

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Lehrstuhl für Organische Chemie I

# Stereoselektive $S_N1$ -Reaktionen über benzyllische Carbokationen

David Alexej Wilcke

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Chemie der Technischen Universität zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Naturwissenschaften genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. St. Sieber

Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. Th. Bach

2. Univ.-Prof. Dr. Th. Brück

Die Dissertation wurde am 11.04.2012 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Chemie am 23.04.2012 angenommen.



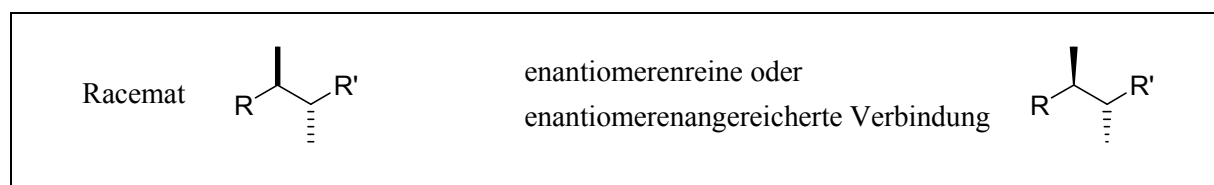
Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Januar 2009 bis April 2012 unter der Leitung von Prof. Dr. Thorsten Bach am Lehrstuhl für Organische Chemie I der Technischen Universität München angefertigt.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

D. Wilcke, E. Herdtweck, T. Bach, *Synlett* **2011**, 1235-1238.

D. Wilcke, E. Herdtweck, T. Bach, *Chem. Asian. J.* **2012**, 7, 1372-1382.

In dieser Arbeit wird von der Konvention Gebrauch gemacht, die Relativkonfiguration von Racematen durch gerade Balken (fett oder gestrichelt), die Absolut- und Relativkonfiguration enantiomerenreiner oder enantiomerenangereicherter Verbindungen in Keilform (fett oder gestrichelt) darzustellen.





## *Danksagung*

---

Mein erster Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Thorsten Bach für die freundliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis, das mir entgegengebrachte Vertrauen und die überaus lehrreiche Zeit. Die mir gewährten Freiheiten hinsichtlich der Wahl eigener Forschungsschwerpunkte und der zeitlichen Gestaltung meines Arbeitsalltags habe ich sehr geschätzt.

Ebenfalls danken möchte ich Prof. Dr. Shu Kobayashi für die Ermöglichung eines Forschungsaufenthalts an der University of Tokyo.

Für die großzügige finanzielle Unterstützung sei dem Graduiertenkolleg NanoCat innerhalb des Elitenetzwerks Bayern herzlich gedankt.

Frau Kerstin Voigt danke ich für ihre große Hilfe in allen Belangen der Universitätsbürokratie.

Herrn Burghard Cordes und Herrn Helmut Krause danke ich für das Aufnehmen und Auswerten zahlreicher Massenspektren. Für die Durchführung der Kristallstrukturanalysen danke ich Dr. Eberhardt Herdtweck. Olaf Ackermann gebührt mein Dank für seine großartige Hilfe mit der HPLC.

Ebenfalls danken möchte ich meinen Forschungspraktikanten Sebastian Kraus, Philipp Cromm, Florian Huber, Stefan Jungbauer, Andrea Schmidt und Takuya Ichikawa für ihren hervorragenden Einsatz und den daraus resultierenden Anteil an dieser Arbeit.

Besonderer Dank gilt Sandra Börding, Barbara Breitenbücher, Philipp Fackler, Dominik Nitsch, Ingo Schnapperelle, Roland Weixler und Jorina Wicht für das gewissenhafte Korrekturlesen dieser Arbeit.

Allen ehemaligen und derzeitigen Kollegen der Arbeitskreise Bach, Kirsch, Heinrich und Huber danke ich vielmals für die gute Zusammenarbeit. Insbesondere meinen direkten Labornachbarn Dr. Anike Nörder, Dr. Claire Kammerer-Pentier, Dr. Sarah Höfling, Sandra Börding und Ruben Eckermann möchte ich für die durchweg angenehme und hilfsbereite Atmosphäre im Labor 42201 herzlich danken.

Dr. Aline Bakowski, Dr. Carola Berthold, Dr. Daniel Stadler, Dr. Florian Vogt und Dr. Felix Voss danke ich für ihre Unterstützung und für so manch wertvollen Ratschlag zu Beginn meiner Promotion. Ihr habt mir den Einstieg in meine Doktorarbeit deutlich erleichtert. Auch meiner AK-Patin Dr. Birte Bode danke ich für die immer hilfreichen und interessanten Diskussionen.

Meinen Freunden Adi und Alex, Anike, Barbara, Claire, Chris, Christian, Felix, Floh, Hanna, Ina, Lars, Leandros, Luke, Nils und Stefan danke ich für die fantastische gemeinsame Zeit. Ich bin wahnsinnig froh, euch alle kennengelernt zu haben. Auch wird meine Doktorandenzeit für mich immer untrennbar mit meinem Aufenthalt in der Miramonti-Residenz in der Riesenfeldstraße verbunden sein. Meinem langjährigen Mitbewohner Alex „Rios“ Kirschner danke ich daher vielmals für dieses einmalige Erlebnis.

Von ganzem Herzen danke ich meiner lieben Josephine für ihre Liebe, für ihre Unterstützung in all meinen Vorhaben und für so viele weitere Dinge, die ich nicht mehr missen möchte.

Meiner Familie bin ich für ihre immerwährende Unterstützung und für ihren bedingungslosen Rückhalt in jeder Lebenslage unendlich dankbar.



*Meinen Eltern*





<b>I. Theoretischer Teil.....</b>	<b>1</b>
<b>1.    Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1.    Stereoselektive Synthese .....	1
1.2.    Azyklische Stereokontrolle .....	2
1.3.    Carbokationen - Definition und Reaktivität .....	4
1.4.    S <sub>N</sub> 1-Reaktionen .....	6
1.5.    Friedel-Crafts-Alkylierung .....	7
1.6.    Azyklische Stereokontrolle in Reaktionen $\alpha$ -chiraler Carbokationen .....	8
<b>2.    Aufgabenstellung .....</b>	<b>27</b>
<b>3.    S<sub>N</sub>1-Reaktionen von <math>\beta</math>-Hydroxytyrosinestern.....</b>	<b>29</b>
3.1.    Einleitung/Vorarbeiten .....	29
3.2.    Substratsynthesen .....	29
3.3.    Diastereoselektive Synthese von $\beta$ -Aryltyrosinen.....	34
3.4.    Diastereoselektive Synthese von $\beta$ -Alkyltyrosinen.....	47
3.5.    Studien zur formalen Totalsynthese von ( $\pm$ )-Dihydrolycoricidin .....	50
<b>4.    S<sub>N</sub>1-Reaktionen aromatischer Glycidester.....</b>	<b>55</b>
4.1.    Einleitung/Vorarbeiten .....	55
4.2.    Substratsynthesen .....	55
4.3.    Diastereoselektive <i>Friedel-Crafts</i> -Alkylierungen .....	57
<b>5.    Enantioselektive <i>Friedel-Crafts</i>-Alkylierungen.....</b>	<b>67</b>
5.1.    Einleitung .....	67
5.2.    Vorarbeiten .....	70
5.3.    Substrat- und Katalysatorsynthesen .....	76
5.4.    Enantioselektive <i>Friedel-Crafts</i> -Alkylierungen .....	79
<b>6.    Zusammenfassung .....</b>	<b>91</b>
<b>II. Experimenteller Teil .....</b>	<b>93</b>
<b>1.    Allgemeine Methoden.....</b>	<b>93</b>
1.1.    Vorbemerkung.....	93
1.2.    Lösungsmittel und Reagenzien.....	93

---

1.3.	Chromatographische Methoden .....	94
1.4.	Weitere analytische Methoden .....	95
<b>2.</b>	<b>Allgemeine Arbeitsvorschriften .....</b>	<b>97</b>
<b>3.</b>	<b>S<sub>N</sub>1-Reaktionen von <math>\beta</math>-Hydroxytyrosinestern .....</b>	<b>99</b>
3.1.	Substratsynthesen .....	99
3.2.	Diastereoselektive Synthese von $\beta$ -Aryltyrosinen .....	120
3.3.	Diastereoselektive Synthese von $\beta$ -Alkyltyrosinen .....	141
3.4.	Studien zur formalen Totalsynthese von ( $\pm$ )-Dihydrolycoricidin .....	144
<b>4.</b>	<b>S<sub>N</sub>1-Reaktionen aromatischer Glycidester .....</b>	<b>151</b>
4.1.	Substratsynthesen .....	151
4.2.	Diastereoselektive <i>Friedel-Crafts</i> -Alkylierungen .....	159
4.3.	Bestimmung der Relativkonfiguration .....	170
<b>5.</b>	<b>Enantioselektive <i>Friedel-Crafts</i>-Alkylierungen .....</b>	<b>175</b>
5.1.	Substratsynthesen .....	175
5.2.	Enantioselektive <i>Friedel-Crafts</i> -Alkylierungen .....	183
<b>6.</b>	<b>Kristallographische Daten .....</b>	<b>193</b>
<b>III. Abkürzungsverzeichnis .....</b>		<b>197</b>
<b>IV. Literaturverzeichnis .....</b>		<b>199</b>





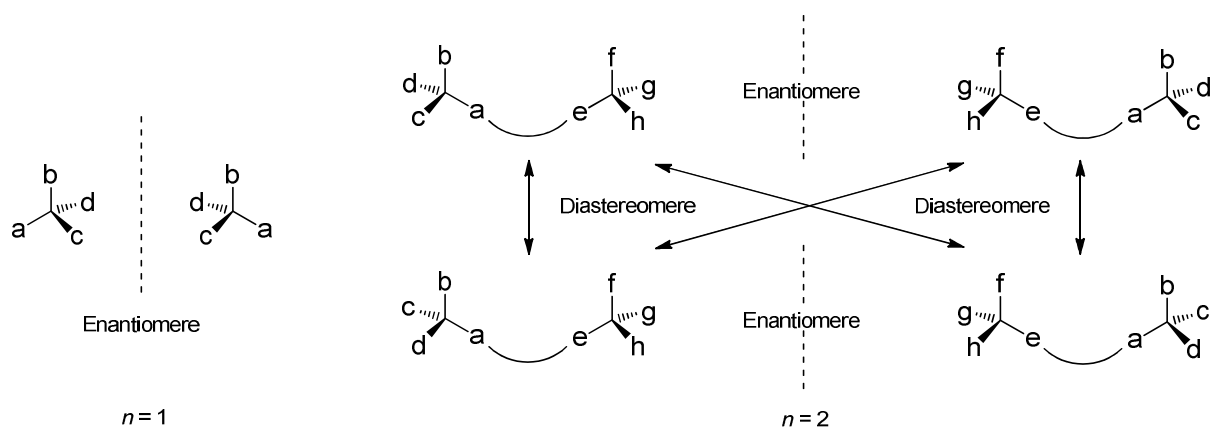
# I. Theoretischer Teil

## 1. Einleitung

### 1.1. Stereoselektive Synthese

Die in den letzten Jahrzehnten erzielten Fortschritte der organischen Chemie haben unseren Alltag in beispielloser Weise verändert. Gleich ob hochwirksame Arzneistoffe, effiziente Pflanzenschutzmittel oder organische, halbleitende Materialien - die ständige Verfügbarkeit dieser Produkte ist für uns genauso selbstverständlich wie unverzichtbar geworden. Dieser Umstand ist insbesondere bemerkenswert, wenn man bedenkt, dass die Synthese organischer Verbindungen aus anorganischem Material ohne den Einfluss einer „Lebenskraft“ (*vis vitalis*) noch vor zweihundert Jahren als nicht möglich angesehen wurde. Diese vitalistische Anschauung wurde erst in den 1830er Jahren durch die Arbeiten von *Wöhler* über die Synthese von Oxalsäure aus Dicyan und der berühmten Harnstoffsynthese aus Ammoniumcyanat widerlegt.<sup>[1]</sup> In der Folgezeit erlebte die organische Chemie als eigenständige Disziplin eine rasante Entwicklung. *Kekulé* beschrieb 1857 den Kohlenstoff erstmals als vierbindig.<sup>[2,3]</sup> *Le Bel*<sup>[4]</sup> und *van't Hoff*<sup>[5]</sup> veröffentlichten 1874 ihre Theorie über ein Kohlenstoffatom mit vier unterschiedlichen Substituenten und tetraedrischer Geometrie. Sie lieferten damit die Grundlage zum Verständnis des von *Pasteur* beschriebenen Phänomens der optischen Aktivität,<sup>[6]</sup> d.h. der Fähigkeit chiraler Verbindungen die Polarisationssebene von linear polarisiertem Licht zu drehen.

Ein Molekül ist dann chiral, wenn sich dessen Bild und Spiegelbild nicht zur Deckung bringen lassen. Im Falle eines Moleküls mit einem Kohlenstoffatom und vier verschiedenen Substituenten, man spricht in diesem Fall vom Vorliegen eines stereogenen Zentrums, ist diese Bedingung erfüllt. Hierbei sind zwei zueinander spiegelbildliche Anordnungen möglich, die ohne Lösen und erneutes Verknüpfen einer Bindung nicht ineinander überführt werden können. Diese beiden Stereoisomere werden als Enantiomere bezeichnet. Enthält ein Molekül mehrere stereogene Zentren  $n$ , so sind  $2^n$  unterschiedliche Konfigurationsisomere möglich. Diejenigen Stereoisomere, die sich dabei nicht wie Bild und Spiegelbild verhalten, werden Diastereomere genannt (Abbildung 1).



**Abbildung 1:** Schematische Abbildung von Enantiomeren und Diastereomeren

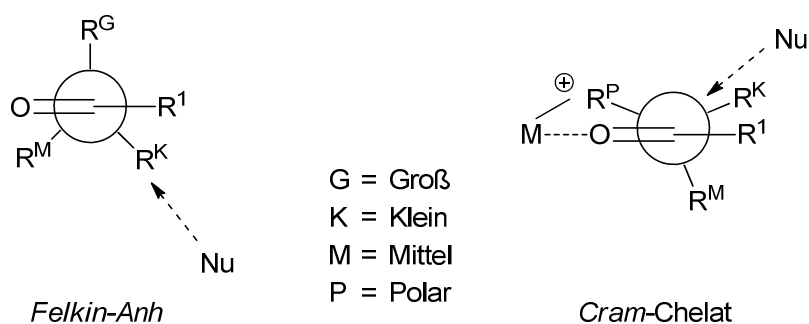
( $n$  = Anzahl der Stereozentren im Molekül)

Die moderne Stereochemie widmet sich der Untersuchung der räumlichen Struktur von Molekülen und sucht gleichzeitig nach Wegen um ebene Moleküle in der korrekten dreidimensionalen Struktur zu synthetisieren. Dieser Aspekt ist gerade für die medizinische Chemie von enormer Bedeutung. Die in den letzten Jahrzehnten erzielten Erfolge in der Entwicklung wirkungsvoller Medikamente ist dabei eng mit den enormen Fortschritten der organischen Synthese im Allgemeinen und der stereoselektiven Synthese im Speziellen verbunden. Will man durch einen Arzneistoff in Stoffwechselprozesse von Organismen eingreifen, so muss der Wirkstoff mit dem für den jeweiligen biochemischen Prozess verantwortlichen Biomolekül interagieren. Diese Biomoleküle, meist Enzyme oder Rezeptoren, sind jedoch ebenfalls chiral, da sie aus chiralen Aminosäuren aufgebaut sind. Die Stereoinformation des potentiellen Arzneistoffs ist daher entscheidend für dessen Wechselwirkung mit seinem Target und damit für seine Selektivität und physiologische Wirkung.

## 1.2. Azyklische Stereokontrolle

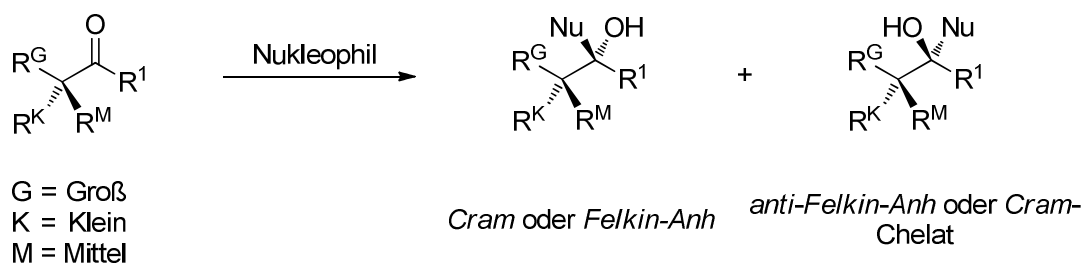
Der definierte Aufbau stereogener Zentren innerhalb organischer Verbindungen ist in Folge dessen ein überaus wichtiges Gebiet der organischen Chemie. Eine erste stereoselektive Synthese wurde bereits 1890 von *Fischer* beschrieben.<sup>[7]</sup> In der Reaktion von L-Arabinose mit Blausäure erhielt er nur eines der beiden möglichen Diastereomere, L-Mannonitril, in 66% Ausbeute. Entscheidende Durchbrüche auf diesem Gebiet wurden allerdings erst nach dem Ende des zweiten Weltkriegs erreicht.<sup>[8]</sup> Die substratinduzierte Stereokontrolle ist neben der Auxiliar-induzierten Stereoselektivität<sup>[9]</sup> und der im Zentrum aktueller Forschung stehenden asymmetrischen Katalyse<sup>[10-12]</sup> ein fundamentales Prinzip der stereoselektiven Synthese. Dabei kontrolliert die bereits im Substrat enthaltene Stereoinformation den Aufbau neuer Chiralitätszentren. Innerhalb der substratinduzierten Stereoselektivität hat die azyklische

Stereokontrolle enorm an Bedeutung gewonnen.<sup>[8,13]</sup> In der azyklischen Stereokontrolle steuert das in einem offenkettigen Molekül existierende stereogene Zentrum den Angriff eines Reaktanden auf ein prochirales Reaktionszentrum. Der Einfluss des Chiralitätszentrums auf das prochirale Zentrum ist dabei am größten, wenn sich die beiden Zentren in direkter Nachbarschaft befinden. Der Effekt der 1,2-asymmetrischen Induktion auf den stereochemischen Verlauf der Addition eines Nucleophils an  $\alpha$ -chirale Aldehyde und Ketone wurde erstmals eingehend von *Cram* beschrieben.<sup>[14]</sup> Dieses auf weitgehend sterischen Argumenten basierende Modell wurde durch *Felkin* und *Anh* erweitert und bezog neben sterischen nun auch elektronische Faktoren mit ein.<sup>[15,16]</sup> Sind darüber hinaus ein Substituent des Stereozentrums und die prochirale Carbonylverbindung über ein Metallkation verbunden, so liefert in diesem Fall das *Cram-Chelat* Modell eine verlässliche Aussage über den zu erwartenden stereochemischen Verlauf.<sup>[17,18]</sup> In all diesen Modellen reagiert dabei das Elektrophil aus einer bestimmten Vorzugskonformation heraus, die den Angriff des Nucleophils über einen der beiden diastereotopen Halbräume dirigiert (Abbildung 2).



**Abbildung 2:** Übergangszustände im *Felkin-Anh* und im *Cram-Chelat-Modell*

Mit den Arbeiten von *Bürgi* und *Dunitz*<sup>[19]</sup> über den Angriffswinkel des Nucleophils an die Carbonylgruppe konnte schließlich ein sehr vollständiges Bild dieser Reaktionsklasse erhalten werden.<sup>[20]</sup> Das zu erwartende Hauptdiastereomer als Produkt dieser Reaktionen lässt sich mit den oben genannten Modellen in den meisten Fällen erklären und richtig vorhersagen (Abbildung 3).



**Abbildung 3:** Hauptdiastereomere als Produkte der jeweiligen Modelle

### 1.3. Carbokationen - Definition und Reaktivität

Als „klassische“ Carbokationen oder Carbeniumionen werden einfach positiv geladene, trivalente Kohlenstoffverbindungen mit einem Elektronensextett bezeichnet (Abbildung 4).

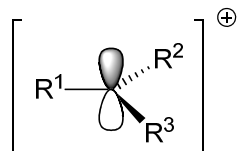


Abbildung 4: Klassisches Carbokation (Carbeniumion)

Diese Verbindungen sind aufgrund ihres Elektronenmangels sehr reaktiv. Sie besitzen als häufig vorkommende Reaktionsintermediate jedoch eine große Bedeutung für die organische Chemie.<sup>[21,22]</sup> Olah erhielt 1994 den Nobelpreis für Chemie für seine Beiträge zu diesem Forschungsgebiet.

Carbeniumionen lassen sich durch heterolytische Bindungsspaltung aus geeigneten Carbokationenvorläufern, in den meisten Fällen Alkylhalogenide oder Alkylalkohole, generieren. Die heterolytische Bindungsspaltung wird zumeist durch *Brønsted*- oder *Lewis*-Säuren initiiert (Abbildung 5).

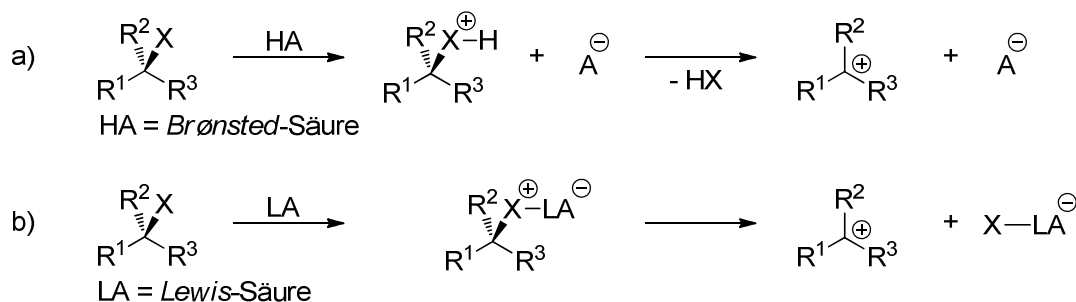


Abbildung 5: Erzeugung von Carbokationen durch a) *Brønsted*-Säuren und b) *Lewis*-Säuren

Die in Abbildung 5 gezeigte Generierung eines Carbokations wird insbesondere durch eine gute Abgangsgruppe X und durch eine hohe Stabilität des gebildeten Kations erleichtert. Neben externen Faktoren wie der Temperatur oder dem verwendeten Lösungsmittel hängt die Stabilität eines Carbokations vor allem von der Art seiner Substituenten ab. Die wohl ausführlichsten Untersuchungen zur Reaktivität von Carbokationen wurden von *Mayr* durchgeführt.<sup>[23-31]</sup> Durch umfangreiche kinetische Studien über Reaktionen unterschiedlicher Carbokationen mit verschiedenen  $\pi$ -,  $\sigma$ - und  $n$ -Nukleophilen wurde festgestellt, dass sich die Geschwindigkeitskonstante  $k$  dieser Reaktionen durch die vergleichsweise einfache Gleichung  $\lg k_{20\text{ °C}} = s(N+E)$  beschreiben lässt. Die Reaktionsgeschwindigkeit hängt nach dieser Gleichung lediglich vom Nukleophilieparameter  $N$ , dem Elektrophilieparameter  $E$  und dem Steigungsparameter  $s$  ab. Der Steigungsparameter  $s$  ist jedoch meist ungefähr eins. Ein



starkes Nucleophil besitzt demnach einen hohen  $N$ -Wert, ein reaktives Elektrophil einen hohen  $E$ -Wert (Abbildung 6).

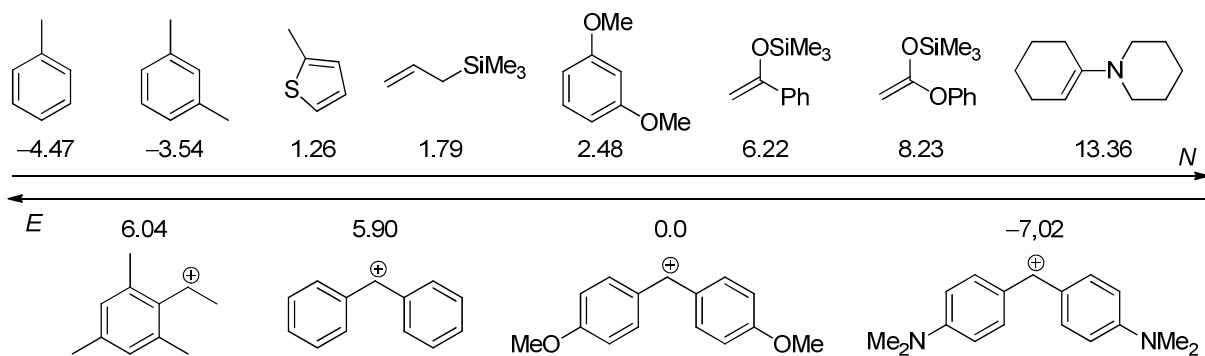


Abbildung 6: Nucleophilie- und Elektrophilieparameter  $N$  und  $E$  ausgewählter Beispiele

Mit Hilfe der von Mayr entwickelten Nucleophilie- und Elektrophilietabellen lässt sich abschätzen, ob eine Reaktion zwischen einer bestimmten Nucleophil-Elektrophil-Kombination möglich ist und wie schnell diese Reaktion ablaufen wird.<sup>[32]</sup> Nucleophil-Elektrophil-Kombinationen im blauen Bereich (schwache Nucleophile mit schwachen Elektrophilen) reagieren gar nicht oder nur sehr langsam miteinander, Kombinationen im roten Bereich (starke Nucleophile mit starken Elektrophilen) führen dagegen zu einer sehr schnellen, mitunter diffusionskontrollierten Reaktion (Abbildung 7).

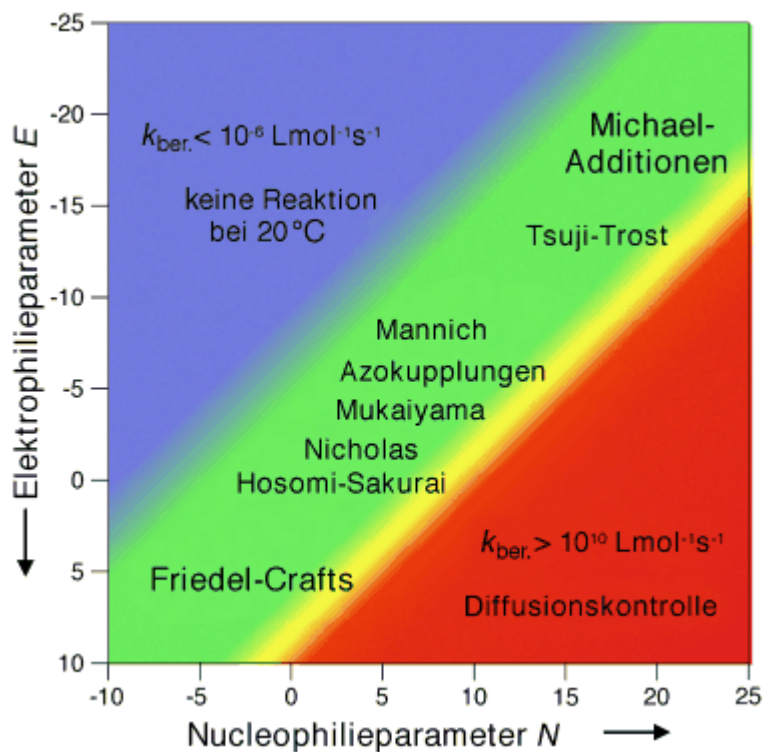


Abbildung 7: Reaktionsgeschwindigkeiten verschiedener Nucleophil-Elektrophil-Kombinationen

(aus: R. Lucius, R. Loos, H. Mayr, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 97-102)

Carbokationen sind sehr reaktive Intermediate, die neben der in dieser Arbeit angestrebten elektrophilen aromatischen Substitution<sup>[33]</sup> auch weitere Reaktionspfade einschlagen können. In diesem Zusammenhang sind [1,2]-Umlagerungen wie die *Wagner-Meerwein-Umlagerung*<sup>[34,35]</sup> zu nennen. Besitzt das Carbokationen zudem ein Proton in  $\alpha$ -Position sind Eliminierungen möglich, an die sich Olefinadditionen oder Polymerisationsreaktionen anschließen können. Für eine ausführliche Beschreibung möglicher Reaktionswege von Carbokationen sowie für eine umfangreiche Definition „nichtklassischer“ Carbokationen sei an dieser Stelle auf die Arbeit von *Mühlthau* verwiesen.<sup>[36]</sup>

#### 1.4. S<sub>N</sub>1-Reaktionen

Die unimolekulare, nukleophile Substitution (S<sub>N</sub>1-Reaktion) ist eine ausführlich untersuchte Reaktion und wird in jedem Lehrbuch über die Grundlagen der organischen Chemie eingehend behandelt.<sup>[37,38]</sup> Verläuft eine nukleophile Substitution nach dem S<sub>N</sub>1-Mechanismus, dann ist die Geschwindigkeitskonstante  $k_1$  zur Bildung des Kations sehr viel kleiner als die Geschwindigkeitskonstante  $k_2$  des nukleophilen Angriffs. Die Geschwindigkeit dieses zweistufigen Reaktionsmechanismus hängt also nur von der Geschwindigkeit der Bildung des Kations ab.<sup>[39]</sup> Als Intermediat dieses Reaktionswegs wird ein trigonal-planares Carbokation durchlaufen. Dieses kann von dem Nukleophil sowohl von der Ober- als auch von der Unterseite angegriffen werden. Eine am Reaktionszentrum enthaltene chirale Information wird daher während dieser Reaktion zerstört. Als Produkte werden Racemate erhalten (Abbildung 8).

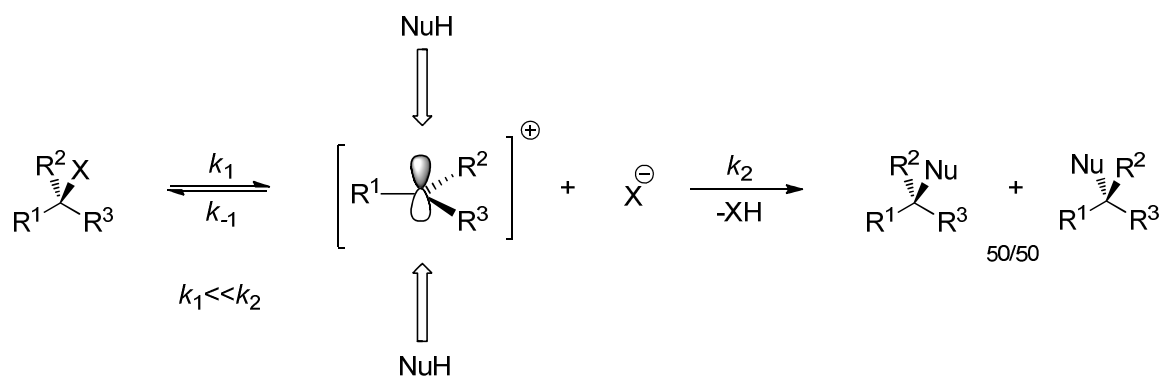


Abbildung 8: Kinetik und Stereochemie der S<sub>N</sub>1-Reaktion

Unvollständige Racemisierungen in unimolekularen, nukleophilen Substitutionen wurden jedoch von *Winstein* beobachtet.<sup>[40,41]</sup> Er führte dies auf Kontaktpaare von Carbokationen in Lösung zurück, durch die eine im Edukt enthaltene Stereoinformation auf das Produkt übertragen werden kann. Dabei ist der Abstand, den die beiden Ionen zueinander

einnehmen, entscheidend dafür, dass eine Übertragung der chiralen Information stattfindet (Abbildung 9).

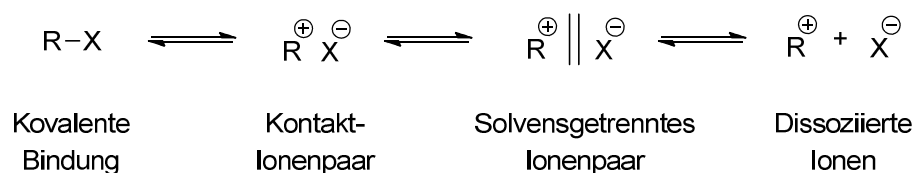


Abbildung 9: Klassifizierung von Ionenpaaren

Diese unterschiedlichen Ionisierungsgrade lassen sich auch als stufenweisen Übergang vom Mechanismus einer unimolekularen nukleophilen Substitution ( $S_{\text{N}}1$ ) zu dem einer bimolekularen Substitution ( $S_{\text{N}}2$ ) interpretieren. Allerdings ist die Geschwindigkeit einer konzertiert verlaufenden  $S_{\text{N}}2$ -Reaktion, im Gegensatz zu der Geschwindigkeit einer unimolekularen  $S_{\text{N}}1$ -Reaktion, von der Konzentration beider Reaktionspartner abhängig. Daher ist trotzdem zwischen einer  $S_{\text{N}}1$ -Reaktion, bei der die Ionen als Kontaktionenpaar vorliegen, und einer  $S_{\text{N}}2$ -Reaktion zu unterscheiden, auch wenn in beiden Fällen eine Inversion der Konfiguration erwartet wird. Auf Kontaktionenpaare als Grundlage enantioselektiver  $S_{\text{N}}1$ -Reaktionen wird in Kapitel 5.1 noch einmal genauer eingegangen. Abbildung 9 stellt zudem den großen Einfluss einer guten Abgangsgruppe X und eines solvatisierenden Lösungsmittels auf einen  $S_{\text{N}}1$ -artigen Verlauf einer nukleophilen Substitution dar. Die Abgangsgruppentendenz von X steigt mit der Fähigkeit des gebildeten Anions zur Stabilisierung seiner negativen Ladung. Ein solvatisierendes, d.h. stabilisierendes Lösungsmittel fördert ebenfalls die Dissoziation von Anion und Kation und damit den Ablauf der  $S_{\text{N}}1$ -Reaktion.

## 1.5. Friedel-Crafts-Alkylierung

Die *Friedel-Crafts-Alkylierung*,<sup>[42-45]</sup> benannt nach ihren Entdeckern *Charles Friedel* und *James Mason Crafts*, repräsentiert die wohl bedeutendste Methode zur Funktionalisierung von Aromaten und Heteroaromaten.<sup>[46-48]</sup> Sie lässt sich allgemein als eine elektrophile aromatische Substitution<sup>[33]</sup> auffassen, bei der ein Wasserstoffatom einer aromatischen oder heteroaromatischen Verbindung durch eine Alkylgruppe ersetzt wird. Meist wird das Elektrophil aus Alkylhalogeniden oder Alkylalkoholen generiert, aber auch die Verwendung von Ethern, Olefinen, Iminen oder Carbonylverbindungen ist möglich. Die verwandte *Friedel-Crafts-Acylierung* führt zur Acylierung eines Aromaten durch Erzeugung eines Elektrophils aus Säurehalogeniden oder -anhydriden. Der Mechanismus der *Friedel-Crafts-Alkylierung* am Beispiel der Reaktion von Benzol mit einem Carbokation ist in Abbildung 10 dargestellt.<sup>[49-52]</sup>

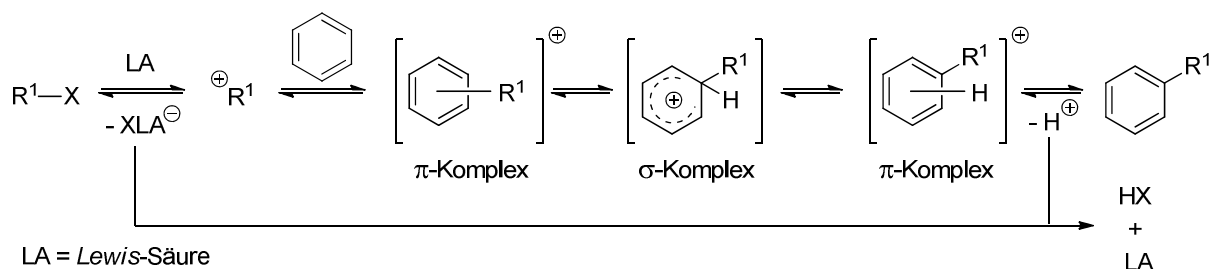


Abbildung 10: Mechanismus der Friedel-Crafts-Alkylierung

Das Elektrophil muss nicht zwangsläufig als freies Carbokation vorliegen, um vom Aromaten angegriffen zu werden. Wie bereits erwähnt, werden auch Säure-vermittelte Umsetzungen von Aromaten mit Michaelakzeptoren oder Iminen sehr allgemein als *Friedel-Crafts*-Reaktionen bezeichnet. Gerade in diesen Fällen reicht die Koordination einer Lewis-Säure oder eines Protons an das Elektrophil, und die damit einhergehende Polarisierung der Doppelbindung, häufig aus, um das Elektrophil für einen nukleophilen Angriff zu aktivieren.

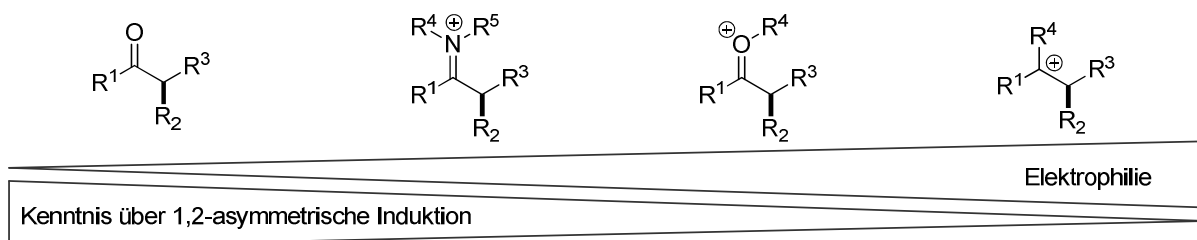
Am Aromaten vorhandene Substituenten beeinflussen maßgeblich die Geschwindigkeit der *Friedel-Crafts*-Alkylierung und den Ort der Zweitsubstitution. Elektronendonoren erhöhen die Nukleophilie des Aromaten und damit die Reaktionsgeschwindigkeit, Elektronenakzeptoren verringern die Nukleophilie. Bei *Friedel-Crafts*-Alkylierungen treten daher häufig Mehrfachsubstitutionen auf, da das Produkt - ein alkylierter Aromat - aufgrund des induktiven Effekts der Alkylgruppe, eine höhere Nukleophilie besitzt als das ursprünglich eingesetzte Edukt. Dieser Effekt lässt sich jedoch zurückdrängen, indem der Aromat im Überschuss eingesetzt wird.

Wie in Abbildung 10 gezeigt, werden theoretisch lediglich katalytische Mengen der zur Aktivierung des Elektrophils erforderlichen Säure benötigt. Katalytische *Friedel-Crafts*-Alkylierungen stehen auch heute noch im Zentrum aktueller Forschung.<sup>[53]</sup> An dieser Stelle sei auch auf die Arbeit von *Rubensbauer* verwiesen.<sup>[54]</sup> Katalytische, enantioselektive *Friedel-Crafts*-Alkylierungen werden derzeit von vielen Arbeitsgruppen weltweit intensiv untersucht. Auf dieses aktuelle Forschungsgebiet wird in Kapitel 5 genauer eingegangen.

## 1.6. Azyklische Stereokontrolle in Reaktionen $\alpha$ -chiraler Carbokationen

Der Einfluss eines stereogenen Zentrums auf den stereochemischen Verlauf des Angriff eines Nukleophils auf ein prochirales Reaktionszentrum eines azyklischen Moleküls wurde bereits in Kapitel 1.2 erläutert. All die dort beschriebenen Modelle beinhalten jedoch lediglich die Reaktion eines starken Nukleophils, in der Regel eine Organometallverbindung, mit einem schwachen Elektrophil, meist ein  $\alpha$ -chiraler Aldehyd oder ein  $\alpha$ -chirales Keton. Mit steigender Reaktivität des  $\alpha$ -chiralen Elektrophils sinkt jedoch das Wissen über die faciale

Diastereoselektivität in Reaktionen dieser Verbindungen mit Nucleophilen drastisch (Abbildung 11).



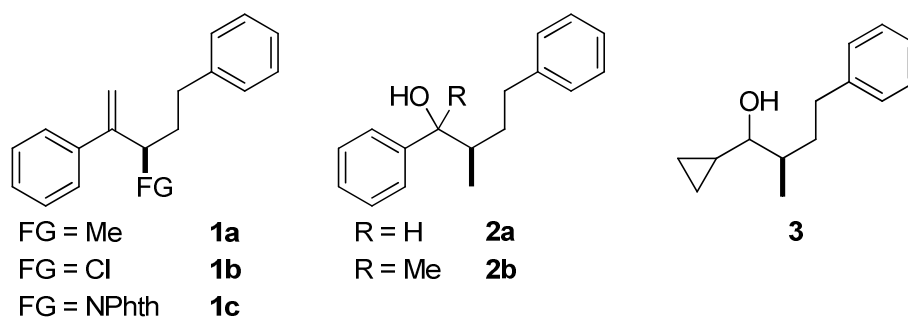
**Abbildung 11:** Verhältnis von Elektrophilie und Kenntnis der 1,2-asymmetrischen Induktion

Zu  $\alpha$ -chiralen Iminiumionen<sup>[55-58]</sup> und Oxoniumionen<sup>[59-65]</sup> finden sich dazu nur noch vereinzelte Beiträge. Die meisten dieser Beispiele finden darüberhinaus an zyklischen Systemen statt und müssen daher der zyklischen Sterokontrolle zugeordnet werden.

Systematische Arbeiten über eine mögliche Vorzugskonformation  $\alpha$ -chiraler, azyklischer Carbokationen und deren Einfluss auf die faciale Diastereoselektivität in Reaktionen mit schwachen Nucleophilen wurden erstmals in unserem Arbeitskreis von *Mühlthau, Stadler* und *Rubenbauer* durchgeführt.<sup>[36,54,66,67]</sup>

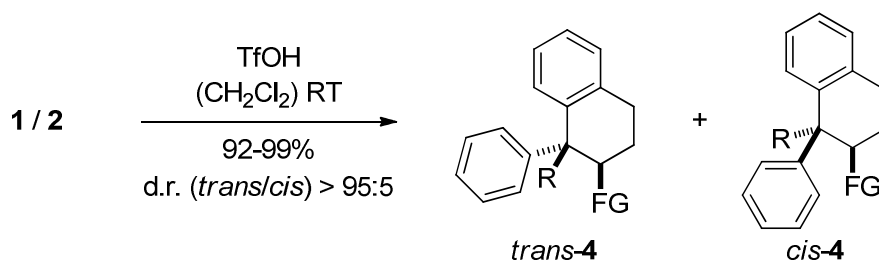
### 1.6.1. Vorarbeiten im Arbeitskreis

Erste Untersuchungen zur Vorzugs- oder Reaktivkonformation  $\alpha$ -chiraler Carbokationen wurden mit den Substraten **1-3** durchgeführt (Schema 1).<sup>[68]</sup>



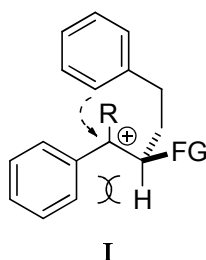
**Schema 1:** Vorläufer  $\alpha$ -chiraler Carbokationen

Die Umsetzung der Kationenvorläufer **1** und **2** mit Trifluormethansulfonsäure lieferte die Zyklisierungsprodukte **4** in sehr guten Ausbeuten und mit hoher Diastereoselektivität (Schema 2).



**Schema 2:** Diastereoselektive, intramolekulare Friedel-Crafts-Alkylierungen

Die hohen Selektivitäten in den Umsetzungen von **1** und **2** können durch die in Abbildung 12 gezeigte Vorzugskonformation **I** des intermediären Carbokations erklärt werden. Dabei wird das Kation durch den benachbarten Phenylsubstituenten stabilisiert. Durch den partiellen Doppelbindungscharakter ist die Rotation um die benzyliche C-C-Bindung eingeschränkt, und das Proton des  $\alpha$ -stereogenen Zentrums wird als kleinster Substituent in die 1,3-Allylspannungsposition<sup>[69]</sup> gezwungen. Aus dieser thermodynamisch günstigsten Konformation heraus erfolgt dann der intramolekulare Angriff des Phenylrests bevorzugt von einer Seite.

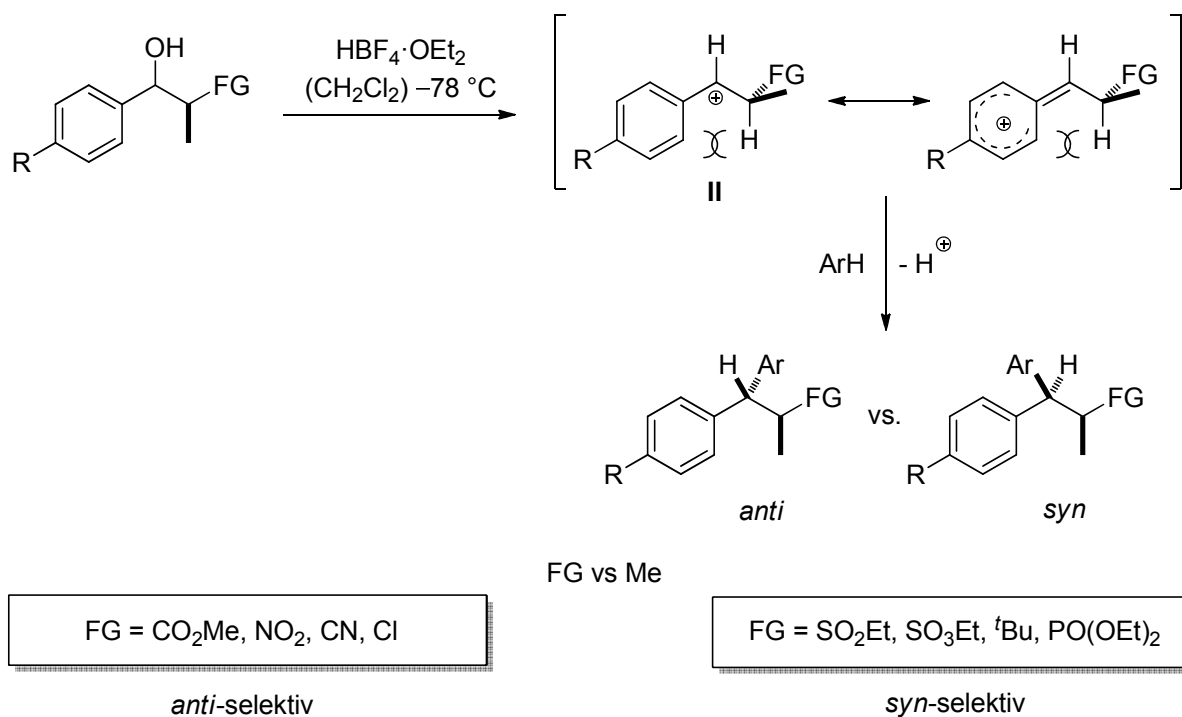


**Abbildung 12:** Vorzugskonformation des Carbokations **I**

Die entsprechende Umsetzung des Cyclopropylalkohols **3** führte auch zur erwarteten intramolekularen *Friedel-Crafts*-Alkylierung in einer guten Ausbeute von 82%. Aufgrund der in diesem Fall jedoch nicht vorhandenen, konformationellen Einschränkung des intermediären Kations verläuft die Reaktion deutlich unselektiver. Das Produkt wird in einem Diastereomerenverhältnis von 57/43 erhalten.

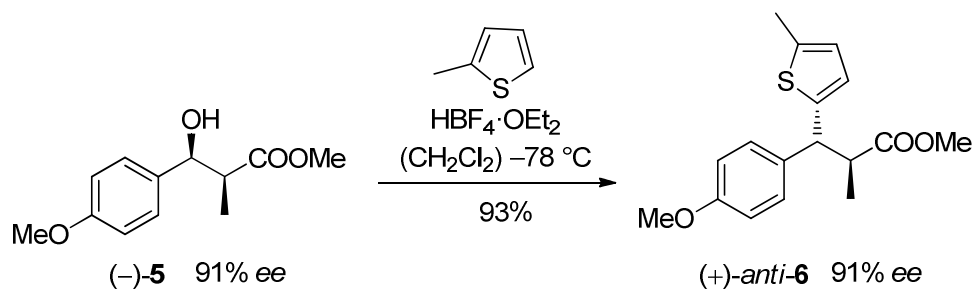
Hohe faciale Diastereoselektivitäten konnten auch in intermolekularen *Friedel-Crafts*-Alkylierungen beobachtet werden (Abbildung 13). Die Kationen des Typs **II** reagieren dabei diastereoselektiv mit einer Vielzahl aromatischer Nucleophile. Je nach funktioneller Gruppe in  $\alpha$ -Position des Kations werden *anti*- oder *syn*-Produkte als Hauptdiastereomere erhalten. Die Seitendifferenzierung basiert auch in diesen Fällen auf einer durch 1,3-Allylspannung fixierten Konformation des  $\alpha$ -chiralen Kations. Die beiden diastereotopen Seiten des Elektrophils werden durch die Substituenten in  $\alpha$ -Position unterschiedlich stark abgedeckt. Das Nucleophil greift in Folge dessen aus dem weniger stark abgeschirmten, diastereotopen

Halbraum an. In den durchgeführten Studien bestand das Substitutionsmuster des stereogenen Zentrums in  $\alpha$ -Position immer aus einem Proton, einer Methylgruppe und einer funktionellen Gruppe. Ist die funktionelle Gruppe kleiner als die Methylgruppe, verläuft die Reaktion *anti*-selektiv. Besitzt die funktionelle Gruppe einen größeren Raumbedarf als die Methylgruppe verläuft sie *syn*-selektiv.<sup>[70-73]</sup> Zur Abschätzung der Größe der funktionellen Gruppe können deren A-Werte herangezogen werden.<sup>[74]</sup>



**Abbildung 13:** Diastereoselektive, intermolekulare Friedel-Crafts-Alkylierungen über  $\alpha$ -chirale benzyliche Carbokationen II

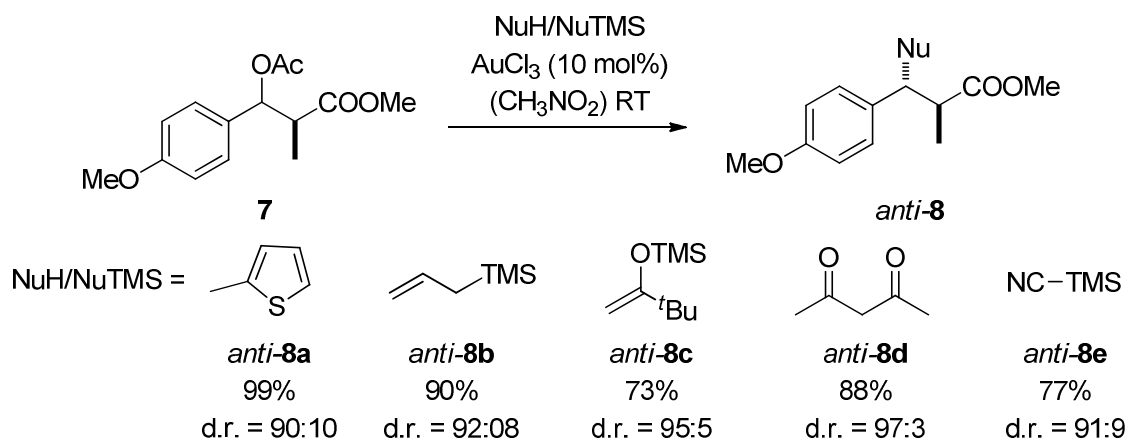
Die Reaktionen wurden mit einem Überschuss an Nukleophil (4 Äq.) und einer leicht überstöchiometrischen Menge an Tetrafluorborsäureetherat (1.25 Äq.) in Dichlormethan durchgeführt. Bis auf wenige Ausnahmen war eine Aktivierung durch einen Elektronendonator in *p*-Position des Phenylrings (R = Me, OMe) für die Bildung des Kations notwendig. Es konnte gezeigt werden, dass die Reaktionen stereokonvergent verlaufen. Die Konfiguration des Edukts spielt also keine Rolle für den stereochemischen Verlauf der Substitutionsreaktion. Auch die kinetische Produktkontrolle wurde bewiesen. Die Methode ist auch nicht auf racemische Ausgangsverbindungen begrenzt. Die Reaktion von 2-Methylthiophen mit dem Enantiomeren-angereicherten Kationenvorläufer (–)-**5** (91% *ee*) verlief ohne Racemisierung (Schema 3).<sup>[73]</sup>



**Schema 3:** Synthese des Friedel-Crafts-Produkts (-)-**6** aus Alkohol (-)-**5**

Die  $\alpha$ -chiralen Kationen vom Typ **II** wurden durch Tieftemperatur-NMR-Messungen detailliert untersucht.<sup>[71,75]</sup> Die durch 1,3-Allylspannung hervorgerufene Vorzugskonformation konnte dadurch nachgewiesen werden.

