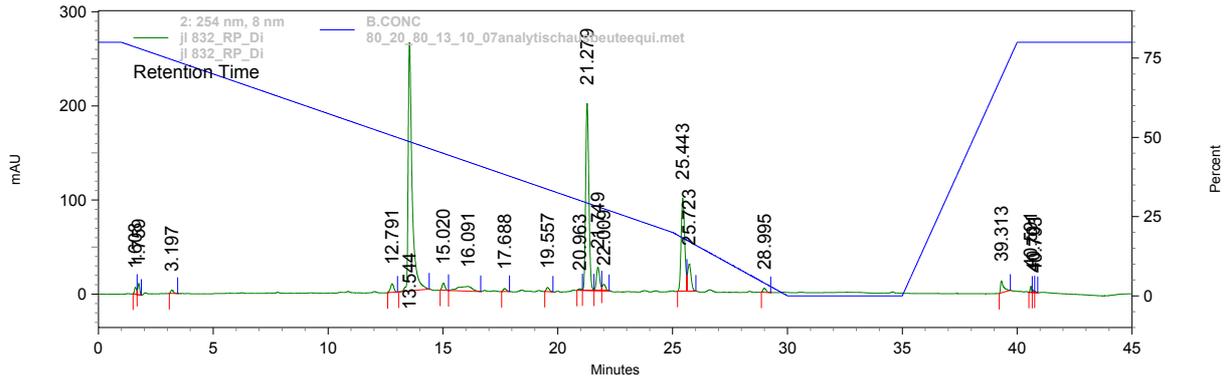


f) Michael-Addition nach 5 min Reaktionszeit



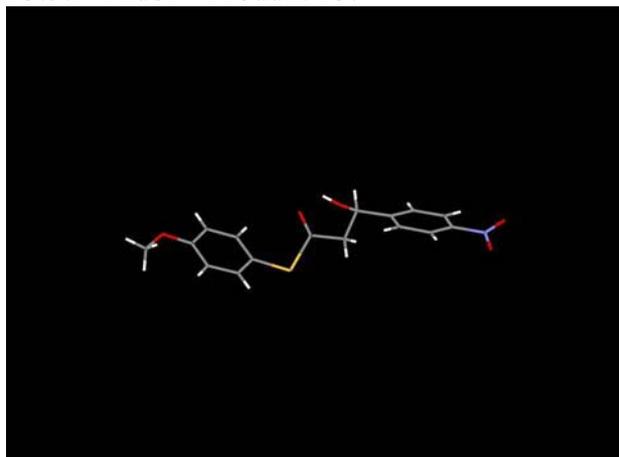
g) Abbau  $\gamma$ -Nitrothioester, bei 25,4 min neuer Peak, 21,3 min 1,4-Additionsprodukt

# Anhang



13.5 Kristallstrukturdaten:

13.5.1 Aldol – Produkt **23**:



Space Group: P -1

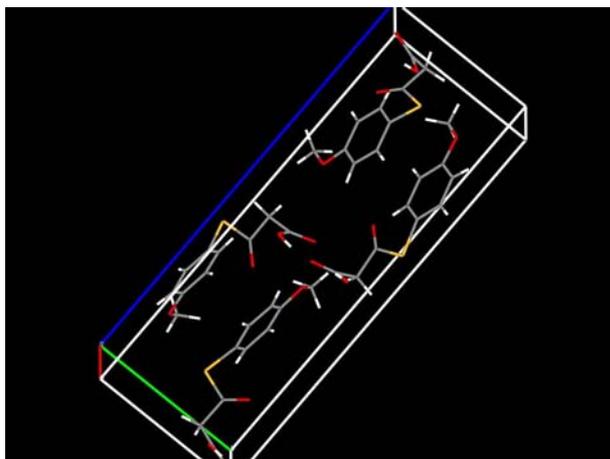
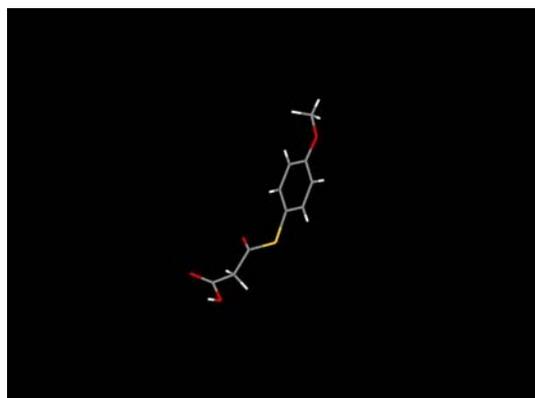
Cell Lengths: a 9.2258(2) Å b 9.4113(2) Å c 9.70920(10) Å

Cell Angles:  $\alpha$  106.0893(10)  $\beta$  93.3668(11)  $\gamma$  108.7648(9)