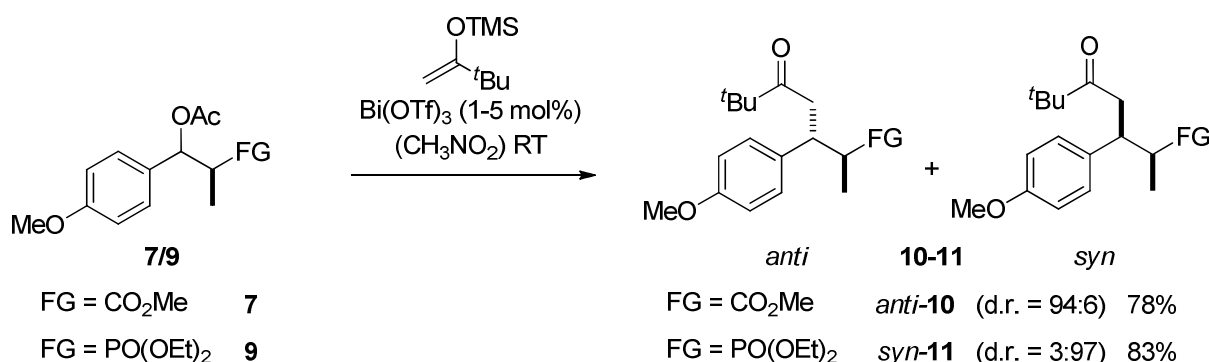
Durch Verwendung von Benzylacetaten gelang *Rubensbauer* die Entwicklung katalytischer, diastereoselektiver  $S_N1$ -Reaktionen.<sup>[76]</sup> Als effizientester Katalysator wurde  $\text{AuCl}_3$  identifiziert. Durch die milden Reaktionsbedingungen konnte eine Vielzahl verschiedener Nukleophile verwendet werden, darunter die in Gegenwart starker *Brønsted*-Säuren instabilen Silylenolether. In Schema 4 ist die Synthese der Produkte **8a-e** aus dem Benzylacetat **7** gezeigt.



**Schema 4:**  $\text{AuCl}_3$ -katalysierte, diastereoselektive  $S_N1$ -Reaktionen über  $\alpha$ -chirale Carbokationen

Darauf aufbauend wurden die *Lewis*-Säure-katalysierten Umsetzungen von Silylenolethern mit verschiedenen  $\alpha$ -chiralen Benzylacetaten genauer untersucht.<sup>[77]</sup> Die besten Ergebnisse wurden mit  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  als Katalysator in Nitromethan bei Raumtemperatur erzielt (78-90% Ausbeute). Für diese Reaktionen wurden nur sehr geringe Mengen des Katalysators ( $\leq 5$  mol%) benötigt.

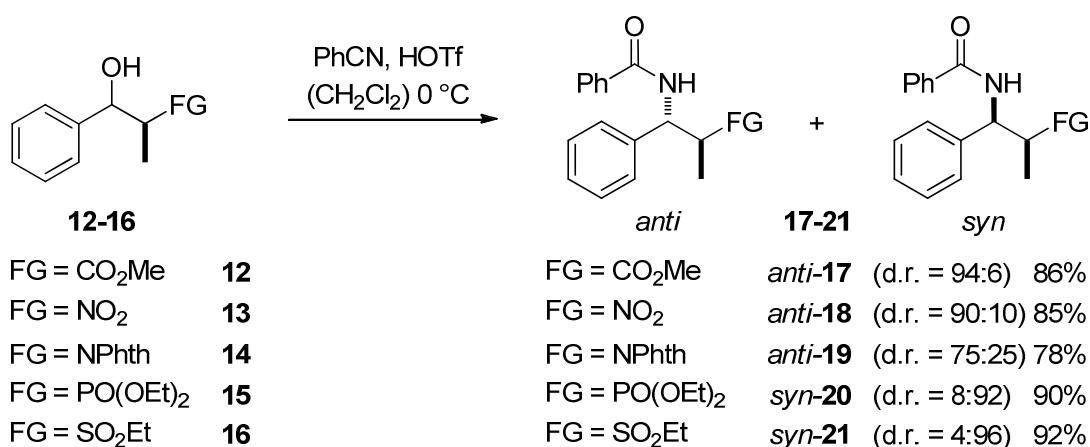




**Schema 5:** *Bi(OTf)<sub>3</sub>-katalysierte, diastereoselektive Benzylierung von Silylenolethern*

Neben Silylenolethern konnten auch Silylketenacetale und ein Thiosilylketenacetal erfolgreich eingesetzt werden. Die Diastereoselektivität lag, abhängig von der funktionellen Gruppe in  $\alpha$ -Position zum Kation, zwischen d.r. = 67:33 und d.r. = 95:5. Die Umsetzungen der benzyliischen Acetate **7** und **9** zu den Produkten **10** und **11** sind in Schema 5 dargestellt.

Auch diastereoselektive *Ritter*-Reaktionen<sup>[78-80]</sup> wurden erfolgreich durchgeführt. Durch den Einsatz starker *Brønsted*-Säuren ließen sich eine Vielzahl an Nitrilen mit mehreren unsubstituierten Benzylalkoholen zu den entsprechenden *Ritter*-Produkten umsetzen.<sup>[81]</sup> Die Reaktion der Alkohole **12-16** zu den Produkten **17-21** verlief in guten Ausbeuten und mit hoher facialer Diastereoselektivität (Schema 6). Die optimierten Reaktionsbedingungen beinhalteten die Durchführung der Reaktionen in Dichlormethan bei 0 °C.

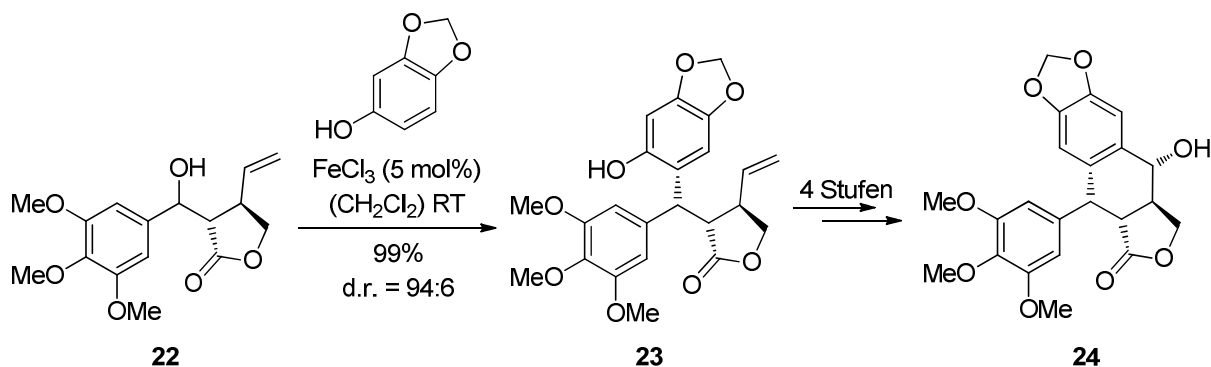


**Schema 6:** *Diastereoselektive Ritter-Reaktionen nach Rubenbauer*

Die entwickelte Methodik zu diastereoselektiven *Ritter*-Reaktionen wird derzeit von *Breitenbücher* in Studien zur Totalsynthese von Bioxalomycin  $\beta$ 2 angewendet.<sup>[82]</sup>

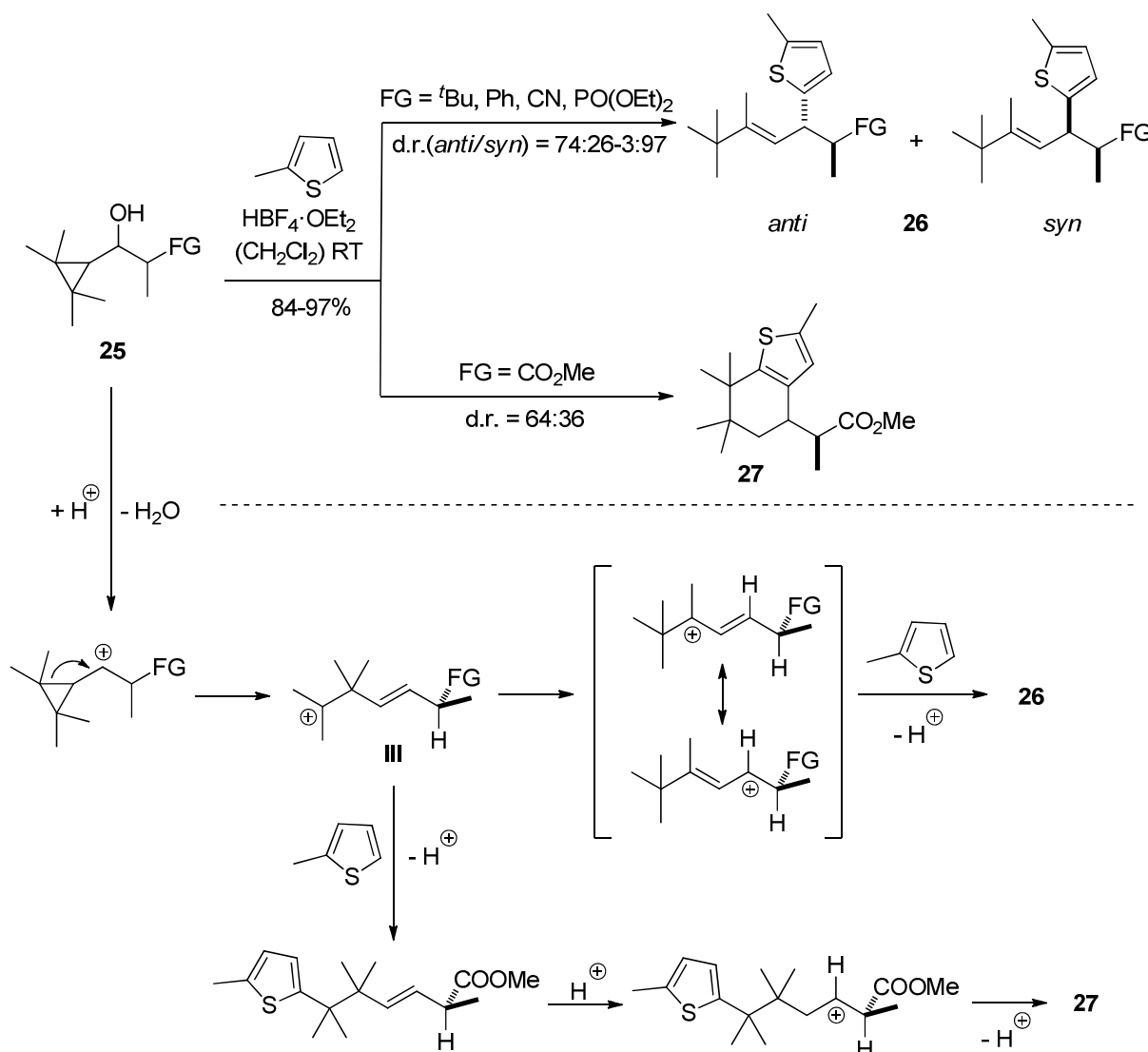
*Stadler* nutzte eine diastereoselektive *Friedel-Crafts*-Alkylierung über ein  $\alpha$ -chirales, benzyliisches Kation in einer Totalsynthese des Naturstoffs (–)-Podophyllotoxin **24**.<sup>[83]</sup> Als Schlüsselschritt der sechsstufigen Sequenz diente eine FeCl<sub>3</sub>-katalysierte, diastereoselektive Reaktion zwischen dem Alkohol **22** und Sesamol (Schema 7). Produkt **23** wurde dabei nahezu

quantitativ und in einem sehr guten Diastereomerenverhältnis von 94:6 erhalten. Lediglich vier nachfolgende Stufen waren zur Vollendung der Synthese vonnöten.



Schema 7: Totalsynthese von (-)-Podophyllotoxin **24** nach Stadler

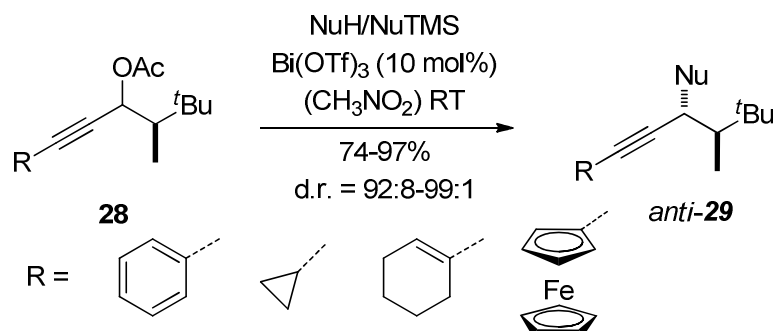
In einem weiteren Projekt wurden Cyclopropyl-substituierte Kationen näher untersucht. Die Tetrafluorborsäureetherat-vermittelte Reaktion der (2,2,3,3,-Tetramethylcyclopropyl)-alkan-1-ole **25** mit 2-Methylthiophen lieferte die Produkte **26** in sehr guter Ausbeute aber mit verhältnismäßig geringer Diastereoselektivität.<sup>[84]</sup> Die Reaktionen verliefen stereokonvergent und unter kinetischer Produktkontrolle. Der Mechanismus dieser Umsetzungen beinhaltet eine Ringöffnung des Kations gefolgt von einer *Wagner-Meerwein*-Umlagerung zum allylischen Kation, das schließlich vom Nukleophil angegriffen wird (Schema 8).



**Scheme 8:** Diastereoselektive Kaskadenreaktionen über  $\alpha$ -chirale Tetramethylcyclopropyl-substituierte Kationen

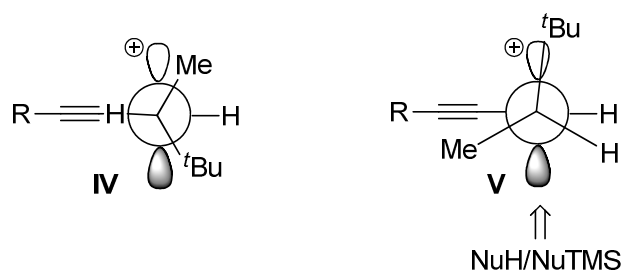
Die Reaktion des Alkohols **25** mit einer Estergruppe in  $\alpha$ -Position und 2-Methylthiophen führte zum unerwarteten Produkt **27**. Die Bildung dieses Substitutionsprodukts ist ebenfalls in Schema 8 gezeigt. Der intermolekulare, nukleophile Angriff an das kationische Intermediat **III** ist in diesem Fall gegenüber der [1,2]-Umlagerung bevorzugt. Eine mögliche Erklärung für die Bildung von **27** stellt die Protonierung der Estergruppe und eine damit einhergehenden Desaktivierung des Kations **III** bezüglich einer [1,2]-Wanderung dar.

In ersten Studien zu  $\alpha$ -chiralen Propargylkationen durch *Rubensbauer* wurden ebenfalls sehr vielversprechende Ergebnisse erzielt. Die Propargylacetate **28** konnten durch katalytische Mengen an  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  in Nitromethan bei Raumtemperatur in guten Ausbeuten und mit hervorragender Diastereoselektivität umgesetzt werden.<sup>[85]</sup> Dabei war die Verwendung einer breiten Palette an unterschiedlichen Nukleophilen möglich. Die Reaktion der Acetate **28** zu den Substitutionsprodukten **29** ist in Schema 9 gezeigt.



**Scheme 9:** *Bi(OTf)<sub>3</sub>-katalysierte, diastereoselektive S<sub>N</sub>1-artige Reaktionen chiraler Propargylacetate*

Sterokonvergenz und kinetische Produktkontrolle wurden, wie im Fall der benzyliischen Substrate, experimentell bestätigt. Die *anti*-Konfiguration der Hauptdiastereomere wurde durch Kristallstrukturanalyse bewiesen. Zur Erklärung der *anti*-Selektivität wurde eine Konformationsanalyse der  $\alpha$ -chiralen Kationen mithilfe von DFT-Rechnungen durchgeführt. Für die aus den Substraten **28** abgeleiteten Propargylkationen existieren demnach zwei energetisch nahezu identische Vorzugskonformationen **IV** und **V** (Abbildung 14). Konformation **IV** besitzt einen Diederwinkel von  $\Theta = 180^\circ$ , Konformation **V** einen Diederwinkel von  $\Theta = 300\text{-}320^\circ$  (abhängig von Kation und Rechenverfahren). Die DFT-Rechnungen belegten, dass Konformation **V** auf dem Weg zum Übergangszustand klar bevorzugt ist, da sich so das angreifende Nukleophil dem Kation antiperiplanar zur sterisch anspruchsvollen *tert*-Butylgruppe nähern kann. Der gute  $\sigma$ -Akzeptor *tert*-Butyl stabilisiert, wie auch aus dem *Felkin-Anh*-Modell bekannt, die sich antiperiplanar bildende Bindung.



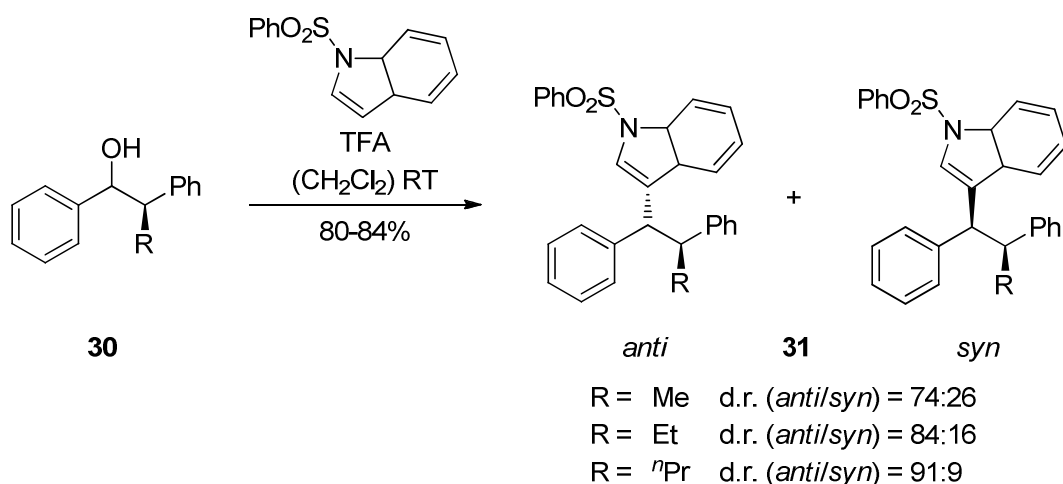
**Abbildung 14:** *Vorzugskonformationen IV und V  $\alpha$ -chiraler Propargylkationen*

### 1.6.2. Weitere literaturbekannte Arbeiten

Ein Ziel dieser Arbeit war die weitere Untersuchung der azyklischen Stereokontrolle in intermolekularen Reaktionen  $\alpha$ -chiraler Carbokationen. Davon thematisch abzugrenzen sind Reaktionen über  $\alpha$ -chirale Carbokationen, die Teil eines Ringsystems sind. Beide Reaktionsklassen sind zwar Fälle substratkontrollierter Stereoselektivität, letzterer ist jedoch der zyklischen Stereokontrolle zuzuordnen. Beispiele zyklischer Stereokontrolle in Reaktionen  $\alpha$ -chiraler Carbokationen werden daher in diesem Kapitel nicht näher behandelt, sondern es

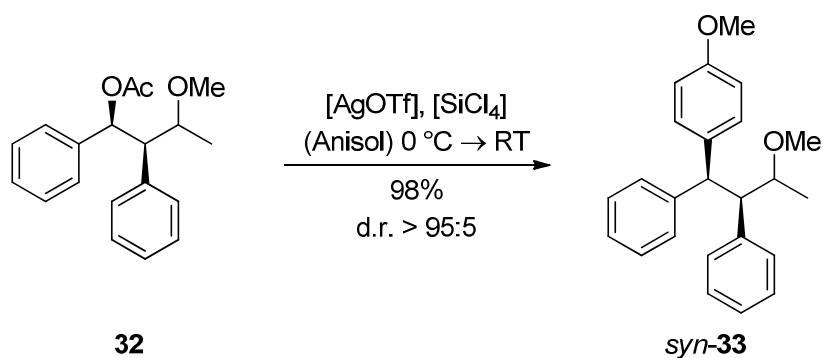
wird ausschließlich auf Beiträge zur azyklischen Stereokontrolle in intermolekularen Substitutionsreaktionen eingegangen. Beispiele intramolekularer Zyklisierungen über  $\alpha$ -chirale Carbokationen sind in der Arbeit von *Mühlthau* ausführlich beschrieben.<sup>[36]</sup>

*Chung* setzte die Benzylalkohole **30** mit einem *N*-geschützten Indol und Trifluoressigsäure in Dichlormethan bei Raumtemperatur um.<sup>[86]</sup> Die *Friedel-Crafts*-Alkylierungen verliefen mit steigendem Raumbedarf des in  $\alpha$ -Position vorhandenen Alkylrests mit zunehmender *anti*-Selektivität (Schema 10). Die *anti*-Selektivität überrascht zunächst, da die Phenylgruppe einen größeren A-Wert besitzt als die in dieser Studie eingesetzten Alkylsubstituenten R (A-Werte: Phenyl: 2.7, Methyl: 1.7, Ethyl: 1.8, <sup>n</sup>Propyl: 2.1).<sup>[74]</sup> Die Autoren begründen die *anti*-Konfiguration der Produkte **31** mit der eingeschränkten Rotation der Phenyl-Gruppe und dem Auftreten von  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen zwischen der Phenyl-Gruppe und dem Indol-Nukleophil. Diese Erklärung wird durch die steigende Diastereoselektivität durch Vergrößerung des Alkylrests R untermauert.



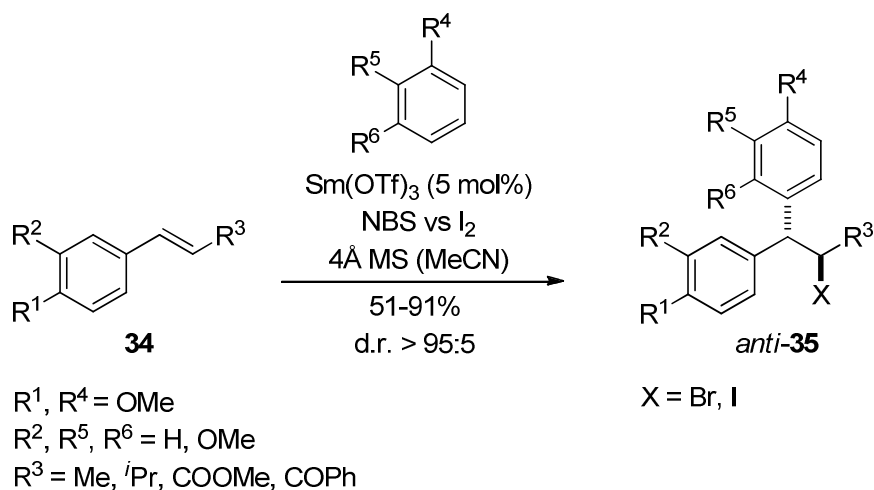
**Schema 10:** Diastereoselektive *Friedel-Crafts*-Alkylierungen nach *Chung*

In Studien zur Synthese von Tamoxifen berichtete *Shiina* über eine *Lewis*-Säure vermittelte, *syn*-diastereoselektive *Friedel-Crafts*-Alkylierung von Anisol und dem Benzylacetat **32** (Schema 11).<sup>[87]</sup> Das Produkt **33** wurde in hervorragender Ausbeute erhalten. Die ausgezeichnete, faciale Diastereoselektivität lässt sich unter Einbeziehung der bereits erwähnten Arbeit von *Chung*<sup>[86]</sup> sehr gut begründen.



**Schema 11:** Diastereoselektive Friedel-Crafts-Alkylierung in der Synthese von Tamoxifen nach Shiina

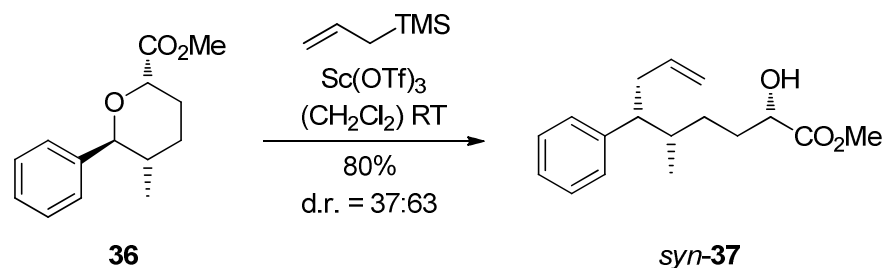
Die Reaktionen der Olefine **34** mit methoxysubstituierten Aromaten, *N*-Brom-succinimid oder Iod und einer katalytischen Menge an Samariumtriflat führten nach Hajra *anti*-selektiv zu den Produkten **35** (Schema 12).<sup>[88]</sup> Die Autoren begründeten die hohe Diastereoselektivität mit der Bildung eines intermediären Haloniumions, das im Anschluss von der Rückseite durch das Nukleophil angegriffen wird. In den Arbeiten von Stadler zu Friedel-Crafts-Reaktionen über freie  $\alpha$ -chirale Carbokationen mit gleichem Substitutionsmuster ( $R^1 = \text{OMe}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ,  $R^3 = \text{Me}$ ,  $X = \text{Cl}$ ) wurden allerdings Diastereomergemische erhalten [d.r. (*anti/syn*) = 65:35 bis 90:10].<sup>[66,73]</sup> Die verwendete Säure scheint daher einen großen Einfluss darauf zu haben, ob, ausgehend von diesen Substraten, ein Haloniumion oder ein freies, benzylisches Carbokation als Intermediat bevorzugt gebildet wird.



**Schema 12:** *Sm(OTf)*<sub>3</sub>-katalysierte, Halogen-vermittelte Friedel-Crafts-Alkylierungen nach Hajra

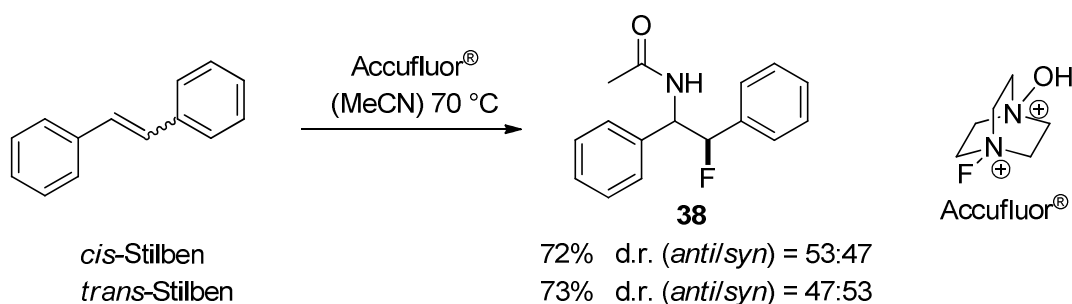
Panek berichtete über die reduktive Ringöffnung von aromatischen Tetrahydropyranen. Es konnten aber auch Kohlenstoff- und Stickstoffnukleophile eingesetzt werden.<sup>[89]</sup> Die heterozyklische Verbindung **36** wurde dabei mit einem großen Überschuss an Allyltrimethylsilan (20 Äq.) und einer überstöchiometrischen Menge an Scandiumtriflat (2 Äq.) in

80% Ausbeute zu Verbindung **37** umgesetzt (Schema 13). Die faciale Diastereoselektivität dieser Reaktion war allerdings gering [d.r. (*anti/syn*) = 37:63].



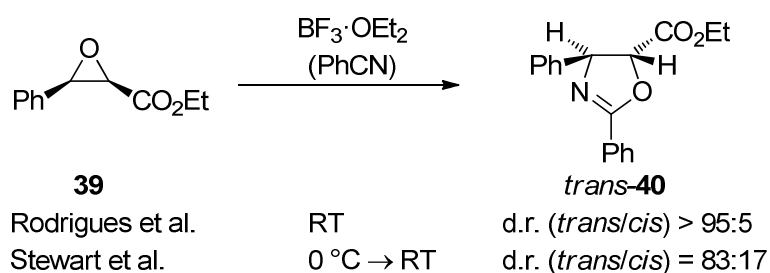
Schema 13: Öffnung des Tetrahydropyrans **36** mit Allyltrimethylsilan nach Panek

In der Umsetzung von Stilben mit Accufluor<sup>®</sup> in Acetonitril erhielt Stavber die Produkte einer Ritter-Reaktion **38** in guten Ausbeuten (Schema 14).<sup>[90]</sup> Die Reaktionen verliefen jedoch unselektiv. Diese Ergebnisse decken sich mit denen von Mühlthau, der in Friedel-Crafts-Reaktionen über  $\alpha$ -chirale Carbokationen mit einem Fluoratom in  $\alpha$ -Position ebenfalls sehr geringe faciale Diastereoselektivitäten beobachtete.<sup>[36]</sup>



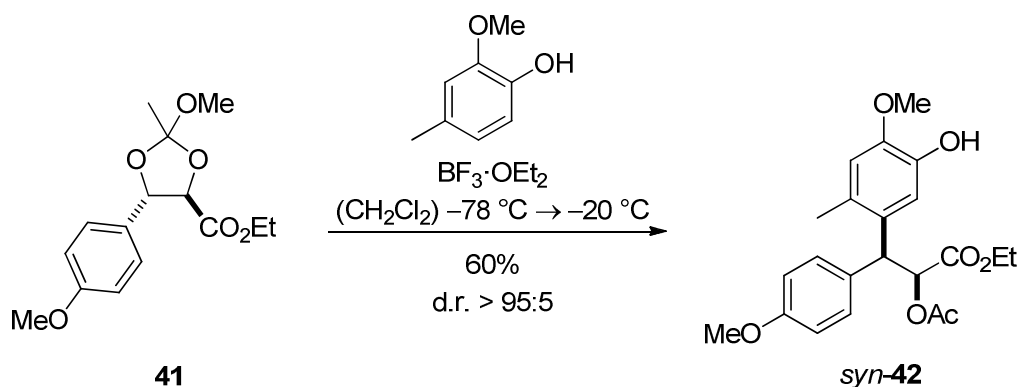
Schema 14: Ritter-Reaktionen nach Stavber

Zur Öffnung des enantiomerenreinen Glycidesters **39** durch Bortrifluorid in Benzonitril gibt es unterschiedliche Angaben (Schema 15). Rodrigues<sup>[91]</sup> erhielt das *trans*-Oxazolin **40** als einziges Stereoisomer und führte dies auf eine stereospezifische Reaktion zwischen dem Glycidester und dem Nitril zurück. Stewart<sup>[92]</sup> erhielt das Produkt **40** dagegen in einem *trans/cis*-Verhältnis von 87:13. Eine Variation der Reaktionsbedingungen (Temperatur, Lösungsmittel, Lewis-Säure) änderte nichts an diesem Befund. Eine Begründung für das erhaltene Diastereomergemisch wurde von Stewart nicht angegeben.



Schema 15: Unterschiedliche Ergebnisse der Ritter-Reaktion von **39** mit Benzonitril

Bozell untersuchte Lewis-Säure vermittelte Umsetzungen der cyclischen Orthoester **41** mit substituierten Phenolen.<sup>[93]</sup> Dabei wurden ausschließlich die *syn*-konfigurierten Produkte **42** in mäßiger Ausbeute (7 bis 60%) erhalten. Die Stereokonvergenz der Reaktionen wurde ebenfalls bewiesen. Als Nebenprodukte wurden das deacetylierte und das *O*-alkylierte Produkt identifiziert. Die Umsetzung des Orthoesters **41** mit 2-Methoxy-4-methylphenol ist in Schema 16 gezeigt.



**Schema 16:** *Syn*-selektive Friedel-Crafts-Alkylierungen nach Bozell

*Syn*-Selektivität und Stereokonvergenz führten die Autoren auf das Vorliegen eines Gleichgewichts von vier möglichen, ineinander überführbaren Strukturen zurück. Das kationische Intemediat kann demnach als Carbokation oder als Oxoniumion vorliegen. Das Elektrophil reagiert dann, analog dem *Felkin-Anh*-Modell, aus einer bevorzugten Konformation heraus mit dem angreifenden Nukleophil (Abbildung 15).



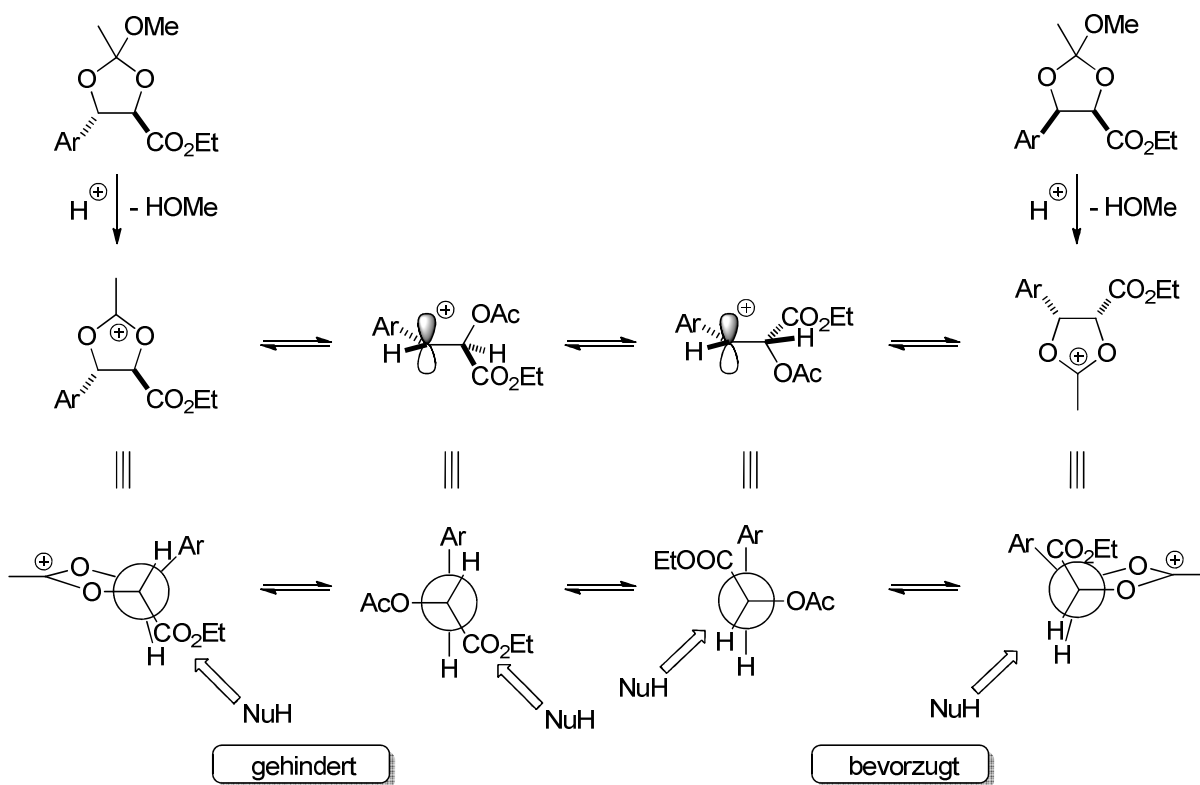
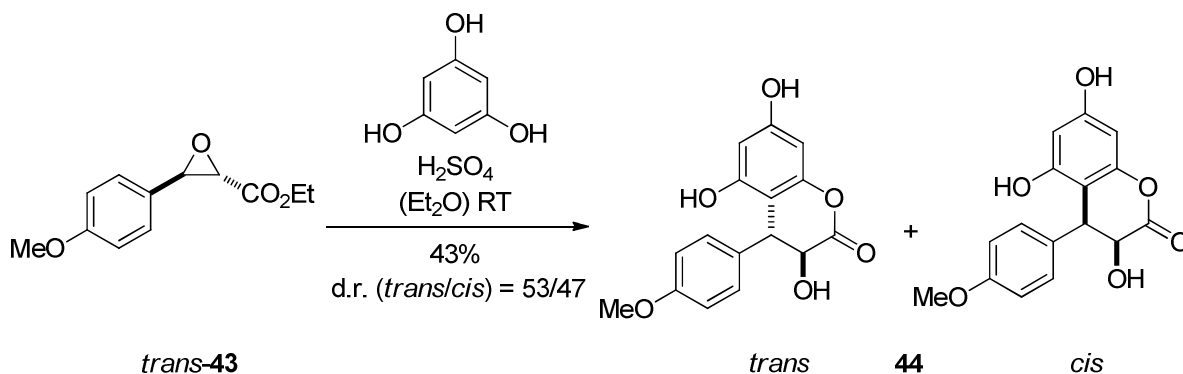


Abbildung 15: Erklärung von Selektivität und Stereokonvergenz in der Reaktion aus Schema 16

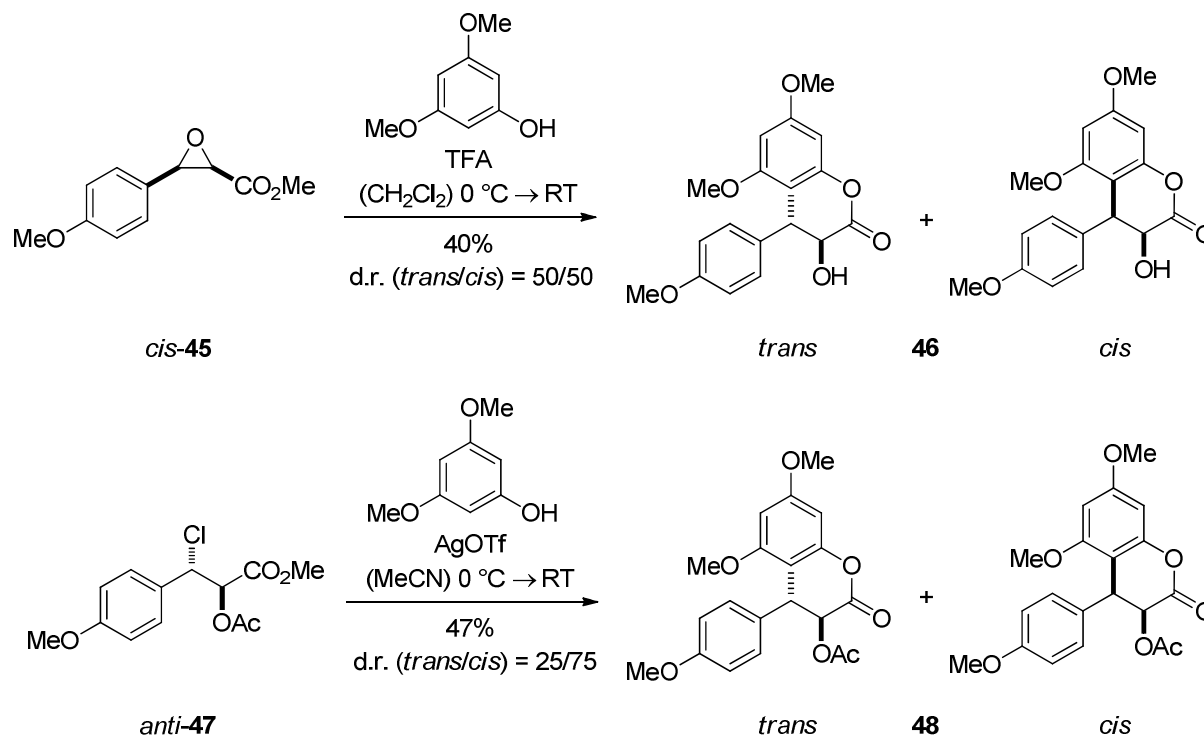
Eine Schwefelsäure-vermittelte Umsetzung des Glycidesters **43** mit Phoroglucin wurde von Roux veröffentlicht.<sup>[94]</sup> Dabei wurde das Dihydrocumarin **44** in einem *trans/cis*-Verhältnis von 53:47 erhalten (Schema 17).



Schema 17: Synthese des Dihydrocumarins **44** nach Roux

Brown berichtete über eine sehr ähnliche Reaktion.<sup>[95]</sup> Die von ihm beschriebene Umsetzung von *cis*-**45** mit 3,5-Dimethoxyphenol und Trifluoressigsäure führte zur analogen Bildung des Dihydrocumarins **46**. Die Reaktion verlief ebenso unselektiv und mit einer schwer zu reproduzierenden Ausbeute von 40%. Bessere Selektivitäten wurden jedoch durch Verwendung des  $\beta$ -Chloroesters **47** erzielt. Dessen Umsetzung mit 3,5-Dimethoxyphenol und

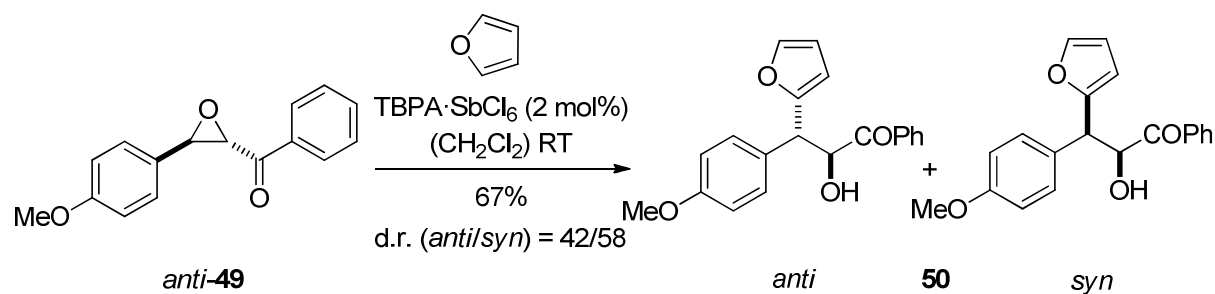
Silbertriflat in Acetonitril lieferte das Dihydrocumarin **48** in 47% Ausbeute und in einem *trans/cis*-Verhältnis von 25:75 (Schema 18).



**Schema 18:** Dihydrocumarinsynthesen nach Brown

Die Autoren gaben an, dass die Bildung des *cis*-konfigurierten Diastereomers **48** nur durch ein intermediäres, freies Kation zu erklären sei und schließen daher ein Oxoniumion als Intermediat aus. Das bereits erwähnte Modell von Bozell<sup>[93]</sup> (Abbildung 15) widerlegt diese Auffassung jedoch, da auch nach diesem Modell, das ein Oxoniumion als Intermediat beinhaltet, die bevorzugte Bildung des *cis*-Dihydrocumarins **48** zu erwarten ist.

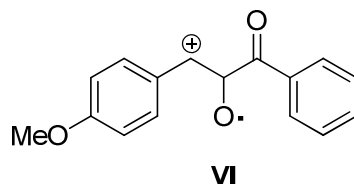
Huo setzte eine Reihe von Chalkon abgeleiteten Epoxiden mit aromatischen Nucleophilen und katalytischen Mengen eines Ein-Elektronen-Überträgers um.<sup>[96]</sup> Die Reaktion des Epoxids **49** mit Furan zum *Friedel-Crafts*-Produkt **50** ist in Schema 19 abgebildet.



TBPA = Tris-(4-bromphenyl)-aminiumhexachlorantimonat

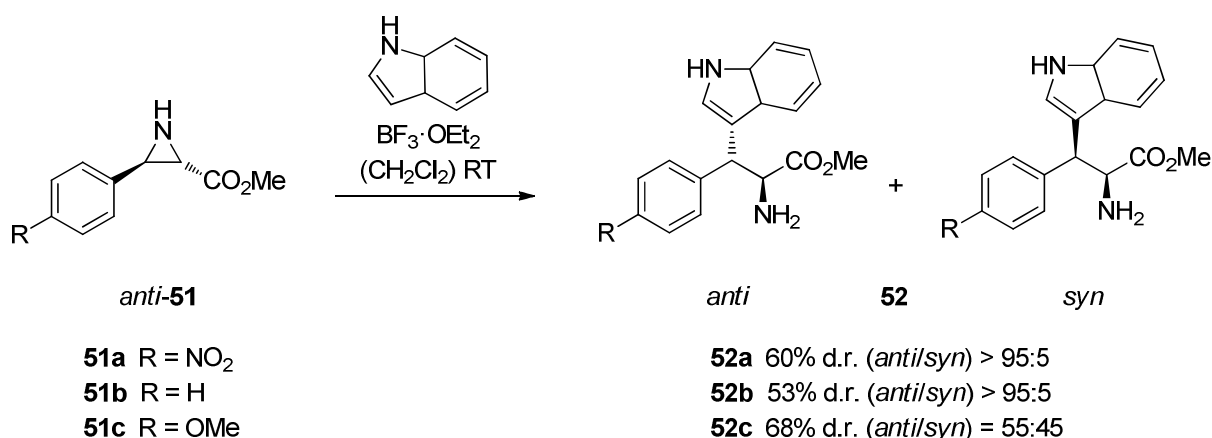
**Schema 19:** *Friedel-Crafts*-Alkylierung nach Huo.

Bezüglich der beobachteten Diastereoselektivität ließ sich jedoch kein eindeutiger Trend feststellen. Die erhaltenen Diastereomerenverhältnisse lagen in einem Bereich von d.r. (*anti/syn*) = 62:38 bis 37:63. Ausbeuten über 50% ließen sich darüber hinaus nur für elektronenreiche Kationenvorläufer erreichen. Die Autoren schlugen die Bildung eines distonischen Radikalkations **VI** als elektrophiles Intermediat vor (Abbildung 16).



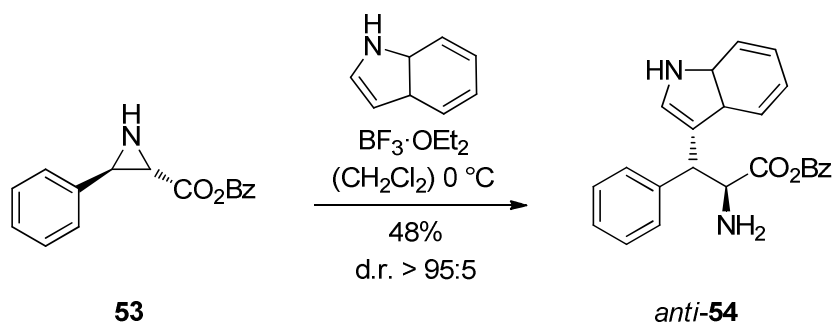
**Abbildung 16:** Von Huo postuliertes, distonisches Radikalkation **E**

Bortrifluorid-vermittelte Umsetzungen der Arylaziridine **51** mit Indol wurden systematisch von Zwanenburg untersucht (Schema 20).<sup>[97]</sup> In allen Fällen erfolgte der Angriff des Nucleophils an der benzylic Position. War ein elektronenarmer Arylsubstituent ( $R = p\text{-NO}_2$ ) oder ein unsubstituierter Arylsubstituent ( $R = \text{H}$ ) im Substrat enthalten, verlief der Angriff des Nucleophils stereospezifisch und es wurden ausschließlich die *anti*-konfigurierten  $\beta$ -Aryltryptophane **52a-b** erhalten. Im Fall des Anisyl-substituierten Aziridins ( $R = \text{OMe}$ ) verlief die Substitution nach dem  $S_{\text{N}}1$ -Mechanismus über ein benzylics Carbokation. In Folge dessen wurde ein Diastereomergemisch von **52c** erhalten. Die Bortrifluorid-vermittelte Umsetzung des *cis*-konfigurierten Isopropylesters von Aziridin **51b** mit Indol wurde bereits 1972 von Styngach beschrieben. Allerdings wurden keine Angaben über den stereochemischen Verlauf der Reaktion gemacht.<sup>[98]</sup>



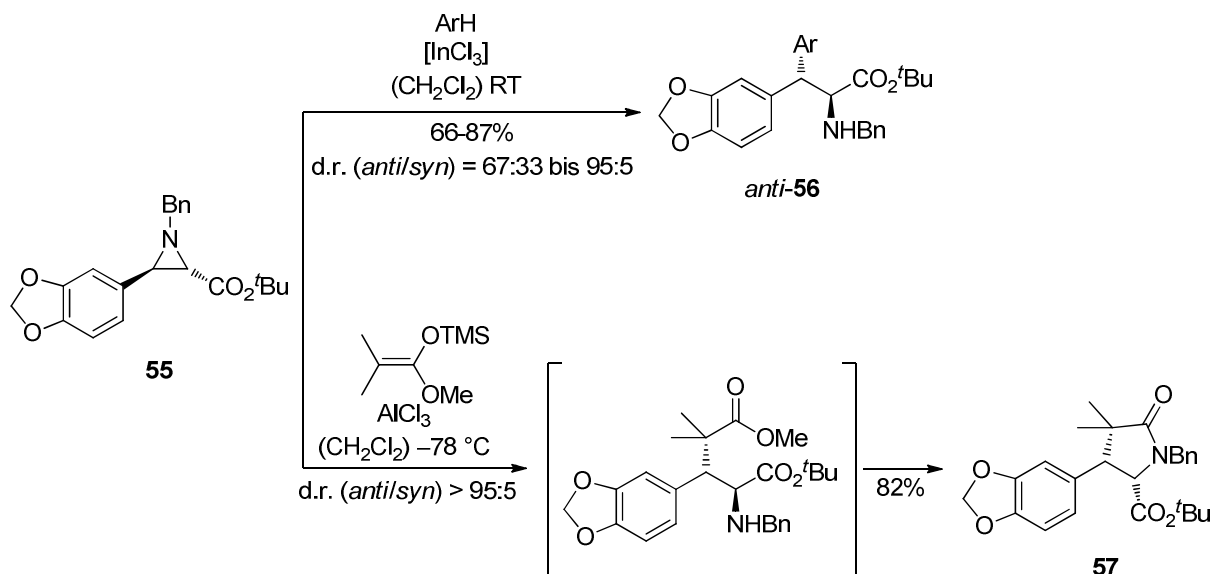
**Schema 20:** Synthese von  $\beta$ -Aryltryptophanen nach Zwanenburg

Eine analoge, stereospezifische Umsetzung des Aziridins **53** mit Indol wurde von Hruby beschrieben (Schema 21).<sup>[99]</sup>



**Schema 21:** Stereospezifische Synthese des  $\beta$ -Aryltryptophans **54** nach Hruby

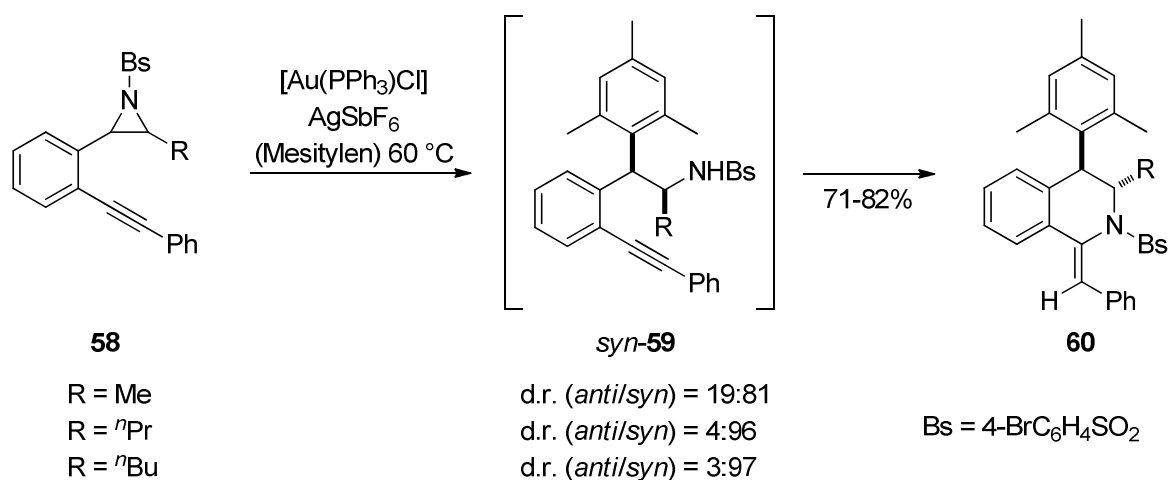
*Ishikawa* berichtete über  $\text{InCl}_3$ -katalysierte Reaktionen des Aziridins **55** mit verschiedenen aromatischen Nucleophilen in moderaten bis guten Ausbeuten.<sup>[100]</sup> Die Umsetzungen von **55** mit Indol und 2-Methylindol verliefen stereospezifisch zu den *anti*-konfigurierten Produkten **56**. Die Verwendung anderer aromatischer Nucleophile führte zur Bildung von Diastereomengemischen, in denen das *anti*-Diastereomer überwog (Schema 22). Dieselbe Arbeitsgruppe beschrieb auch die Synthese des Pyrrolidons **57** aus dem Aziridin **55** und einem Silylketen-acetal.<sup>[101]</sup>  $\text{InCl}_3$  erwies sich in dieser Umsetzung als ineffektiv. Durch den Einsatz von  $\text{AlCl}_3$  konnte das Produkt **57** jedoch in 82% Ausbeute erhalten werden. Die Reaktion verlief unter vollständiger Inversion der Konfiguration (Schema 22).



**Schema 22:** Synthese des  $\beta$ -Aryltryptophans *anti*-**56** und des Pyrrolidons **57** nach *Ishikawa*

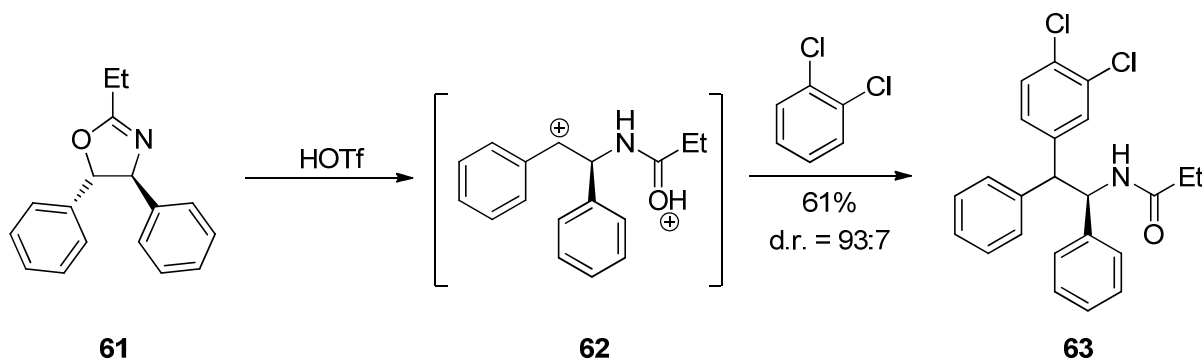
Diastereoselektive, Gold(I)-katalysierte Kaskadenreaktionen ausgehend von den Aziridinen **58** mit Mesitylen zum finalen Produkt **60** wurden von *Shi* und *Zhang* entwickelt.<sup>[102]</sup> Sie führten die hohe *syn*-Selektivität im ersten Reaktionsschritt zum Intermediat **59** auf ein durch 1,3-Allylspannung fixiertes,  $\alpha$ -chirales benzylisches Carbokation zurück. Der Angriff des Nucleophils erfolgt dann, nach Angabe der Autoren, von der Seite des Alkylrests R. Diese

Erklärung ist allerdings nicht schlüssig, da sich die *syn*-Selektivität mit zunehmender Größe des Alkylrests R verringern müsste. Mit steigendem Raumbedarf von R erhöht sich jedoch die faciale Diastereoselektivität sogar zugunsten des *syn*-Diastereomers (Schema 23).



**Schema 23:** Diastereoselektive Kaskadenreaktion nach Shi und Zhang

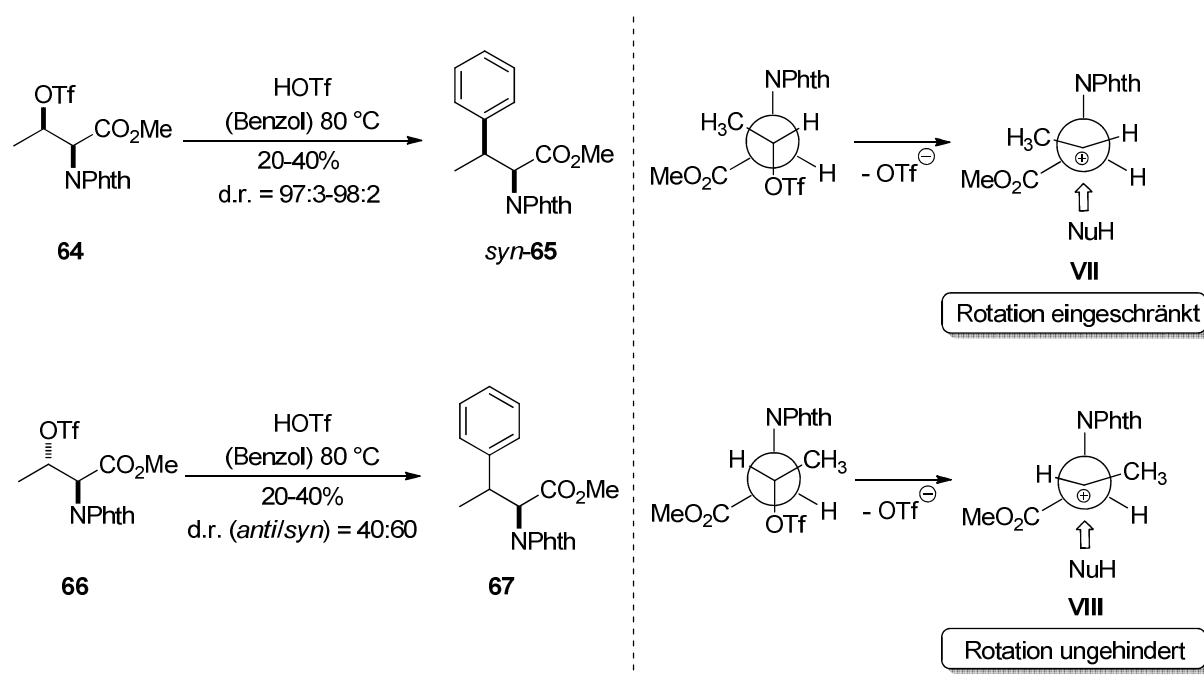
*Klumpff* befasste sich mit der Supersäure-vermittelten Herstellung von dikationischen Intermediaten aus Aminoalkoholen<sup>[103]</sup> sowie Oxazolinen<sup>[104]</sup> und der synthetischen Anwendung dieser Superelektrophile. In der durch Trifluormethansulfonsäure eingeleiteten Ringöffnung des Oxazolins **61** konnte das dikationische Intermediat **62** mit dem schwachen Nukleophil 1,2-Dichlorbenzol in 61% Ausbeute zum *Friedel-Crafts*-Produkt **63** umgesetzt werden (Schema 24). Die Diastereoselektivität dieser Reaktion war sehr hoch (d.r. = 93:7), eine Bestimmung der Relativkonfiguration des Produkts **63** erfolgte jedoch nicht.



**Schema 24:** Diastereoselektive Friedel-Crafts-Alkylierung über ein Dikation nach Klumpff

Unterschiedliche stereochemische Verläufe in der *Friedel-Crafts*-Reaktion von Benzol mit Threonin- und Allothreonintriethylat wurden von *Effenberger* und *Weber* beschrieben.<sup>[105,106]</sup> Die Umsetzung des *N,N*-Phthaloyl-geschützten Threonintriethylat **64** mit Benzol und Trifluormethansulfonsäure verlief unter Retention der Konfiguration an C-3 zu Produkt *syn*-**65**. Die analoge Reaktion mit *N,N*-Phthaloyl-geschütztem Allothreonintriethylat **66** führte nahezu

unselektiv zu Produkt **67** (Schema 25). Neben der nukleophilen Substitution wurden Eliminierungen als Konkurrenzreaktionen beobachtet, was zu geringen Gesamtausbeuten von lediglich 20-40% führte. Die Autoren postulierten, dass die Drehbarkeit der Bindung zum stereogenen Zentrum im vom Threonin abgeleiteten, sekundären Alkylkation **VII** eingeschränkt ist. Die Reaktion mit dem angreifenden Nukleophil verläuft dann selektiv unter Retention der Konfiguration. Im von Allothreonin abgeleiteten Kation **VIII** ist die Drehbarkeit ungehindert, weshalb die nukleophile Substitution als Konsequenz daraus unselektiv verläuft.



**Schema 25:** Friedel-Crafts-Reaktion von Benzol mit Threonin- und Allothreonintriflat nach Effenberger und Weber

Weitere intermolekulare *Friedel-Crafts*-Alkylierungen über  $\alpha$ -chirale, azyklische Carbokationen wurden von Guss,<sup>[107]</sup> Amine,<sup>[108]</sup> Hodge,<sup>[109]</sup> Hass,<sup>[110]</sup> und Metcalf<sup>[111]</sup> beschrieben. In diesen Arbeiten wurden allerdings keine Angaben über die faciale Diastereoselektivität der betreffenden Reaktionen gemacht.

## 2. Aufgabenstellung

In der vorliegenden Arbeit sollte die azyklische Stereokontrolle in Reaktionen  $\alpha$ -chiraler, benzylicher Carbokationen mit unterschiedlichen Nucleophilen weiter untersucht werden. Die bisher im Hinblick auf faciale Diastereoselektivität studierten Kationen von Mühlthau<sup>[36]</sup>, Stadler<sup>[66]</sup> und Rubenbauer<sup>[54]</sup> wiesen in  $\alpha$ -Position stets ein Stereozentrum bestehend aus einer Methylgruppe, einer funktionellen Gruppe und einem Proton auf. Die Erweiterung der etablierten Methodik auf chirale, benzyliche Carbokationen mit zwei verschiedenen funktionellen Gruppen in  $\alpha$ -Position war das erste Ziel dieser Arbeit.

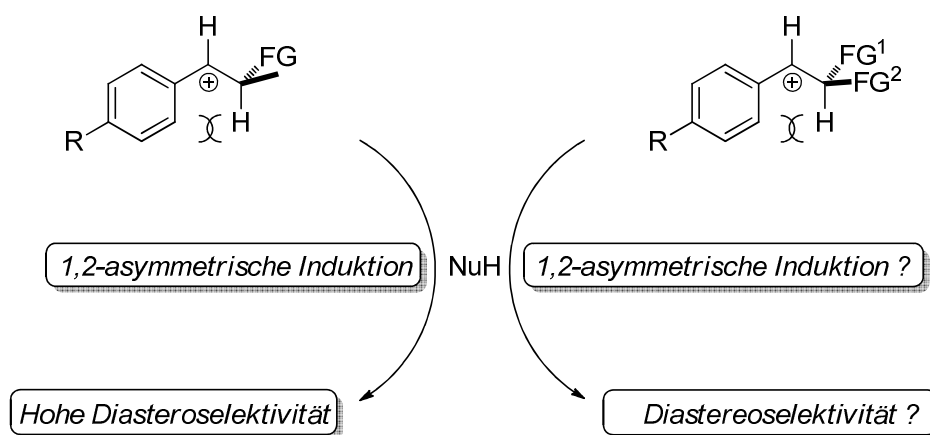


Abbildung 17: Bereits zuvor studierte Kationen (links) und in dieser Arbeit untersuchte Kationen (rechts)

Konkret sollten dabei  $\beta$ -Hydroxytyrosinderivate **A** und aromatische Glycidester **B** als Kationenvorläufer eingesetzt werden (Abbildung 18). Deren erfolgreiche, stereoselektive Umsetzung nach den in Kapitel 1.6.1 erläuterten Methoden würde einen praktischen Zugang zu synthetisch relevanten Zielstrukturen ermöglichen.

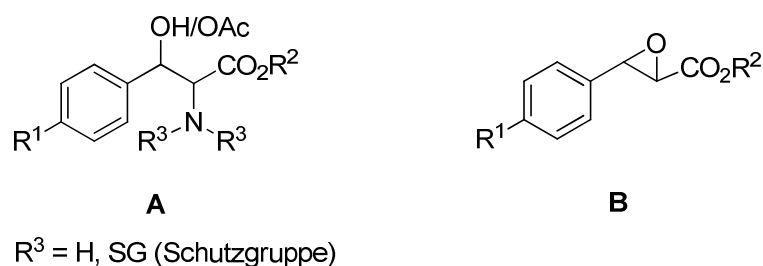
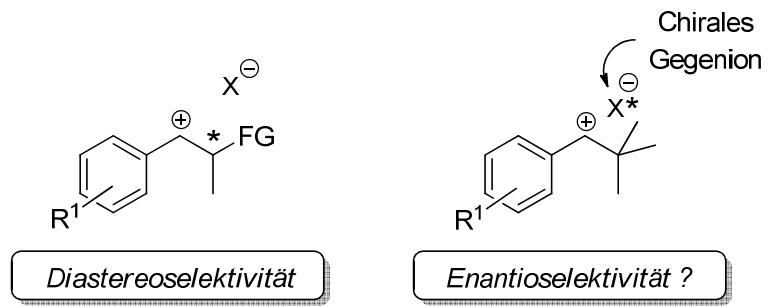


Abbildung 18: In dieser Arbeit eingesetzte Substratklassen

Im zweiten Teil dieser Arbeit sollte überprüft werden, ob eine faciale Selektivität in Reaktionen benzylicher Carbokationen mit aromatischen Nucleophilen nicht nur über ein vorhandenes  $\alpha$ -Stereozentrum sondern auch durch ein chirales Gegenion induziert werden kann (Abbildung 19). Enantioselektive *Friedel-Crafts*-Alkylierungen wären die Konsequenz dieser Überlegung.



**Abbildung 19:** Zwei unterschiedliche Modelle zur asymmetrischen Induktion



### 3. S<sub>N</sub>1-Reaktionen von $\beta$ -Hydroxytyrosinestern

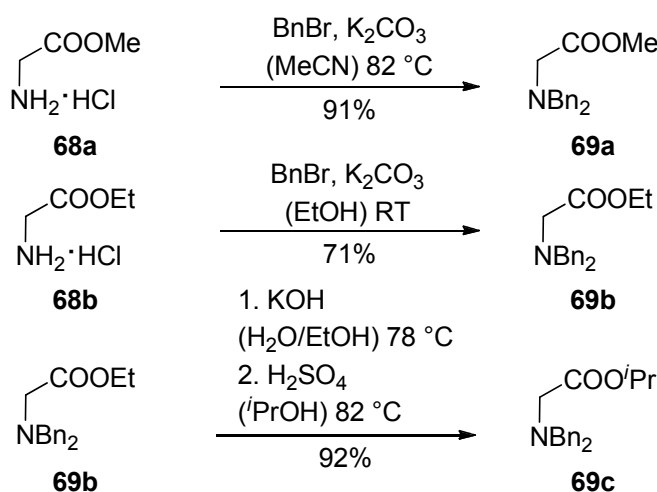
#### 3.1. Einleitung/Vorarbeiten

Die erste in dieser Arbeit untersuchte Klasse an Vorläufern  $\alpha$ -chiraler Carbokationen mit zwei unterschiedlichen funktionellen Gruppen in  $\alpha$ -Position stellten  $\beta$ -Hydroxytyrosinester des Typs **A** (Abbildung 18) dar.

In den Arbeiten von *Zwanenburg*,<sup>[97]</sup> *Styngach*,<sup>[98]</sup> *Hruby*,<sup>[99]</sup> und *Ishikawa*,<sup>[100]</sup> wurden aromatische Aziridine als Ausgangsverbindungen zur Synthese von  $\beta,\beta$ -Diarylalaninen verwendet. Die genannten Beispiele sind in Kapitel 1.6.2 näher erläutert. Wie *Zwanenburg* eindeutig zeigen konnte, verläuft die nukleophile Substitution im Fall Anisyl-substituierter Aziridine über ein freies Kation (Schema 20). Phenyl-substituierte Aziridine reagierten dagegen stereospezifisch. *Klump* setzte  $\alpha$ -Amino-substituierte Benzylalkohole mit Trifluormethansulfonsäure um.<sup>[103]</sup> Als Intermediate erhielt er Dikationen, die sie mit einem aromatischen Nukleophil in einer *Friedel-Crafts*-Reaktion abfangen konnten. In Folge dessen sollten sich auch die  $\beta$ -Hydroxytyrosinester **A** in durch *Brønsted*-Säuren vermittelten S<sub>N</sub>1-Reaktionen erfolgreich einsetzen lassen.

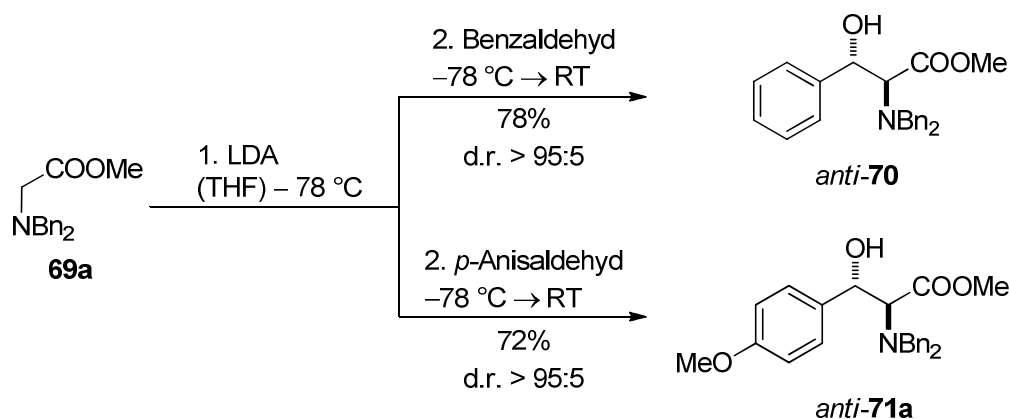
#### 3.2. Substratsynthesen

Im nun folgenden Abschnitt werden die Synthesen der als Kationenvorläufer fungierenden  $\beta$ -Hydroxytyrosinester beschrieben. Zunächst wurden die *N,N*-Dibenzylglycinester **69a-c** hergestellt. Der Methylester **69a** und der Ethylester **69b** wurden durch Dibenzylisierung der Glycinester **68a** und **68b** mit Benzylbromid in Acetonitril oder Ethanol synthetisiert. Der Isopropylester **69c** wurde in zwei Stufen aus dem Ethylester **69b** erhalten (Schema 26).



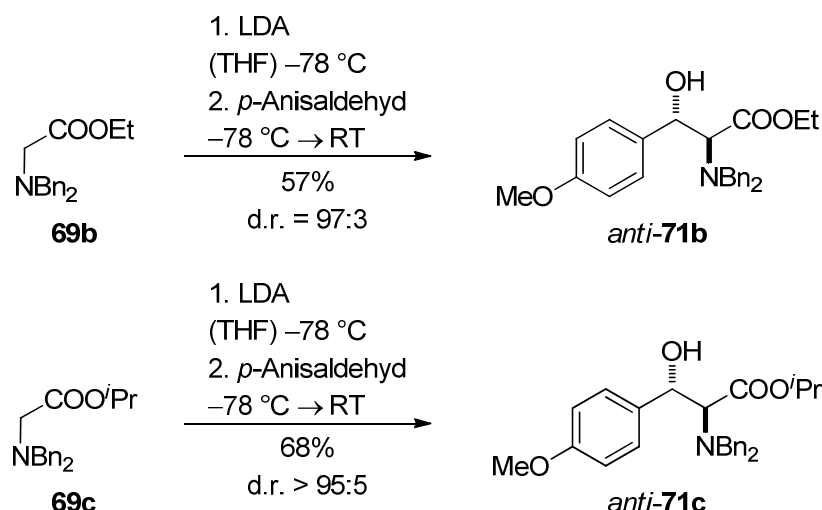
Schema 26: Synthese der *N,N*-Dibenzylglycinester **69a-c**

Der *N,N*-Dibenzylglycinester **69a** wurde mit Benzaldehyd und *p*-Anisaldehyd durch Aldolreaktionen in die  $\alpha$ -Dibenzylamino- $\beta$ -Hydroxyester **70**<sup>[112,113]</sup> und **71a** überführt (Schema 27). Die Verwendung von Glycinenolaten in Aldolreaktionen ist in der Literatur eingehend beschrieben.<sup>[112-119]</sup>



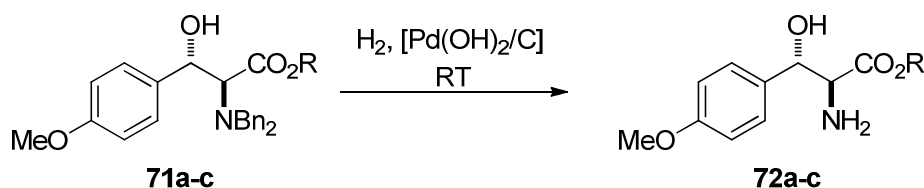
**Schema 27:** *Anti*-diastereoselektive Aldol-Reaktionen zu den  $\beta$ -Hydroxycarbonylverbindungen **70** und **71a**  
(Das angegebene Diastereomerenverhältnis bezieht sich auf das nach säulenchromatographischer Reinigung erhaltene Produkt)

Die einfache Diastereoselektivität der Aldolreaktionen zu **70** und **71a** war außerordentlich hoch. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurden ausschließlich die *anti*-konfigurierten Aldol-Produkte erhalten. Die *syn*-konfigurierten Aldol-Produkte *syn*-**70** und *syn*-**71a** besaßen einen nennenswert höheren  $R_f$ -Wert als die korrespondierenden *anti*-Diastereomere.<sup>[113]</sup> Die betreffenden  $R_f$ -Werte der *syn*-Aldol-Produkte waren darüber hinaus dem  $R_f$ -Wert des eingesetzten Aldehyds nahezu identisch. Die säulenchromatographische Trennung der *syn*-Diastereomere vom nicht umgesetzten Aldehyd war daher nicht möglich. *Syn*-**71a** konnte jedoch durch eine höhere Reaktionstemperatur (-55 °C) in der Aldolreaktion und durch anschließende fraktionierte Kristallisation des Rohprodukts in veritablen Mengen erhalten werden [d.r. (*anti/syn*)  $\cong$  20:80]. Die hohe einfache Diastereoselektivität lässt sich auf die bevorzugte Existenz des (*O*)-*E*-Glycinenolats im *Zimmermann-Traxler*-Übergangszustand zurückführen, in dessen Folge das *anti*-konfigurierte Diastereomer gebildet wird.<sup>[113,120-122]</sup> Die Aldolreaktionen zu den Verbindungen **71b**<sup>[116]</sup> und **71c** verliefen analog in hoher einfacher Diastereoselektivität (Schema 28). Die Produkte wurden in 57% und 68% Ausbeute erhalten.



**Schema 28:** Anti-diastereoselektive Aldol-Reaktionen zu den  $\beta$ -Hydroxycarbonylverbindungen **71b** und **71c**

Die freien  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -Hydroxycarbonylverbindungen **72a-c** konnten in hervorragenden Ausbeuten aus den *N,N*-dibenzylierten Verbindungen **71a-c** durch Hydrogenolyse unter Wasserstoffatmosphäre mit Hilfe katalytischer Mengen des *Pearlman*-Katalysators  $[\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}]$  erhalten werden.<sup>[123]</sup>

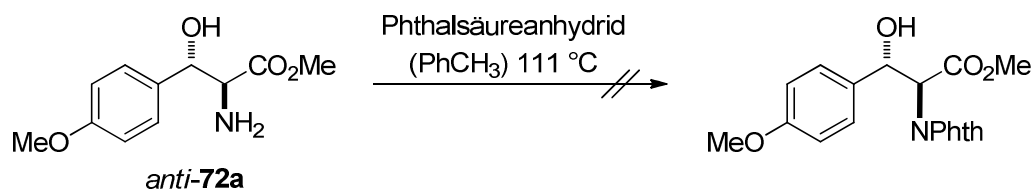


**Tabelle 1:** Hydrogenolyse der Verbindungen **71a-c** zu den Produkten **72a-c**

Eintrag	Edukt	R	d.r. (anti/syn)	Lösungs- mittel	Produkt	Ausbeute <sup>[a]</sup> [%]	d.r. <sup>[b]</sup> (anti/syn)
1	<b>71a</b>	Me	> 95:5	MeOH	<b>72a</b>	97	> 95:5
2	<b>71a</b>	Me	27:73	MeOH	<b>72a</b>	98	27:73
3	<b>71b</b>	Et	> 95:5	EtOH	<b>72b</b>	95	> 95:5
4	<b>71c</b>	<sup>i</sup> Pr	> 95:5	MeOH	<b>72c</b>	quant.	> 95:5

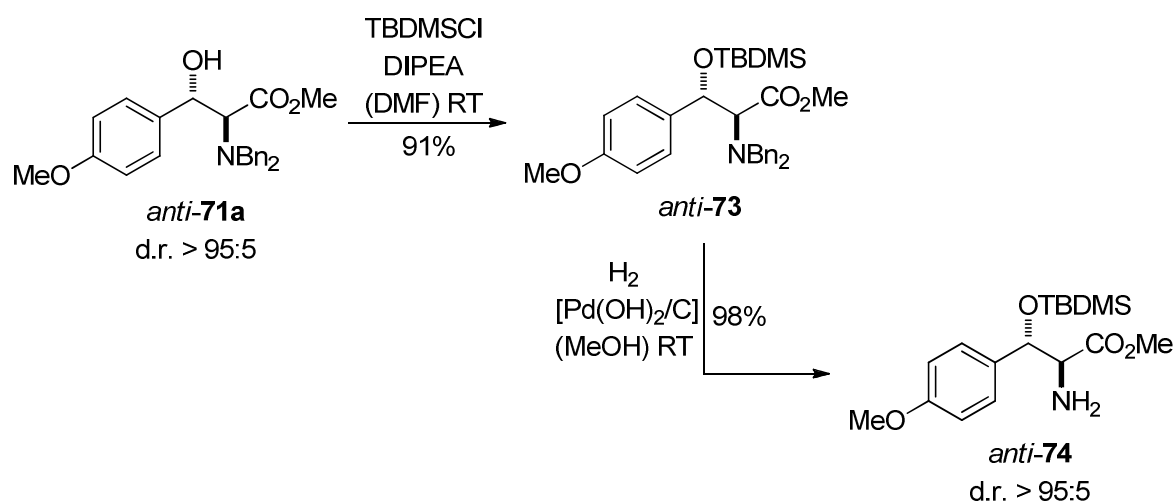
<sup>[a]</sup> Ausbeute an isoliertem Produkt. <sup>[b]</sup> Das Diastereomerenverhältnis wurde NMR-spektroskopisch nach säulen-chromatographischer Reinigung bestimmt.

Neben den *N,N*-Dibenzyl-geschützten  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -Hydroxyestern **71a-c** und den freien  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -Hydroxyestern **72a-c** sollten auch noch *N,N*-Phthaloyl- sowie *N*-Fmoc-geschützte  $\beta$ -Hydroxyester als Kationenvorläufer eingesetzt werden. Die direkte *N,N*-Phthaloylschätzung des primären Amins **72a** mit Phthalsäureanhydrid in Toluol unter Rückfluss am Wasserabscheider führte jedoch zu einer vollständigen Zersetzung des Ausgangsmaterials (Schema 29).



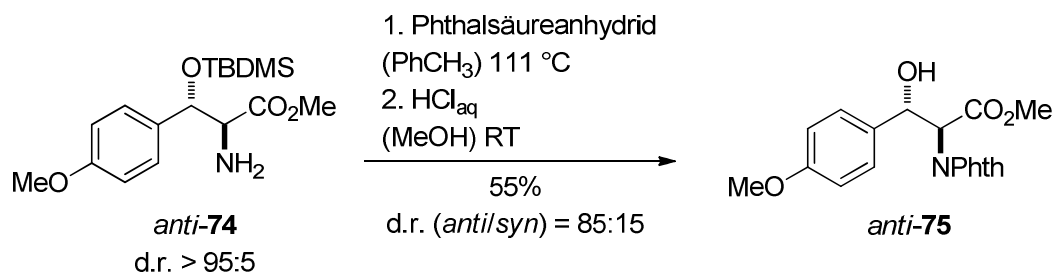
**Schema 29:** Gescheiterter Versuch zur *N,N*-Phthaloylschätzung von **72a**

Durch den Nachweis von *p*-Anisaldehyd in der Reaktionsmischung konnte eine Retro-Aldolreaktion als wahrscheinlichste Zersetzungsreaktion identifiziert werden. Der  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -Hydroxyester **71a** wurde daher zunächst zum Silylether **73** umgesetzt. Dieser wurde anschließend durch Hydrogenolyse in das freie Amin **74** überführt (Schema 30).



**Schema 30:** Synthese des Silylethers *anti-73* und Hydrogenolyse zum freien Amin *anti-74*

Die *N,N*-Phthaloylschätzung<sup>[124]</sup> desamins *anti-74* und die sich unmittelbar daran anschließende, Säure-vermittelte Abspaltung der Silylgruppe lieferte den *N,N*-Phthaloyl-geschützten  $\beta$ -Hydroxyester *anti-75* in einer moderaten Ausbeute von 55% über zwei Stufen (Schema 31).

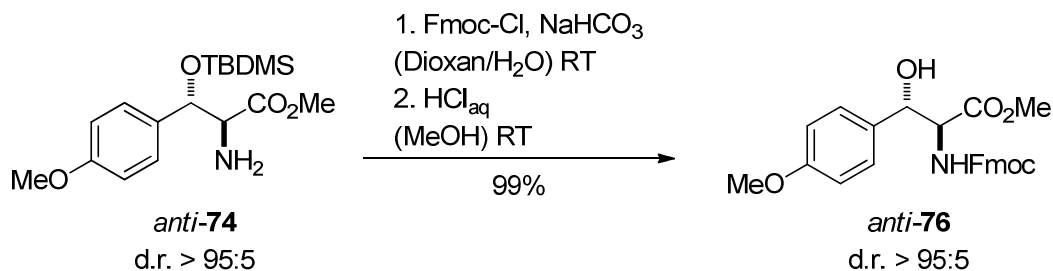


**Schema 31:** *N,N*-Phthaloylschätzung und Entschätzung der Hydroxygruppe zur Synthese von *anti-75*

Wie in Schema 31 ersichtlich, führte die *N,N*-Phthaloylschätzung zu einer partiellen Epimerisierung. Die mit einem Diastereomergemisch von **71** [d.r. (*anti/syn*)  $\cong$  20:80] durchgeführte Sequenz **71a**→**73**→**74**→**75** führte daher auch nicht zu *syn-75* als Haupt-

diastereomer, sondern zu einem Diastereomergemisch, in dem wieder das *anti*-Diastereomer *anti-75* überwog [d.r. (*anti/syn*) = 62:38].

Der *N*-Fmoc-geschützte  $\beta$ -Hydroxytyrosinester *anti-76* wurde ebenfalls ausgehend von *anti-74* in zwei Stufen hergestellt (Schema 32). Die *N*-Fmoc-Schützung unter *Schotten-Baumann*-Bedingungen<sup>[125,126]</sup> und die sich ohne vorherige Isolierung des Silylethers anschließende Entschützung der Hydroxygruppe lieferte *anti-76* in nahezu quantitativer Ausbeute in einem unveränderten Diastereomerenverhältnis von d.r. > 95:5.

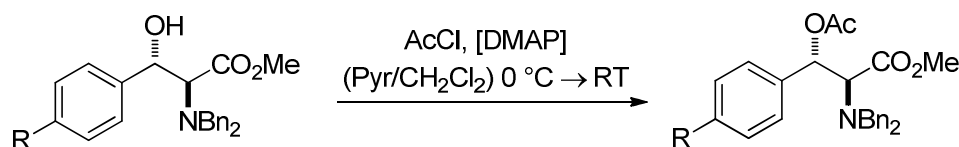


**Schema 32:** *N*-Fmoc-Schützung des Amins *anti-74* und Entschützung der Hydroxygruppe zu *anti-76*

Die Synthese von *syn-76* wurde ebenfalls mit einem Diastereomergemisch von **71** [d.r. (*anti/syn*)  $\cong$  20:80] durchgeführt. Die Sequenz **71a**→**73**→**74**→**76** führte zur Bildung von *syn-76* in einem Diastereomerenverhältnis von d.r. (*anti/syn*) = 38:62.

In den Arbeiten von *Rubebauer*<sup>[54,76,77]</sup> ließen sich Benzylacetate deutlich besser in *Lewis*-Säure-katalysierten, nukleophilen Substitutionen umsetzen als die entsprechenden Benzylalkohole. Daher wurden die Benzylalkohole **70**, **71a**, **75** und **76** acetyliert, um das Potential der entsprechenden Acetate in *Lewis*-Säure-katalysierten Umsetzungen zu testen. Die direkte *O*-Acetylierung des freien Amins **72** war nicht realisierbar,<sup>[127,128]</sup> da in diesen Substraten die *N*-Acetylierung favorisiert ist.

Die Acetylierungen der Benzylalkohole *anti-70* und **71a** wurden in Dichlormethan/Pyridin mit einer überstöchiometrischen Menge an Acetylchlorid und einer katalytischen Menge an 4-Dimethylaminopyridin durchgeführt. Die Umsetzungen zu den Benzylacetaten *anti-77* und **78** verliefen in guten Ausbeuten (Tabelle 2).

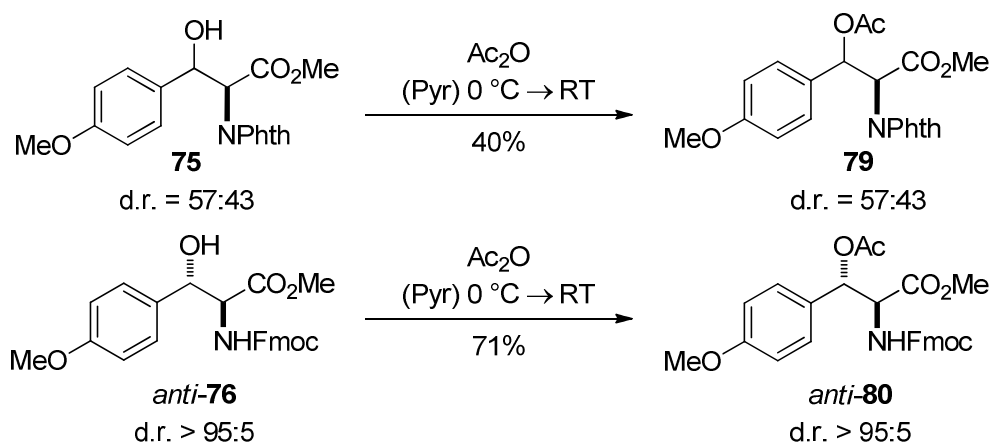


**Tabelle 2:** Acetylierungen der Benzylalkohole *anti*-**70** und **71** zu den Benzylacetaten *anti*-**77** und **78**

Eintrag	Edukt	R	d.r. ( <i>anti</i> / <i>syn</i> )	Ausbeute <sup>[a]</sup> [%]	Produkt	d.r. <sup>[b]</sup> ( <i>anti</i> / <i>syn</i> )
1	<i>anti</i> - <b>70</b>	H	>95/5	90	<i>anti</i> - <b>77</b>	>95/5
2	<i>anti</i> - <b>71a</b>	OMe	>95/5	92	<i>anti</i> - <b>78</b>	>95/5
3	<i>syn</i> - <b>71a</b>	OMe	~ 20:80	74	<i>syn</i> - <b>78</b>	35:65

<sup>[a]</sup> Ausbeute an isoliertem Produkt. <sup>[b]</sup> Das Diastereomerenverhältnis wurde NMR-spektroskopisch nach säulenchromatographischer Reinigung bestimmt.

Die Acetylierungen des *N,N*-Phthaloyl-geschützten Benzylalkohols **75** und des *N*-Fmoc-geschützten Benzylalkohols *anti*-**76** zu den Benzylacetaten **79** und *anti*-**80** wurden unter den in Schema 33 gezeigten Bedingungen durchgeführt. Die Ausbeute lag für Alkohol **75** bei moderaten 40% und für Alkohol *anti*-**76** bei guten 71%.



**Schema 33:** Acetylierungen der Benzylalkohole **75** und *anti*-**76** zu den Benzylacetaten **79** und *anti*-**80**

### 3.3. Diastereoselektive Synthese von $\beta$ -Aryltyrosinen

#### 3.3.1. Friedel-Crafts-Reaktionen

Die zuvor synthetisierten Benzylalkohole **70**, **71**, **72**, **75** und **76** wurden in durch Brønsted-Säuren vermittelten *Friedel-Crafts*-Reaktionen eingesetzt. Zunächst wurde der  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -hydroxyester **72a** untersucht. Die Reaktion wurde in Dichlormethan bei anfänglich  $-78$  °C durchgeführt. Zur Ionisierung des Benzylalkohols wurde Tetrafluorborsäureetherat eingesetzt. Als Nukleophil wurden vier Äquivalente an Resorcindimethylether verwendet. Der Umsatz des Benzylalkohols *anti*-**72a** unter den genannten Bedingungen bei  $-78$  °C war sehr gering.

Wurde die Reaktionsmischung jedoch auf Raumtemperatur erwärmt, konnte ein vollständiger Umsatz erreicht werden. Dabei war auf ein langsames Erwärmen (über 3 h) zu achten, da Eliminierung bei zu schnellem Aufwärmen als Hauptreaktion beobachtet wurde (Tabelle 3, Eintrag 1).

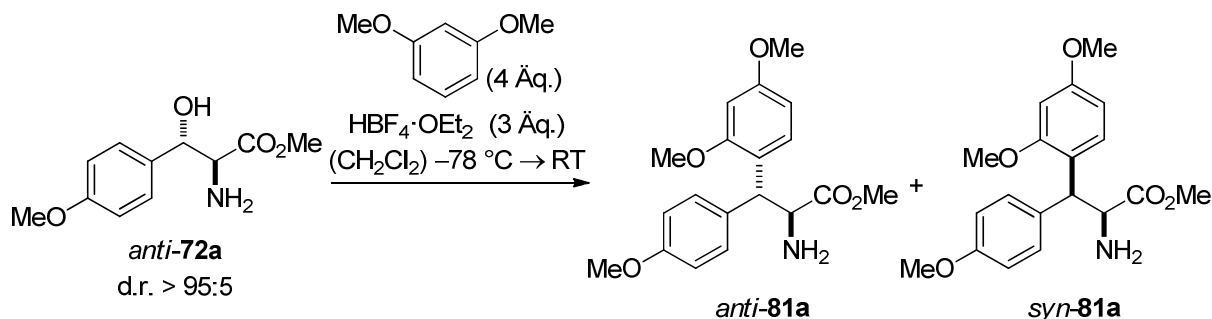


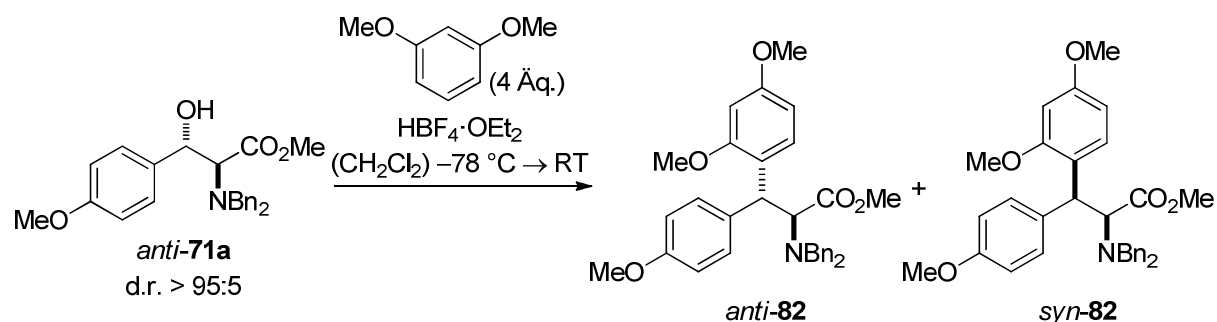
Tabelle 3: Friedel-Crafts-Reaktion von *anti-72a* mit Resorcindimethylether

Eintrag	T [°C]	Ausbeute <sup>[a]</sup> [%]	d.r. <sup>[b]</sup> ( <i>anti/syn</i> )
1	-78 °C → RT (20 min)	23 (plus 77% Eliminierungsprodukt)	13:87
2	-78 °C → RT (3 h)	77	10:90

<sup>[a]</sup> Ausbeute an isoliertem Produkt. <sup>[b]</sup> Das Diastereomerenverhältnis wurde NMR-spektroskopisch aus dem Rohprodukt bestimmt.

Das *Friedel-Crafts*-Produkt **81a** wurde dabei in einem Diastereomerenverhältnis von d.r. = (*anti/syn*) 10:90 erhalten. Auf die Bestimmung der Relativkonfiguration wird in Kapitel 3.3.2 eingegangen.

Daraufhin wurde der Anisyl-substituierte,  $\alpha$ -Dibenzylamino- $\beta$ -hydroxyester *anti-71a* unter denselben Reaktionsbedingungen eingesetzt (Tabelle 4). Die *Friedel-Crafts*-Reaktion verlief glatt und lieferte den alkylierten Aromaten **82** in 98% Ausbeute und in einem Diastereomerenverhältnis von d.r. (*anti/syn*) = 88:12 (Tabelle 4, Eintrag 2). Eine durchaus denkbare Zyklisierung durch den intramolekularen Angriff der *N*-Benzylgruppe auf das Kation wurde nicht beobachtet. Zusätzlich wurde die Notwendigkeit der Verwendung eines Überschusses an *Brønsted*-Säure überprüft. Durch Einsatz von lediglich 1.25 Äquivalenten an Tetrafluorbor-säureetherat konnte kein vollständiger Umsatz erreicht werden und die Ausbeute an Produkt **82** reduzierte sich drastisch auf 18% (Tabelle 4, Eintrag 1). Dieses Ergebnis unterstützt die Annahme, dass die Protonierung zunächst am Aminstickstoff erfolgt. Zur Generierung des Carbokations ist dann ein zweites Äquivalent an *Brønsted*-Säure notwendig. Das in Konsequenz daraus entstehende Dikation wird durch das Nukleophil abgefangen.

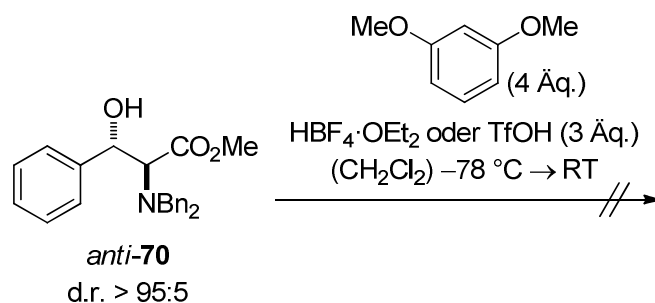


**Tabelle 4:** Friedel-Crafts-Reaktion von *anti*-**71a** mit Resorcindimethylether und Einfluss der Menge an verwendeter Säure

Eintrag	$\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ [Äq]	Ausbeute <sup>[a]</sup> [%]	d.r. <sup>[b]</sup> ( <i>anti</i> / <i>syn</i> )
1	1.25	18	85:15
2	3.00	98	88:12

<sup>[a]</sup> Ausbeute an isoliertem Produkt. <sup>[b]</sup> Das Diastereomenverhältnis wurde NMR-spektroskopisch aus dem Rohprodukt bestimmt.

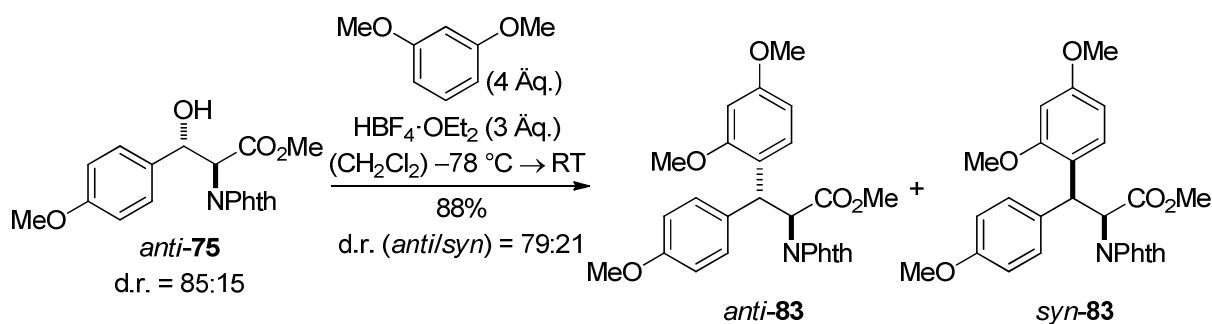
Aus dem *N,N*-Dibenzylamino- $\beta$ -hydroxyphenylalaninester *anti*-**70** konnte jedoch unter identischen Reaktionsbedingungen kein Carbokation generiert werden. Die Verwendung eines Überschusses an Trifluormethansulfonsäure führte ebenfalls nicht zum Umsatz von *anti*-**70** (Schema 34). Die elektronenschiebende *p*-Methoxygruppe am Aromaten hatte einen erwartungsgemäß großen Einfluss auf die Bildung des benzylichen Carbokations. Auch in den von Mühlthau, Rubenbauer und Stadler eingesetzten Substraten war die Präsenz eines elektronenschiebenden Substituenten in *p*-Position, bis auf wenige Ausnahmen, essentiell für die Ionisierung des Kationenvorläufers.



**Schema 34:** Erfolgreiche Versuche zur Umsetzung von *anti*-**70** mit Resorcindimethylether

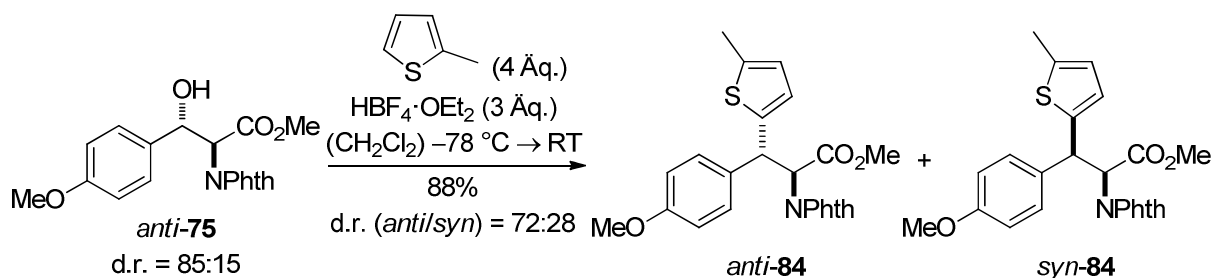
Der *N,N*-Phthaloyl-geschützte  $\beta$ -Hydroxyester *anti*-**75** lieferte in der Tetrafluorborsäure-vermittelten Friedel-Crafts-Reaktion mit Resorcindimethylether Produkt **83** in einer guten Ausbeute von 88% und in einem moderaten Diastereomenverhältnis von d.r. (*anti*/*syn*) = 79:21 (Schema 35).





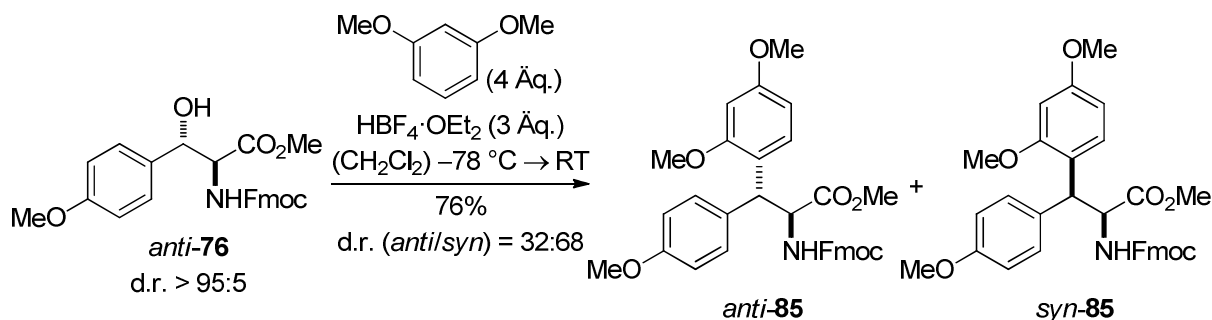
**Schema 35:** Friedel-Crafts-Reaktion von *anti-75* mit Resorcindimethylether

Das gleiche Substrat *anti-75* wurde auch mit 2-Methylthiophen unter sonst analogen Bedingungen umgesetzt (Schema 36). Das erwartete Produkt **84** konnte in identischer Ausbeute aber in einem verminderten Diastereomerenverhältnis von d.r. (*anti/syn*) = 72:28 isoliert werden.