Cell Volumen: 756.745

R-Faktor(%):3.2

13.5.2 4-MethoxyMTE **22**



Space Group: P 21 n b

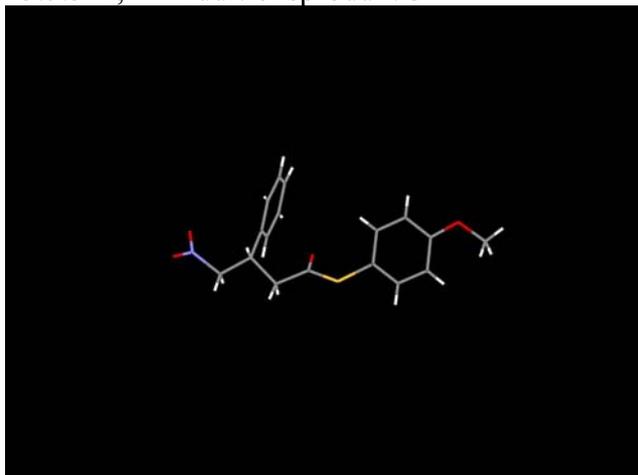
Cell Lengths: a 6.9177(2) Å b 7.36360(10) Å c 20.0014(5) Å

Cell Angles:  $\alpha$  90  $\beta$  90  $\gamma$  90

Cell Volumen: 1018.85

R-Faktor(%): 2.54

13.5.3 1,4 – Additionsprodukt **57**



Space Group: P 1

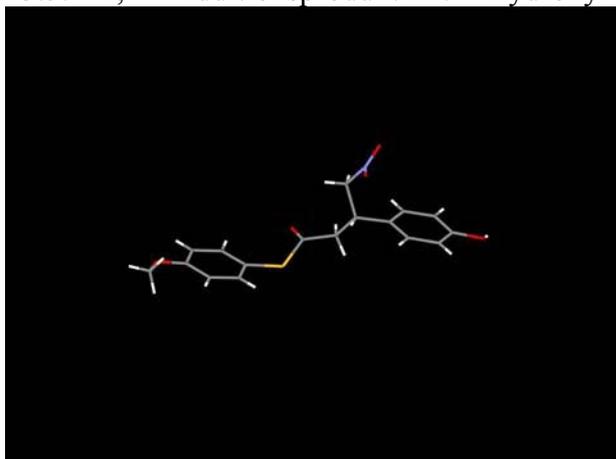
Cell Lengths: a 5.8317(2) Å b 8.3777(3) Å c 9.0055(3) Å

Cell Angles:  $\alpha$  79.7494(18)  $\beta$  71.534(2)  $\gamma$  81.579(2)

Cell Volumen: 408.743

R-Faktor(%): 3.43

13.5.4 1,4 – Additionsprodukt mit 4-HydroxyNS **87**



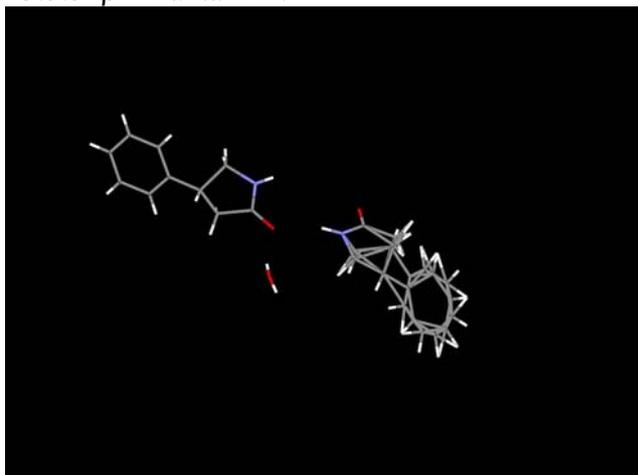
Space Group: P 2<sub>1</sub>

Cell Lengths: a 7.3971(2) Å b 5.7105(2) Å c 19.5761(5) Å

Cell Angles:  $\alpha$  90  $\beta$  90.5113(15)  $\gamma$  90

Cell Volumen: 826.884

R-Faktor(%): 3.68

13.5.5  $\beta$  – Laktam A:

$F(000) = 728$ , colourless plate, size  $0.10 \cdot 0.29 \cdot 0.31 \text{ mm}^3$ , monoclinic,  
Space Group:  $P 2_{1/c}$ ,  $Z=4$   
Cell Lengths:  $a \ 6.4183(2) \text{ \AA}$   $b \ 9.5892(3) \text{ \AA}$   $c \ 29.6446(9) \text{ \AA}$   
Cell Angles:  $\alpha \ 90^\circ$   $\beta \ 94.9873(13)^\circ$   $\gamma \ 90^\circ$   
Cell Volumen:  $1817.61(10) \text{ \AA}^3$   
R-Faktor(%): 9.66