**Schema 36:** Friedel-Crafts-Reaktion von *anti-75* mit 2-Methylthiophen

Die Alkylierung von Resorcindimethylether mit dem *N*-Fmoc-geschützten  $\beta$ -Hydroxyester *anti-76* zu Verbindung **85** konnte ebenfalls erfolgreich realisiert werden (Schema 37). Die faciale Diastereoselektivität dieser Umsetzung war jedoch gering [d.r. (*anti/syn*) = 32:68]. Die Ausbeute der Reaktion betrug 76%.



**Schema 37:** Friedel-Crafts-Reaktion von *anti-76* mit Resorcindimethylether

### 3.3.2. Bestimmung der Relativkonfigurationen

Die Bestimmung der Relativkonfiguration des Hauptdiastereomers der Verbindung **81a** gelang durch Röntgenkristallstrukturanalyse. Diesem Diastereomer konnte somit eindeutig die *syn*-Konfiguration zugeordnet werden (Abbildung 20).

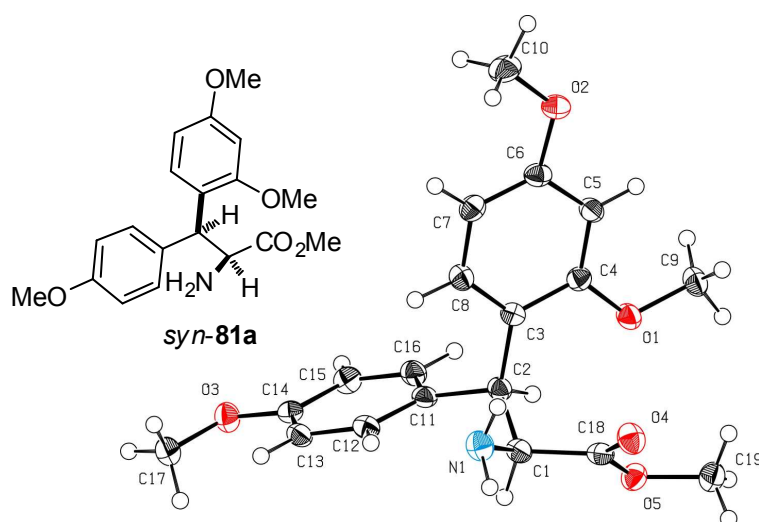
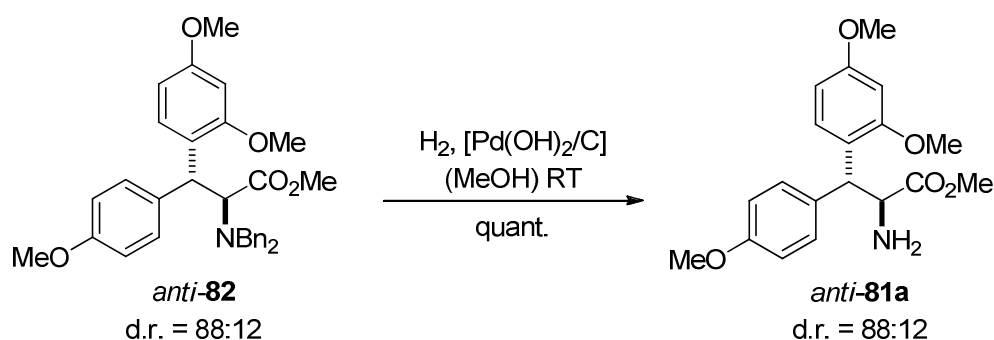


Abbildung 20: Kristallstruktur von *syn*-**81a**

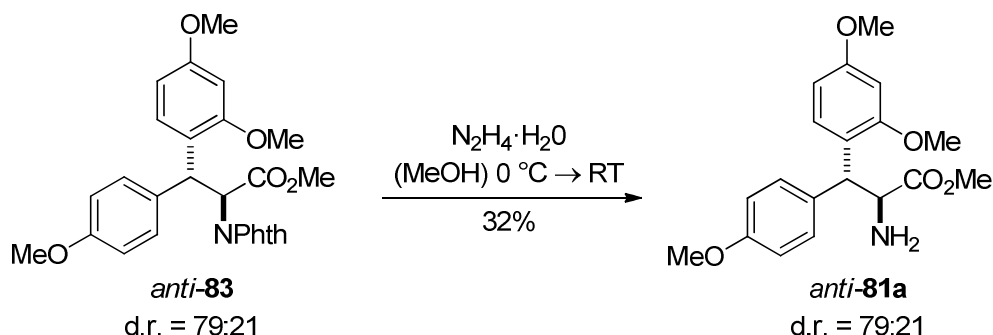
Die *Friedel-Crafts*-Produkte **82**, **83** und **85** wurden durch Entschützung am Aminstickstoffatom in Verbindung **81a** überführt. Durch Integration der charakteristischen Signale und Vergleich der Kopplungskonstanten des Rohprodukts im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum konnten die jeweiligen Relativkonfigurationen der Ausgangsverbindungen eindeutig bestimmt werden. Der  $\alpha$ -*N,N*-Dibenzylaminoester **82** wurde durch Hydrogenolyse in hervorragender Ausbeute in das freie Amin **81a** überführt (Schema 38).<sup>[123]</sup> Das Diastereomerenverhältnis blieb während der Umsetzung konstant. Dem Hauptdiastereomer der Verbindung **82** konnte somit die *anti*-Konfiguration zugeordnet werden.



Schema 38: Abspaltung der Benzylgruppen von *anti*-**82** und Bestimmung der Relativkonfiguration

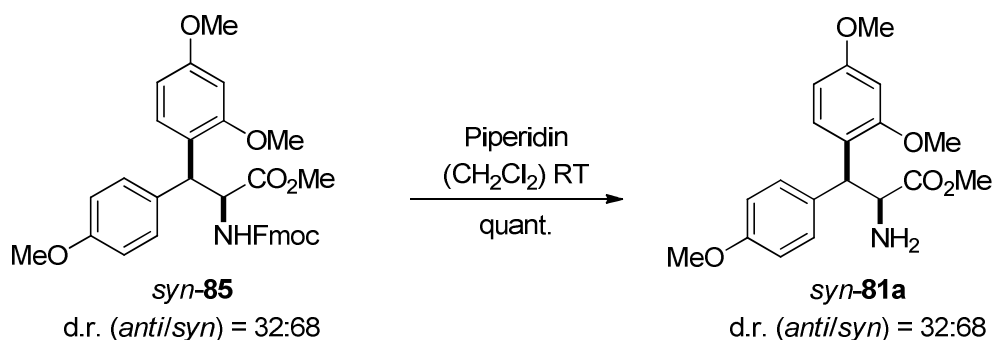
Die Umsetzung des Phthalimids **83** mit Hydrazinmonohydrat in Methanol lieferte den freien  $\alpha$ -Aminoester **81a** (Schema 39).<sup>[129]</sup> Die Reaktion verlief allerdings vergleichsweise unsauber, was zu einer niedrigen Ausbeute von 32% (51% bezogen auf den Umsatz des Ausgangs-

materials) führte. Das Diastereomerenverhältnis [d.r. (*anti/syn*) = 79:21] blieb während der Reaktion jedoch konstant.



**Schema 39:** Entschützung von *anti*-**83** und Bestimmung der Relativkonfiguration

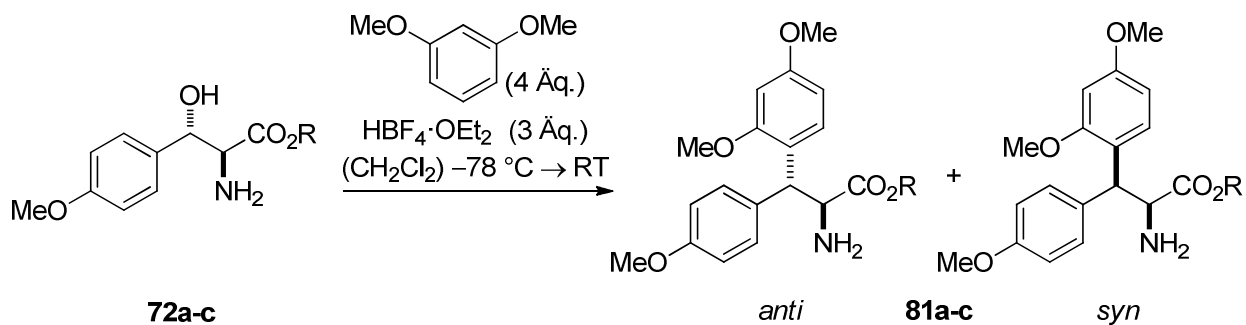
Die Entschützung des Carbamats **85** mit Piperidin verlief glatt (Schema 40).<sup>[125,126]</sup> Auch in diesem Fall war das Diastereomerenverhältnis des Produkts **81a** identisch zur eingesetzten Verbindung **85** [d.r. (*anti/syn*) = 32:68].



**Schema 40:** Entschützung von *syn*-**85** und Bestimmung der Relativkonfiguration

### 3.3.3. Einfluss der Größe der Esterfunktion

Neben dem bereits erwähnten Methyl ester **72a** wurden auch der Ethylester **72b** und der Isopropylester **72c** mit Resorcindimethylether und Tetrafluorborsäureetherat in Dichlormethan umgesetzt (Tabelle 5). Obwohl die faciale Diastereoselektivität in der Reaktion des Methyl esters **72a** bereits recht hoch war [d.r. (*anti/syn*) = 10:90], konnte durch Verwendung des Ethylesters **72b** und des Isopropylesters **72c** eine leichte Erhöhung der Diastereoselektivität zugunsten des *syn*-Diastereomers erreicht werden.

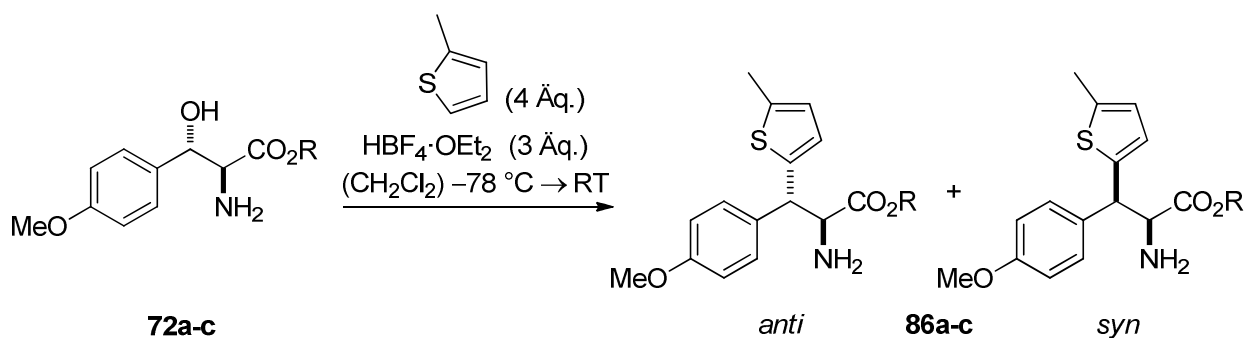


**Tabelle 5:** Diastereoselektivität in den Reaktionen von *anti*-**72a-c** mit Resorcindimethylether

Eintrag	Edukt	R	Produkt	Ausbeute <sup>[a]</sup> [%]	d.r. <sup>[b]</sup> ( <i>anti</i> / <i>syn</i> )
1	<b>72a</b>	Me	<b>81a</b>	77	10/90
2	<b>72b</b>	Et	<b>81b</b>	99	07/93
3	<b>72c</b>	<i>i</i> Pr	<b>81c</b>	99	07/93

<sup>[a]</sup> Ausbeute an isoliertem Produkt. <sup>[b]</sup> Das Diastereomerenverhältnis wurde NMR-spektroskopisch aus dem Rohprodukt bestimmt.

Der Einfluss einer sterisch anspruchsvollen Esterfunktion auf die faciale Diastereoselektivität ließ sich deutlicher in der Reaktion der Substrate **72a-c** mit 2-Methylthiophen unter sonst identischen Reaktionsbedingungen beobachten (Tabelle 6).



**Tabelle 6:** Diastereoselektivität in den Reaktionen von *anti*-**72a-c** mit 2-Methylthiophen

Eintrag	Edukt	R	Produkt	Ausbeute <sup>[a]</sup> [%]	d.r. <sup>[b]</sup> ( <i>anti</i> / <i>syn</i> )
1	<b>72a</b>	Me	<b>86a</b>	93	25/75
2	<b>72b</b>	Et	<b>86b</b>	quant.	20/80
3	<b>72c</b>	<i>i</i> Pr	<b>86c</b>	99	17/83

<sup>[a]</sup> Ausbeute an isoliertem Produkt. <sup>[b]</sup> Das Diastereomerenverhältnis wurde NMR-spektroskopisch aus dem Rohprodukt bestimmt.

Im Fall des Methylesters **72a** wurde Produkt **86a** in einem moderaten Diastereomerenverhältnis von d.r. (*anti/syn*) = 25:75 erhalten. Die Verwendung des Ethylesters **72b** und des Isopropylesters **72c** lieferte die Produkte **86b** und **86c** mit einer höheren facialen Diastereoselektivität von d.r. (*anti/syn*) = 20:80 und d.r. (*anti/syn*) = 17:83.

Die Relativkonfigurationen der Produkte **81b-c** und **86b-c** wurden nicht über Röntgenkristallstrukturanalyse bestimmt, sie können jedoch in Analogie zur bekannten Konfiguration des Methylesters **81a** als gesichert angesehen werden. Einen zusätzlichen Beweis dafür lieferten die erhaltenen  $^1\text{H-NMR}$ -Daten der einzelnen Produkte. Dabei wiesen die relativ großen  $^3J_{\text{HH-NMR}}$ -Kopplungskonstanten zwischen H-1 und H-2 in den Verbindungen **86a-c** auf eine nahezu antiperiplanare Anordnung der beiden Protonen hin. Die Protonen an  $\text{CH}_3$  (**86a**), an  $\text{CH}_2\text{Me}$  (**86b**) und  $\text{CHMe}_2$  (**86c**) der Esterfunktion der *syn*-konfigurierten Hauptdiastereomere waren dabei im Vergleich zu den entsprechenden Signalen der *anti*-konfigurierten Nebendiastereomere hochfeldverschoben (Tabelle 7). Dieser Befund wurde von dem im *syn*-Diastereomer synklinal zu den Estergruppen positionierten Anisylsubstituenten hervorgerufen. Der abschirmende Effekt des Anisylsubstituenten auf synklinal angeordnete Gruppen wurde in früheren Arbeiten zu strukturell ähnlichen Verbindungen bereits beobachtet.<sup>[73]</sup>

**Tabelle 7:**  $^3J_{\text{HH-NMR}}$ -Kopplungskonstanten zwischen H-1 und H-2 und chemische Verschiebung der Estergruppen in den Verbindungen **86a-c**

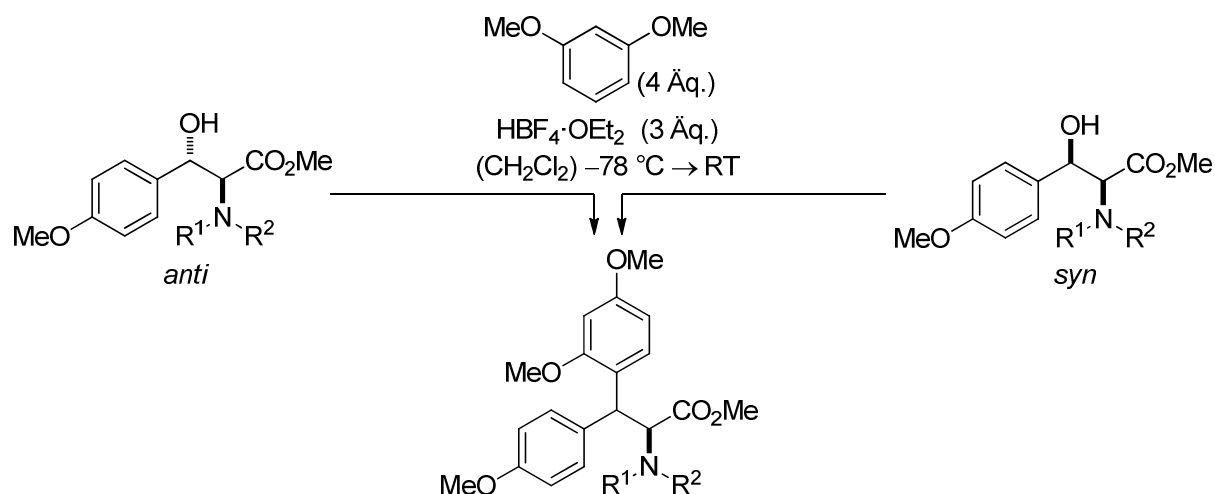
Eintrag	Produkt	$^3J_{\text{HD}}^{[\text{a}]}$ [Hz]	$^3J_{\text{ND}}^{[\text{b}]}$ [Hz]	$\delta(\text{COOR})_{\text{HD}}^{[\text{a}]}$ [ppm]	$\delta(\text{COOR})_{\text{ND}}^{[\text{b}]}$ [ppm]
1	<b>86a</b>	7.7	7.1	3.54 (R = $\text{CH}_3$ )	3.65 (R = $\text{CH}_3$ )
2	<b>86b</b>	8.0	7.2	3.99 (R = $\text{CH}_2\text{Me}$ )	4.09 (R = $\text{CH}_2\text{Me}$ )
3	<b>86c</b>	8.2	– <sup>[\text{c}]</sup>	4.83 (R = $\text{CHMe}_2$ )	4.93 (R = $\text{CHMe}_2$ )

<sup>[\text{a}]</sup> HD = Hauptdiastereomer. <sup>[\text{b}]</sup> ND = Nebendiastereomer. <sup>[\text{c}]</sup> Die Kopplungskonstante konnte nicht eindeutig bestimmt werden.

### 3.3.4. Beweis der Stereokonvergenz

Die meisten der in Kapitel 3.3.1 gezeigten *Friedel-Crafts*-Reaktionen wurden mit diastereomerenreinem Ausgangsmaterial durchgeführt. Um die Unabhängigkeit der Produktkonfiguration von der Konfiguration des Edukts zu beweisen, wurden die betreffenden Reaktionen mit einer Diastereomerenmischung des jeweiligen Ausgangsmaterials unter sonst analogen Reaktionsbedingungen wiederholt. Wie aus Tabelle 8 ersichtlich, war das erhaltene Diastereomerenverhältnis in den Umsetzungen von Resorcindimethylether mit den

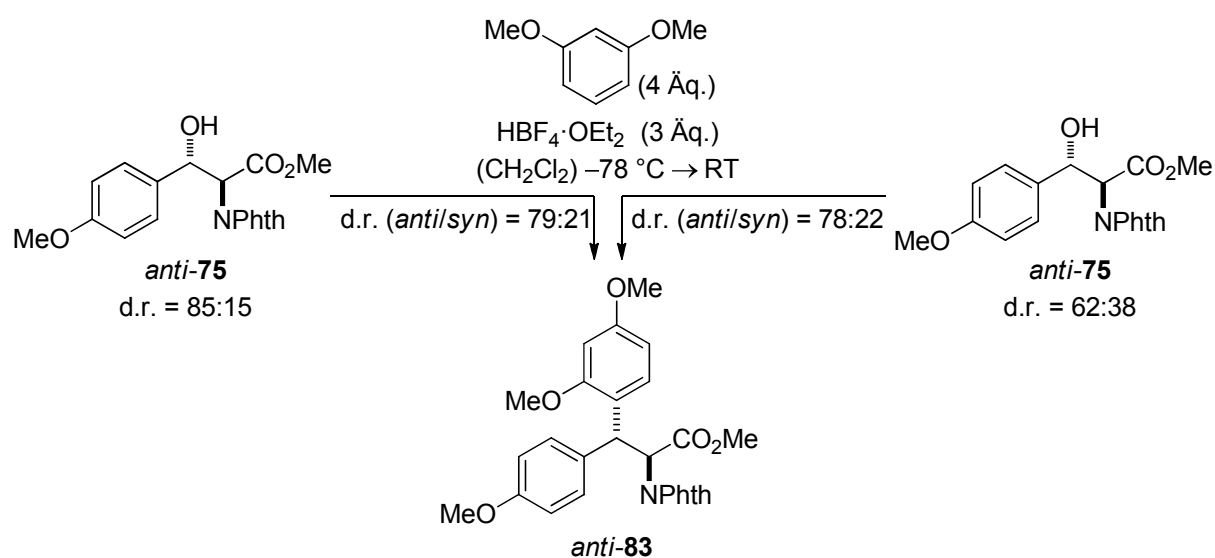
Benzylalkoholen **71a**, **72a** und **76** nicht von der Konfiguration des jeweiligen Edukts abhängig.



**Tabelle 8:** Beweis der Stereokonvergenz in Friedel-Crafts-Reaktionen der Substrate **71a**, **72a** und **76**

Eintrag	Edukt	d.r. ( <i>anti/syn</i> )	$\text{R}^1$	$\text{R}^2$	Produkt	d.r. <sup>[a]</sup> ( <i>anti/syn</i> )
1	<b>71a</b>	> 95:5	Bn	Bn	<b>82</b>	88:12
2	<b>71a</b>	19:81	Bn	Bn	<b>82</b>	88:12
3	<b>72a</b>	> 95:5	H	H	<b>81a</b>	10:90
4	<b>72a</b>	27:73	H	H	<b>81a</b>	9:91
5	<b>76</b>	> 95:5	H	Fmoc	<b>85</b>	32:68
6	<b>76</b>	38:62	H	Fmoc	<b>85</b>	32:68

<sup>[a]</sup> Das Diastereomerenverhältnis wurde NMR-spektroskopisch aus dem Rohprodukt bestimmt.

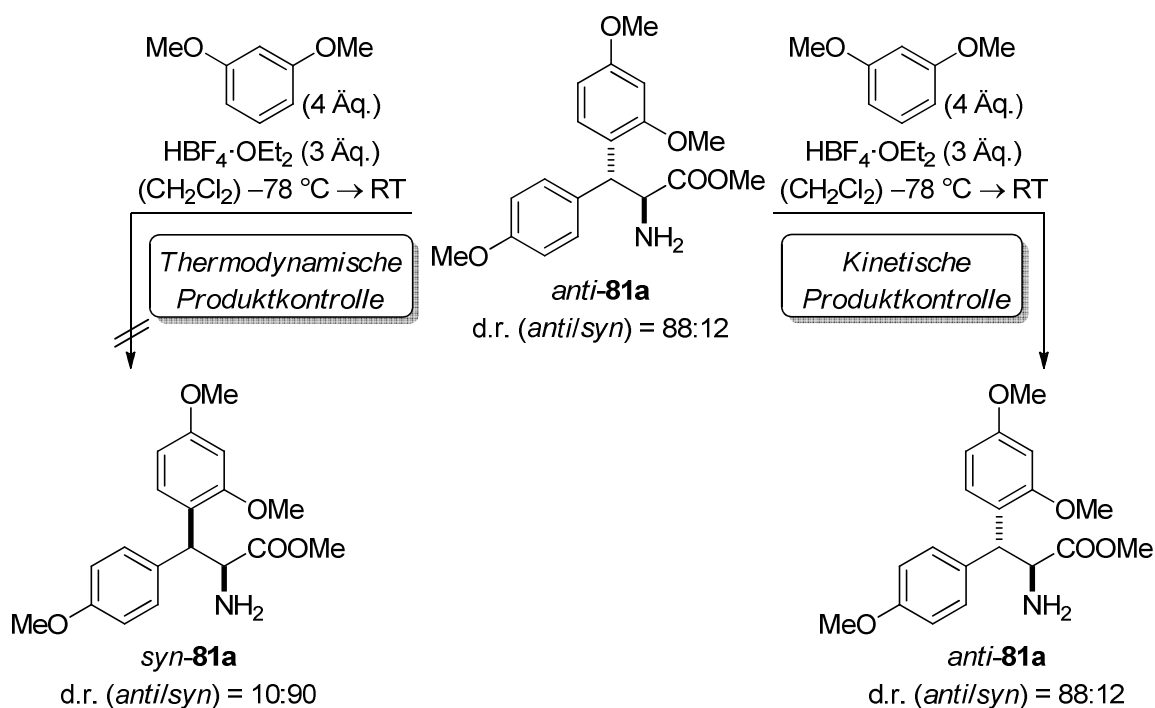


**Schema 41:** Beweis der Stereokonvergenz in Friedel-Crafts-Reaktionen ausgehend von **75**

Auch die Verwendung von zwei Substraten **75** mit unterschiedlichen relativen Konfigurationen führte zur Bildung des Produkt **83** in nahezu identischen Diastereomerenverhältnissen (Schema 41). Die Reaktionsverläufe der oben gezeigten Substitutionen über den  $S_N1$ -Mechanismus wurden somit bewiesen. Die relative Produktkonfiguration wird dabei nur vom  $\alpha$ -Stereozentrum und damit in diesen Fällen nur von den Resten  $R^1$  und  $R^2$  der Aminogruppe des benzyllischen,  $\alpha$ -chiralen Carbokations determiniert.

### 3.3.5. Beweis der kinetischen Produktkontrolle

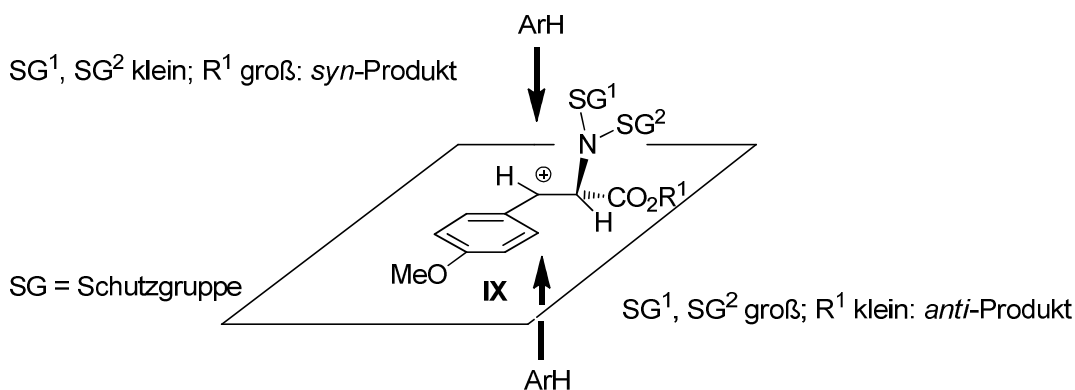
Stereoselektivität und Stereokonvergenz der besprochenen Reaktionen hätten auch aus einer thermodynamischen Gleichgewichtseinstellung resultieren können. Um dies auszuschließen, wurde das durch Entschützung von *anti*-**82** erhaltene Diastereomergemisch *anti*-**81a** unter den Standardbedingungen (4 Äq. Resorcindimethylether, 3 Äq.  $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$  in Dichlormethan) der *Friedel-Crafts*-Reaktion umgesetzt (Schema 42). Eine thermodynamische Produktkontrolle hätte die Epimerisierung zu *syn*-**81a**, dem Produkt der *Friedel-Crafts*-Reaktion aus **72a**, zur Folge haben müssen. Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der erhaltenen Rohmischung zeigte jedoch keine Veränderung des Diastereomerenverhältnisses an. Die C-C-Bindungsbildung ist somit irreversibel und eine thermodynamische Produktkontrolle kann ausgeschlossen werden.



Schema 42: Beweis der kinetischen Produktkontrolle

### 3.3.6. Mechanistisches Modell

Wie in den vorherigen Kapiteln dargelegt, verlaufen die Substitutionsreaktionen mit den eingesetzten aromatischen  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -hydroxyestern stereokonvergent über ein freies,  $\alpha$ -chirales Kation unter kinetischer Produktkontrolle. Die relative Produktkonfiguration wird dabei maßgeblich durch die Aminogruppe und zu einem geringeren Teil durch den Ester des  $\alpha$ -stereogenen Zentrums bestimmt. Zur Erklärung der beobachteten facialen Diastereoselektivität in den jeweiligen Reaktionen wird das in Abbildung 21 gezeigte Modell vorgeschlagen.



**Abbildung 21:** Vorzugskonformation des  $\alpha$ -chiralen Kations **IX**

(Das Amin kann auch protoniert vorliegen)

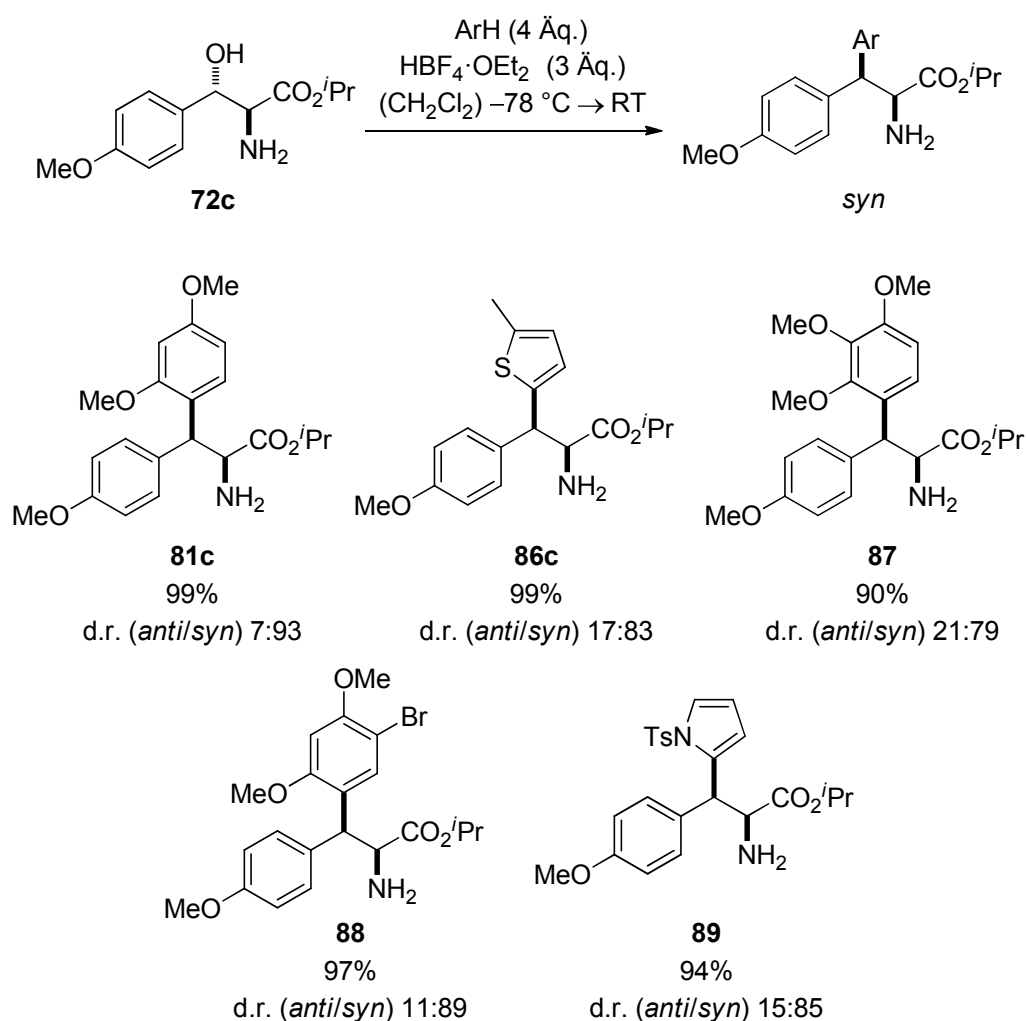
Die Protonierung des Benzylalkohols führt zur heterolytischen Bindungsspaltung und zur Bildung des  $\alpha$ -chiralen Carbokations **IX**. Basische Aminogruppen werden ebenfalls protoniert und interagieren daher nicht über einen Nachbargruppeneffekt mit dem Kation. Die gezeigte Vorzugskonformation ist durch die 1,3-Allylspannung fixiert. Die beiden diastereotopen Halbräume werden dabei, abhängig von der Größe desamins und der Estergruppe, unterschiedlich stark abgeschirmt. Der Angriff des Nucleophils erfolgt bevorzugt von der weniger stark abgeschirmten Seite. Ist die Aminogruppe relativ klein ( $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHfmoc}$ ) erfolgt der nukleophile Angriff von der Seite desamins, und es werden bevorzugt *syn*-konfigurierte Produkte erhalten. Die steigende *syn*-Selektivität durch Vergrößerung der Estergruppe (vgl. Kapitel 3.3.3) untermauert dies. Durch das Einführen sterisch anspruchsvoller Schutzgruppen am Stickstoffatom ( $\text{NPhth}$ ,  $\text{NBn}_2$ ) wird der Effekt umgekehrt. Der Halbraum wird vom geschützten Amin nun sehr stark abgeschirmt. In Folge dessen erfolgt der Angriff des Nucleophils bevorzugt von der Gegenseite, was zur Bildung *anti*-konfigurierter Produkte führt. Eine vergleichbare Vorzugskonformation der Kationen **IX** wurde bereits von *Ohfuno* vorgeschlagen, um die beobachtete Diastereoselektivität in der Bildung zyklischer Carbamate durch Oxidation *N*-Boc-geschützter Tyrosinester zu erklären.<sup>[130]</sup>



### 3.3.7. Verwendung weiterer aromatischer Nucleophile

Um den präparativen Nutzen der entwickelten Methode zu veranschaulichen, wurden weitere aromatische und heteroaromatische Nucleophile mit den  $\beta$ -Hydroxytyrosinestern **72c** und **71a** umgesetzt. Hohe *syn*-Selektivitäten [d.r. (*anti/syn*) = 21:79 bis 7:93] wurden - wie erwartet - mit dem Isopropylester **72c** erhalten. Die Bestimmung der Diastereomerenverhältnisse erfolgte auch in diesen Fällen aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des jeweiligen Rohprodukts. Das erläuterte Modell (Kapitel 3.3.6) lässt sich jedoch nicht heranziehen, um kleinere Abweichungen in der Selektivität vollständig zu erklären. Dazu hätten die einzelnen sterischen und elektronischen Faktoren des jeweiligen aromatischen Nucleophils berücksichtigt werden müssen.

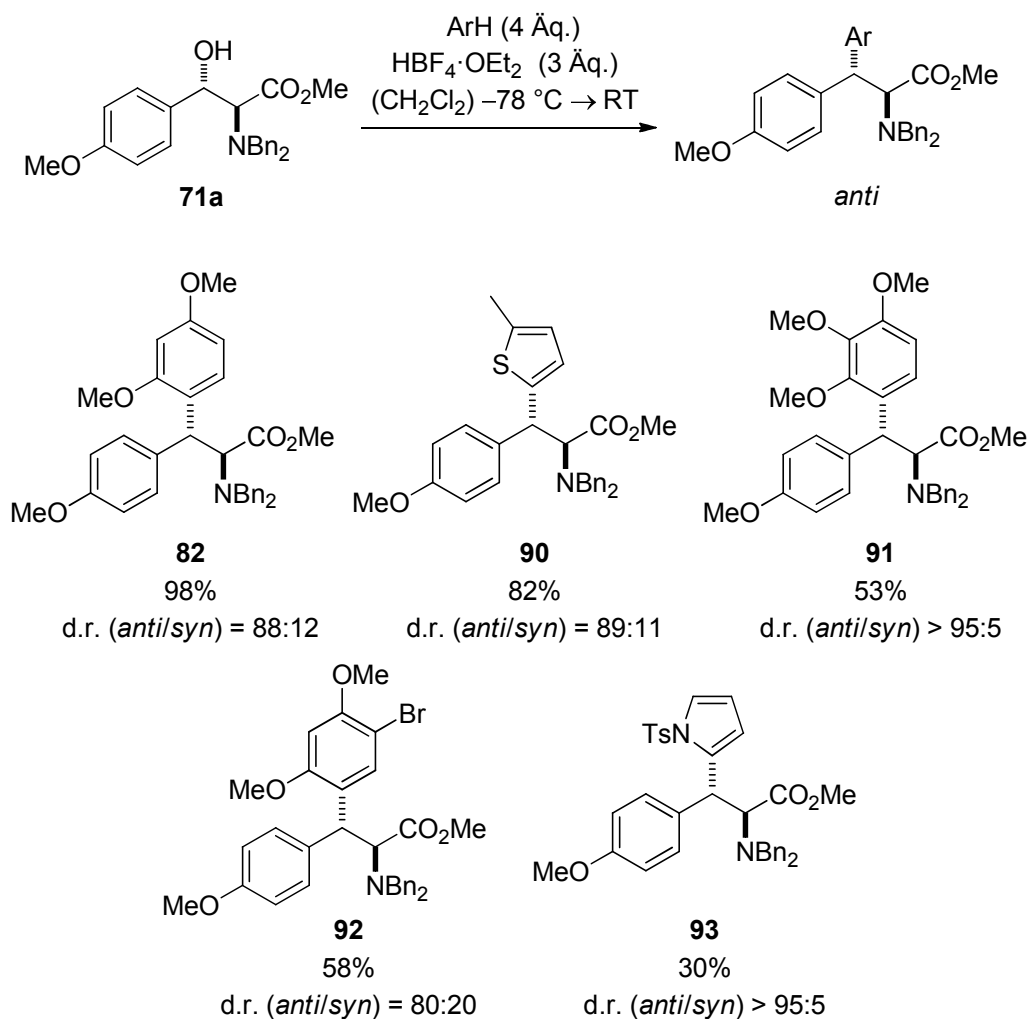
Die Ausbeuten waren in allen Umsetzungen von **72c** hervorragend (> 90%). Die Ergebnisse der *Friedel-Crafts*-Reaktionen sind in Schema 43 zusammengefasst.



Schema 43: *Syn*-Diastereoselektive *Friedel-Crafts* Alkylierungen mit Substrat **72c**

Die entsprechenden Reaktionen mit dem *N,N*-Dibenzyl-geschützten  $\beta$ -Hydroxytyrosinester **71a** führten zu der erwarteten Umkehrung der Diastereoselektivität und zur Bildung der

*anti*-konfigurierten Produkte (Schema 44). Die erhaltenen relativen Produktkonfigurationen lagen in einem Bereich von d.r. (*anti/syn*) > 80:20. Für die Verbindungen **91** und **93** konnte ausschließlich das *anti*-konfigurierte Diastereomer im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum nachgewiesen werden. In den Umsetzungen zu den Produkten **91-93** verringerten auftretende Nebenreaktionen die Ausbeute. Ein intramolekularer Angriff der *N*-Benzylgruppe auf das intermediäre Kation konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Die Nebenreaktionen sind wahrscheinlich auf Eliminierungen und Debenzylierungen zurückzuführen.

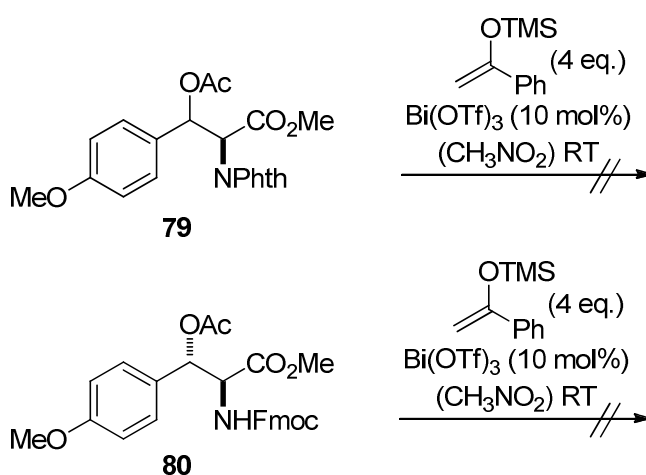


**Schema 44:** *Anti*-Diastereoselektive Friedel-Crafts Alkylierungen mit Substrat **71a**

### 3.4. Diastereoselektive Synthese von $\beta$ -Alkyltyrosinen

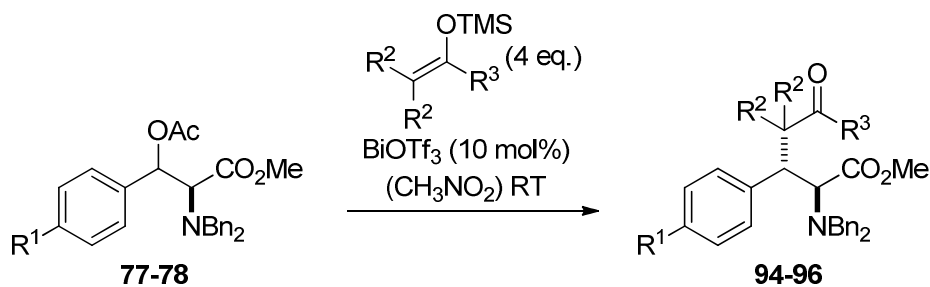
#### 3.4.1. Diastereoselektive Alkylierungen von Silylenolethern

Nach dem erfolgreichen Einsatz aromatischer Nucleophile sollten auch Silylenolether und Silylketenacetale als nicht-aromatische Nucleophile eingesetzt werden. Diese Verbindungen sind in Gegenwart starker *Brønsted*-Säuren jedoch nicht stabil. Die Umsetzungen dieser Nucleophile in *Lewis*-Säure-katalysierten Alkylierungen ist dagegen hinreichend beschrieben.<sup>[131-135]</sup> In den letzten Jahren wurden zudem große Fortschritte in der direkten, katalytischen  $S_N1$ -artigen Umsetzung von Alkoholen erzielt.<sup>[136,137]</sup> In den Arbeiten von *Rubebauer* wiesen Benzylacetate jedoch deutlich höhere Reaktivitäten gegenüber *Lewis*-Säuren auf, als die entsprechenden Benzylalkohole.<sup>[76,77]</sup> Daher wurden die zuvor aus den Benzylalkoholen durch Acetylierung synthetisierten Benzylacetate **77-80** als Ausgangsverbindungen für die geplanten Umsetzungen mit *O*-silylierten Enolaten verwendet. Die gewählten Reaktionsbedingungen orientierten sich an den von *Rubebauer* gefundenen, optimierten Bedingungen (Schema 5).<sup>[77]</sup> Das entsprechende Acetat und der im Überschuss eingesetzte Silylenolether oder das im Überschuss eingesetzte Silylketenacetal wurden mit katalytischen Mengen an  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  (10 mol%) bei Raumtemperatur in Nitromethan umgesetzt. In der Reaktion des *N,N*-Phthaloyl-geschützten Acetats **79** und des *N*-Fmoc-geschützten Acetats **80** mit dem vom Acetophenon abgeleiteten Silylenolether konnte jedoch keine Ionisierung des betreffenden Kationenvorläufers erreicht werden (Schema 45). Auch eine Erhöhung der Reaktionstemperatur führte in diesen Fällen nicht zu einem Umsatz der Substrate.



**Schema 45:** Erfolgreiche Versuche zur  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ -vermittelten Umsetzung von **79** und **80** mit einem Silylenolether

Deutlich bessere Ergebnisse wurden mit dem *N,N*-dibenzylierten Acetat **78** erzielt (Tabelle 9).



**Tabelle 9:** Diastereoselektive,  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ -katalysierte Alkylierungen von Silylenolethern und Silylketenacetalen

Eintrag	Edukt	d.r. ( <i>anti/syn</i> )	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Produkt	Ausbeute <sup>[a]</sup> [%]	d.r. <sup>[b]</sup> ( <i>anti/syn</i> )
1	<b>78</b>	> 95:5	OMe	H	Me	<b>94</b>	78	> 95:5
2	<b>78</b>	35:65	OMe	H	Me	<b>94</b>	56	> 95:5
3	<b>78</b>	> 95:5	OMe	H	Ph	<b>95</b>	90	> 95:5
4	<b>78</b>	> 95:5	OMe	Me	OMe	<b>96</b>	quant.	> 95:5
5	<b>77</b>	> 95:5	H	H	Ph	-	-	-

<sup>[a]</sup> Ausbeute an isoliertem Produkt. <sup>[b]</sup> Das Diastereomerenverhältnis wurde NMR-spektroskopisch aus dem Rohprodukt bestimmt.

Dessen Umsetzung mit *O*-silylierten Enolaten verlief in guten bis hervorragenden Ausbeuten (Tabelle 9, Eintrag 1-4). Produkt **96** konnte sogar in quantitativer Ausbeute erhalten werden. Die Reaktionen führten ausnahmslos zu einem Diastereomer, dem, basierend auf den Ergebnissen der zuvor durchgeführten *Friedel-Crafts*-Reaktionen, die *anti*-Konfiguration zugeordnet wurde (Beweis der Relativkonfiguration: siehe Kapitel 3.4.2).

Die Alkylierungen verliefen stereokonvergent. Die Umsetzung von *anti*-**78** (Eintrag 1) mit 2-Trimethylsilyloxy-propen lieferte die Verbindung **94** in 90% Ausbeute und in einem Diastereomerenverhältnis von d.r. (*anti/syn*) > 95:5. Der Einsatz des vorwiegend *syn*-konfigurierten Edukts *syn*-**78** [d.r. (*anti/syn*) = 35:65, Eintrag 2] führte nicht zu einer Änderung der relativen Produktkonfiguration von **94**. Allerdings wurde eine langsamere Umsetzung des *syn*-konfigurierten Ausgangsmaterials beobachtet. Das Alkylierungsprodukt **94** wurde daher in einer verminderten Ausbeute von 56% (72% bezogen auf nicht umgesetztes Ausgangsmaterial) erhalten.

In den hier vorgestellten, diastereoselektiven Alkylierungen war die Präsenz eines elektronenschiebenden Substituenten in *para*-Position des Aromaten für die Generierung des Kations erforderlich. Der Einsatz des Phenyl-substituierten Acetats **77** unter analogen Reaktionsbedingungen führte zu keiner Umsetzung (Eintrag 5).

Die beobachtete *anti*-Selektivität lässt sich mit dem in Kapitel 3.3.6 erläuterten Modell eines  $\alpha$ -chiralen Carbokations, dessen Vorzugskonformation durch 1,3-Allylspannung fixiert ist, erklären. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass die exzellente Diastereoselektivität durch einen Nachbargruppeneffekt hervorgerufen wird. Die *N,N*-Dibenzylaminogruppe könnte, in Abwesenheit stöchiometrischer Mengen an *Brønsted*-Säure, die stereokonvergente Bildung eines *trans*-konfigurierten Aziridiniumiums induzieren. Dieses würde dann vom Nukleophil unter Inversion der Konfiguration angegriffen.<sup>[138-140]</sup> Auch dieser Mechanismus würde die Bildung der *anti*-konfigurierten Produkte zur Folge haben.

### 3.4.2. Bestimmung der Relativkonfiguration

Die *Friedel-Crafts*-Alkylierungen mit den *N,N*-Dibenzyl-geschützten  $\beta$ -Hydroxytyrosinestern **71a** verliefen mit hoher *anti*-Selektivität (siehe Kapitel 3.3.2). Daher wurde auch den Produkten der diastereoselektiven Alkylierung von Silylenolethern mit *N,N*-dibenzylierten  $\beta$ -Acetoxytyrosinestern *anti*-Konfiguration zugeordnet. Diese Annahme konnte durch eine Röntgenkristallstrukturanalyse der Verbindung **95** bestätigt werden (Abbildung 22).

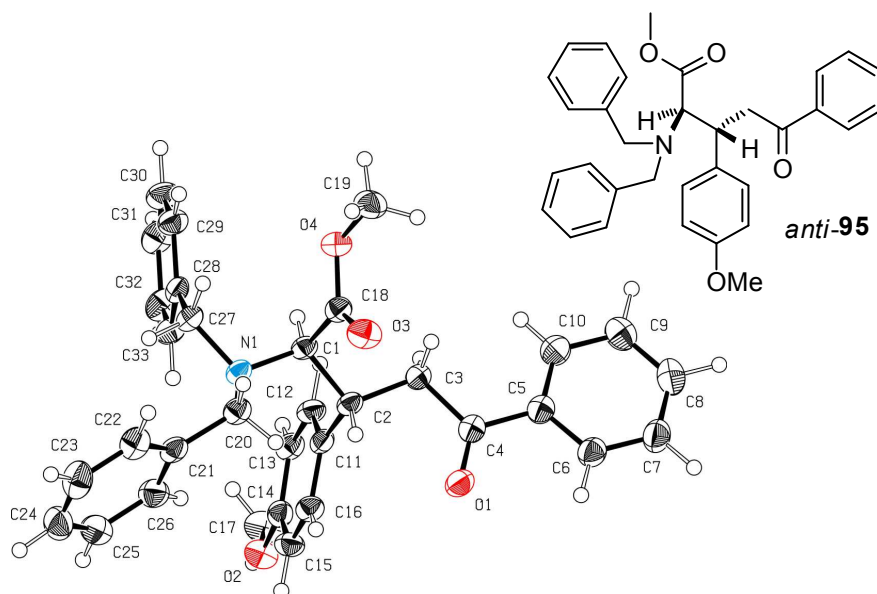


Abbildung 22: Röntgenkristallstrukturanalyse der Verbindung **95** und Beweis der *anti*-Konfiguration

### 3.5. Studien zur formalen Totalsynthese von ( $\pm$ )-Dihydrolycoricidin

Um das synthetische Potential der *anti*-selektiven Alkylierung von Silylenolethern zu demonstrieren (siehe Kapitel 3.4), sollte diese Methode in einer formalen Totalsynthese von ( $\pm$ )-Dihydrolycoricidin [( $\pm$ )-**102**], einem Alkaloid aus der Klasse der *Amaryllidaceae*-Alkaloide, angewendet werden. Die *Amaryllidaceae*-Alkaloide, die aus den Amaryllisgewächsen isoliert werden können, sind aufgrund ihrer seit langem bekannten zytostatischen und antiviralen Wirkung Gegenstand einer Vielzahl medizinischer Studien.<sup>[141-143]</sup> Zu den bekanntesten Vertretern dieser Naturstoffklasse zählen Lycorin (**97**), Narciclasin (**98**), Lycoricidin (**99**) und Pancratistatin (**100**) (Abbildung 23).

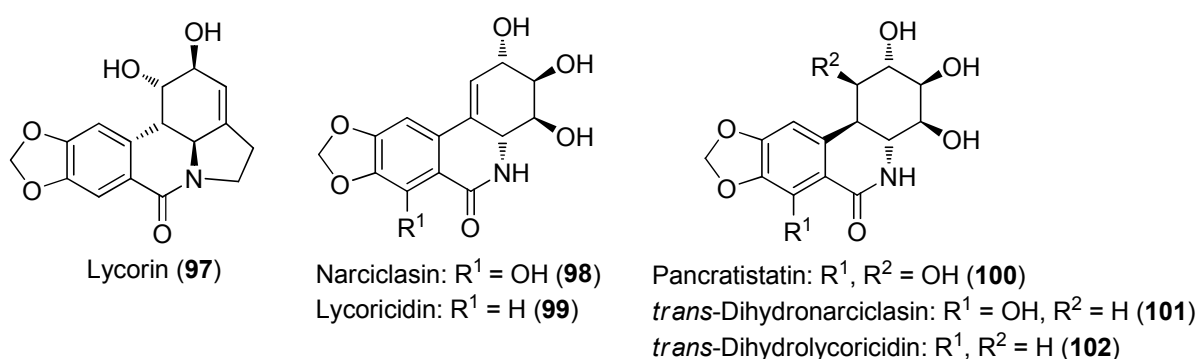
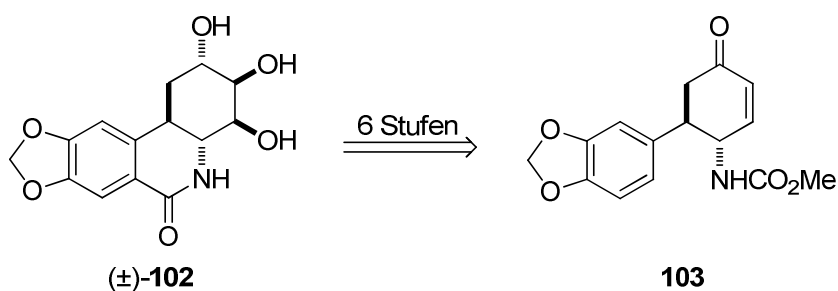


Abbildung 23: Naturstoffe aus der Klasse der *Amaryllidaceae*-Alkaloide

Die limitierte natürliche Verfügbarkeit einiger dieser Verbindungen machte diese Naturstoffe zum Ziel umfangreicher synthetischer Untersuchungen.<sup>[144-146]</sup> Die Synthese des ebenfalls natürlich vorkommenden *trans*-Dihydrolycoricidins (**102**) wurde bereits von mehreren Arbeitsgruppen bewerkstelligt.<sup>[147-153]</sup> Interessanterweise wurde die erste Synthese<sup>[147]</sup> von ( $\pm$ )-**102** vor dessen Isolierung<sup>[154]</sup> veröffentlicht.

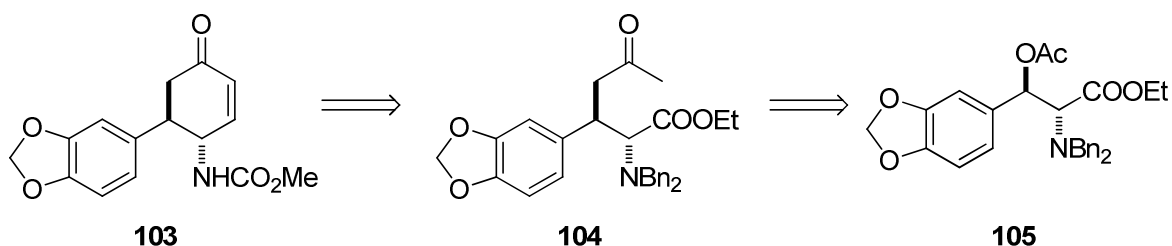
Kádas erhielt racemisches *trans*-Dihydrolycoricidin [( $\pm$ )-**102**] in sechs Stufen ausgehend von Cyclohexenon **103** (Schema 46).<sup>[150]</sup>



Schema 46: Synthese von *trans*-Dihydrolycoricidin [( $\pm$ )-**102**] nach Kádas

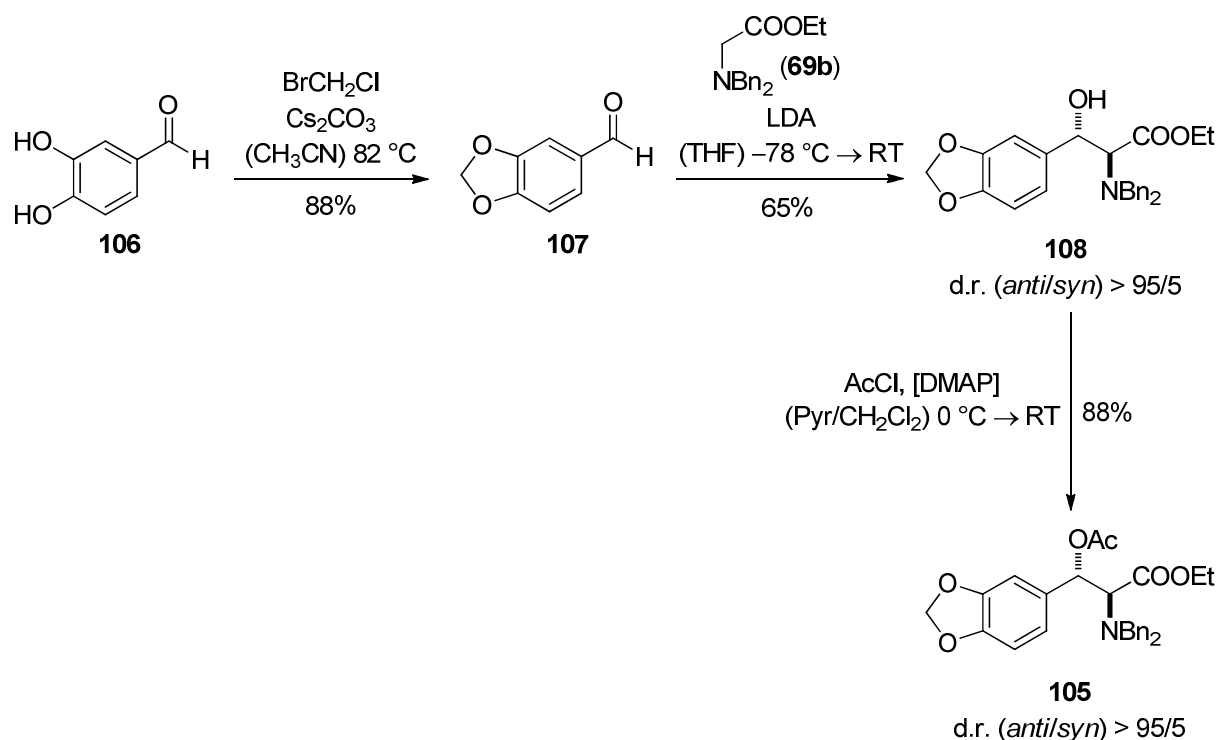
In dieser Arbeit sollte das Cyclohexenon **103** ausgehend von Acetat **105** synthetisiert werden. Die Darstellung der Verbindung **104** aus dem Acetat **105** und 2-Trimethylsilyloxy-propen

durch *anti*-diastereoselektive Alkylierung sollte dabei den Schlüsselschritt dieser formalen Totalsynthese von *trans*-Dihydrolycoricidin [( $\pm$ )-**102**] repräsentieren (Schema 47).



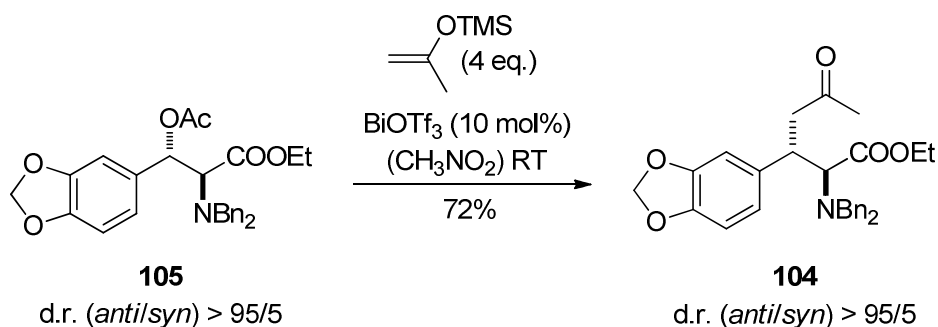
Schema 47: Retrosynthese des Cyclohexenons **103**

Die Synthese des Acetats **105** (Schema 48) begann mit der Herstellung von Piperonal (**107**) aus 3,4-Dihydroxybenzaldehyd (**106**) in 88% Ausbeute.<sup>[155]</sup> Die anschließende Aldolreaktion von Piperonal (**107**) mit *N,N*-Dibenzyl-glycinethylester (**69b**) verlief mit hoher einfacher Diastereoselektivität [d.r. (*anti/syn*) > 95:5 nach Säulenchromatographie]. Die Acetylierung des Aldol-Produkts **108** lieferte das Acetat **105** in 88% Ausbeute.



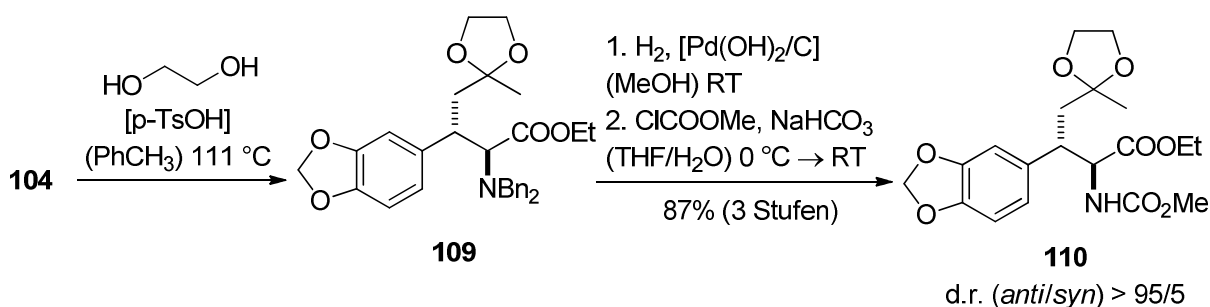
Schema 48: Synthese des Acetats **105**

Die  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ -katalysierte Alkylierung von **105** mit 2-Trimethylsilyloxy-propen zum alkylierten Produkt **104** verlief in guter Ausbeute und in der erwarteten, hervorragenden *anti*-Selektivität [d.r. (*anti/syn*) > 95:5] (Schema 49).



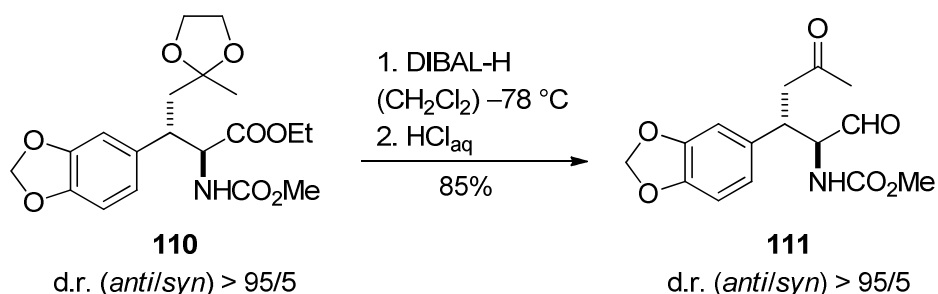
**Schema 49:** Diastereoselektive Alkylierung zur Synthese von Verbindung **104**

Das Keton **104** wurde zunächst in das Acetal **109** überführt, um eine reduktive Aminierung, im Anschluss an die hydrogenolytische Entschützung des Amins, zu verhindern. Nach der Abspaltung der Benzylgruppen wurde das freie Amin in das Carbamat **110** überführt. Das Carbamat **110** wurde in unveränderter relativer Konfiguration in einer sehr guten Ausbeute von 87% über drei Stufen erhalten (Schema 50).



**Schema 50:** Synthese des Carbamats **110**

Die Reduktion des Esters zum Aldehyd durch DIBAL-H und die anschließende Säurevermittelte Überführung des Acetals zum Keton **111** verliefen unproblematisch (Schema 51). Eine Epimerisierung des  $\alpha$ -chiralen Aldehyds **111** wurde nicht beobachtet.

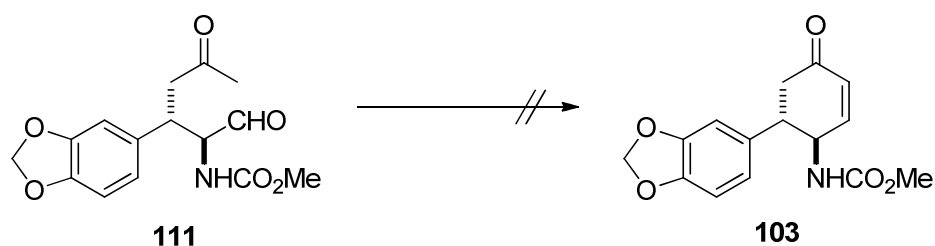


**Schema 51:** Reduktion zum Aldehyd und Entschützung des Ketons zu **111**

Die zum Abschluss der formalen Totalsynthese geplante Aldolkondensation von **111** führte jedoch unter keiner der gewählten Reaktionsbedingungen zur Bildung des Cyclohexenons **103** (Tabelle 10). Die Verwendung verschiedener Basen resultierte in einer Zersetzung des Edukts (Eintrag 1-4) oder verlief ohne Umsatz des Ausgangsmaterials (Eintrag 5). Auch der Versuch



einer Säure-induzierten Kondensation schlug fehl (Eintrag 6). Die gegenüber der Deprotonierung in  $\alpha$ -Position bevorzugte Deprotonierung am Carbamat-Stickstoffatom führte wahrscheinlich zu den beobachteten Nebenreaktionen und zur Zersetzung des Ausgangsmaterials. Die Synthese des Cyclohexenons **103** hätte wahrscheinlich durch Umstellung der Schutzgruppenstrategie bewerkstelligt werden können. Eine nachträgliche Änderung der Syntheseroute wurde jedoch nicht in Angriff genommen.



**Tabelle 10:** Erfolgreiche Versuche der Aldolkondensation zu Cyclohexenon **103**

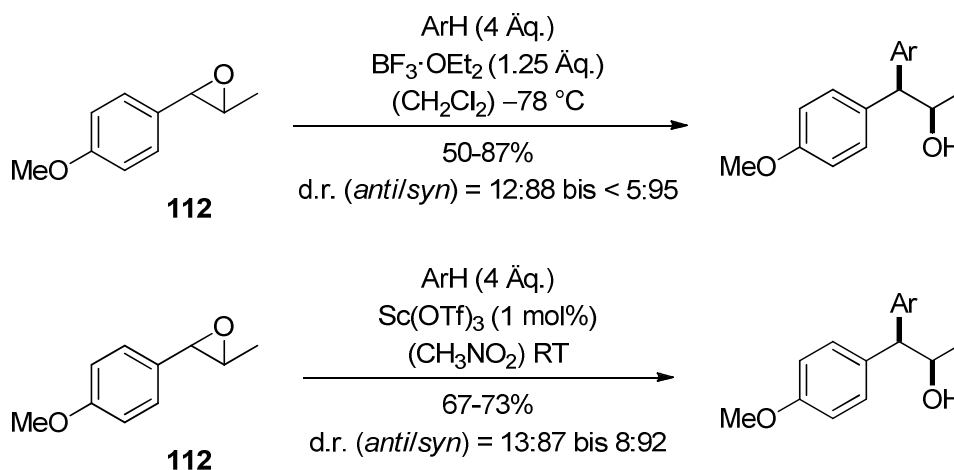
Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	KO <sup>t</sup> Bu (THF) $-10\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$	Zersetzung
2	LDA (THF) $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$	Zersetzung
3	KOH (EtOH) $0\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$	Zersetzung
4	1. KOH (EtOH) $0\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$ 2. MsCl, NEt <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) RT	Zersetzung
5	LiOH ( <sup>t</sup> PrOH) RT	Kein Umsatz
6	<i>p</i> -TsOH (Toluol) $111\text{ }^{\circ}\text{C}$	Zersetzung



## 4. S<sub>N</sub>1-Reaktionen aromatischer Glycidester

### 4.1. Einleitung/Vorarbeiten

Als zweite Klasse chiraler Kationenvorläufer mit zwei verschiedenen funktionellen Gruppen in  $\alpha$ -Position wurden aromatische Glycidester untersucht. Das Epoxid **112** wurde bereits von *Stadler* und *Rubebauer* in einer diastereoselektiven *Friedel-Crafts*-Reaktion erfolgreich eingesetzt (Schema 52).<sup>[72]</sup> Neben der Verwendung überstöchiometrischer Mengen an  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  konnten die Umsetzungen auch mit katalytischen Menge an  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  durchgeführt werden. Die Reaktionen zeichneten sich durch eine hohe faciale Diastereoselektivität aus, in denen das *syn*-Diastereomer bevorzugt gebildet wurde [d.r. (*anti/syn*) = 13:87 bis < 95:5].



Schema 52: Diastereoselektive *Friedel-Crafts*-Alkylierungen mit Epoxid **112**

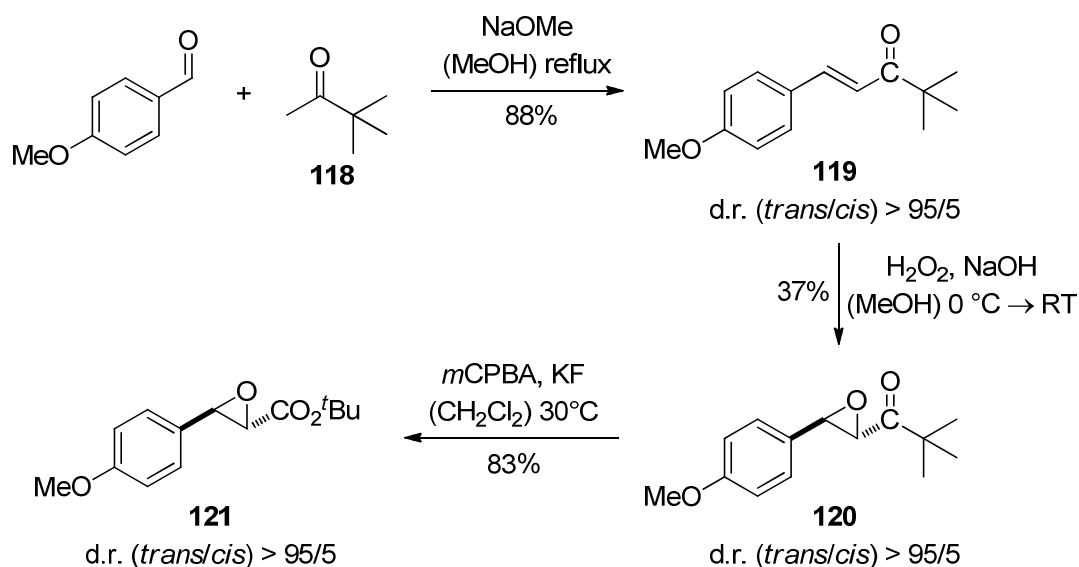
*Roux*<sup>[94]</sup> und *Brown*<sup>[95]</sup> nutzten *Friedel-Crafts*-Alkylierungen von aromatischen Glycidestern mit Phenolen und anschließende Lactonisierung zum Aufbau von Dihydrocumarinen (Schema 17 und Schema 18). Die Diastereoselektivität dieser Umsetzungen war allerdings sehr gering. *Bozell* berichtete über hoch diastereoselektiv verlaufende *Friedel-Crafts*-Reaktionen von cyclischen Orthoestern mit substituierten Phenolen und postulierte einen über Oxoniumionen verlaufenden Mechanismus zur Erklärung der hohen *syn*-Selektivität (Schema 16).<sup>[93]</sup>

### 4.2. Substratsynthesen

Die Methylester **113-115** wurden über eine *Darzens*-Glycidestersynthese<sup>[156]</sup> hergestellt (Schema 53). Die Reaktionen verliefen in moderaten Ausbeuten und mit sehr hoher einfacher Diastereoselektivität zu den *trans*-konfigurierten Produkten.



Um den Einfluss unterschiedlich großer Estergruppen auf die faciale Diastereoselektivität in Reaktionen dieser Substrate mit Nukleophilen zu überprüfen, wurde auch der *tert*-Butylester **121** synthetisiert. Dazu wurde nach einer Vorschrift von *Roberts* gearbeitet.<sup>[158]</sup> Den Anfang dieser Synthese stellte eine Aldolkondensation aus *p*-Anisaldehyd und Pinakolon (**118**) zum resultierenden Enon **119** dar. Die nachfolgende *Scheffer-Weitz*-Epoxidierung verlief in einer relativ geringen Ausbeute von 37% zum Epoxid **120**. Durch eine *Baeyer-Villiger*-Oxidation wurde schließlich der *tert*-Butylester **121** in 83% Ausbeute erhalten (Schema 56).



Schema 56: Synthese des *tert*-Butylesters **121**

### 4.3. Diastereoselektive *Friedel-Crafts*-Alkylierungen

#### 4.3.1. *Friedel-Crafts*-Alkylierungen

Zunächst wurde nach optimalen Reaktionsbedingungen für die beabsichtigten katalytischen, diastereoselektiven Alkylierungen aromatischer Nukleophile mit den Glycidestern **113-115** gesucht. Dazu wurde die Verbindung *trans*-**115** mit Resorcindimethylether unter verschiedenen Bedingungen umgesetzt (Tabelle 11). Die Durchführung der Reaktion in Nitromethan bei einer anfänglichen Reaktionstemperatur von 0 °C und die gleichzeitige Verwendung von 10 mol% an Sc(OTf)<sub>3</sub> führte zur regioselektiven Bildung des *Friedel-Crafts*-Produkts **122** in 66% Ausbeute und in einem Diastereomerenverhältnis von d.r. (*anti/syn*) = 17:83 (Eintrag 4). Die Bestimmung der Relativkonfiguration wird in Kapitel 4.5 erläutert. Eine leicht verbesserte Selektivität [d.r. (*anti/syn*) = 14:86] wurde durch den Einsatz von Bi(OTf)<sub>3</sub> erzielt, jedoch sank die Ausbeute in diesem Fall auf 50% (Eintrag 3). Mit katalytischen Mengen (10 mol%) an FeCl<sub>3</sub> konnte kein vollständiger Umsatz erreicht werden (Eintrag 2). Wurde die Reaktionstemperatur bei ~ 0 °C gehalten, verbesserte sich die Ausbeute auf 76%. Zusätzlich

konnte die benötigte Menge an  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  auf 5 mol% reduziert werden (Eintrag 5). Die Verwendung der gleichen katalytischen Menge an  $\text{AuCl}_3$  erhöhte die Ausbeute geringfügig auf 80% (Eintrag 7). Da die leichte Erhöhung der Ausbeute jedoch nicht mit einer Verbesserung der Diastereoselektivität einherging, wurde weiterhin mit dem im Vergleich zu  $\text{AuCl}_3$  deutlich günstigerem  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  gearbeitet. Eine weitere Reduzierung der Katalysatormenge auf 2 mol% (Eintrag 8), die Erniedrigung der Temperatur auf  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  (Eintrag 9) oder die Verwendung eines anderen Lösungsmittels (Eintrag 10) führte nicht zu einer Verbesserung der Ausbeute oder zu einer höheren, facialis Diastereoselektivität.

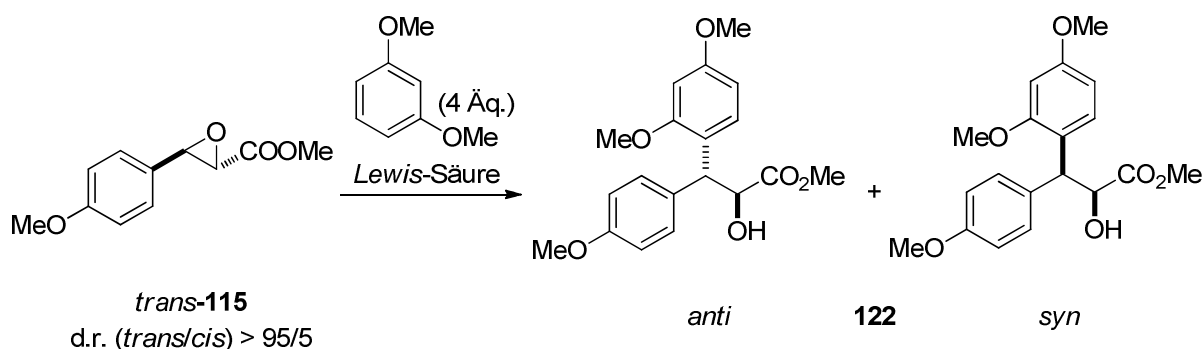


Tabelle 11: Optimierung der Reaktionsbedingungen zu **122**

Eintrag	Kat.	Kat.-Menge [mol%]	T [°C]	Lösungsmittel	Ausbeute <sup>[a]</sup> [%]	d.r. <sup>[b]</sup> ( <i>anti/syn</i> )
1	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	110	$0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$	$\text{CH}_3\text{NO}_2$	54	19:81
2	$\text{FeCl}_3$	10	$0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$	$\text{CH}_3\text{NO}_2$	29	22:78
3	$\text{Bi}(\text{OTf})_3$	10	$0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$	$\text{CH}_3\text{NO}_2$	50	14:86
4	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$	10	$0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$	$\text{CH}_3\text{NO}_2$	66	17:83
5	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$	5	$0\text{ }^\circ\text{C}$	$\text{CH}_3\text{NO}_2$	76	17:83
6	$\text{Yb}(\text{OTf})_3$	5	$0\text{ }^\circ\text{C}$	$\text{CH}_3\text{NO}_2$	- <sup>[c]</sup>	17:83
7	$\text{AuCl}_3$	5	$0\text{ }^\circ\text{C}$	$\text{CH}_3\text{NO}_2$	80	17:83
8	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$	2	$0\text{ }^\circ\text{C}$	$\text{CH}_3\text{NO}_2$	43	18:82
9	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$	5	$-20\text{ }^\circ\text{C}$	$\text{CH}_3\text{NO}_2$	62	17:83
10	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$	5	$-20\text{ }^\circ\text{C}$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	62	24:76

<sup>[a]</sup> Ausbeute an isoliertem Produkt. <sup>[b]</sup> Das Diastereomerenverhältnis wurde NMR-spektroskopisch aus dem Rohprodukt bestimmt. <sup>[c]</sup> Die Reaktion verlief unsauber, eine exakte Bestimmung der Ausbeute war nicht möglich.

Neben dem Anisyl-substituierten Glycidester *trans*-**115** wurden auch der Phenyl-substituierte Glycidester *trans*-**113** und der Toly-substituierte Glycidester *trans*-**114** in *Friedel-Crafts*-

Reaktionen unter den optimierten Bedingungen (Tabelle 11, Eintrag 5) eingesetzt. Dabei kamen neben Resorcindimethylether auch 2-Methylthiophen, Anisol und *m*-Xylol als unterschiedlich starke, aromatische Nucleophile zum Einsatz. Deren *N*-Werte wurden alle von *Mayr* bestimmt.<sup>[23,25]</sup> Die Ergebnisse dieser Umsetzungen sind in Tabelle 12 zusammengefasst.

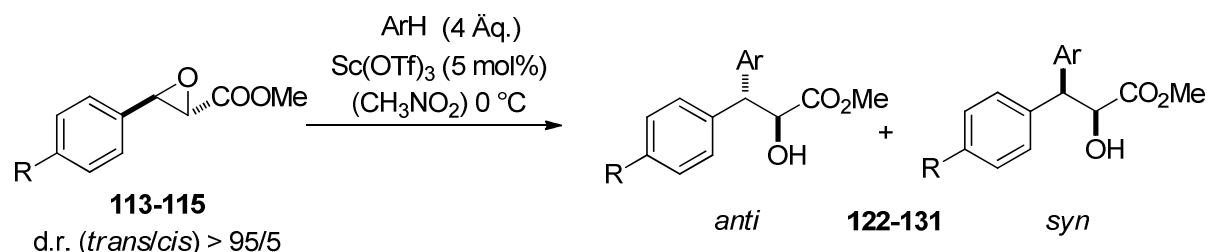
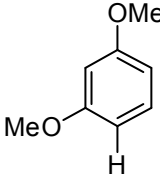
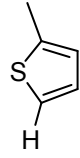
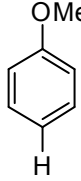
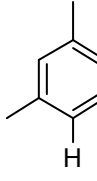


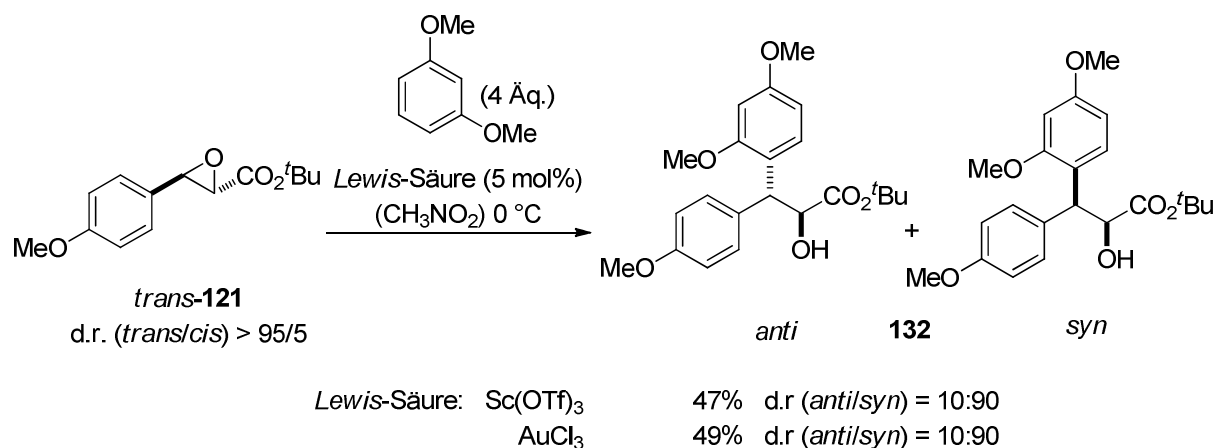
Tabelle 12: Friedel-Crafts-Reaktionen der Glycidester 113-115

	 $(N = 2.48)^{[25]}$	 $(N = 1.26)^{[25]}$	 $(N = -1.18)^{[23]}$	 $(N = -3.54)^{[25]}$
<i>trans</i> - <b>115</b>	<b>122</b>	<b>123</b>	-	-
R = OMe	76%	84%		
	d.r. ( <i>anti/syn</i> ) = 17:83		d.r. ( <i>anti/syn</i> ) = 25:75	
<i>trans</i> - <b>114</b>	<b>124</b>	<b>125</b>	<b>126</b>	<b>127</b>
R = Me	71%	80%	64%	32%
	d.r. = 43:57	d.r. = 35:65	d.r. = 32:68	d.r. = 9:91
<i>trans</i> - <b>113</b>	<b>128</b>	<b>129</b>	<b>130</b>	<b>131</b>
R = H	44%	52%	46%	37%
	d.r. = 46:54	d.r. = 44:56	d.r. = 48:52	d.r. = 29:71

Die Umsetzungen von *trans*-**115** mit den schwachen Nucleophilen Anisol und *m*-Xylol f\u00fchrte zu keiner Reaktion. Wurden jedoch *trans*-**114** und *trans*-**113** als Kationenvorl\u00e4ufer eingesetzt, konnte mit allen vier Nucleophilen eine *Friedel-Crafts*-Reaktion zu den Produkten **124-127** und **128-131** erreicht werden. Die Ausbeuten waren jedoch in den meisten F\u00e4llen lediglich moderat und die faciale Diastereoselektivit\u00e4t war in den jeweiligen Reaktionen vergleichsweise gering. Eine Ausnahme bildete die Umsetzung von *trans*-**114** mit *m*-Xylol zu Verbindung

**127**, die mit einer sehr hohen Diastereoselektivität von d.r. 9:91 verlief. Auch im Fall des Glycidesters *trans*-**113** wurde mit *m*-Xylol die höchste Selektivität erreicht. Die Verwendung des schwächsten Nukleophils dieser Reihe führte also mit den aus *trans*-**113** und *trans*-**114** generierten Kationen zu den höchsten Selektivitäten. Die niedrigeren Selektivitäten in den Reaktionen mit den, im Vergleich zu *m*-Xylol, stärkeren Nukleophilen lassen sich eventuell durch sehr hohe, mitunter diffusionskontrollierte Reaktionsgeschwindigkeiten erklären, die zu unselektiven Reaktionsverläufen führen. Die relative Konfiguration der *Friedel-Crafts*-Produkte aus den Glycidestern *trans*-**113** und *trans*-**114** wurde nicht explizit bestimmt. Es kann aber in Analogie zum Hauptdiastereomer des Produkts **123**, dessen *syn*-Konfiguration bewiesen wurde (Kapitel 4.3.2), davon ausgegangen werden, dass es sich bei den Beispielen hoher Diastereoselektivität (Produkte **127** und **131**) ebenfalls um die mehrheitlich *syn*-konfigurierten Produkte handelt.

Die *Friedel-Crafts*-Reaktion des *tert*-Butylesters *trans*-**121** mit Resorcindimethylether führte zu einer, im Vergleich zur analogen Reaktion des Methylresters *trans*-**115**, höheren *syn*-Selektivität von d.r. (*anti*/*syn*) = 10:90 (Schema 57).

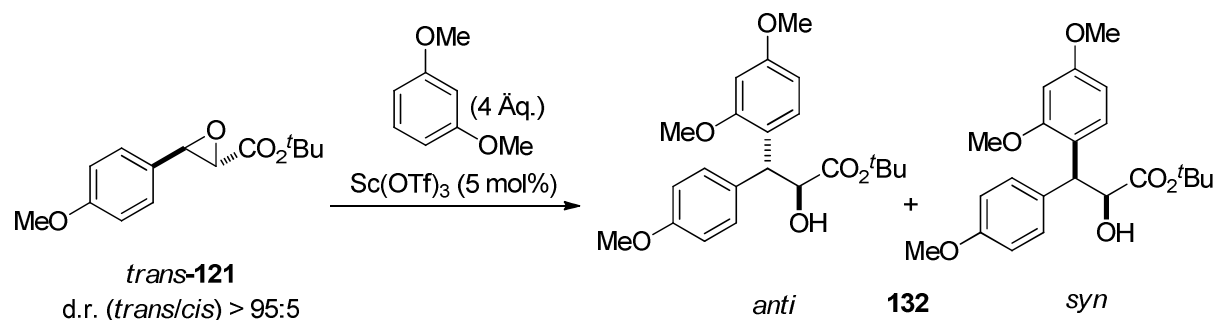


**Schema 57:** *Friedel-Crafts*-Reaktion des *tert*-Butylesters **121** mit Resorcindimethylether

Allerdings verringerte sich die Ausbeute auf knapp unter 50%, was vermutlich auf die geringere Stabilität des *tert*-Butylesters gegenüber Säuren zurückzuführen ist. Um die Effizienz der Umsetzung des Glycidesters **121** zu erhöhen, wurden die Reaktionsbedingungen nochmals optimiert (Tabelle 13). Die Erniedrigung der Reaktionstemperatur auf  $-25\text{ °C}$  ging mit einer Erhöhung von Ausbeute und *syn*-Selektivität einher (Eintrag 2). Eine weitere Absenkung der Temperatur auf  $-78\text{ °C}$  und die gleichzeitige Verwendung von Dichlormethan als Lösungsmittel führte zu einem kaum erkennbaren Umsatz des Ausgangsmaterials (Eintrag 3). Durch langsames Aufwärmen wurde ein vollständiger Umsatz erreicht und die Ausbeute stieg auf 81% (Eintrag 4). Allerdings lag die faciale Diastereoselektivität



[d.r. (*anti/syn*) = 14:86] unterhalb der erreichten Selektivität aus Eintrag 2. Daher wurden die Reaktionsbedingungen aus Eintrag 2 für die weiteren Umsetzungen von **121** angewendet.

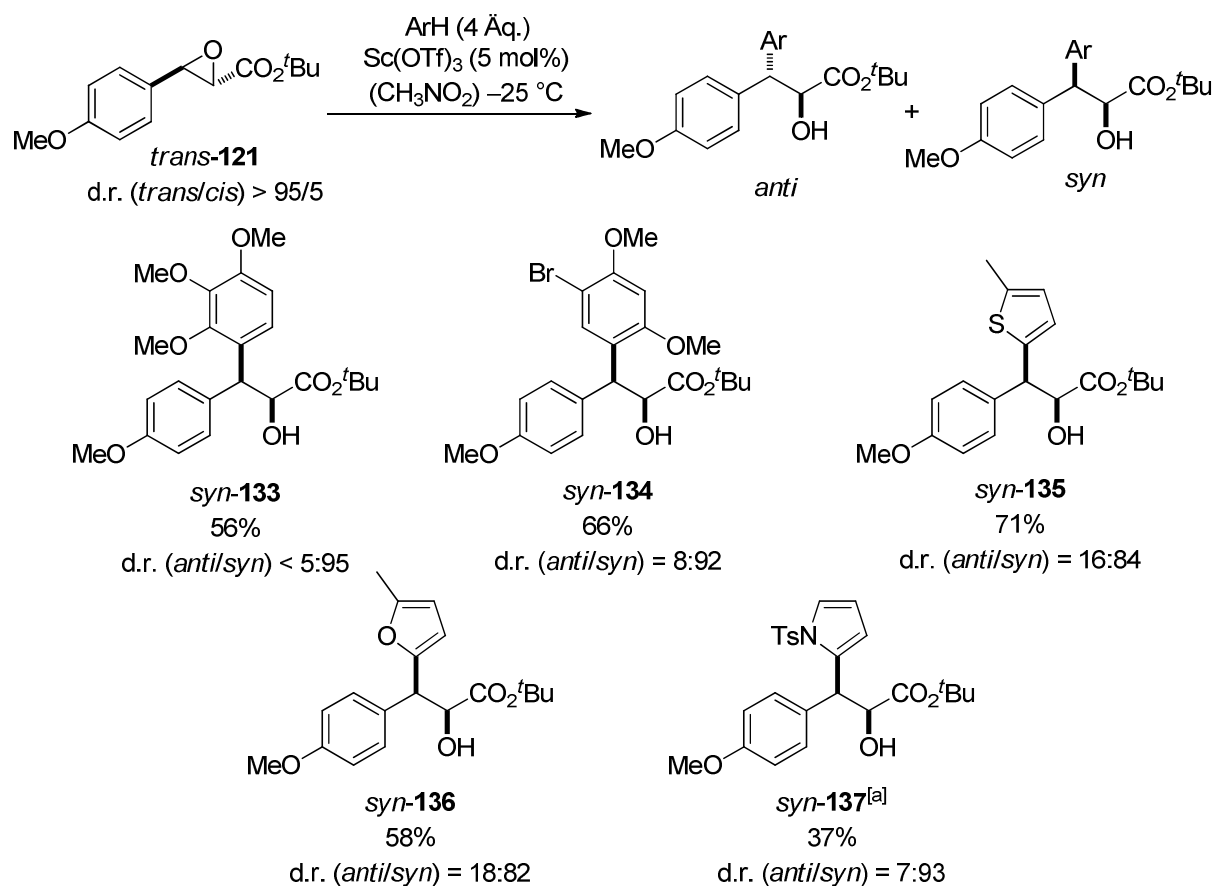


**Tabelle 13:** Optimierung der Friedel-Crafts-Reaktion von **121** mit Resorcindimethylether

Eintrag	T [°C]	Lösungsmittel	Ausbeute <sup>[a]</sup> [%]	d.r. <sup>[b]</sup> ( <i>anti/syn</i> )
1	0 °C	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	47	10:90
2	-25 °C	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	77	7:93
3	-78 °C	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	geringer Umsatz	-
4	-78 °C → RT	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	81	14:86

<sup>[a]</sup> Ausbeute an isoliertem Produkt. <sup>[b]</sup> Das Diastereomerenverhältnis wurde NMR-spektroskopisch aus dem Rohprodukt bestimmt.

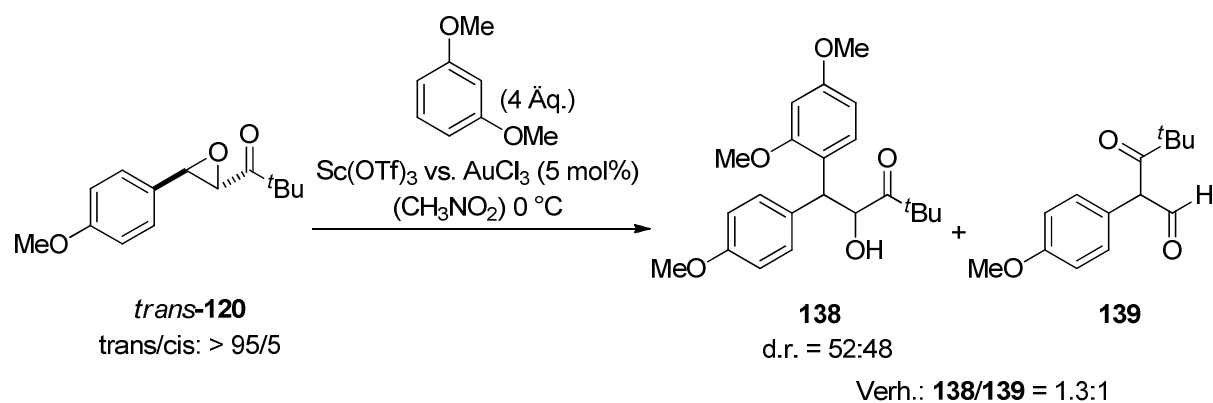
Der Glycidester **121** wurde in der Folge unter den zuvor optimierten Reaktionsbedingungen (Tabelle 13, Eintrag 2) mit weiteren aromatischen und heteroaromatischen Nucleophilen zu den Produkten **133-137** umgesetzt. Die Ergebnisse dieser Reaktionen sind in Schema 58 gezeigt. Die relative Produktkonfiguration wurde auch in diesen Fällen aus dem jeweiligen <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohprodukts bestimmt. Die Friedel-Crafts-Reaktionen verliefen mit hoher facialer Diastereoselektivität [d.r. (*anti/syn*) = 18:82 bis < 5:95]. Im Produkt **133** ließ sich neben dem *syn*-konfigurierten Diastereomer kein weiteres Diastereomer nachweisen. Die Ausbeuten lagen im Allgemeinen über 50%. Lediglich die Verwendung von *N*-Tosylpyrrol als Nucleophil führte zu einer vergleichsweise geringen Ausbeute von 37% an Produkt **137**. Allerdings wurde diese Reaktion, aufgrund der geringeren Löslichkeit von *N*-Tosylpyrrol, bei 0 °C durchgeführt. Definierte Nebenprodukte konnten in den gezeigten Umsetzungen nicht isoliert werden. Jedoch wurde durch Massenspektrometrie ein Nebenprodukt nachgewiesen, dessen Bildung auf eine Friedel-Crafts-Reaktion und einen nachfolgenden Angriff des entstandenen Alkoxids auf ein noch nicht umgesetztes Epoxidmolekül zurückzuführen ist.



**Schema 58:** Friedel-Crafts-Reaktionen des *tert*-Butylesters **121**

<sup>[a]</sup> Die Reaktion wurde bei 0 °C durchgef\u00fchrt

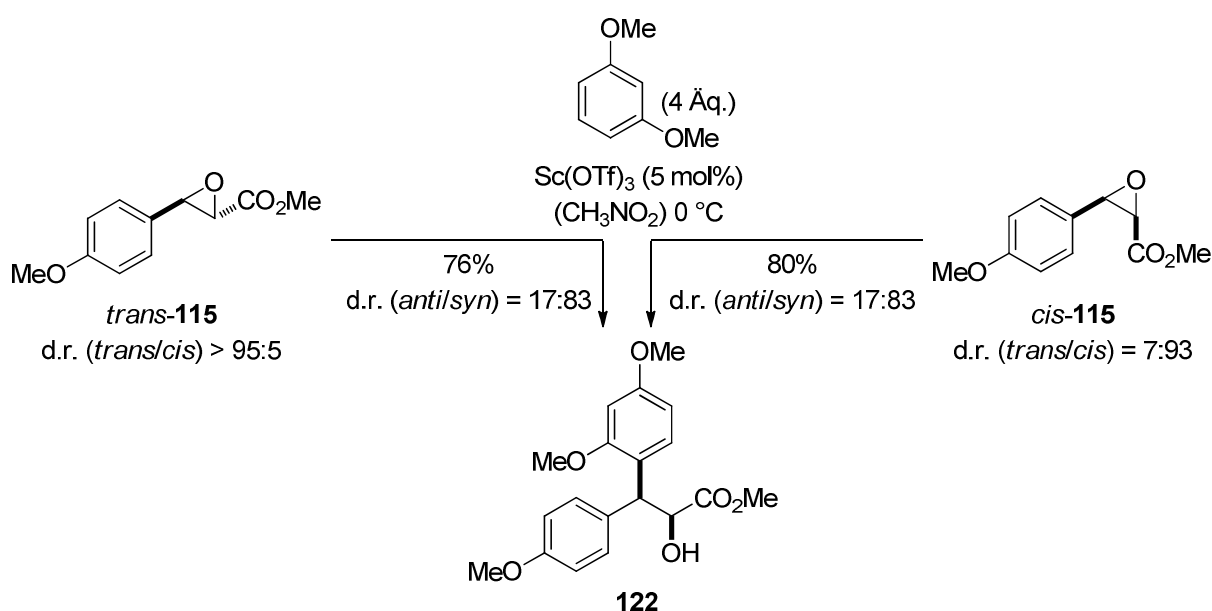
Des Weiteren sollte \u00fcberpr\u00fcft werden, ob auch mit dem Epoxid **120** eine diastereoselektive *Friedel-Crafts*-Reaktion erreicht werden kann. Dessen *Lewis*-S\u00e4ure-vermittelte Umsetzung mit Resorcindimethylether f\u00fchrte jedoch zu einer unselektiven Reaktion. Dar\u00fcber hinaus wurden erhebliche Mengen des Produkts einer [1,2]-Umlagerung (**139**) gebildet (Schema 59). Weitere Untersuchungen zu Reaktionen des Epoxids **120** wurden daraufhin nicht durchgef\u00fchrt.



**Schema 59:** Ergebnis der *Lewis*-S\u00e4ure-vermittelten Umsetzung des Epoxids **120** mit Resorcindimethylether

### 4.3.2. Beweis der Stereokonvergenz

In den bisher durchgeführten *Friedel-Crafts*-Reaktionen wurden jeweils die *trans*-konfigurierten  $\alpha,\beta$ -Epoxyester als Ausgangsverbindungen eingesetzt. Um zu beweisen, dass die Reaktionen über ein freies Kation verlaufen und die relative Produktkonfiguration somit nicht von der Konfiguration des Edukts abhängt, wurde der *cis*-konfigurierte Glycidester **115** unter analogen Reaktionsbedingungen mit Resorcindimethylether umgesetzt (Schema 60). Sowohl der Einsatz des *trans*-konfigurierten Glycidesters *trans*-**115** als auch der Einsatz des *cis*-konfigurierten Glycidesters *cis*-**115** führten zur Bildung des *Friedel-Crafts*-Produkts **121** in einem identischen Diastereomerenverhältnis von d.r. (*anti*/*syn*) = 17:83. Ein stereokonvergenter Reaktionsverlauf war damit bewiesen.



Schema 60: Beweis der Stereokonvergenz

### 4.3.3. Bestimmung der Relativkonfiguration

Die Verbindung **141** wurde von Stadler als Produkt einer *Friedel-Crafts*-Reaktion erhalten und detailliert analysiert (Abbildung 24).<sup>[159]</sup>

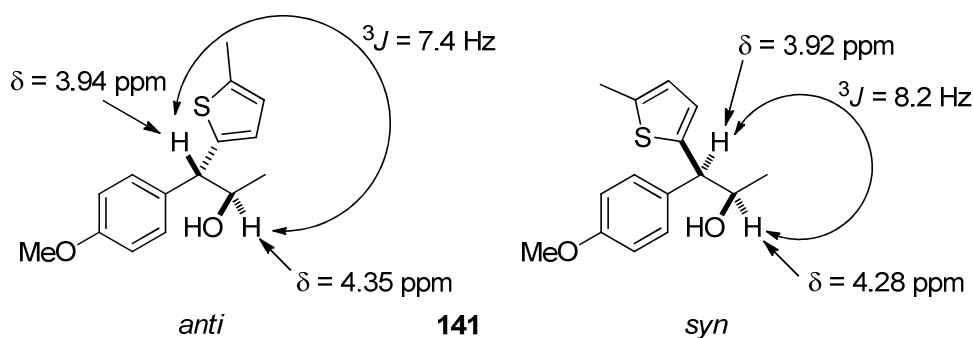
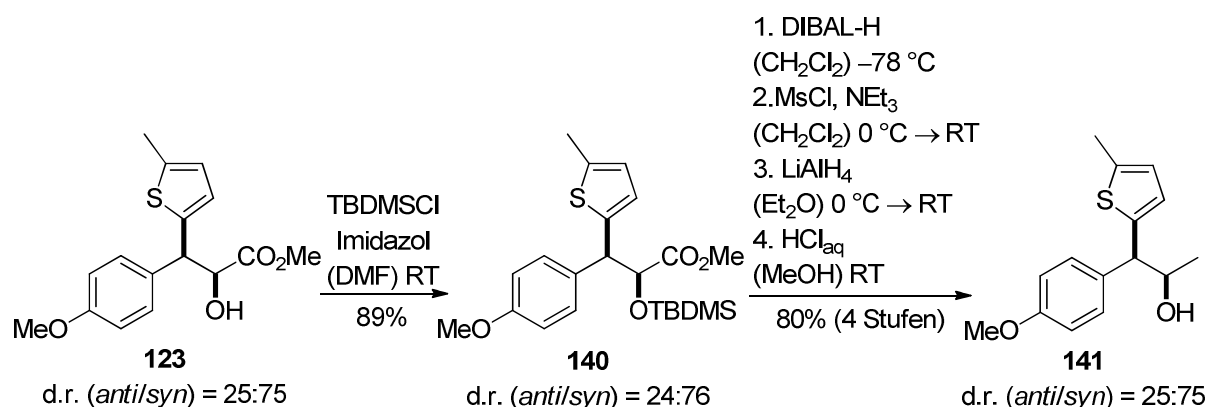


Abbildung 24: Von Stadler beschriebene Verbindung **141**

Die Konfiguration des Hauptdiastereomers *syn*-**141** wurde durch Röntgenkristallstrukturanalyse nach Überführung in den Dinitrobenzoesäureester bewiesen.<sup>[72,159]</sup> Um die relative Konfiguration der Verbindung **123** zu bestimmen, wurde diese durch Defunktionalisierung in die bekannte Verbindung **141** überführt (Schema 61). Dazu wurde die Hydroxygruppe zunächst als Silylether **140** geschützt. Anschließend wurde der Ester zum primären Alkohol reduziert und dieser im Anschluss in das Mesylat überführt. Die nukleophile Substitution mit Lithiumaluminiumhydrid als Hydridquelle und die anschließende Entschützung des sekundären Alkohols im Säuren lieferten Produkt **141** in einer sehr guten Gesamtausbeute von 80%. Das Diastereomerenverhältnis der erhaltenen Verbindung **141** war identisch zu dem des Ausgangsmaterials **123**. Durch Vergleich der erhaltenen NMR-Daten mit den literaturbekannten Daten konnte dem Hauptdiastereomer eindeutig die *syn*-Konfiguration zugeordnet werden.



**Schema 61:** Bestimmung der Relativkonfiguration von **123** durch Überführung in **141**

#### 4.3.4. Mechanistisches Modell

Wie in den vorherigen Kapiteln gezeigt, verlaufen die *Friedel-Crafts*-Reaktionen der Anisylsubstituierten Glycidester **115** und **121** stereokonvergent zu den bevorzugt *syn*-konfigurierten Produkten. Dieser Befund lässt sich ebenfalls mit einem intermediären,  $\alpha$ -chiralen Carbokation erklären, dessen Vorzugskonformation **X** durch 1,3-Allylspannung fixiert ist (Abbildung 25). Der Angriff des Nucleophils erfolgt dann über die weniger stark abgeschirmte Seite des Alkoxids. Durch Vergrößerung der Estergruppe (vgl. Methyl vs. *tert*-Butyl, Kapitel 4.3.1) wird dieser Effekt verstärkt und die faciale Diastereoselektivität nimmt zugunsten der Bildung des *syn*-Produkts weiter zu. Stereokonvergenz und *syn*-Selektivität lassen sich jedoch auch, analog zu der Arbeit von *Bozell*,<sup>[93]</sup> durch die Existenz sich ineinander umwandelnder Strukturen über die intermediäre Bildung von Oxoniumionen erklären (Abbildung 15).

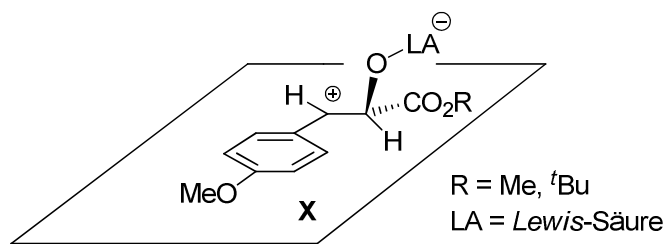


Abbildung 25: Vorzugskonformation des  $\alpha$ -chiralen Kations **X**



## 5. Enantioselektive *Friedel-Crafts*-Alkylierungen

### 5.1. Einleitung

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wurden Reaktionen  $\alpha$ -chiraler Kationen mit schwachen Nucleophilen untersucht. Im folgenden Projekt sollte überprüft werden, ob eine faciale Selektivität in Reaktionen benzylicher Carbokationen nicht nur über ein im Kation vorhandenes  $\alpha$ -Stereozentrum, sondern auch durch ein chirales Gegenion induziert werden kann. Ziel des Projekts waren asymmetrische *Friedel-Crafts*-Alkylierungen durch die Umsetzung racemischer Benzylalkohole mit einem aciden, chiralen Katalysator und aromatischen Nucleophilen in (Abbildung 26).

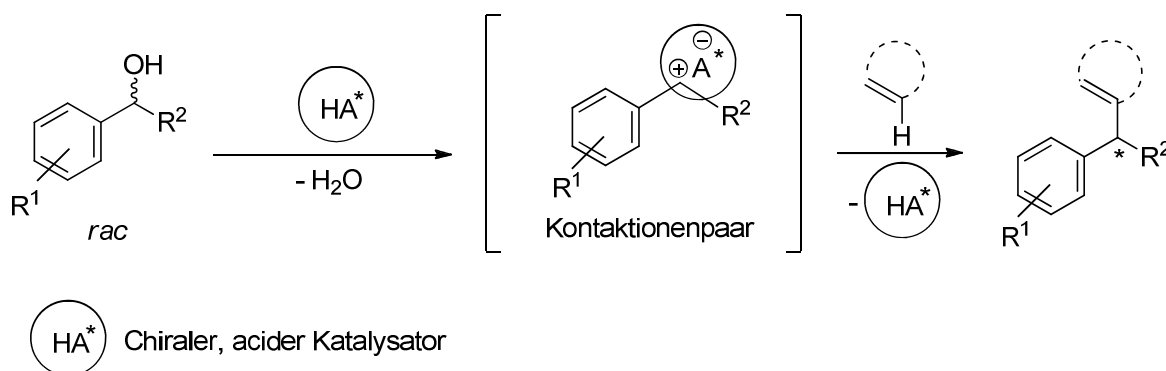
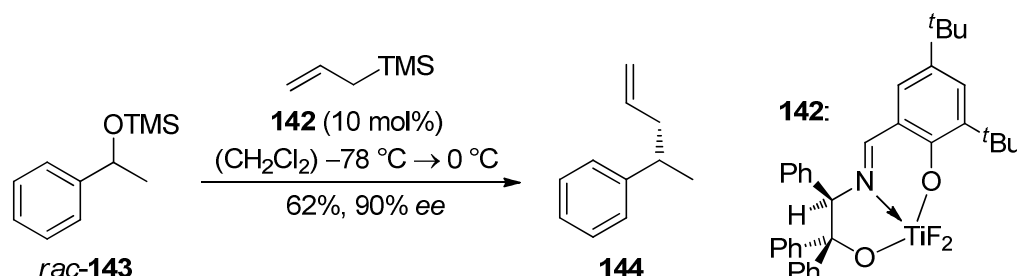


Abbildung 26: Konzept zur asymmetrischen *Friedel-Crafts*-Alkylierung

Wie aus Abbildung 26 ersichtlich, muss der chirale Katalysator zwei prinzipielle Voraussetzungen erfüllen. Erstens muss der Katalysator über eine ausreichend hohe Acidität verfügen, um die Ionisierung der beiden Enantiomere des racemischen Kationenvorläufers einleiten zu können. Zweitens muss das nach dem Racemisierungsschritt entstandene, chirale Anion ein Kontaktionenpaar mit dem Carbokation bilden. Nur so kann die Reaktion mit dem Nucleophil in einer, durch das chirale Anion gebildeten, chiralen Umgebung erfolgen und Enantiomerenüberschüsse können erhalten werden.

Die meisten literaturbekanntesten, asymmetrischen *Friedel-Crafts*-Alkylierungen beinhalten die Addition aromatischer Nucleophile an Michael-Akzeptoren, an Nitroolefine oder an Imine.<sup>[160,161]</sup> Als Katalysatoren dieser asymmetrischen Umsetzungen wurden eine Vielzahl chiraler Metallkomplexe erfolgreich eingesetzt, aber auch einige Organokatalysatoren wie die umfangreiche Klasse der chiralen Thioharnstoffe sind bereits zur Aktivierung dieser Elektrophile ausreichend azide.<sup>[162]</sup> Asymmetrische *Friedel-Crafts*-Reaktionen, die über freie Carbokationen verlaufen und auf chiralen Kontaktionen basieren, sind dagegen in der Literatur viel seltener zu finden. Ein bemerkenswerter Beitrag zu diesem Thema wurde von

Braun veröffentlicht.<sup>[163]</sup> Er berichtete über katalytische, asymmetrische Allylierungen von silylierten Benzylalkoholen durch den chiralen Titankomplex **142**. Die enantioselektive Umsetzung des racemischen Silylethers **143** mit Allyltrimethylsilan zu **144** ist in Schema 62 gezeigt.



Schema 62: Enantioselektive Allylierung des silylierten Benzylalkohols **143**

Weitere Möglichkeiten asymmetrischer *Friedel-Crafts*-Reaktionen stellen die Umsetzungen von racemischen Epoxiden<sup>[164]</sup> oder *meso*-Epoxiden<sup>[165]</sup> mit achiralen, aromatischen Nucleophilen durch chirale Chrom-Salen-Komplexe dar. Allerdings verlaufen auch diese Reaktionen nicht über ein freies Kation. Die Asymmetrie dieser Umsetzungen basiert im Fall racemischer Epoxide auf der selektiven Aktivierung eines Enantiomers gegenüber einem stereospezifischen Angriff des Nucleophils respektive, im Fall von *meso*-Epoxiden, auf der selektiven Aktivierung einer der beiden formal enantiotopen Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindungen.

Die sehr überschaubare Anzahl an Beispielen zu enantioselektiven *Friedel-Crafts*-Alkylierungen über freie Kationen zeigt, dass die Entwicklung effizienter Katalysatoren für diese Umsetzungen dringend erforderlich ist. Große Hoffnungen ruhen in diesem Zusammenhang auf der asymmetrischen Organokatalyse, die sich in den letzten zwei Jahrzehnten zu einem Fundament der enantioselektiven Synthese entwickelt hat.<sup>[166-169]</sup> Im Jahr 2004 stellten Akiyama<sup>[170]</sup> und Terada<sup>[171]</sup> unabhängig voneinander, die auf Binaphthol(BINOL) basierenden chiralen Phosphorsäuren **145** als stark saure, asymmetrische Organokatalysatoren vor (Abbildung 27). Diese chiralen *Brønsted*-Säuren aktivieren ein Elektrophil durch Protonierung. Das entstehende chirale Anion bleibt jedoch über ein starkes Kontaktionpaar mit dem protonierten Substrat in Kontakt. Gleichzeitig kann das Phosphoryl-Sauerstoffatom, durch die Bindung an ein Nucleophil über Wasserstoff-Brücken, als *Brønsted*-Base fungieren. Um die asymmetrische Induktion in der jeweiligen Umsetzung zu optimieren, können die Substituenten R am Ringsystem angebracht oder variiert werden.



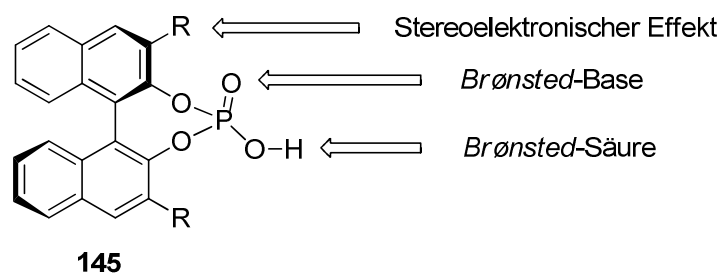
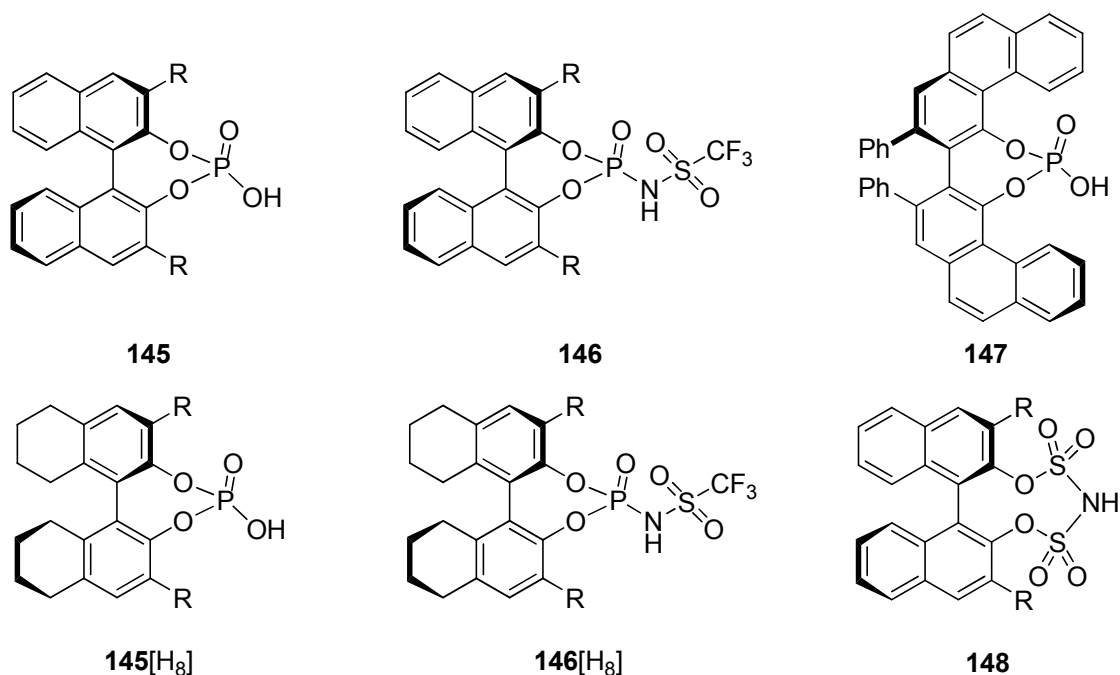


Abbildung 27: Von Akiyama und Terada entwickelte, chirale Brønsted-Säuren **145**

In der Folge wurden noch weitere, verwandte chirale Phosphorsäuren entwickelt (Abbildung 28). Dazu zählen die zuerst von Yamamoto<sup>[172,173]</sup> eingesetzten *N*-Triflylphosphoramide **146**, die von Antilla<sup>[174]</sup> verwendete, auf VAPOL(vaulted bis-phenanthrol)-basierende Säure **147**, die von Berkessel<sup>[175]</sup> entwickelten Bis-sulfurylimide **148** oder die Säuren **145**[H<sub>8</sub>] und **146**[H<sub>8</sub>] mit einem partiell reduziertem BINOL-Gerüst.



- |  |   |
|--|---|
| a: R = H   | h: R = 1-Naphthyl   |
| b: R = SiPh <sub>3</sub>                         | i: R = <i>p</i> -[3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph]-Ph   |
| c: R = Ph  | j: R = <i>p</i> -MeO-Ph   |
| d: R = 9-Phenanthryl                             | k: R = 2,4,6-(Me) <sub>3</sub> Ph                               |
| e: R = <i>p</i> -NO <sub>2</sub> -Ph             | l: R = <i>p</i> - <sup>t</sup> Bu-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> |
| f: R = 2-Naphthyl                                | m: R = <i>p</i> -Ph-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>               |
| g: R = 2,4,6-( <sup>i</sup> Pr) <sub>3</sub> -Ph | ...   |

Abbildung 28: Weitere chirale Brønsted-Säuren

Die Verwendung von **145**[H<sub>8</sub>]/**146**[H<sub>8</sub>] anstatt **145**/**146** führte in vielen Fällen zu großen Änderungen des Enantiomerenüberschusses. Dies zeigt, dass neben den Substituenten R am BINOL-Gerüst auch  $\pi,\pi$ -Wechselwirkungen mit den zumeist aromatischen Substraten großen

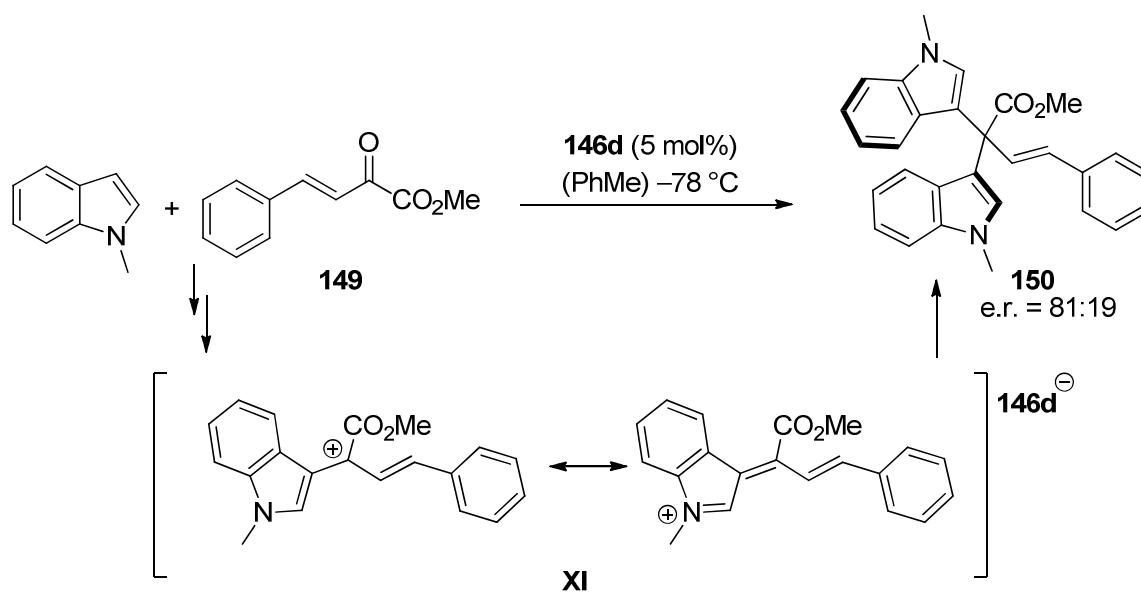
Einfluss auf die asymmetrische Induktion der jeweiligen chiralen Säure haben. Mittlerweile wurden auch die  $pK_a$ -Werte der *Brønsted*-Säuren **145**, **146** und **148** bestimmt.<sup>[176]</sup> Die  $pK_a$ -Werte der Säuren **145** und **146** liegen laut *Berkessel* und *O'Donoghue* im Bereich von 2.4 bis 4.2 (in DMSO). Leider wurde aus der Gruppe der Säuren **146** nur das *N*-Triflylphosphoramid **146g** untersucht. Dieses besaß im Vergleich zur Phosphorsäure **145g** einen um 0.9 Einheiten geringeren  $pK_a$ -Wert. Die Bis-sulfurylimide **148** besitzen mit niedrigeren  $pK_a$ -Werten im Bereich von 1.7 bis 1.9 eine höhere Acidität. Die Substituenten R haben laut Angabe der Autoren einen geringen Einfluss auf die Acidität.

Die in Abbildung 28 gezeigten *Brønsted*-Säuren wurden in der Zwischenzeit als Katalysatoren in einer beträchtlichen Anzahl unterschiedlicher, asymmetrischer Reaktionen eingesetzt.<sup>[177-184]</sup> Auch in den durch chirale *Brønsted*-Säuren katalysierten, literaturbekannten *Friedel-Crafts*-Reaktionen handelt es sich in den meisten Fällen um asymmetrische Additionen an Michael-Akzeptoren oder an Nitroolefine sowie um Additionen an Imine oder Carbonylverbindungen. Diese Elektrophile können bereits durch eine Wasserstoffbrückenbindung zur *Brønsted*-Säure aktiviert werden. Aktivierung des Elektrophils und Bildung des zur asymmetrischen Induktion notwendigen Kontaktionenpaars erfolgen daher nahezu gleichzeitig. Dies ist bei  $S_N1$ -Reaktionen über freie Carbokationen in dieser Form nicht möglich. Es wurden jedoch asymmetrische, *Brønsted*-Säure-katalysierte Reaktionen über Oniumionen,<sup>[185,186]</sup> Iminiumionen<sup>[187,188]</sup> und *N*-Acyliminiumionen<sup>[189-191]</sup> beschrieben. In einigen Beiträgen wurden zudem 3-Indolyl-substituierte Kationen postuliert, die aufgrund von Kontaktionenpaaren mit chiralen Phosphaten enantioselektiv reagierten. Diese Arbeiten werden im folgenden Kapitel vorgestellt.

## 5.2. Vorarbeiten

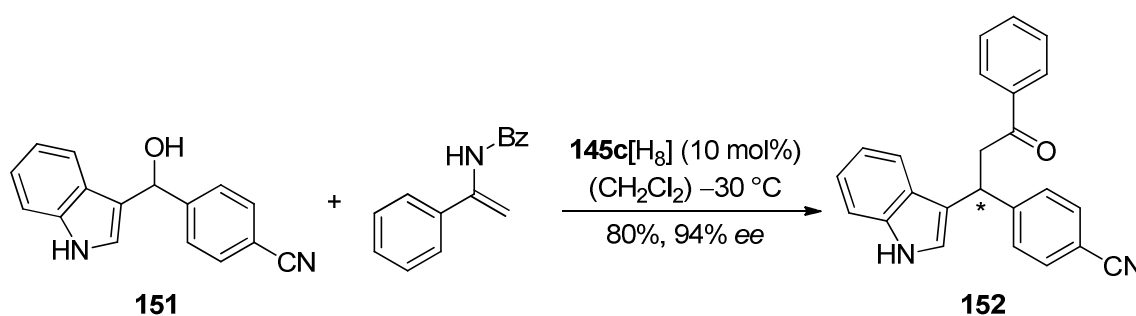
### 5.2.1. Vorarbeiten anderer Arbeitskreise

*Rueping* setzte den  $\alpha$ -Ketoester **149** mit *N*-Methylindol und katalytischen Mengen der chiralen Phosphorsäure **146d** um.<sup>[192]</sup> Neben dem erwarteten [1,4]-Addukt wurde das atropisomere Bisindol **150** in einem Enantiomerenüberschuss von e.r. = 81:19 gebildet. Die Bildung des Bisindols erfolgt über zwei Reaktionsschritte (Schema 63). Zunächst führt ein [1,2]-Angriff des Indols zum sekundären Alkohol. Dieser wird anschließend protoniert und die heterolytische Bindungsspaltung führt zum 3-Indolyl-substituierten Kation **XI**. Dieses Kation liegt mit dem chiralen Gegenion als Kontaktionenpaar vor. Der Angriff des zweiten Äquivalents an Indol führt dann zu Enantiomeren-angereichertem Bisindol **150**. Die Ausbeute an **150** wurde von den Autoren allerdings nicht angegeben.



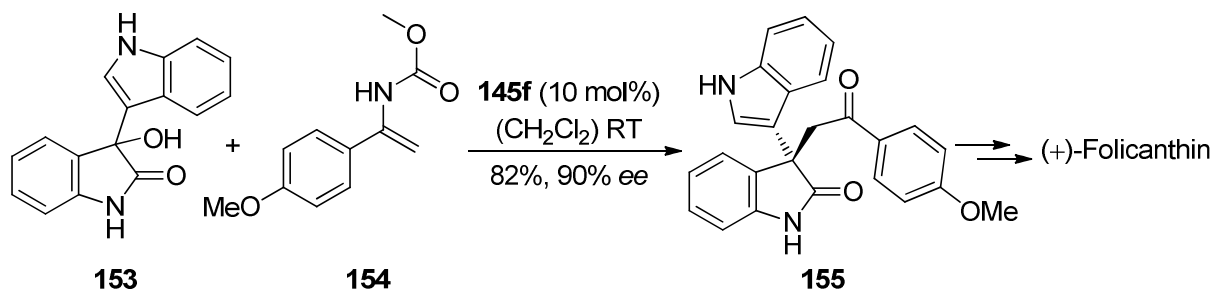
**Schema 63:** Von einer chiralen Bronsted-Säure katalysierte, nukleophile Substitution zur Bildung des Enantiomeren-angereicherten Bisindols **150**

Eine enantioselektive  $\alpha$ -Alkylierung von Enamiden wurde von Gong entwickelt.<sup>[193]</sup> Durch Einsatz von 10 mol% des Katalysators **145c**[H<sub>8</sub>] ließen sich unterschiedliche, aromatische Enamide mit dem sekundären Alkohol **151** zur Reaktion bringen. Die Umsetzungen verliefen in guter Ausbeute (> 74%) und mit hervorragender Enantioselektivität (> 90% ee). Die Bildung des alkylierten Produkts **152** ist in Schema 64 gezeigt. Die Absolutkonfiguration des Produkts wurde nicht bestimmt.



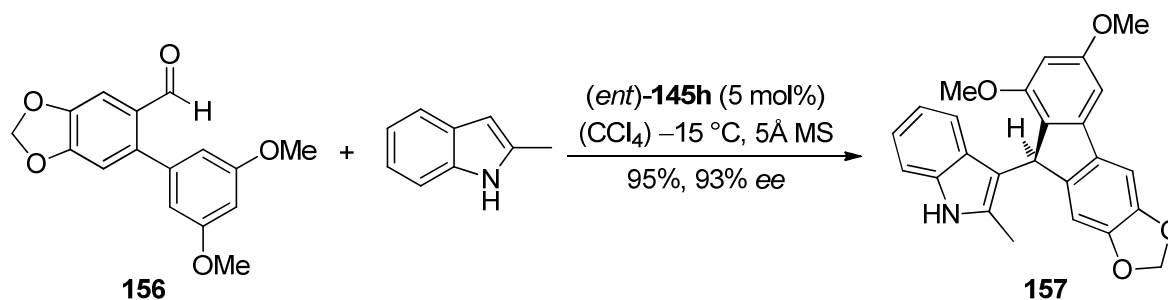
**Schema 64:** Enantioselektive  $\alpha$ -Alkylierung von Enamiden nach Gong

Dieselbe Arbeitsgruppe nutzte eine enantioselektive  $\alpha$ -Alkylierung des Encarbamats **154** mit 3-Hydroxy-oxindol **153** als Schlüsselschritt der Totalsynthese von (+)-Folicanthin.<sup>[194]</sup> Die Verbindung **155** wurde in 82% Ausbeute und mit 90% ee erhalten (Schema 65).



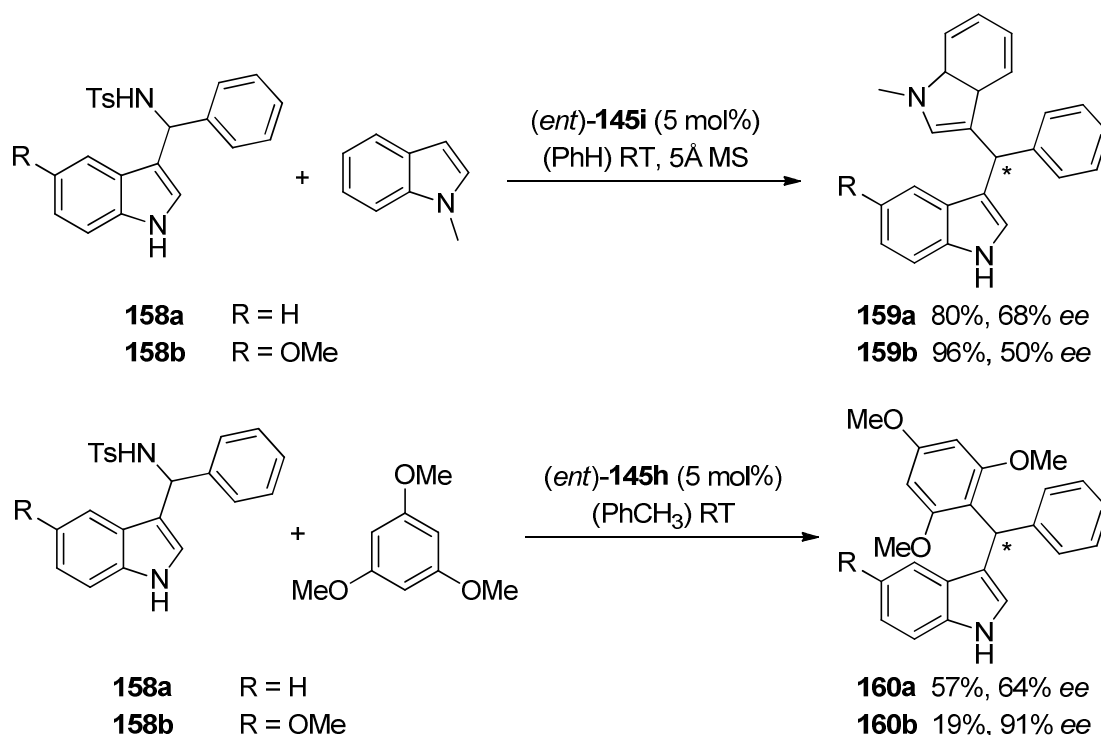
**Schema 65:** Schlüsselschritt der Totalsynthese von (+)-Folicanthin nach Gong

You berichtete über die enantioselective Synthese von Fluorenderivaten durch eine *Brønsted*-Säure-katalysierte, doppelte *Friedel-Crafts*-Alkylierung.<sup>[195]</sup> Der Aldehyd **156** wird dabei durch den Katalysator (*ent*)-**145h** für einen nukleophilen Angriff von 2-Methylindol aktiviert. Der resultierende Alkohol wird anschließend protoniert und das entstandene Kation wird intramolekular angegriffen, was zur Bildung des Produkts **157** führt (Schema 66). Es konnten mehrere Indolnukleophile und unterschiedliche 2-Formyl-biphenyl-derivate in hohen Ausbeuten zu den Fluorenderivaten umgesetzt werden. Die erreichten Enantiomerenüberschüsse waren sehr hoch (73 bis 96% *ee*).



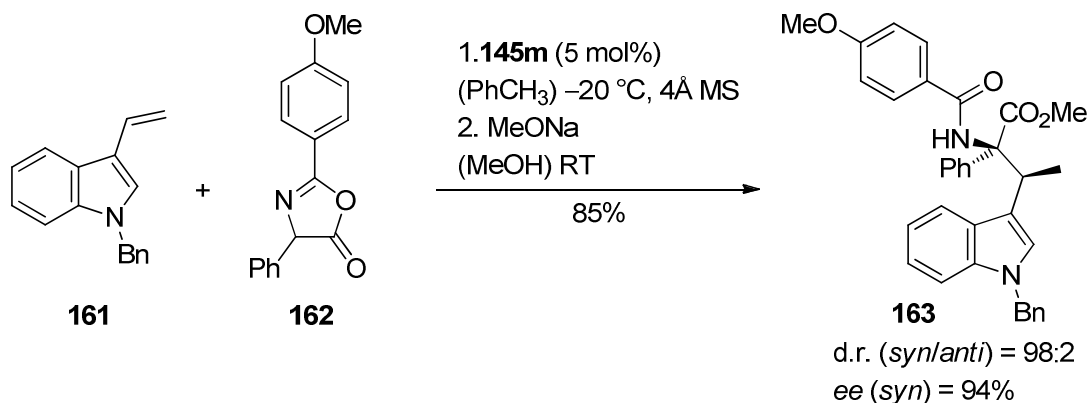
**Schema 66:** Enantioselective Synthese von Fluorenderivaten nach You

Derselben Arbeitsgruppe gelang die Entwicklung einer Methode zur enantioselectiven Synthese unsymmetrischer Triarylmethane.<sup>[196]</sup> Die Tosylamine **158** reagierten durch Einsatz von 5 mol% des Katalysators (*ent*)-**145i** mit *N*-Methylindol zu den *Friedel-Crafts*-Produkten **159**. Die erhaltenen Enantiomerenüberschüsse waren jedoch moderat (45 bis 68% *ee*). Wurde 1,3,5-Trimethoxybenzol als Nukleophil eingesetzt, erwies sich die Phosphorsäure (*ent*)-**145h** als effektivster Katalysator. Die *Friedel-Crafts*-Reaktion des Amins **158b** mit 1,3,5-Trimethoxybenzol lieferte das Produkt **160b** in geringer Ausbeute aber mit hoher Enantioselectivität von 91% *ee* (Schema 67). Darüber hinaus beschrieben die Autoren eine kinetische Racematspaltung des Ausgangsmaterials. Unter optimierten Bedingungen konnte das Edukt **155a** in 49% Ausbeute und mit 35% *ee* zugunsten des (*R*)-Enantiomers reisoliert werden.



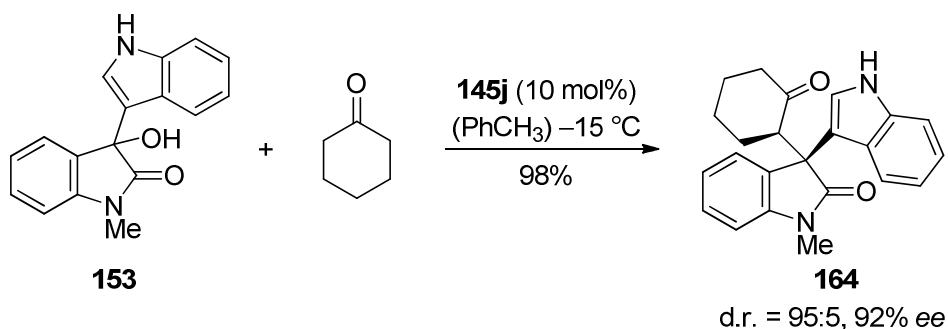
**Schema 67:** Enantioselective Synthese unsymmetrischer Triarylmethane nach You

Terada beschrieb die stereoselektive Addition des Azlactons **162** an das 3-Vinylindolderivat **161** durch katalytische Mengen des chiralen Katalysators **145m**.<sup>[197]</sup> Die anschließende Verseifung lieferte das Tryptophanderivat **163** in 85% Ausbeute mit ausgezeichneter Diastereo- und Enantioselectivität (Schema 68).



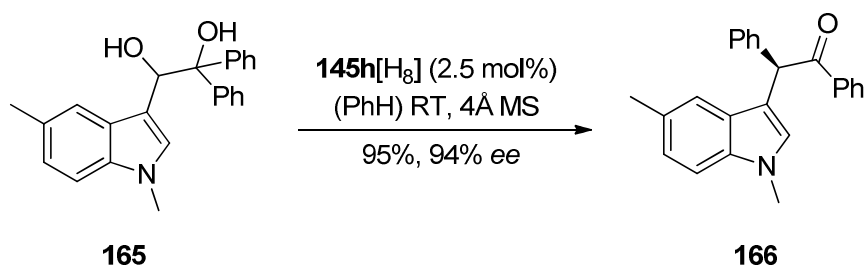
**Schema 68:** Stereoselektive Addition des Azlactons **162** an das 3-Vinylindol **161** nach Terada

Asymmetrische  $\alpha$ -Alkylierungen von Ketonen durch chirale *Brønsted*-Säuren wurden von Guo entwickelt.<sup>[198]</sup> Die Reaktion des 3-Hydroxy-oxindols **153** mit Cyclohexanon verlief mit hoher Stereoselektivität und in hervorragender Ausbeute zum alkylierten Produkt **164** (Schema 69). Sowohl Diastereoselektivität (d.r. = 95:5) als auch Enantioselectivität (92% ee) der Umsetzung waren außerordentlich hoch.



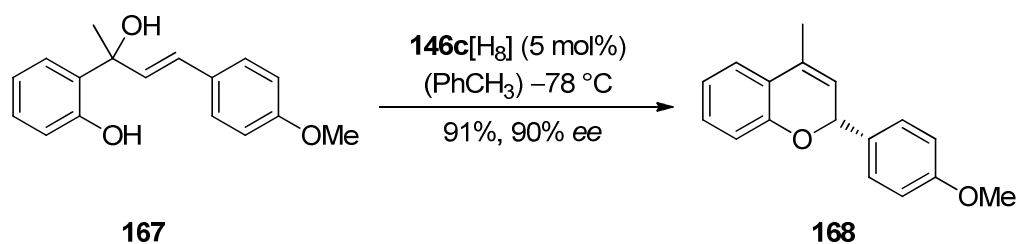
**Schema 69:** Asymmetrische  $\alpha$ -Alkylierungen von Ketonen nach Guo

*Antilla* nutzte chirale *Brønsted*-Säuren als Katalysatoren asymmetrischer Pinakol-Umlagerungen.<sup>[199]</sup> Lediglich 2.5 mol% der Phosphorsäure **145h**[H<sub>8</sub>] waren vonnöten, um das Diol **165** hoch enantioselektiv und in hervorragender Ausbeute in das Produkt der [1,2]-Umlagerung **166** zu überführen (Schema 70). Elektronenziehende oder elektronenschiebende Substituenten am Indolring führten nicht zu einer Verringerung von Ausbeute oder Enantioselektivität.



**Schema 70:** Enantioselektive Pinakol-Umlagerung nach *Antilla*

Ein chirales, organisches Kontaktionenpaar ist auch Grundlage der von *Rueping* beschriebenen allylischen Substitution zum enantioselektiven Aufbau von 2-Benzopyranen.<sup>[200]</sup> Durch Umsetzung des Allylalkohols **167** mit 5 mol% des Katalysators **146c**[H<sub>8</sub>] wurde das durch intramolekulare Substitution gebildete 2*H*-Chromen **168** in sehr guter Ausbeute und mit einem hohen Enantiomerenüberschuss erhalten (Schema 71). Die Autoren schlossen einen Mechanismus über eine Oxo-6 $\pi$ -Cyclisierung aus. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass die Reaktion nicht über einen S<sub>N</sub>2'-Mechanismus erfolgt. Grundlage der asymmetrischen Induktion ist daher die Bildung eines Kontaktionenpaares aus Allylkation und Phosphoramid-anion. Diese Arbeit repräsentiert zugleich das erste Beispiel einer asymmetrischen Umsetzung über ein chirales, organisches Kontaktionenpaar, bei dem das freie Carbokation nicht durch einen Indolsubstituent stabilisiert wird, d. h. nicht als formal konjugiertes Iminiumion vorliegt (siehe oben beschriebene Arbeiten).



Schema 71: *Asymmetrische, allylische Substitution nach Rueping*

### 5.2.2. Vorarbeiten im Arbeitskreis

Stadler und Rubenbauer setzten die in Abbildung 29 gezeigten Benzyl- und Propargylalkohole mit aromatischen Nucleophilen und katalytischen Mengen der *Brønsted*-Säuren **145/146** um.<sup>[54,66]</sup> Eine *Friedel-Crafts*-Reaktion konnte nur in einigen Fällen erreicht werden. Die Produkte wurden ausnahmslos als Racemate erhalten.

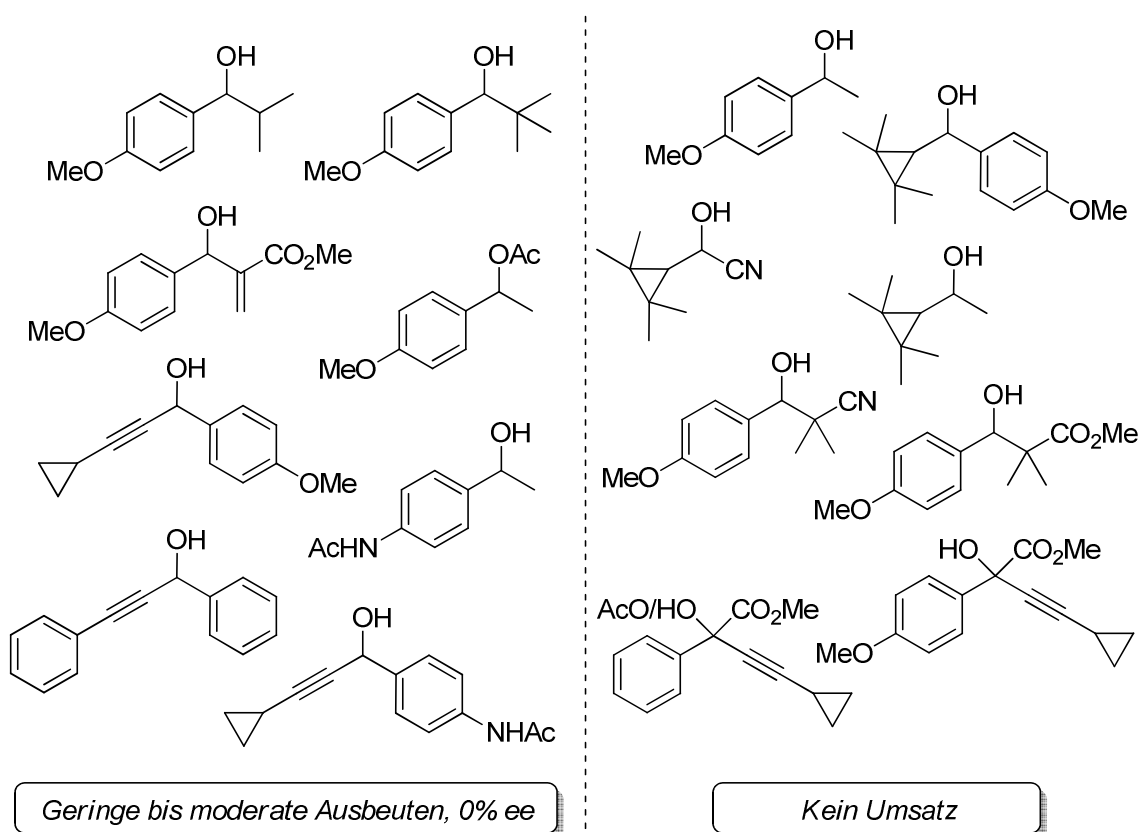
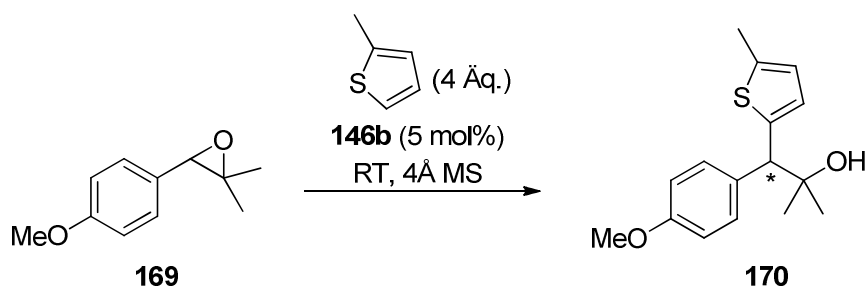


Abbildung 29: *Von Stadler und Rubenbauer mit chiralen Brønsted-Säuren umgesetzte Alkohole*

Der Einsatz des Epoxids **169** durch Stadler führte hingegen mit 2-Methylthiophen und 5 mol% des Katalysators **146b** zu Produkt **170** in einem geringen Enantiomerenüberschuss (Tabelle 14). Mit Dichlormethan als Lösungsmittel wurde ein Enantiomerenüberschuss von 7.5% *ee* erreicht. Dieser konnte durch Verwendung von Toluol auf 15% *ee* gesteigert werden. Die erzielten Ausbeuten an *Friedel-Crafts*-Produkt **170** waren gering. Als Nebenprodukt wurden große Mengen des durch Hydrolyse gebildeten Diols erhalten.



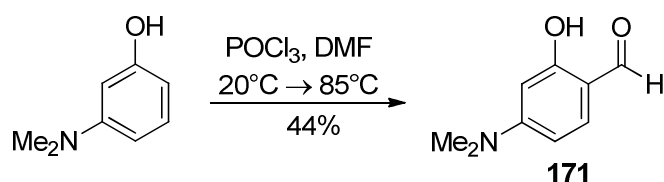
**Tabelle 14:** Enantiomerenüberschuss in der Brønsted-Säure-katalysierten Friedel-Crafts-Reaktion des Epoxids **169** nach Stadler

Eintrag	Lösungsmittel	Ausbeute [%]	ee [%]
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	27	7.5
2	PhCH <sub>3</sub>	< 10	15

Der beobachtete Enantiomerenüberschuss in der Reaktion des Epoxids **169** lässt sich durch die Koordination des chiralen Anions an die *in situ* gebildete Hydroxygruppe in  $\alpha$ -Position zum Kation erklären. In der vorliegenden Arbeit sollten daher Substrate mit weiteren, potentiellen Koordinationsstellen synthetisiert und in Brønsted-Säure-katalysierten Friedel-Crafts-Alkylierungen eingesetzt werden.

### 5.3. Substrat- und Katalysatorsynthesen

Zunächst wurde der Aldehyd **171** durch eine Vilsmeier-Formylierung<sup>[201]</sup> aus 3-Dimethylaminophenol synthetisiert (Schema 72).



**Schema 72:** Synthese des Aldehyds **171**

Dieser und die kommerziell erhältlichen Aldehyde Salicylaldehyd, *p*-Anisaldehyd und 2-Hydroxy-4-methoxybenzaldehyd wurden mit *tert*-Butyllithium in die entsprechenden Benzylalkohole **172-175** überführt (Tabelle 15). Die Reaktionen verliefen in moderater bis hervorragender Ausbeute (43 bis 97%).



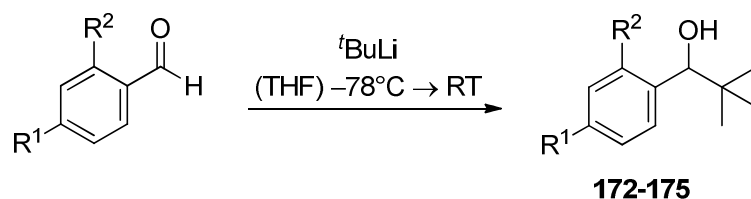
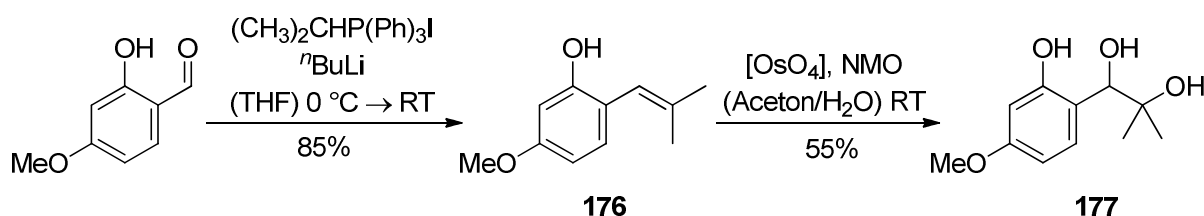


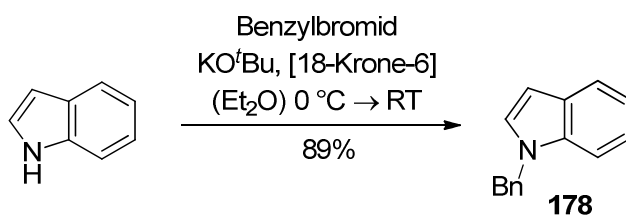
Tabelle 15: Synthese der Benzylalkohole 172-175

Eintrag	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Produkt	Ausbeute [%]
1	H	OH	<b>172</b>	75
2	OMe	H	<b>173</b>	43
3	OMe	OH	<b>174</b>	97
4	NMe <sub>2</sub>	OH	<b>175</b>	92

Die Synthese des Triols **177** konnte in einer zweistufigen Sequenz erreicht werden (Schema 73). Dazu wurde 2-Hydroxy-4-methoxybenzaldehyd in einer *Wittig*-Reaktion<sup>[202]</sup> mit Isopropyltriphenylphosphoniumiodid und *n*-Butyllithium in guter Ausbeute zum Olefin **176** umgesetzt. Das Olefin **176** wurde anschließend durch eine *Upjohn*-Dihydroxylierung<sup>[203]</sup> in die Verbindung **177** überführt. Die Ausbeute an Produkt **177** wurde durch eine Überoxidation zum Aldehyd verringert.

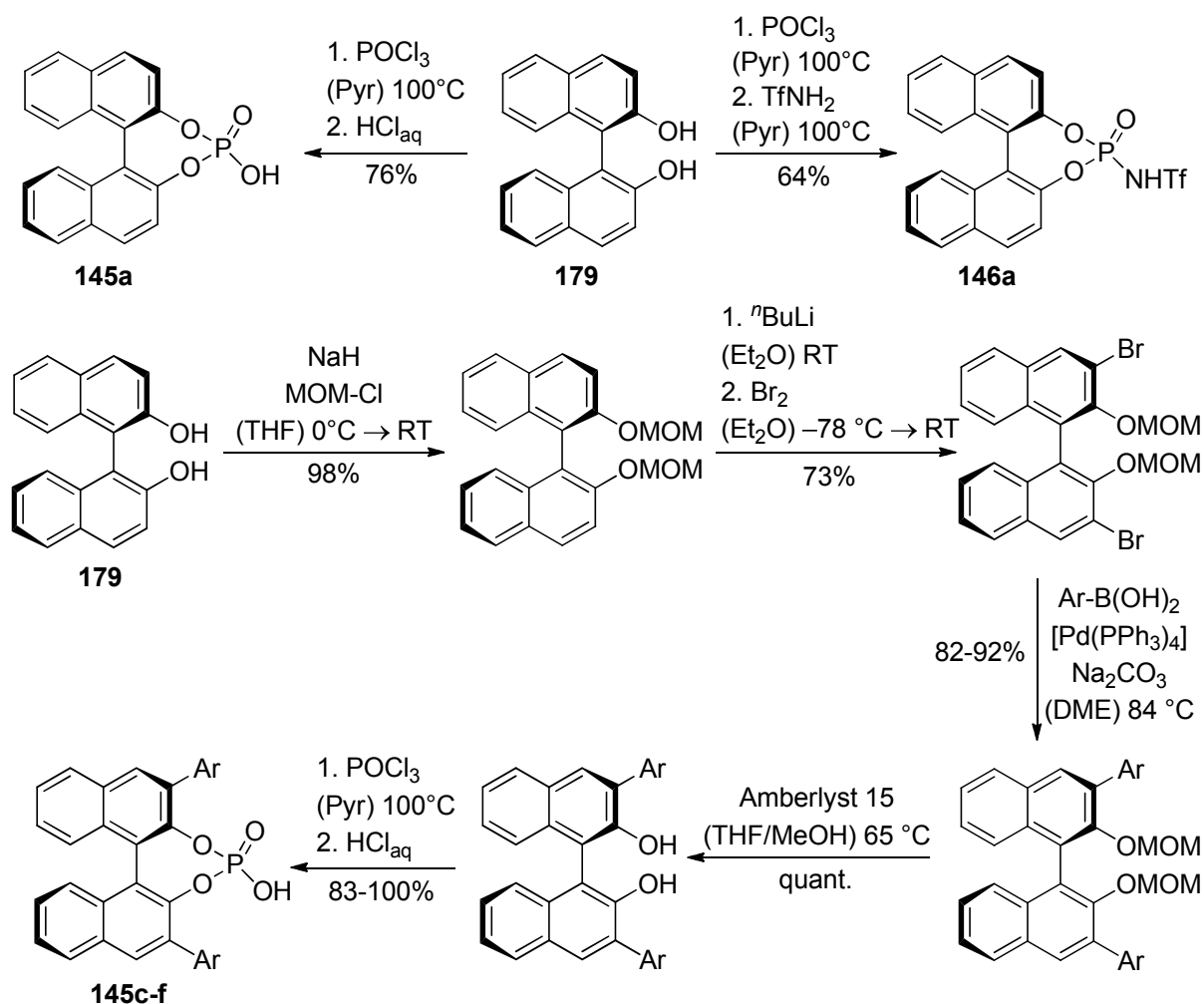
Schema 73: Synthese des Triols **177**

Zusätzlich wurde *N*-Benzylindol (**178**) durch eine *N*-Alkylierung aus Indol und Benzylbromid hergestellt (Schema 74).

Schema 74: Synthese von *N*-Benzylindol (**178**)

Die Synthese der chiralen Phosphorsäuren **145** ist in der Literatur hinreichend beschrieben.<sup>[171,204-206]</sup> Zudem sind einige dieser Katalysatoren mittlerweile kommerziell erhältlich.

Zur Herstellung des Phosphorsäureamids **146a** wurde nach einer Vorschrift von *Stadler* gearbeitet.<sup>[66]</sup> Die Synthesen der Katalysatoren **145a**, **145c-f** und **146a** ausgehend von (*R*)-BINOL (**179**) sind in Schema 75 gezeigt. Katalysator **145b** wurde nach einer Vorschrift von *MacMillan* hergestellt.<sup>[207]</sup> Die Phosphorsäure **145g** wurde von *Sigma-Aldrich* erworben.



Schema 75: Synthese der Katalysatoren **145a**, **145c-f** und **146a**

Um sicher zu gehen, dass die *Brønsted*-Säuren in ihrer protonierten Form und nicht als Phosphatsalz vorlagen,<sup>[208]</sup> wurden alle synthetisierten Katalysatoren vor der Verwendung mit 4 N Salzsäure gewaschen.<sup>[209]</sup>

## 5.4. Enantioselektive Friedel-Crafts-Alkylierungen

### 5.4.1. Testreaktionen und Optimierung der Reaktionsbedingungen

Um einen ersten Eindruck über die Effizienz der geplanten Reaktionen zu erhalten, wurde der Benzylalkohol **174** unter den zur Umsetzung des Epoxids **169** durch *Stadler* verwendeten Bedingungen eingesetzt (4 Äq. Nukleophil, 4Å MS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT). Als Katalysatoren wurden zunächst die chiralen *Brønsted*-Säuren **145a** und **146a** verwendet (Tabelle 16). Mit *N*-Tosylpyrrol als Nukleophil konnte kein Umsatz des Ausgangsmaterials beobachtet werden (Eintrag 1 und 2). Durch den Einsatz von 2-Methylthiophen wurde das Produkt der *Friedel-Crafts*-Alkylierung **181** in nennenswerten Mengen erhalten. Allerdings gelang die vollständige Reinigung des Produkts nicht, so dass nur eine ungefähre Ausbeute angegeben werden kann. Das Produkt wies jedoch einen geringen Enantiomerenüberschuss auf (Eintrag 4). Bessere Ergebnisse wurden durch Verwendung von *N*-Methylindol erzielt. Die Ausbeuten an Produkt **182** der *Brønsted*-Säure-katalysierten Reaktionen waren sehr gut und lagen sogar über denen aus der Reaktion mit Tetrafluorborsäureetherat (Eintrag 6-8). Auch mit *N*-Methylindol konnte ein geringer Enantiomerenüberschuss erreicht werden (Eintrag 7).

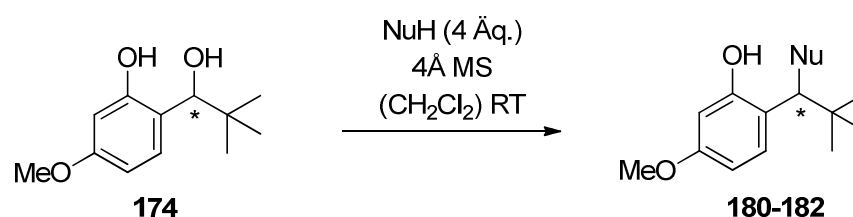


Tabelle 16: Reaktionen des Benzylalkohols **174** mit aromatischen Nukleophilen

Eintrag	NuH	Kat.	Kat. [mol%]	Ausbeute <sup>[a]</sup> [%]	<i>ee</i> <sup>[b]</sup> [%]	Produkt
1	<i>N</i> -Tosylpyrrol	<b>145a</b>	5	–	–	<b>180</b>
2	<i>N</i> -Tosylpyrrol	<b>146a</b>	5	–	–	<b>180</b>
3	2-Methylthiophen	<b>145a</b>	5	–	–	<b>180</b>
4	2-Methylthiophen	<b>146a</b>	5	~45	9	<b>181</b>
5	2-Methylthiophen	FeCl <sub>2</sub>	110	69	0	<b>181</b>
6	<i>N</i> -Methylindol	<b>145a</b>	5	98	0	<b>182</b>
7	<i>N</i> -Methylindol	<b>146a</b>	5	88	10	<b>182</b>
8	<i>N</i> -Methylindol	HBf <sub>4</sub> ·OEt <sub>2</sub>	125	81	0	<b>182</b>

<sup>[a]</sup> Ausbeute an isoliertem Produkt. <sup>[b]</sup> Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels analytischer HPLC an chiraler, stationärer Phase bestimmt.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wurden die Reaktionsbedingungen variiert (Tabelle 17). Die Erhöhung der Katalysatormenge auf 10 mol% und die Durchführung der Reaktion in Toluol führte zu einer leichten Erhöhung des Enantiomerenüberschusses (Eintrag 3 und 4). Durch Einsatz von Trifluortoluol als Lösungsmittel konnte nochmals eine leichte Steigerung der Enantioselektivität erreicht werden (Eintrag 7-10). Die Ausbeuten an Produkt **182** blieben unverändert hoch (> 87%).

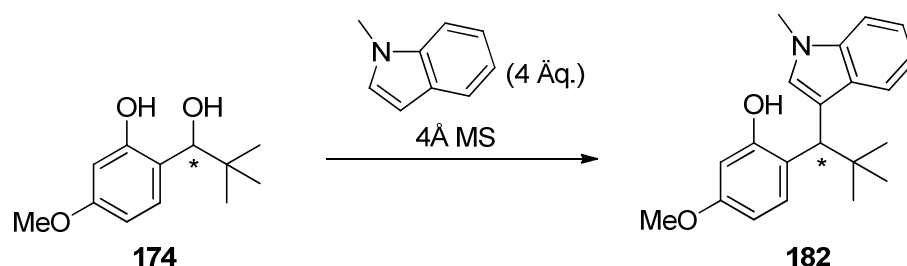


Tabelle 17: Variation der Bedingungen in der Umsetzung von **174** mit *N*-Methylindol

Eintrag	Kat.	Kat. [mol%]	Lösungs- mittel	T [°C]	Ausbeute <sup>[a]</sup> [%]	ee <sup>[b]</sup> [%]
1	<b>145a</b>	5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	RT	98	0
2	<b>146a</b>	5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	RT	88	10
3	<b>145a</b>	10	PhCH <sub>3</sub>	RT	83	14
4	<b>146a</b>	10	PhCH <sub>3</sub>	RT	83	12
5	<b>145a</b>	10	PhCH <sub>3</sub>	-15	62	16
6	<b>146a</b>	10	PhCH <sub>3</sub>	-15	99	23
7	<b>145a</b>	10	PhCF <sub>3</sub>	RT	99	20
8	<b>146a</b>	10	PhCF <sub>3</sub>	RT	87	15
9	<b>145a</b>	10	PhCF <sub>3</sub>	-15	90	24
10	<b>146a</b>	10	PhCF <sub>3</sub>	-15	96	22

<sup>[a]</sup> Ausbeute an isoliertem Produkt. <sup>[b]</sup> Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels analytischer HPLC an chiraler, stationärer Phase bestimmt.

Die Verwendung von Trifluortoluol als Lösungsmittel erwies sich als deutlich effektiver in der Optimierungsstudie zur Umsetzung des *p*-Dimethylamino-substituierten Benzylalkohols **175** mit *N*-Methylindol zu Produkt **183** (Tabelle 18, Eintrag 10 und 11). Die Durchführung der Reaktion bei Raumtemperatur mit 10 mol% der chiralen Phosphorsäure **145a** in Trifluortoluol lieferte das *Friedel-Crafts*-Produkt in 95% Ausbeute und mit 28% *ee* (Tabelle 18, Eintrag 10). Niedrigere Temperaturen führten zu deutlich niedrigeren Ausbeuten (Tabelle 18, Eintrag 6-9). Des Weiteren war die Geschwindigkeit der Umsetzung des Benzyl-

alkohols **175** deutlich niedriger als die des Alkohols **174**. So mussten die in Tabelle 18 gezeigten Reaktionen bis zu fünf Tage gerührt werden, um hohe Ausbeuten zu erzielen.

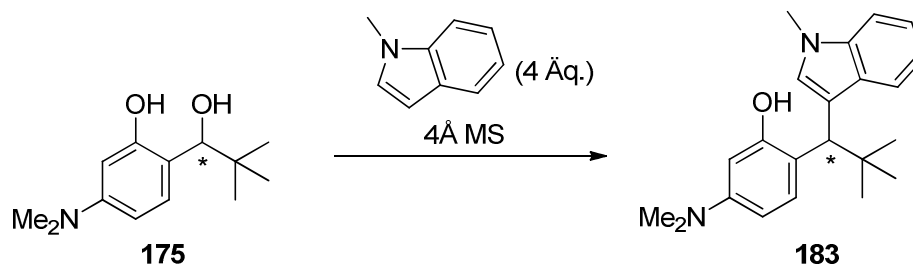
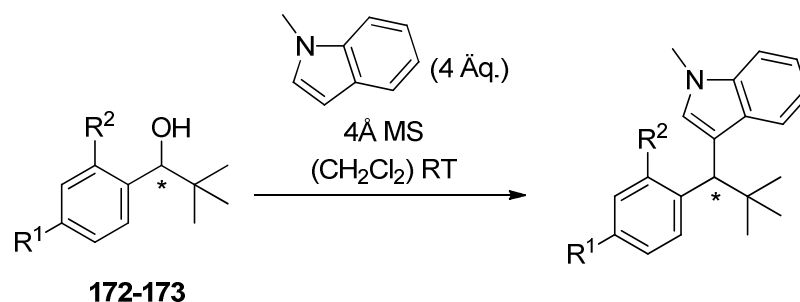


Tabelle 18: Variation der Bedingungen in der Umsetzung von **175** mit *N*-Methylindol

Eintrag	Kat.	Kat. [mol%]	Lösungsmittel	T [°C]	Ausbeute <sup>[a]</sup> [%]	ee <sup>[b]</sup> [%]
1	FeCl <sub>3</sub>	100	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	RT	62	0
2	<b>145a</b>	10	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	RT	83	11
3	<b>146a</b>	10	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	RT	65	17
4	<b>145a</b>	10	PhCH <sub>3</sub>	RT	92	14
5	<b>146a</b>	10	PhCH <sub>3</sub>	RT	83	6
6	<b>145a</b>	10	PhCH <sub>3</sub>	-15	<3	n.b.
7	<b>146a</b>	10	PhCH <sub>3</sub>	-15	<9	n.b.
8	<b>145a</b>	10	PhCH <sub>3</sub>	0	21	14
9	<b>146a</b>	10	PhCH <sub>3</sub>	0	3	11
10	<b>145a</b>	10	PhCF <sub>3</sub>	RT	95	28
11	<b>146a</b>	10	PhCF <sub>3</sub>	RT	56	20

<sup>[a]</sup> Ausbeute an isoliertem Produkt. <sup>[b]</sup> Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels analytischer HPLC an chiraler, stationärer Phase bestimmt.

Daran anschließend wurde der Einfluss der *p*-Methoxygruppe und der *ortho*-Hydroxygruppe auf Reaktivität und Enantioselektivität überprüft (Tabelle 19). Der Benzylalkohol **172** ohne *p*-Methoxygruppe konnte unter den gewählten Bedingungen nicht zur Reaktion gebracht werden. Dieser Befund verdeutlicht die Wichtigkeit eines elektronenschiebenden Substituenten in *p*-Position für die Generierung und Stabilisierung des Carbokations. Die Umsetzung des *p*-Methoxy-substituierten Benzylalkohols **173** ohne *ortho*-Hydroxygruppe führte zwar zum Produkt **184** einer *Friedel-Crafts*-Alkylierung, jedoch konnte kein Enantiomerenüberschuss beobachtet werden. Die *ortho*-Hydroxygruppe ist daher essentiell für eine enantioselektive *Friedel-Crafts*-Reaktion dieser Substrate, da sie, und nicht das kationische Zentrum, die Koordination mit dem chiralen Phosphatanion initiiert.



**Tabelle 19:** Ergebnisse der Umsetzungen der Benzylalkohole **172-173** mit *N*-Methylindol

Eintrag	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Edukt	Kat.	Kat. [mol%]	Ausbeute <sup>[a]</sup> [%]	<i>ee</i> [%] <sup>[b]</sup>	Produkt
1	H	OH	<b>172</b>	<b>145a</b>	10	–	–	–
2	H	OH	<b>172</b>	<b>146a</b>	10	–	–	–
3	OMe	H	<b>173</b>	<b>145a</b>	10	7	0	<b>184</b>
4	OMe	H	<b>173</b>	<b>146a</b>	10	26	0	<b>184</b>
5	OMe	H	<b>173</b>	FeCl <sub>3</sub>	105	68	0	<b>184</b>

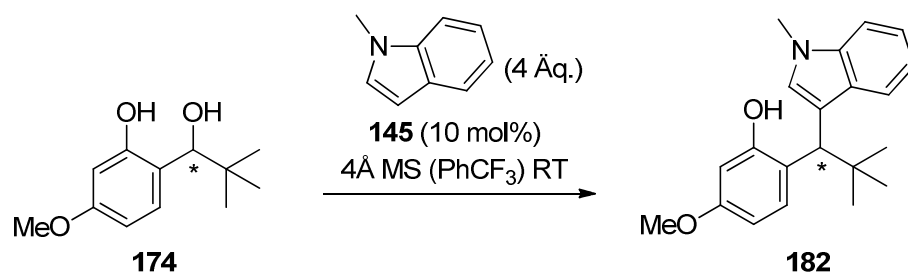
<sup>[a]</sup> Ausbeute an isoliertem Produkt. <sup>[b]</sup> Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels analytischer HPLC an chiraler, stationärer Phase bestimmt.

#### 5.4.2. Enantioselektive *Friedel-Crafts*-Alkylierungen von Indolen

Um höhere Enantiomerenüberschüsse in den Umsetzungen der Benzylalkohole **174** und **175** zu erzielen, wurden die chiralen Phosphorsäuren **145a-g** unter den optimierten Bedingungen eingesetzt.

In der Reaktion des Alkohols **174** mit *N*-Methylindol zum alkylierten Produkt **182** erwies sich der Katalysator **145e** als am effektivsten (Tabelle 20, Eintrag 5). Das Produkt **182** wurde in diesem Fall in 90% Ausbeute und mit 37% *ee* erhalten. Aufgrund der in den Phosphorsäuren **145b-g** enthaltenen, sterisch anspruchsvollen Substituenten am BINOL-Gerüst wurde ursprünglich mit einer höheren asymmetrischen Induktion durch diese Katalysatoren gerechnet. Die meisten Umsetzungen mit den Katalysatoren **145b-g** führten jedoch in diesem Fall zu niedrigeren Enantiomerenüberschüssen im Produkt **182** als die analoge Umsetzung mit Katalysator **145a**.

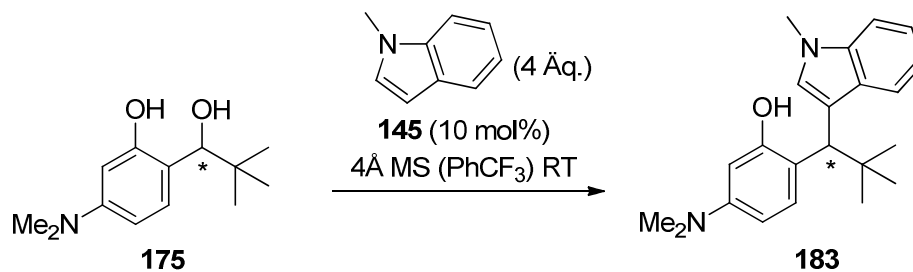
In der Reaktion des *p*-Dimethylamino-substituierten Benzylalkohols **175** mit *N*-Methylindol zu Produkt **183** erwiesen sich die Katalysatoren **145b-f** ebenfalls als nicht so effektiv wie vor Beginn dieser Studie erhofft. Eine Verbesserung der Enantioselektivität konnte durch Verwendung der Katalysatoren **145b-f** nicht erreicht werden (Tabelle 21). Zusätzlich reduzierten sich die Ausbeuten teilweise erheblich (Tabelle 21, Eintrag 2,3,5).



**Tabelle 20:** Ergebnisse der Umsetzungen von **174** mit *N*-Methylindol durch chirale Phosphorsäuren

Eintrag	Kat.	Ausbeute <sup>[a]</sup> [%]	ee <sup>[b]</sup> [%]
1	<b>145a</b>	99	20
2	<b>145b</b>	96	9
3	<b>145c</b>	90	4
4	<b>145d</b>	99	7
5	<b>145e</b>	90	37
6	<b>145f</b>	31	5
7	<b>145g</b>	77	22

<sup>[a]</sup> Ausbeute an isoliertem Produkt. <sup>[b]</sup> Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels analytischer HPLC an chiraler, stationärer Phase bestimmt.



**Tabelle 21:** Ergebnisse der Umsetzungen von **175** mit *N*-Methylindol durch chirale Phosphorsäuren

Eintrag	Kat.	Ausbeute <sup>[a]</sup> [%]	ee <sup>[b]</sup> [%]
1	<b>145a</b>	95	28
2	<b>145b</b>	27	8
3	<b>145c</b>	30	10
4	<b>145d</b>	77	15
5	<b>145e</b>	15	2
6	<b>145f</b>	68	16

<sup>[a]</sup> Ausbeute an isoliertem Produkt. <sup>[b]</sup> Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels analytischer HPLC an chiraler, stationärer Phase bestimmt.

Wurde Indol als Nukleophil eingesetzt, konnten erstmals Enantiomerenüberschüsse von 50% *ee* erreicht werden. Die durch den Katalysator **145g** vermittelte Umsetzung des Alkohols **174** mit Indol lieferte das Produkt **185** in quantitativer Ausbeute und mit 50% *ee* (Tabelle 22, Eintrag 7).

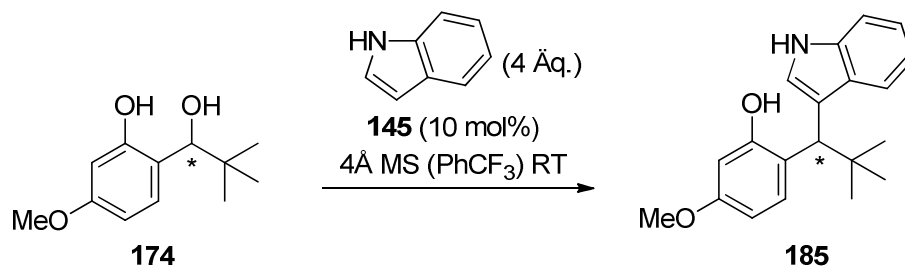


Tabelle 22: Ergebnisse der Umsetzungen von **174** mit Indol durch chirale Phosphorsäuren

Eintrag	Kat.	Ausbeute <sup>[a]</sup> [%]	<i>ee</i> <sup>[b]</sup> [%]
1	<b>145a</b>	quant.	22
2	<b>145b</b>	91	34
3	<b>145c</b>	quant.	20
4	<b>145d</b>	quant.	24
5	<b>145e</b>	quant.	17
6	<b>145f</b>	quant.	27
7	<b>145g</b>	quant.	50

<sup>[a]</sup> Ausbeute an isoliertem Produkt. <sup>[b]</sup> Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels analytischer HPLC an chiraler, stationärer Phase bestimmt.

Die Absolutkonfiguration des Hauptenantiomers (–)-**185** wurde durch Röntgenkristallstrukturanalyse bestimmt (Abbildung 30).

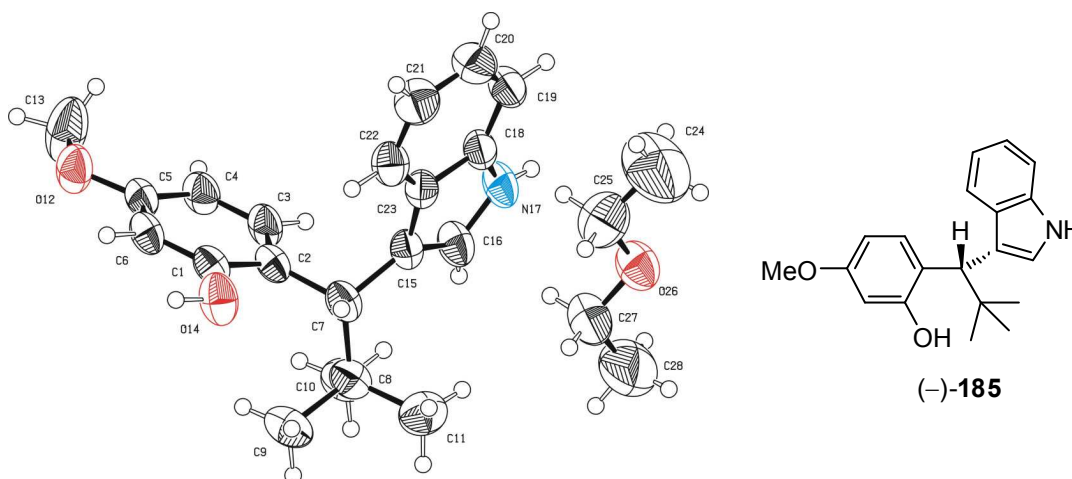


Abbildung 30: Kristallstruktur von (–)-**185**



Eine ebenfalls signifikante Enantioselektivität wurde in der Reaktion des Benzylalkohols **175** mit Indol und katalytischen Mengen an **145c** erzielt (Tabelle 23, Eintrag 3). Das Produkt der *Friedel-Crafts*-Alkylierung **186** wurde mit einem Enantiomerenüberschuss von 77% *ee* gebildet. Die Ausbeute von 12% war allerdings gering. Abhängig von der verwendeten Säure, wurden in den Reaktionen zu **186** bemerkenswert unterschiedliche Enantiomerenüberschüsse erhalten (Eintrag 2-4).

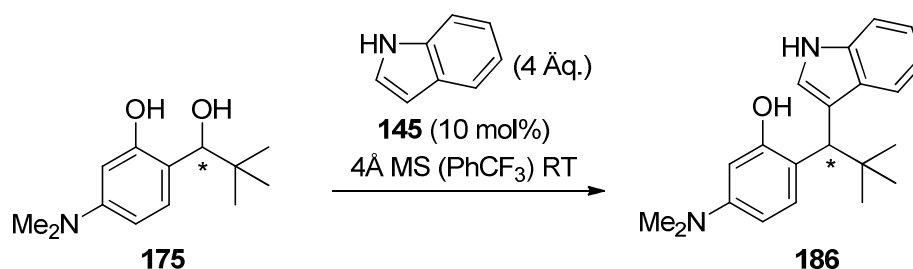


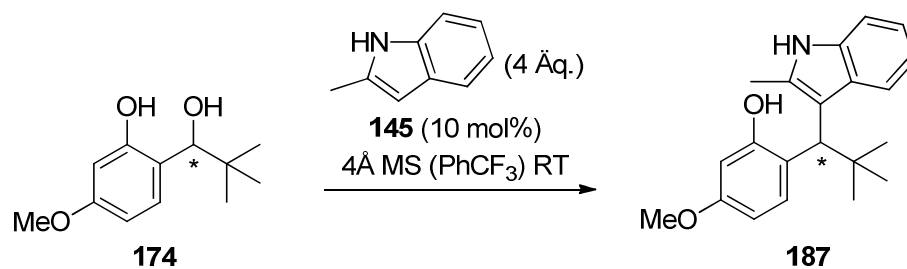
Tabelle 23: Ergebnisse der Umsetzungen von **175** mit Indol durch chirale Phosphorsäuren

Eintrag	Kat.	Ausbeute <sup>[a]</sup> [%]	<i>ee</i> <sup>[b]</sup> [%]
1	<b>145a</b>	31	26
2	<b>145b</b>	65	2
3	<b>145c</b>	12	77
4	<b>145d</b>	40	3
5	<b>145e</b>	25	29
6	<b>145f</b>	34	30
7	<b>145g</b>	50	46

<sup>[a]</sup> Ausbeute an isoliertem Produkt. <sup>[b]</sup> Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels analytischer HPLC an chiraler, stationärer Phase bestimmt.

Die Umsetzungen von **174** mit 2-Methylindol verliefen mit geringer Enantioselektivität (Tabelle 24). Zwar waren die erzielten Ausbeuten hervorragend (> 96%), aber lediglich die Verwendung von Katalysator **145g** führte zu einem geringen Enantiomerenüberschuss im Produkt **187** von 8% *ee* (Tabelle 24, Eintrag 6).

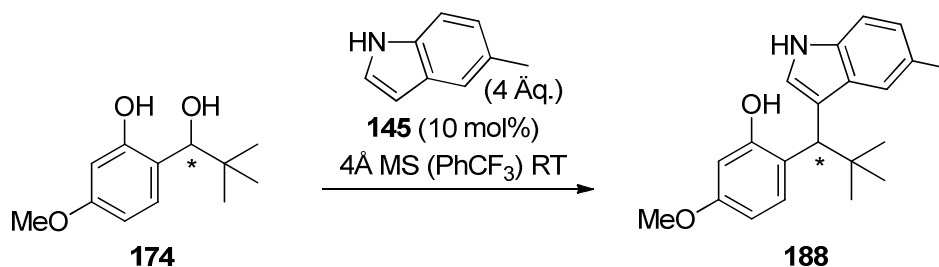
Höhere Enantiomerenüberschüsse wurden wiederum in den Reaktionen von **174** mit 5-Methylindol erreicht (Tabelle 25). Durch Einsatz der Phosphorsäure **145g** wurde das Produkt **188** in 87% Ausbeute und 53% *ee* erhalten (Tabelle 25, Eintrag 6).



**Tabelle 24:** Ergebnisse der Umsetzungen von **174** mit 2-Methylindol durch chirale Phosphorsäuren

Eintrag	Kat.	Ausbeute <sup>[a]</sup> [%]	<i>ee</i> <sup>[b]</sup> [%]
1	<b>145a</b>	99	0
2	<b>145c</b>	99	0
3	<b>145d</b>	96	0
4	<b>145e</b>	99	0
5	<b>145f</b>	99	0
6	<b>145g</b>	96	8

<sup>[a]</sup> Ausbeute an isoliertem Produkt. <sup>[b]</sup> Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels analytischer HPLC an chiraler, stationärer Phase bestimmt.



**Tabelle 25:** Ergebnisse der Umsetzungen von **174** mit 5-Methylindol durch chirale Phosphorsäuren

Eintrag	Kat.	Ausbeute <sup>[a]</sup> [%]	<i>ee</i> <sup>[b]</sup> [%]
1	<b>145a</b>	87	8
2	<b>145c</b>	68	15
3	<b>145d</b>	96	8
4	<b>145e</b>	93	12
5	<b>145f</b>	62	20
6	<b>145g</b>	87	53

<sup>[a]</sup> Ausbeute an isoliertem Produkt. <sup>[b]</sup> Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels analytischer HPLC an chiraler, stationärer Phase bestimmt.

*Antilla* untersuchte die durch chirale *Brønsted*-Säuren vermittelte Addition von Indolen an *N*-Acylimine.<sup>[210]</sup> Mit *N*-Benzylindol konnten dabei Enantiomerenüberschüsse von über 90% *ee* erzielt werden. Der Einsatz von Indol und *N*-Methylindol führte lediglich zu einem Enantiomerenüberschuss von 30% *ee*. Die Verwendung von *N*-Benzylindol in Kombination mit dem Kationenvorläufer **175** führte in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht zu einem höheren Enantiomerenüberschuss im gebildeten Produkt **189** (Tabelle 26). Die analoge Reaktion mit dem Alkohol **174** führte zwar in sehr guten Ausbeuten zum alkylierten Produkt, dessen Enantiomere ließen sich jedoch nicht über chirale HPLC trennen. Eine Bestimmung des Enantiomerenüberschusses war in diesem Fall daher nicht möglich.

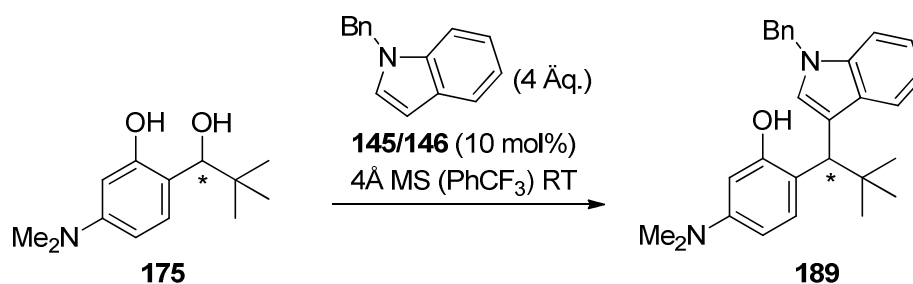
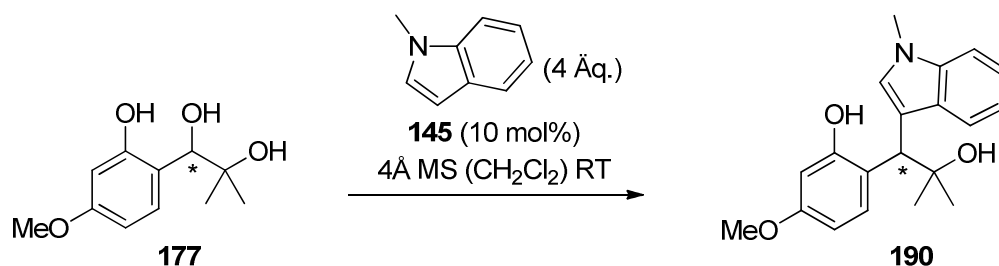


Tabelle 26: Ergebnisse der Umsetzungen von **175** mit *N*-Benzylindol

Eintrag	Kat.	Ausbeute <sup>[a]</sup> [%]	<i>ee</i> <sup>[b]</sup> [%]
1	<b>145a</b>	82	6
2	<b>146a</b>	63	5

<sup>[a]</sup> Ausbeute an isoliertem Produkt. <sup>[b]</sup> Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels analytischer HPLC an chiraler, stationärer Phase bestimmt.

Leider lieferte auch der Einsatz des Triols **177** keine höhere Enantioselektivität. Die erhaltenen Enantiomerenüberschüsse im Produkt **190** waren in den Umsetzungen mit *N*-Methylindol nicht höher als 7% *ee* (Tabelle 27). Die Reaktionen mussten aufgrund der hohen Polarität des Ausgangsmaterials in Dichlormethan durchgeführt werden. Produkte einer Pinakol-Umlagerung wurden unter den angegebenen Bedingungen allerdings nicht beobachtet. Die Umsetzung des Benzylalkohol **177** mit Indol führte zum racemischen Produkt **191** in 71% Ausbeute.



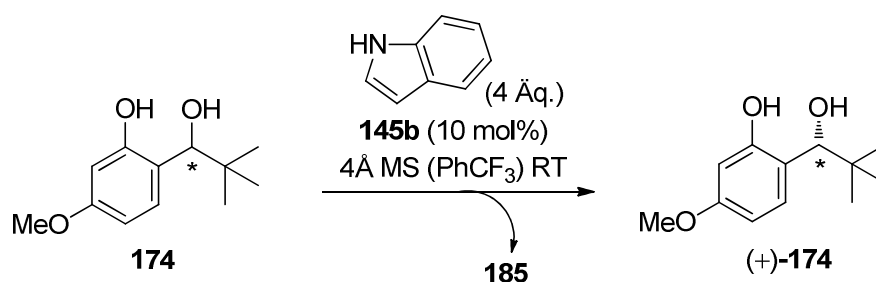
**Tabelle 27:** Ergebnisse der Umsetzungen von **177** mit *N*-Methylindol

Eintrag	Kat.	Ausbeute <sup>[a]</sup> [%]	<i>ee</i> <sup>[b]</sup> [%]
1	<b>145a</b>	quant.	7
2	<b>145c</b>	98	4
3	<b>145d</b>	98	4

<sup>[a]</sup> Ausbeute an isoliertem Produkt. <sup>[b]</sup> Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels analytischer HPLC an chiraler, stationärer Phase bestimmt.

### 5.4.3. Kinetische Racematspaltung

In Reaktionen, die vor dem kompletten Umsatz abgebrochen wurden, konnte festgestellt werden, dass das reisolierte Ausgangsmaterial optisch aktiv war. Hohe Enantiomerenüberschüsse im reisolierten Ausgangsmaterial wurden in diesem Zusammenhang insbesondere durch Einsatz des Katalysators **145b** erzielt. Wurde die Reaktion von **174** mit Indol bei 76% Umsatz abgebrochen, konnte der Benzylalkohol **174** in 24% Ausbeute und mit 68% *ee* zurückgewonnen werden (Tabelle 28).



**Tabelle 28:** Kinetische Racematspaltung des Benzylalkohols **174**

Eintrag	Reaktionszeit [Min]	Umsatz [%]	Ausbeute ( <b>174</b> ) <sup>[a]</sup> [%]	<i>ee</i> ( <b>174</b> ) <sup>[b]</sup> [%]
1	5	5	95	6
2	40	57	43	31
3	240	76	24	68

<sup>[a]</sup> Ausbeute an isoliertem Produkt. <sup>[b]</sup> Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels analytischer HPLC an chiraler, stationärer Phase bestimmt

Die Absolutkonfiguration des durch kinetische Racematspaltung angereicherten Hauptenantiomers (+)-**174** wurde durch Röntgenkristallstrukturanalyse bestimmt (Abbildung 31).

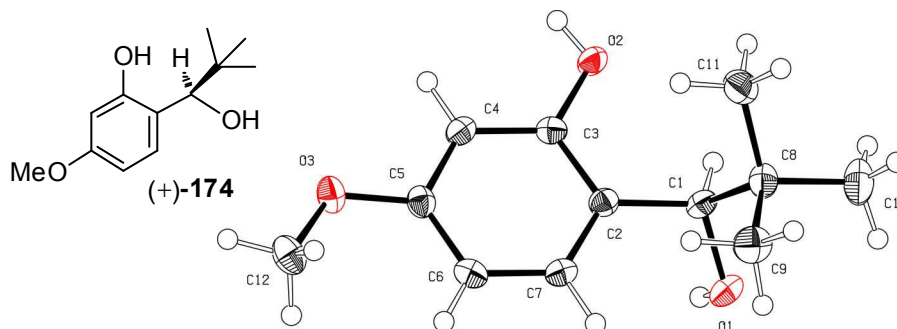


Abbildung 31: Kristallstruktur von (+)-**174**

Kinetische Racematspaltungen durch chirale Phosphorsäuren wurden auch von *Enders*,<sup>[211]</sup> *List*,<sup>[185]</sup> *You*<sup>[196]</sup> und *Tian*<sup>[212]</sup> beschrieben.

Um auszuschließen, dass es sich bei den vorgestellten Substitutionsreaktionen um stereospezifische Reaktionen handelt, wurde der enantiomerenreine Benzylalkohol (+)-**174** mit der racemischen Phosphorsäure *rac*-**145a** und Indol als Nukleophil umgesetzt. Das resultierende Produkt **185** wurde als Racemat isoliert. Ein  $S_N2$ -Mechanismus kann daher ausgeschlossen werden.



## 6. Zusammenfassung

Der erste Teil der vorliegenden Arbeit widmete sich der Untersuchung  $\alpha$ -chiraler, benzyli-scher Carbokationen und deren Reaktionen mit schwachen Nucleophilen. In diesem Zusammenhang wurden  $\beta$ -Hydroxytyrosinester als erste Substratklasse in  $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ -vermittelten *Friedel-Crafts*-Reaktionen mit unterschiedlichen aromatischen und heteroaromatischen Nucleophilen umgesetzt. Dabei konnte gezeigt werden, dass die faciale Diastereoselektivität durch den sterischen Anspruch desamins und zu einem geringeren Teil durch die Größe der Estergruppe gesteuert wird. Freie  $\beta$ -Hydroxytyrosinester wurden hoch diastereoselektiv zu den *syn*-konfigurierten Produkten umgesetzt, während die *N,N*-dibenzilierten Substrate zu den *anti*-konfigurierten  $\beta,\beta$ -Diarylalaninen reagierten (Abbildung 32). Die Reaktionen verlaufen stereokonvergent und unter kinetischer Produktkontrolle.

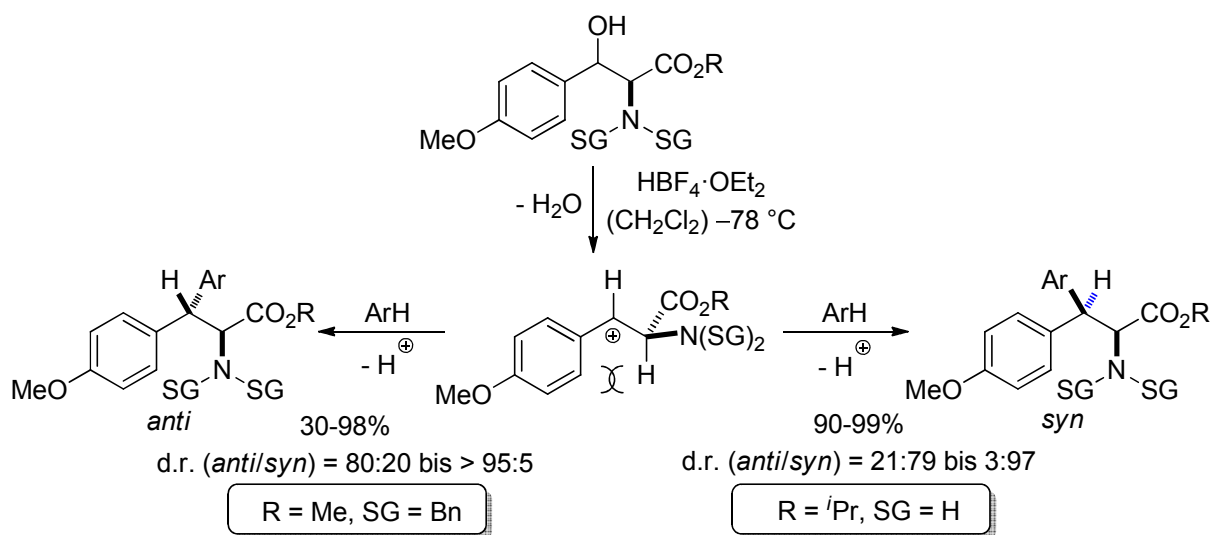
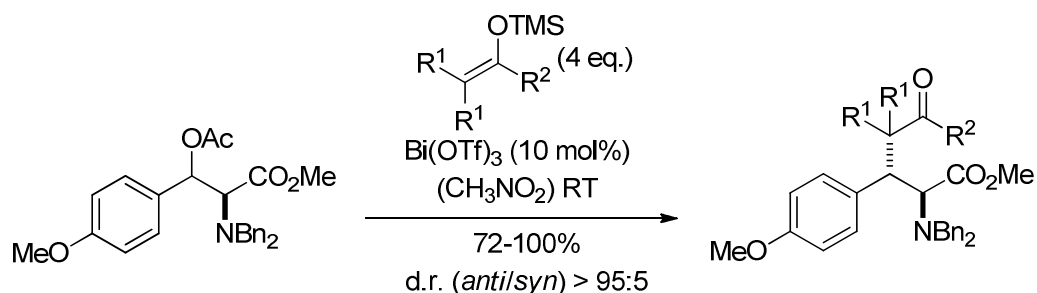


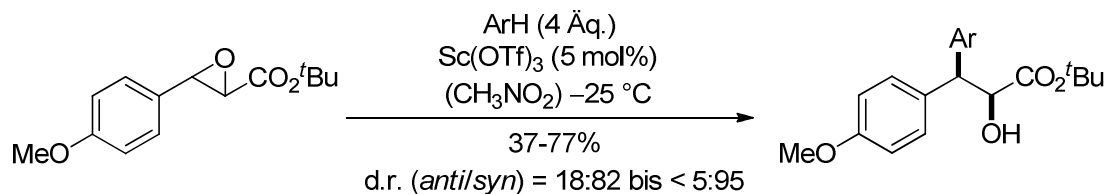
Abbildung 32: Diastereoselektive *Friedel-Crafts*-Alkylierungen mit  $\beta$ -Hydroxytyrosinestern

Die Methode ist nicht auf aromatische Nucleophile beschränkt. So konnten auch Silylenolether und Silylketenacetale unter  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ -Katalyse mit  $\beta$ -Acetoxytyrosinestern mit hoher *anti*-Selektivität umgesetzt werden (Schema 76).



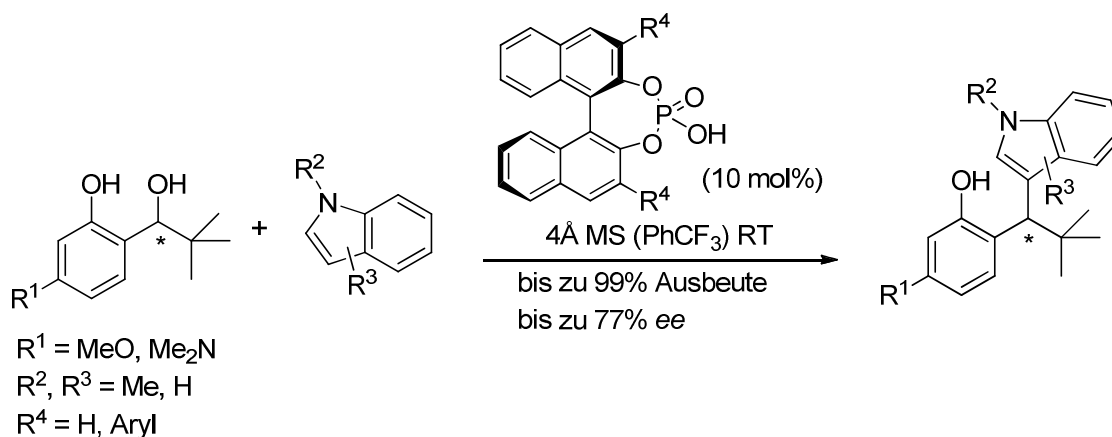
Schema 76: *Anti*-Selektive Alkylierungen von Silylenolethern und Silylketenacetalen

Grundlage der hohen facialen Diastereoselektivität ist vermutlich eine durch 1,3-Allylspannung fixierte Vorzugskonformation der intermediären,  $\alpha$ -chiralen Carbokationen. Diese Argumentation kann auch zur Erklärung der hohen *syn*-Selektivität in *Friedel-Crafts*-Reaktionen aromatischer Glycidester herangezogen werden (Schema 77).



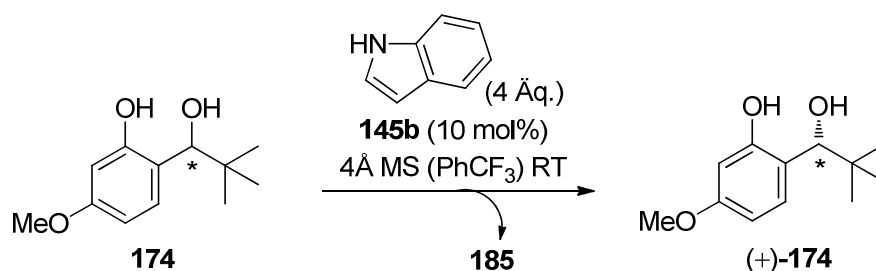
**Schema 77:** *Syn*-diastereoselektive *Friedel-Crafts*-Alkylierungen aromatischer Glycidester

In Studien zu enantioselectiven, *Br\u00f8nsted*-S\u00e4ure-katalysierten *Friedel-Crafts*-Alkylierungen von Indolen mit *ortho*-Hydroxy-substituierten Benzylalkoholen konnten neben hervorragenden Ausbeuten (> 90%) auch signifikante Enantiomeren\u00fcbersch\u00fcsse erzielt werden (bis zu 77% *ee*). Allerdings konnte keine konsistent effektive, chirale Phosphors\u00e4ure identifiziert werden und hohe Enantiomeren\u00fcbersch\u00fcsse wurden nur f\u00fcr bestimmte Elektrophil-Nukleophil-Kombinationen erreicht (Schema 78).



**Schema 78:** Studien zu enantioselectiven, *Br\u00f8nsted*-S\u00e4ure-katalysierten *Friedel-Crafts*-Alkylierungen

Eine kinetische Racematspaltung des Ausgangsmaterials wurde beobachtet, die zu einem Enantiomeren\u00fcberschuss im reisolierten Benzylalkohol **174** von 68% *ee* nach 76% Umsatz f\u00fchrte (Schema 79).



**Schema 79:** Kinetische Racematspaltung des Benzylalkohols **174**



## II. Experimenteller Teil

### 1. Allgemeine Methoden

#### 1.1. Vorbemerkung

Alle Reaktionen mit **luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Reagenzien** wurden in im Hochvakuum ausgeheizten Glasgeräten unter Argonatmosphäre mit trockenen Lösungsmitteln durchgeführt.

Reaktionen bei tiefen Temperaturen wurden in Dewar-Gefäßen durchgeführt, die mit Eiswasser (0 °C) oder Aceton/Trockeneis (-78 °C) gefüllt waren. Weitere Reaktionstemperaturen unter 0 °C wurden mit einem Kryostat der Firma *Thermo Haake* (Modell EK90) eingestellt. Als Heizbäder dienten Paraffinölbäder, deren Temperatur mittels Kontaktthermometer eingestellt wurde.

#### 1.2. Lösungsmittel und Reagenzien

Alle **kommerziell erhältlichen Reagenzien** wurden, soweit nicht anders vermerkt, ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Die **Katalysatoren 145a-g** und **146a** wurden vor Verwendung mit 4 N Salzsäure gewaschen.

Folgende **Lösungsmittel** für den Einsatz in feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden einer MB-SPS-800 Apparatur (*M. Braun*) entnommen:

Dichlormethan: *Merck Emsure*®, p.a., 99.8%, <0.03% H<sub>2</sub>O; Säule 2 × MB-KOL-A.

Diethylether: *Merck Emsure*®, p.a., 99.7%, <0.03% H<sub>2</sub>O; Säule 1 × MB-KOL-A, 1 × MB-KOL-M Typ 2.

Tetrahydrofuran: *Merck Emsure*®, p.a., 99.8%, <0.03% H<sub>2</sub>O; Säule 2 × MB-KOL-M Typ 2.

Folgende Lösungsmittel wurden entweder von den Firmen *Acros Organics*, *Merck* oder *Sigma-Aldrich* in den angegebenen Qualitätsstufen erworben und ohne weitere Reinigung eingesetzt:

Acetonitril: puriss, maximal 0.01% H<sub>2</sub>O.

Methanol: puriss, maximal 0.01% H<sub>2</sub>O.

*N,N*-Dimethylformamid: puriss, maximal 0.01% H<sub>2</sub>O.

Pyridin: puriss, maximal 0.01% H<sub>2</sub>O.

Toluol: puriss, maximal 0.005% H<sub>2</sub>O.

$\alpha,\alpha,\alpha$ -Trifluortoluol: puriss, maximal 0.1% H<sub>2</sub>O.

**Lösungsmittel für die Flash- und Dünnschichtchromatographie** sowie für den Einsatz in feuchtigkeitsunempfindlichen Reaktionen [Pentan (P), Diethylether (Et<sub>2</sub>O), Tetrahydrofuran (THF), Dichlormethan (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), Essigsäureethylester (EtOAc), Aceton, MeOH (MeOH), Ethanol (EtOH), Isopropanol (<sup>i</sup>PrOH)] wurden nach einfacher Destillation verwendet.

**Prozentangaben (%)** beziehen sich immer auf Massenprozent. Falls nicht anders angegeben, handelt es sich bei gesättigten und x%igen Lösungen um Lösungen in Wasser.

Der Gehalt **metallorganischer Reagenzien** wurde durch Titration gegen Menthol (Indikator 1,10-Phenantrolin) bestimmt.

Die Messung von **pH-Werten** erfolgte mit Universalindikatorpapier (pH 1-14) der Firma *Merck*.

### 1.3. Chromatographische Methoden

Zur **Qualitativen Dünnschichtchromatographie** (DC) wurden Fertigplatten (Glas) der Firma *Merck* (0.25 mm Kieselgel 60, F254) verwendet. Der Nachweis der Substanzen erfolgte durch Fluoreszenzdetektion in UV-Licht der Wellenlänge  $\lambda = 254$  nm und/oder Eintauchen in eine Färbelösung mit anschließender Wärmebehandlung.

- Cerammoniummolybdat-Lösung [CAM]: 2.00 g Cer-(IV)-sulfat, 50 g Ammoniummolybdat, 50 mL konzentrierte Schwefelsäure, 300 mL Wasser.
- Kaliumpermanganat-Lösung [KMnO<sub>4</sub>]: 3.00 g Kaliumpermanganat, 20.0 g Kaliumcarbonat, 5 mL 5%ige Natronlauge, 300 mL Wasser.

**Säulenchromatographische Reinigungen** wurden mit Kieselgel der Firma *Merck* (KG60, Korngröße 40-63  $\mu$ m, 230-400 mesh ASTM) als stationäre Phase durchgeführt. Sowohl die Füllhöhe als auch der Durchmesser der verwendeten Säulen wurden in Anlehnung an die von *Still et al.*<sup>[213]</sup> beschriebenen Empfehlungen gewählt. Das jeweilige Eluentenverhältnis ist in den einzelnen Versuchsvorschriften angegeben.

**Hochleistungsflüssigkeitschromatographie** (HPLC) wurde mit folgenden technischen Komponenten durchgeführt: Pumpe P580 A, Säulenofen STH580A, ASI-100 Automated Sample Injector sowie einem UVD 340 U Diodenfelddetektor der Firma *Dionex*. Als chirale stationäre Phase wurden folgende Säulen verwendet: Daicel ChiralPak AD-H (250  $\times$  4.6 mm), Daicel ChiralPak AS-H (250  $\times$  4.6 mm), Daicel ChiralCell OD (250  $\times$  4.6 mm), Daicel ChiralCell OJ-H (250  $\times$  4.6 mm). Für semipräparative HPLC-Trennungen racemischer Gemische wurde als chirale stationäre Phase eine ChiralCell AD-Säule (20  $\times$  250 mm) oder

eine ChiralCell OD-Säule (20 × 250 mm) verwendet. Als technische Komponenten kamen jeweils eine P580 Pumpe sowie ein UVD 170 U UV-Vis Detector der Firma *Dionex* zum Einsatz. Die Datenverarbeitung erfolgte mittels *Chromeleon*-Software. Als mobile Phase dienten Gemische aus *n*-Hexan und Isopropanol (*VWR*, *LiChrosolv*). Lösungsmittelverhältnisse und Flussgeschwindigkeiten sind in den jeweiligen Versuchsbeschreibungen erwähnt. Die Trennungen wurden, soweit nicht anders erwähnt, bei Raumtemperatur durchgeführt.

#### 1.4. Weitere analytische Methoden

**Kernresonanzspektren** (NMR) wurden an den Geräten AV-250, AV-360 und AV-500 und AV-500cr von *Bruker* bei 300 K aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in  $\delta$ -Werten (ppm) angegeben und beziehen sich auf die entsprechenden Restprotonensignale des verwendeten Lösungsmittels (z.B. Deuteriochloroform  $\delta = 7.26$  ppm). In  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren dienen die deuteriumgekoppelten Multipletts der Lösungsmittel als Referenz (z.B. Deuteriochloroform  $\delta = 77.0$  ppm). Bei der Zuordnung der Signale und für die Signalmultiplizitäten wurden die folgenden Abkürzungen verwendet: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), m (Multiplett), br (breit), virt (virtuell). Eine Multiplizität wird hierbei als „virtuell“ bezeichnet, wenn sie aus Kopplungen zu zwei oder mehr magnetisch nicht äquivalenten Kernen hervorgeht, wobei die jeweiligen Kopplungskonstanten nicht einzeln bestimmbar sind, da das Aufspaltungsmuster des jeweiligen Kopplungspartners nicht ausreichend aufgelöst ist. Die angegebene Multiplizität der protonenkoppelten  $^{13}\text{C}$ -NMR-Signale wurde mittels  $135^\circ$ -DEPT-Spektren bestimmt. Die Signalzuordnung erfolgte durch HSQC und HMBC Experimente. Die angegebenen Kopplungskonstanten  $J$  sind in Hz als Mittelwerte der experimentell gefundenen Werte angegeben. Die Angabe der Verhältnisse von Produktgemischen (Diastereomerenverhältnis d.r.) bezieht sich jeweils auf die Integrale eindeutig identifizierbarer Signale im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Rohprodukts.

**IR-Spektren** wurden mit einem JASCO IR-4100 Spektrometer direkt in Substanz im Totalreflexionsverfahren (ATR) gemessen. Die Intensitäten der Signale sind mit folgenden Abkürzungen angegeben: w (schwach), m (mittel), s (stark), vs (sehr stark), br (breit).

**Massenspektrometrische Analysen** (MS) und **hochaufgelöste Massenspektrometrie** (HRMS) wurden mit Elektronenstoß-Ionisation (EI, 70 eV) oder mit Elektrospray-Ionisation (ESI) durchgeführt. Für EI-Messungen wurde entweder ein MAT 8200 Gerät der Firma *Finnigan* oder ein massenselektiver Detektor MSD 5973 der Firma *Agilent Technologies* verwendet. Für ESI-Messungen kam entweder ein LCQ classic Gerät der Firma *Finnigan* oder ein LTQ Orbitrap XL Gerät der Firma *Thermo Scientific* zum Einsatz.

**Schmelzpunkte** von Feststoffen wurden mit einer Apparatur nach *Kofler* der Firma *Reichert* (Wien) gemessen und sind nicht korrigiert.

**Spezifische optische Rotationen** wurden mit einem Polarimeter 241 MC der Firma *Perkin-Elmer* in einer 1 dm Küvette bei  $\lambda = 589$  nm (Na-D-Linie) bei 20 °C gemessen. Die Angabe der Drehwerte erfolgt in  $10^{-1}$  grad  $\text{cm}^2 \text{g}^{-1}$ , wobei die Konzentration  $c$  definitionsgemäß in g/100mL-Lösung angegeben ist.

**Elementaranalysen** wurden im Labor für Mikroanalytik der Technischen Universität München an einem Vario EL der Firma *Elementar* durchgeführt.

Die Messungen der **Kristallstrukturen durch Röntgenbeugung** erfolgten an der Technischen Universität München durch Dr. Eberhardt Herdtweck an einem Kappa Apex II Diffraktometer der Firma *Bruker AXS*.

## 2. Allgemeine Arbeitsvorschriften

### AAV 1: Synthese von $\beta$ -Aryltyrosinen

Unter Argonatmosphäre werden der Benzylalkohol (200-250  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) und das aromatische Nukleophil (800  $\mu\text{mol}$ -1.00 mmol, 4.00 Äq.) in 2 mL abs. Dichlormethan gelöst und auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt. Anschließend wird Tetrafluorborsäureetherat (600-750  $\mu\text{mol}$ , 3.00 Äq.) zugegeben und die Lösung wird innerhalb von drei Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. (6 mL) abgebrochen und die Mischung wird mit Dichlormethan (6 mL) verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan ( $2 \times 10$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird nach den angegebenen Bedingungen säulenchromatographisch gereinigt.

### AAV 2: Synthese von $\beta$ -Alkyltyrosinen

Unter Argonatmosphäre werden das Benzylacetat (1.00 Äq.) und der Silylenolether (4.00 Äq.) in abs. Nitromethan (800  $\mu\text{L}$ /100  $\mu\text{mol}$  Benzylacetat) gelöst. Dann wird  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  (0.10 Äq.) zugegeben und die Lösung wird für drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. (3 mL/100  $\mu\text{mol}$  Benzylacetat) abgebrochen und die Mischung wird mit Dichlormethan (3 mL/100  $\mu\text{mol}$  Benzylacetat) verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan ( $2 \times 5$  mL/100  $\mu\text{mol}$  Benzylacetat) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird nach den angegebenen Bedingungen säulenchromatographisch gereinigt.

### AAV 3: Darzens-Reaktionen zur Synthese der Glycidester 113-115<sup>[214]</sup>

Unter Argonatmosphäre werden bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  150 mL Methanol tropfenweise zu 3.45 g (150 mmol, 1.50 Äq.) Natrium geben. Nach vollständiger Auflösung des Natriums wird ein Gemisch aus dem jeweiligen Aldehyd (100 mmol, 1.00 Äq.) und 16.0 mL (150 mmol, 1.50 Äq.) Chloressigsäureethylester langsam zur Alkoholatlösung gegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Eisessig vorsichtig neutralisiert und die Mischung wird in 500 mL Eiswasser gegossen. Nach Extraktion mit Dichlormethan ( $3 \times 300$  mL) werden die vereinigten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$

getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt wird nach den angegebenen Bedingungen gereinigt.

#### **AAV 4: Sc(OTf)<sub>3</sub>-katalysierte Umsetzungen der Glycidester 113-115**

Unter Argonatmosphäre werden der Glycidester (250 µmol, 1.00 Äq.) und das aromatische Nukleophil (1.00 mmol, 4.00 Äq.) in 2 ml abs. Nitromethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann werden 6.15 mg (12.5 µmol, 0.05 Äq.) Sc(OTf)<sub>3</sub> zugegeben und die Lösung wird 45 Minuten bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (5 mL) abgebrochen und die Mischung wird mit Dichlormethan (5 mL) verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (2 × 7 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird nach den angegebenen Bedingungen säulenchromatographisch gereinigt.

#### **AAV 5: Sc(OTf)<sub>3</sub>-katalysierte Umsetzungen des Glycidesters 121**

Unter Argonatmosphäre werden 37.5 mg (150 µmol, 1.00 Äq.) des Glycidester **121** und das aromatische Nukleophil (600 µmol, 4.00 Äq.) in 2 ml abs. Nitromethan gelöst und auf –25 °C gekühlt. Dann werden 3.69 mg (7.50 µmol, 0.05 Äq.) Sc(OTf)<sub>3</sub> zugegeben und die Lösung wird vier Stunden bei –25 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (5 mL) abgebrochen und die Mischung wird mit Dichlormethan (5 mL) verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (2 × 7 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird nach den angegebenen Bedingungen säulenchromatographisch gereinigt.

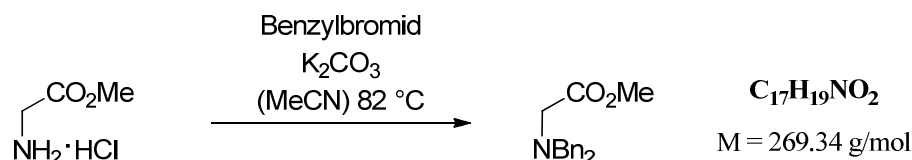
#### **AAV 6: Enantioselektive Friedel-Crafts-Alkylierungen von Indolen**

Unter Argonatmosphäre werden der Benzylalkohol (100 µmol, 1.00 Äq.) und das entsprechende Indolderivat (400 µmol, 4.00 Äq.) zusammen mit 250 mg 4Å Molekularsieb in 1.5 mL abs. Trifluortoluol vorgelegt. Anschließend wird der jeweilige Katalysator **145** (10.0 µmol, 0.10 Äq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird bis zum kompletten Umsatz des Kationenvorläufers bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle) und im Anschluss ohne vorherige Aufarbeitung unter den angegebenen Bedingungen säulenchromatographisch gereinigt.

### 3. S<sub>N</sub>1-Reaktionen von β-Hydroxytyrosinestern

#### 3.1. Substratsynthesen

##### *N,N*-Dibenzyl-glycinmethylester<sup>[112,215]</sup> (**69a**)



Unter Argonatmosphäre werden 4.00 g (31.9 mmol, 1.00 Äq.) Glycinmethylester Hydrochlorid und 44.0 g (319 mmol, 10.0 Äq.) Kaliumcarbonat in 160 mL Acetonitril suspendiert. Nach Zugabe von 7.76 mL (65.3 mmol, 2.05 Äq.) Benzylbromid wird das Reaktionsgemisch für 15 Stunden zum Sieden erhitzt. Anschließend wird über Celite<sup>®</sup> filtriert und das Filtrat wird am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Nach Trocknung im Hochvakuum werden 7.81 g (30.0 mmol, 91%) der Verbindung **69a** als farbloser Feststoff erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.46$  (P:Et<sub>2</sub>O = 4/1) [UV].

**Smp.:** 41 °C (Lit.<sup>[215]</sup>: 40 °C).

**<sup>1</sup>H-NMR** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.28 (s, 2 H, H-2), 3.64 (s, 3 H, OMe), 3.77 [s, 4 H, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 7.18-7.36 (m, 10 H, H<sub>Bn</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 51.2 (q, OMe), 53.3 (t, C-2), 57.7 [t, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 127.1 (d, C<sub>Bn</sub>), 128.3 (d, C<sub>Bn</sub>), 128.9 (d, C<sub>Bn</sub>), 138.9 (s, C<sub>Bn</sub>), 171.8 (s, C-1).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 270 (100) [(M+H)<sup>+</sup>].

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.<sup>[215]</sup>

##### *N,N*-Dibenzyl-glycinethylester<sup>[116,216]</sup> (**69b**)



Unter Argonatmosphäre werden 1.40 g (10.0 mmol, 1.00 Äq.) Glycinethylester Hydrochlorid und 5.53 g (40.0 mmol, 4.00 Äq.) Kaliumcarbonat in 50 mL Ethanol suspendiert. Nach Zugabe von 2.61 mL (22.0 mmol, 2.20 Äq.) Benzylbromid wird das Reaktionsgemisch für 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird über Celite<sup>®</sup> filtriert und das

Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Umkristallisation des Rohprodukts aus Pentan/Diethylether (2:1) werden 2.01 g (7.09 mmol, 71%) der Verbindung **69b** als farbloser Feststoff erhalten.

DC:  $R_f = 0.63$  (P:Et<sub>2</sub>O = 2/1) [UV].

Smp.: 54-55 °C (Lit.<sup>[216]</sup>: 54-55 °C)

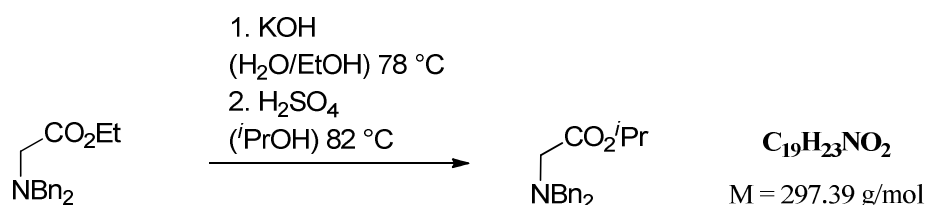
<sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.26 (t, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 3 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.29 (s, 2 H, H-2), 3.81 [s, 4 H, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 4.15 (q, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.22-7.28 (m, 2 H, H<sub>Bn</sub>), 7.29-7.35 (m, 4 H, H<sub>Bn</sub>), 7.37-7.41 (m, 4 H, H<sub>Bn</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 14.3 (q, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 53.5 (t, C-2), 57.7 [t, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 60.2 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 127.1 (d, C<sub>Bn</sub>), 128.3 (d, C<sub>Bn</sub>), 128.9 (d, C<sub>Bn</sub>), 139.0 (s, C<sub>Bn</sub>), 171.4 (s, C-1).

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 284 (46) [(M+H)<sup>+</sup>], 192 (14) [(M-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>)<sup>+</sup>], 181 (19), 91 (100) [(M-C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub>)<sup>+</sup>].

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.<sup>[116]</sup>

### *N,N*-Dibenzyl-glycin-isopropylester (**69c**)



Es werden 567 mg (2.00 mmol, 1.00 Äq.) *N,N*-(Dibenzyl)-glycinethylester (**69b**) und 224 mg (4.00 mmol, 2.00 Äq.) KOH in 16 mL Ethanol und 8 mL Wasser gelöst. Die Lösung wird für zwei Stunden zum Sieden erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird in 35 mL Isopropanol aufgenommen und tropfenweise mit 3 mL konz. Schwefelsäure versetzt. Die Reaktionsmischung wird für fünf Stunden zum Sieden erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt, am Rotationsverdampfer eingengt und mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung neutralisiert. Danach wird mit Dichlormethan (3 × 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (40 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Die Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 550 mg (1.85 mmol, 92%) der Verbindung **69c** als hochviskoses, farbloses Öl erhalten.



**DC:**  $R_f = 0.74$  (P/Et<sub>2</sub>O = 1/1) [UV].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3029$  (w, C<sub>ar</sub>H), 2977 (m, C<sub>al</sub>H), 2933 (w), 1727 (vs, C=O), 1454 (s, CH<sub>3</sub>), 1373 (s), 1193 (vs), 1146 (m), 1105 (vs), 982 (m), 741 (vs), 697 cm<sup>-1</sup> (vs).

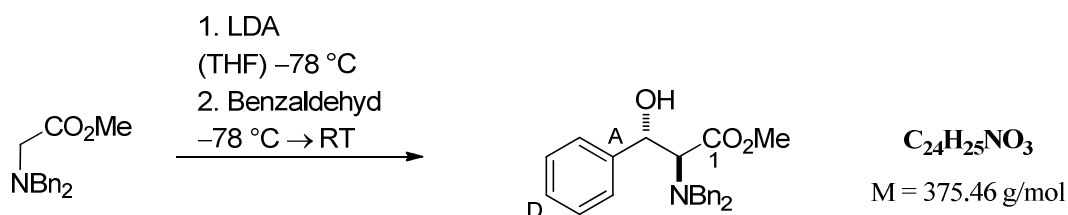
**<sup>1</sup>H-NMR** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.27 [d, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 6 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 3.28 (s, 2 H, H-2), 3.85 [s, 4 H, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 5.09 [sept. <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 1 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 7.24-7.30 (m, 2 H, H<sub>Bn</sub>), 7.32-7.37 (m, 4 H, H<sub>Bn</sub>), 7.40-7.46 (m, 4 H, H<sub>Bn</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 21.9 [q, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 53.7 (t, C-2), 57.6 [t, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 67.6 [d, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 127.0 (d, C<sub>Bn</sub>), 128.2 (d, C<sub>Bn</sub>), 128.9 (d, C<sub>Bn</sub>), 139.0 (s, C<sub>Bn</sub>), 170.1 (s, C-1).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 298 (100) [(M+H)<sup>+</sup>].

**HRMS** (ESI): C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: ber.: 298.1802; gef.: 298.1799.

## 2-Dibenzylamino-3-hydroxy-3-phenyl-propansäuremethylester<sup>[112,113]</sup> (70)



Unter Argonatmosphäre werden 1.02 mL (7.24 mmol, 1.30 Äq.) Diisopropylamin in 20 mL Tetrahydrofuran gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann werden 2.67 mL (6.68 mmol, 1.20 Äq., 2.50 M Lösung in Hexan) *n*-Butyllithium tropfenweise zugegeben. Nach 15 Minuten Rühren bei 0 °C wird die gelbliche Lösung auf -78 °C gekühlt und mit 1.50 g (5.57 mmol, 1.00 Äq.) *N,N*-Dibenzyl-glycinmethylester (**69a**) versetzt. Die resultierende tiefrote Lösung wird für 30 Minuten bei -78 °C gerührt. Anschließend werden 591 µL (5.85 mmol, 1.05 Äq.) Benzaldehyd tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über drei Stunden auf Raumtemperatur erwärmt und mit Diethylether (20 mL) verdünnt. Nach Zugabe von ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (20 mL) werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (2 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Die Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/Et<sub>2</sub>O = 3/1 → 1/2) des Rohprodukts werden 1.64 g (4.37 mmol, 78%, d.r. *anti/syn* > 95/5) der Verbindung **70** als farbloser Feststoff erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.41$  (P/Et<sub>2</sub>O = 1/1) [UV, CAM].

**Smp.:** 74 °C (d.r. *anti/syn* > 95/5).

*anti*-Diastereomer:

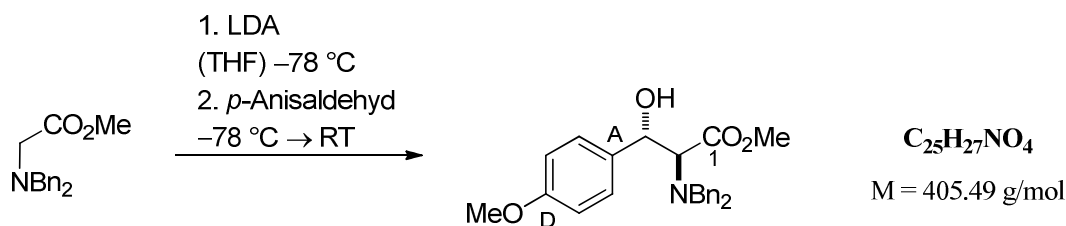
**<sup>1</sup>H-NMR** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 2.61 (bs, 1 H, OH), 3.40 [d, <sup>2</sup>*J* = 13.7 Hz, 2 H, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 3.65 (d, <sup>3</sup>*J* = 9.4 Hz, 1 H, H-2), 3.89 [d, <sup>2</sup>*J* = 13.7 Hz, 2 H, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 3.90 (s, 3 H, COOMe), 5.09 (d, <sup>3</sup>*J* = 9.4 Hz, 1 H, H-3), 6.97-7.00 (m, 4 H, H<sub>Bn</sub>), 7.08-7.11 (m, 2 H, H-B), 7.19-7.21 (m, 6 H, H<sub>Bn</sub>), 7.29-7.38 (m, 3 H, H-C + H-D).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 51.4 (q, COOMe), 55.1 [t, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 66.3 (d, C-2), 73.0 (d, C-3), 127.0 (d, C<sub>Ar</sub>), 127.7 (d, C<sub>Ar</sub>), 128.1 (2×C, 2×d, 2×C<sub>Ar</sub>), 128.2 (d, C<sub>Ar</sub>), 128.8 (d, C<sub>Ar</sub>), 138.4 (s, C<sub>Ar</sub>), 140.7 (s, C<sub>Ar</sub>), 172.5 (s, C-1).

**MS** (ESI): *m/z* (%) = 376 (100) [(M+H)<sup>+</sup>], 284 (10), 268 (34) [(M-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O)<sup>+</sup>], 181 (7).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.<sup>[113]</sup>

### 2-Dibenzylamino-3-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-propansäuremethylester (71a)



Unter Argonatmosphäre werden 1.02 mL (7.24 mmol, 1.30 Äq.) Diisopropylamin in 20 mL Tetrahydrofuran gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann werden 2.67 mL (6.68 mmol, 1.20 Äq., 2.50 M Lösung in Hexan) *n*-Butyllithium tropfenweise zugegeben. Nach 15 Minuten Rühren bei 0 °C wird die gelbliche Lösung auf -78 °C gekühlt und mit 1.50 g (5.57 mmol, 1.00 Äq.) *N,N*-Dibenzyl-glycinmethylester (**69a**) versetzt. Die resultierende tiefrote Lösung wird für 30 Minuten bei -78 °C gerührt. Anschließend werden 711 µL (5.85 mmol, 1.05 Äq.) *p*-Anisaldehyd tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über drei Stunden auf Raumtemperatur erwärmt und mit Diethylether (20 mL) verdünnt. Nach Zugabe von ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (20 mL) werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (2 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Die Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/Et<sub>2</sub>O = 2/1 → 1/2) des Rohprodukts werden 1.63 g (4.01 mmol, 72%, d.r. *anti/syn* > 95/5) der Verbindung **71a** als farbloser Feststoff erhalten.

Wird die Aldolreaktion bei einer anfänglich höheren Temperatur durchgeführt (−55 °C) und wird das Rohprodukt anschließend durch fraktionierte Kristallisation aus Pentan/Diethylether (1/1) gereinigt, so lässt sich eine Mischung beider Diastereomere mit dem *syn*-Diastereomer als Hauptdiastereomer erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.19$  (*anti*)/0.32 (*syn*) (P/Et<sub>2</sub>O = 2/1) [UV, CAM].

**Smp.:** 116 °C (d.r. *anti/syn* > 95/5).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3442$  (br, OH), 3026 (w, C<sub>ar</sub>H), 2827 (w, C<sub>al</sub>H), 1719 (m, C=O), 1703 (s), 1514 (s), 1247 (vs, COC), 1170 (s), 1026 (s), 826 (s, C<sub>ar</sub>H), 753 (s), 698 cm<sup>−1</sup> (vs).

*anti*-Diastereomer:

**<sup>1</sup>H-NMR** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.46 (bs, 1 H, OH), 3.38 [d, <sup>2</sup> $J = 13.8$  Hz, 2 H, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 3.61 (d, <sup>3</sup> $J = 9.5$  Hz, 1 H, H-2), 3.87 [d, <sup>2</sup> $J = 13.8$  Hz, 2 H, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 3.87 (s, 3 H, H<sub>D</sub>-OMe), 3.90 (s, 3 H, COOMe), 5.04 (d, <sup>3</sup> $J = 9.5$  Hz, 1 H, H-3), 6.82-6.85 (m, 2 H, H-C), 6.99-7.02 (m, 6 H, H-B + H<sub>Bn</sub>), 7.19-7.22 (m, 6 H, H<sub>Bn</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 51.4 (q, COOMe), 55.1 [t, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 55.4 (q, C<sub>D</sub>-OMe), 66.2 (d, C-2), 72.5 (d, C-3), 113.5 (d, C-C), 127.0 (d, C<sub>Bn</sub>), 128.1 (d, C<sub>Bn</sub>), 128.8 (d, C-B), 128.9 (d, C<sub>Bn</sub>), 133.0 (s, C-A), 138.5 (s, C<sub>Bn</sub>), 159.5 (s, C-D), 172.6 (s, C-1).

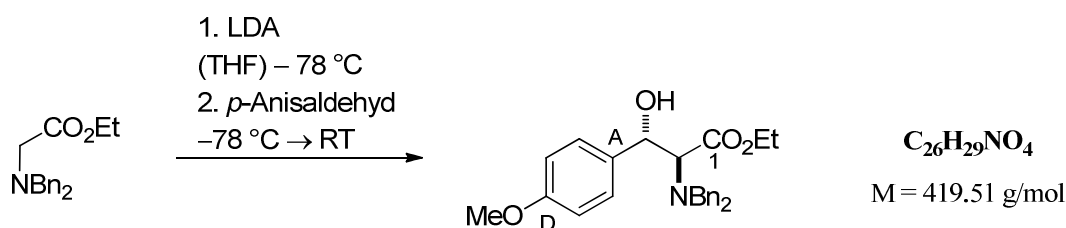
*syn*-Diastereomer:

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.39 (d, <sup>3</sup> $J = 10.0$  Hz, 1 H, H-2), 3.44 [d, <sup>2</sup> $J = 13.3$  Hz, 2 H, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 3.64 (s, 3 H, COOMe), 3.75 (s, 3 H, H<sub>D</sub>-OMe), 4.13 [d, <sup>2</sup> $J = 13.3$  Hz, 2 H, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 4.89 (d, <sup>3</sup> $J = 10.0$  Hz, 1 H, H-3), 6.75-6.78 (m, 2 H, H-C), 7.04-7.07 (m, 2 H, H-B), 7.29-7.38 (m, 10 H, H<sub>Bn</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 51.2 (q, COOMe), 54.8 [t, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 55.2 (q, C<sub>D</sub>-OMe), 67.6 (d, C-2), 69.0 (d, C-3), 113.6 (d, C-C), 127.6 (d, C<sub>Bn</sub>), 128.5 (d, C-B), 128.6 (d, C<sub>Bn</sub>), 129.3 (d, C<sub>Bn</sub>), 132.3 (s, C-A), 137.9 (s, C<sub>Bn</sub>), 159.3 (s, C-D), 170.0 (s, C-1).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 406 (100) [(M+H)<sup>+</sup>], 388 (35) [(M-OH)<sup>+</sup>], 298 (11).

**HRMS** (ESI): C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>4</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: ber.: 406.2013; gef.: 406.2007

**2-Dibenzylamino-3-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-propansäureethylester<sup>[116]</sup> (71b)**


Unter Argonatmosphäre werden 600  $\mu$ L (4.26 mmol, 1.15 Äq.) Diisopropylamin in 10 mL Tetrahydrofuran und 10 mL Toluol gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann werden 1.63 mL (4.08 mmol, 1.10 Äq., 2.50 M Lösung in Hexan) *n*-Butyllithium tropfenweise zugegeben. Nach 15 Minuten Rühren bei 0 °C wird die gelbliche Lösung auf –78 °C gekühlt und mit 1.05 g (3.71 mmol, 1.00 Äq.) *N,N*-Dibenzyl-glycinethylester (**69b**) versetzt. Die resultierende tiefrote Lösung wird für 30 Minuten bei –78 °C gerührt. Anschließend werden 541  $\mu$ L (4.45 mmol, 1.20 Äq.) *p*-Anisaldehyd tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über drei Stunden auf Raumtemperatur erwärmt und mit Diethylether (20 mL) verdünnt. Nach Zugabe von ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (20 mL) werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (2  $\times$  20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Die Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Reinigung des Rohprodukts durch Umkristallisation aus Diethylether werden 887 mg (2.11 mmol, 57%, d.r. *anti/syn* = 97/3) der Verbindung **71b** als farbloser Feststoff erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.38$  (P/Et<sub>2</sub>O = 1/1) [UV].

**Smp.:** 114-115 °C (d.r. *anti/syn* = 97/3) [Lit.<sup>[116]</sup>: 116 °C d.r. (*anti/syn* > 95/5)].

*anti*-Diastereomer:

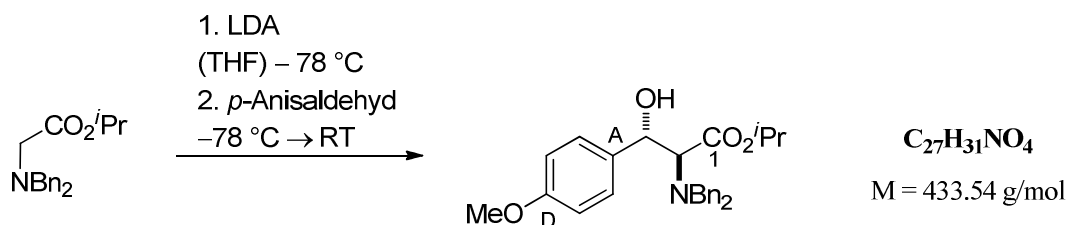
**<sup>1</sup>H-NMR** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.44 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, 3 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.35 (bs, 1 H, OH), 3.42 [d, <sup>2</sup>*J* = 13.7 Hz, 2 H, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 3.59 (d, <sup>3</sup>*J* = 9.4 Hz, 1 H, H-2), 3.87 [d, <sup>2</sup>*J* = 13.7 Hz, 2 H, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 3.87 (s, 3 H, OMe), 4.32 (dq, <sup>2</sup>*J* = 10.8 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.43 (dq, <sup>2</sup>*J* = 10.8 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.04 (d, <sup>3</sup>*J* = 9.4 Hz, 1 H, H-3), 6.82-6.86 (m, 2 H, H-C), 6.99-7.02 (m, 6 H, H-B + H<sub>Bn</sub>), 7.18-7.22 (m, 6 H, H<sub>Bn</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 14.7 (q, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 55.1 [t, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 55.4 (q, OMe), 60.6 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 66.1 (d, C-2), 72.5 (d, C-3), 113.5 (d, C-C), 127.0 (d, C<sub>Bn</sub>), 128.1 (d, C<sub>Bn</sub>), 128.9 (d, C-B), 128.9 (d, C<sub>Bn</sub>), 133.1 (s, C-A), 138.5 (s, C<sub>Bn</sub>), 159.5 (s, C-D), 172.2 (s, C-1).

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 420 (36) [(M+H)<sup>+</sup>], 402 (100) [(M-OH)<sup>+</sup>], 312 (39).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.<sup>[116]</sup>

### 2-Dibenzylamino-3-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-propansäure-isopropylester (71c)



Unter Argonatmosphäre werden 574  $\mu\text{L}$  (4.09 mmol, 1.50 Äq.) Diisoprylamin in 10 mL Tetrahydrofuran gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann werden 1.53 mL (3.81 mmol, 1.40 Äq., 2.50 M Lösung in Hexan) *n*-Butyllithium tropfenweise zugegeben. Nach 15 Minuten Rühren bei 0 °C wird die gelbliche Lösung auf -78 °C gekühlt und es werden 810 mg (2.72 mmol, 1.00 Äq.) *N,N*-Dibenzyl-glycin-isopropylester (**69c**) gelöst in 15 mL Tetrahydrofuran zugetropft. Die resultierende tiefrote Lösung wird für 30 Minuten bei -78 °C gerührt. Anschließend werden 348  $\mu\text{L}$  (2.86 mmol, 1.05 Äq.) *p*-Anisaldehyd tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über drei Stunden auf Raumtemperatur erwärmt und mit Diethylether (20 mL) verdünnt. Nach Zugabe von ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (20 mL) werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (2 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Die Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/Et<sub>2</sub>O = 9/1 → 1/1) des Rohprodukts werden 802 mg (1.85 mmol, 68%, d.r. *anti/syn* > 95/5) der Verbindung **71c** als farbloser Feststoff erhalten.

DC:  $R_f$  = 0.24 (P/Et<sub>2</sub>O = 2/1) [UV, CAM].

Smp.: 117 °C.

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3468 (br, OH), 3062 (w, C<sub>ar</sub>H), 3029 (w), 2980 (w, C<sub>al</sub>H), 2842 (w), 1702 (vs), 1612 (m), 1514 (m), 1272 (s, COC), 1185 (s), 1029 (s), 828 (s, C<sub>ar</sub>H), 745 (s), 696 cm<sup>-1</sup> (s).

*anti*-Diastereomer:

<sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.38 [d, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 3 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.46 [d, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 3 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.55 (bs, 1 H, OH), 3.44 [d, <sup>2</sup>J = 13.7 Hz, 2 H, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 3.55 (d, <sup>3</sup>J = 9.4 Hz, 1 H, H-2), 3.87 [d, <sup>2</sup>J = 13.7 Hz, 2 H, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 3.87 (s, 3 H, OMe), 5.03

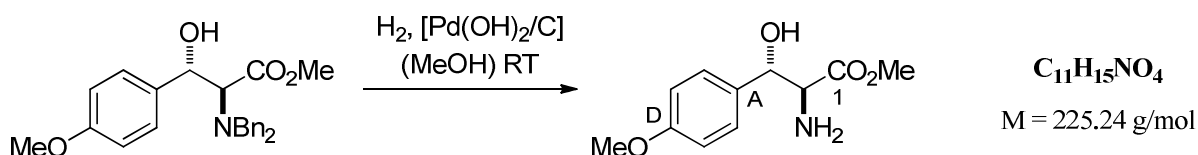
(d,  $^3J = 9.4$  Hz, 1 H, H-3), 5.26 [sept.,  $^3J = 6.3$  Hz, 1 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 6.82-6.86 (m, 2 H, H-C), 6.99-7.08 (m, 6 H, H-B +  $\text{H}_{\text{Bn}}$ ), 7.18-7.25 (m, 6 H,  $\text{H}_{\text{Bn}}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (90.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 22.1 [q,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 22.7 [q,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 55.1 [t,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{Ph})_2$ ], 55.4 (q, OMe), 66.1 (d, C-2), 68.6 [d,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 72.5 (d, C-3), 113.5 (d, C-C), 127.0 (d,  $\text{C}_{\text{Bn}}$ ), 128.1 (d,  $\text{C}_{\text{Bn}}$ ), 128.9 (2×C, 2×d, C-B +  $\text{C}_{\text{Bn}}$ ), 133.1 (s, C-A), 138.5 (s,  $\text{C}_{\text{Bn}}$ ), 159.4 (s, C-D), 171.8 (s, C-1).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 434 (100) [(M+H) $^+$ ], 416 (7) [(M-OH) $^+$ ].

**HRMS** (ESI):  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{NO}_4$  [(M+H) $^+$ ]: ber.: 434.2326; gef.: 434.2325.

### 2-Amino-3-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-propansäuremethylester <sup>[217,218]</sup> (**72a**)



Es werden 1.25 g (3.08 mmol, d.r. *anti/syn* > 95/5) 2-Dibenzylamino-3-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-propansäuremethylester (**71a**) und 462 mg Palladiumhydroxid auf Kohle (10-20% Pd mit 50%  $\text{H}_2\text{O}$ ) in 40 mL Methanol vorgelegt und unter Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur über Nacht heftig gerührt. Die Suspension wird über Celite<sup>®</sup> filtriert und das Filtrat wird am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeengt. Nach Trocknung im Hochvakuum werden 674 mg (2.99 mmol, 97%, d.r. *anti/syn* > 95/5) der Verbindung **72a** als farbloser Feststoff erhalten.

Wird die Hydrogenolyse mit einer Mischung beider Diastereomere von **71a** durchgeführt, so wird die entsprechende Mischung der Diastereomere von **72a** erhalten.

**DC**:  $R_f = 0.18$  (*anti*)/0.21 (*syn*) ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 95/5$ ) [UV, CAM].

**Smp.**: 118 °C (d.r. *anti/syn* > 95/5) [Lit.<sup>[217]</sup>: 107 °C d.r. (*anti/syn* > 95/5)].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3370$  (w, NH), 2910 (w,  $\text{C}_{\text{al}}\text{H}$ ), 2841 (w, OMe), 1722 (vs, C=O), 1613 (m), 1577 (m), 1437 (m,  $\text{CH}_3$ ), 1265 (s, COC), 1173 (s), 1031 (s), 921 (s), 822 (vs,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$ ), 730  $\text{cm}^{-1}$  (m).

*anti*-Diastereomer:

<sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 2.08 (bs, 3 H, OH + NH<sub>2</sub>), 3.70 (s, 3 H, COOMe), 3.78 (d, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, 1 H, H-2), 3.79 (s, 3 H, H<sub>D</sub>-OMe), 4.89 (d, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, 1 H, H-3), 6.85-6.88 (m, 2 H, H-C), 7.19-7.22 (m, 2 H, H-B).

<sup>13</sup>C-NMR (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 52.0 (q, COOMe), 55.2 (q, C<sub>D</sub>-OMe), 59.9 (d, C-2), 74.0 (d, C-3), 113.8 (d, C-C), 127.5 (d, C-B), 131.8 (s, C-A), 159.4 (s, C-D), 173.7 (s, C-1).

*syn*-Diastereomer:

<sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 2.08 (bs, 3 H, OH + NH<sub>2</sub>), 3.59 (d, <sup>3</sup>J = 5.2 Hz, 1 H, H-2), 3.66 (s, 3 H, COOMe), 3.80 (s, 3 H, H<sub>D</sub>-OMe), 4.82 (d, <sup>3</sup>J = 5.2 Hz, 1 H, H-3), 6.86-6.90 (m, 2 H, H-C), 7.24-7.28 (m, 2 H, H-B).

<sup>13</sup>C-NMR (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 52.1 (q, COOMe), 55.2 (q, C<sub>D</sub>-OMe), 60.7 (d, C-2), 73.8 (d, C-3), 113.8 (d, C-C), 127.2 (d, C-B), 132.8 (s, C-A), 159.2 (s, C-D), 173.8 (s, C-1).

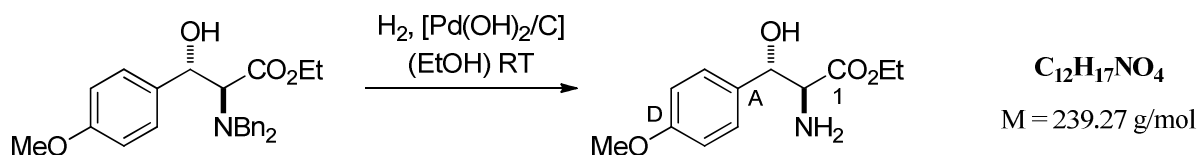
MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 225 (2) [M<sup>+</sup>], 207 (12) [(M-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>], 143 (100) [(M-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>3</sub>)<sup>+</sup>], 88 (37), 76 (33).

HRMS (EI): C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub> [M<sup>+</sup>]: ber.: 225.0996; gef.: 225.0992.

CHN (C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> ):	ber.:	C: 58.66	H: 6.71	N: 6.22
	gef.:	C: 58.61	H: 6.57	N: 6.13.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.<sup>[217,218]</sup>

## 2-Amino-3-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-propansäureethylester (72b)



Es werden 1.11 g (2.65 mmol, d.r. *anti/syn* = 97/3) 2-Dibenzylamino-3-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-propansäureethylester (**71b**) und 398 mg Palladiumhydroxid auf Kohle (10-20% Pd mit 50% H<sub>2</sub>O) in 35 mL Ethanol vorgelegt und unter Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur über Nacht heftig gerührt. Die Suspension wird über Celite<sup>®</sup> filtriert und das Filtrat wird am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Nach Trocknung im Hochvakuum werden 602 mg (2.52 mmol, 95%, d.r. *anti/syn* = 97/3) der Verbindung **72b** als hellgelbes Öl erhalten, das langsam kristallisiert.

**DC:**  $R_f = 0.17$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 95/5$ ) [UV, CAM].

**Smp.:** 93 °C (d.r. *anti/syn* = 97/3).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3363$  (w, NH), 3121 (br), 3005 (w,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$ ), 2962 (w,  $\text{C}_{\text{al}}\text{H}$ ), 2837 (m, OMe), 1717 (vs), 1513 (s), 1262 (s, COC), 1175 (vs), 1034 (vs), 929 (s), 823  $\text{cm}^{-1}$  (vs,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$ ).

*anti*-Diastereomer:

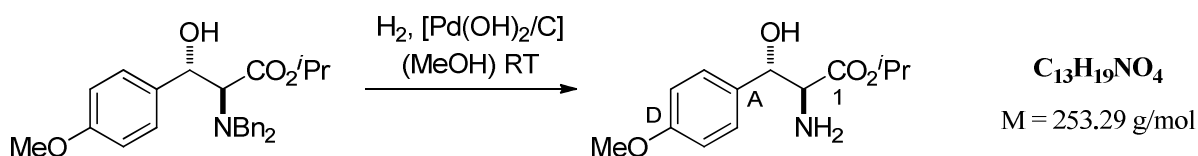
**$^1\text{H-NMR}$**  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.24 (t,  $^3J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.06 (bs, 3 H, OH +  $\text{NH}_2$ ), 3.76 (d,  $^3J = 5.9$  Hz, 1 H, H-2), 3.79 (s, 3 H, OMe), 4.11-4.18 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.89 (d,  $^3J = 5.9$  Hz, 1 H, H-3), 6.84- 6.88 (m, 2 H, H-C), 7.20-7.23 (m, 2 H, H-B).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (90.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 14.1 (q,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 55.2 (q, OMe), 59.9 (d, C-2), 61.2 (t,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 74.0 (d, C-3), 113.7 (d, C-C), 127.6 (d, C-B), 131.9 (s, C-A), 159.4 (s, C-D), 173.2 (s, C-1).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 240 (100) [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ], 222 (59) [ $(\text{M}-\text{OH})^+$ ], 148 (3).

**HRMS** (ESI):  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_4$  [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ]: ber.: 240.1230; gef.: 240.1231.

### 2-Amino-3-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-propansäure-isopropylester (72c)



Es werden 795 mg (1.83 mmol, d.r. *anti/syn* > 95/5) 2-Dibenzylamino-3-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-propansäure-isopropylester (**71c**) und 273 mg Palladiumhydroxid auf Kohle (10-20% Pd mit 50%  $\text{H}_2\text{O}$ ) in 35 mL Methanol vorgelegt und unter Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur über Nacht heftig gerührt. Die Suspension wird über Celite<sup>®</sup> filtriert und das Filtrat wird am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Nach Trocknung im Hochvakuum werden 464 mg (1.83 mmol, quant., d.r. *anti/syn* > 95/5) der Verbindung **71c** als hochviskoses, hellgelbes Öl erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.25$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 95/5$ ) [UV, CAM].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3358$  (m), 3310 (m), 2977 (m,  $\text{C}_{\text{al}}\text{H}$ ), 2837 (m, OMe), 2735 (m), 1732 (vs, C=O), 1509 (s), 1242 (vs, COC), 1175 (s), 1118 (m), 1029 (vs), 819  $\text{cm}^{-1}$  (s,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$ ).



*anti*-Diastereomer:

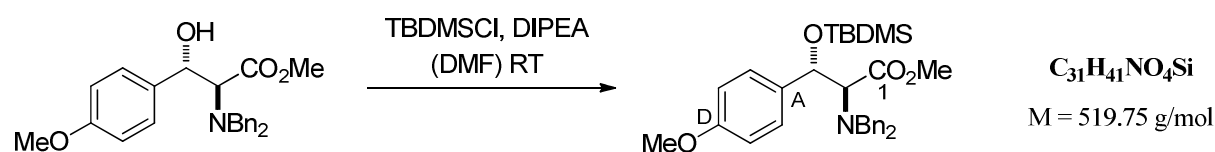
<sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.21 [d, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 3 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.21 [d, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 3 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.74 (bs, 3 H, OH + NH<sub>2</sub>), 3.73 (d, <sup>3</sup>J = 5.8 Hz, 1 H, H-2), 3.79 (s, 3 H, OMe), 4.89 (d, <sup>3</sup>J = 5.8 Hz, 1 H, H-3), 4.99 [sept., <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 3 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 6.84 (m, 2 H, H-C), 7.21-7.24 (m, 2 H, H-B).

<sup>13</sup>C-NMR (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 21.8 [q, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 55.3 (q, OMe), 59.9 (d, C-2), 69.0 [d, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 74.0 (d, C-3), 113.7 (d, C-C), 127.7 (d, C-B), 131.9 (s, C-A), 159.4 (s, C-D), 172.8 (s, C-1).

MS (ESI): *m/z* (%) = 254 (100) [(M+H)<sup>+</sup>], 236 (19) [(M-OH)<sup>+</sup>], 194 (4).

HRMS (ESI): C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>4</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: ber.: 254.1387; gef.: 254.1387.

### 3-[(Tert-butyldimethylsilyl)oxy]-2-Dibenzylamino-3-(4-methoxyphenyl)-propan-säuremethylester (73)



Unter Argonatmosphäre werden 2.84 g (7.00 mmol, d.r. *anti/syn* > 95/5, 1.00 Äq.) 2-Dibenzylamino-3-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-propansäuremethylester (**71a**) in 7 mL Dimethylformamid gelöst. Anschließend werden 1.74 mL (10.5 mmol, 1.50 Äq.) Diisopropylethylamin und 1.21 g (8.05 mmol, 1.15 Äq.) TBDMSCl zugegeben und die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von Wasser (7 mL) wird mit Diethylether (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Die Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/Et<sub>2</sub>O = 6/1) des Rohprodukts werden 3.30 g (6.35 mmol, 91%, d.r. *anti/syn* > 95/5) der Verbindung **73** als farbloses Öl erhalten.

DC: *R<sub>f</sub>* = 0.69 (P/Et<sub>2</sub>O = 1/1) [UV, CAM].

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3026 (w, C<sub>ar</sub>H), 2951 (s, C<sub>al</sub>H), 2855 (s), 2837 (w, OMe), 1732 (vs, C=O), 1613 (m), 1512 (s), 1455 (m, CH<sub>3</sub>), 1248 (vs, COC), 1167 (s), 1084 (s), 837 (vs, C<sub>ar</sub>H), 777 (s), 698 cm<sup>-1</sup> (s).

*anti*-Diastereomer:

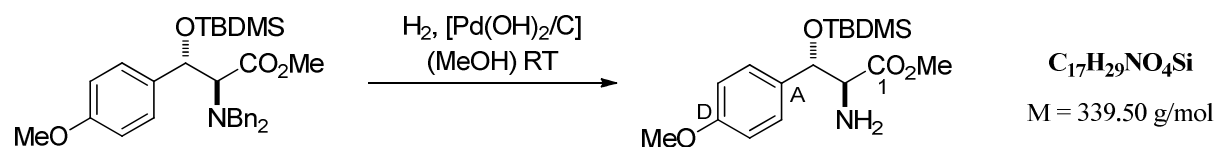
**<sup>1</sup>H-NMR** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = -0.32 (s, 3 H, SiMe), -0.04 (s, 3 H, SiMe), 0.73 [s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 3.32 [d, <sup>2</sup>J = 13.9 Hz, 2 H, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 3.56 (d, <sup>3</sup>J = 9.9 Hz, 1 H, H-2), 3.82 (s, 3 H, H<sub>D</sub>-OMe), 3.90 [d, <sup>2</sup>J = 13.9 Hz, 2 H, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 3.90 (s, 3 H, COOMe), 5.00 (d, <sup>3</sup>J = 9.9 Hz, 1 H, H-3), 6.83-6.86 (m, 2 H, H-C), 6.95-6.98 (m, 4 H, H<sub>Bn</sub>), 7.00-7.03 (m, 2 H, H-B), 7.16-7.20 (m, 6 H, H<sub>Bn</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = -5.4 (q, SiMe), -4.6 (q, SiMe), 17.9 [s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 25.5 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 50.9 (q, COOMe), 55.1 [t, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 55.3 (q, C<sub>D</sub>-OMe), 68.1 (d, C-2), 73.4 (d, C-3), 113.1 (d, C-C), 126.8 (d, C<sub>Bn</sub>), 128.0 (d, C<sub>Bn</sub>), 128.7 (d, C<sub>Bn</sub>), 129.2 (d, C-B), 134.0 (s, C-A), 138.9 (s, C<sub>Bn</sub>), 159.3 (s, C-D), 171.6 (s, C-1).

**MS** (ESI): *m/z* (%) = 520 (100) [(M+H)<sup>+</sup>], 388 (7) [(M-C<sub>6</sub>H<sub>15</sub>OSi)<sup>+</sup>].

**HRMS** (ESI): C<sub>31</sub>H<sub>42</sub>NO<sub>4</sub>Si [(M+H)<sup>+</sup>]: ber.: 520.2878; gef.: 520.2873.

### 2-Amino-3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-3-(4-methoxyphenyl)-propansäuremethylester (74)



Es werden 3.25 g (6.25 mmol, d.r. *anti/syn* > 95/5) 3-[(*Tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-2-Dibenzylamino-3-(4-methoxyphenyl)-propansäuremethylester (**73**) und 938 mg (10-20% Pd mit 50% H<sub>2</sub>O) Palladiumhydroxid auf Kohle in 70 mL Methanol vorgelegt und unter Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur über Nacht heftig gerührt. Die Suspension wird über Celite<sup>®</sup> filtriert und das Filtrat wird am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Nach Trocknung im Hochvakuum werden 2.09 g (6.16 mmol, 98%, d.r. *anti/syn* > 95/5) der Verbindung **74** als farbloses Öl erhalten

**DC**: *R<sub>f</sub>* = 0.67 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 95/5) [UV, CAM].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3386 (w, NH), 3002 (w, C<sub>ar</sub>H), 2929 (s, C<sub>al</sub>H), 2856 (s), 1738 (vs; C=O), 1612 (s), 1511 (s), 1462 (m, CH<sub>3</sub>), 1169 (s), 1034 (m), 862 (m), 670 cm<sup>-1</sup> (m).

*anti*-Diastereomer:

**<sup>1</sup>H-NMR** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = -0.19 (s, 3 H, SiMe), 0.01 (s, 3 H, SiMe), 0.85 [s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.46 (bs, 2 H, NH<sub>2</sub>), 3.63 (d, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 1 H, H-2), 3.70 (s, 3 H,

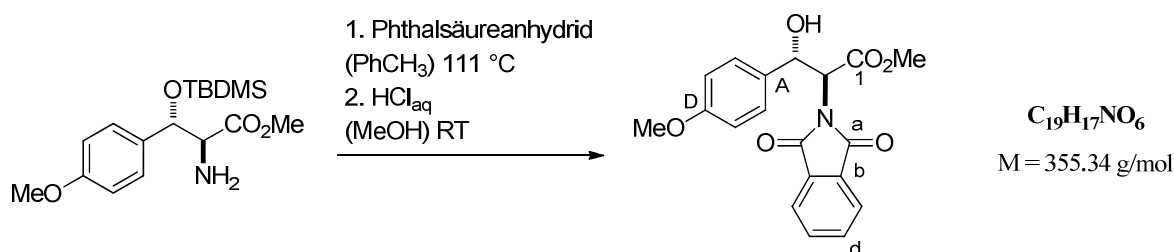
COOMe), 3.80 (s, 3 H, H<sub>D</sub>-OMe), 4.75 (d, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 1 H, H-3), 6.84-6.87 (m, 2 H, H-C), 7.18-7.22 (m, 2 H, H-B).

<sup>13</sup>C-NMR (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = -5.3 (q, SiMe), -4.7 (q, SiMe), 18.0 [s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 25.6 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 51.8 (q, COOMe), 55.2 (q, C<sub>D</sub>-OMe), 62.2 (d, C-2), 77.0 (d, C-3), 113.6 (d, C-C), 128.1 (d, C-B), 132.6 (s, C-A), 159.3 (s, C-D), 173.6 (s, C-1).

MS (ESI): *m/z* (%) = 679 (100) [(2M+H)<sup>+</sup>], 340 (28) [(M+H)<sup>+</sup>], 226 (5).

HRMS (ESI): C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>4</sub>Si [(M+H)<sup>+</sup>]: ber.: 340.1939; gef.: 340.1938.

### 2-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)-3-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-propansäuremethylester (75)



Es werden 765 mg (2.25 mmol, d.r. *anti/syn* > 95/5, 1.00 Äq.) 2-Amino-3-[(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-(4-methoxyphenyl)propyl]propanoäuremethylester (**74**) und 334 mg (2.25 mmol, 1.00 Äq.) Phthalsäureanhydrid in 10 mL Toluol gelöst und vier Stunden am Wasserabscheider zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in 10 mL Methanol aufgenommen und mit vier Tropfen konz. Salzsäure versetzt. Die Reaktionsmischung wird für drei Tage bei Raumtemperatur gerührt und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/Et<sub>2</sub>O = 2/1 → 1/3) werden 440 mg (1.24 mmol, 55%, d.r. *anti/syn* = 85/15) der Verbindung **75** als farbloses Öl erhalten.

Ein höherer Anteil von *syn*-**75** (d.r. *anti/syn* = 62/38) wird erhalten indem man die Reaktionssequenz (**71a** → **73** → **74** → **75**) mit einer Mischung beider Diastereomere von **71a** (d.r. *anti/syn* ≅ 20:80) durchführt.

DC: *R<sub>f</sub>* = 0.20 (P/Et<sub>2</sub>O = 1/2) [UV, CAM].

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3514 (br, OH), 2925 (w, C<sub>al</sub>H), 2837 (w, OMe), 1711 (vs), 1612 (m), 1514 (s), 1430 (m, CH<sub>3</sub>), 1387 (vs), 1248 (s, COC), 1028 (s), 912 (s), 829 (s, C<sub>ar</sub>H), 715 cm<sup>-1</sup> (vs).

*anti*-Diastereomer:

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 3.70 (s, 3 H, H<sub>D</sub>-OMe), 3.80 (s, 3 H, COOMe), 4.26 (bs, 1 H, OH), 4.99 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 1 H, H-2), 5.50 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 1 H, H-3), 6.71-6.74 (m, 2 H, H-C), 7.23-7.26 (m, 2 H, H-B), 7.67-7.69 (m, 2 H, H-d), 7.74-7.76 (m, 2 H, H-c).

<sup>13</sup>C-NMR (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 53.1 (q, COOMe), 55.1 (q, C<sub>D</sub>-OMe), 56.5 (d, C-2), 71.7 (d, C-3), 113.7 (d, C-C), 123.6 (d, C-c), 128.1 (d, C-B), 130.5 (s, C-A), 131.3 (s, C-b), 134.2 (d, C-d), 159.5 (s, C-D), 168.9 (s, C-a), 170.5 (s, C-1).

*syn*-Diastereomer:

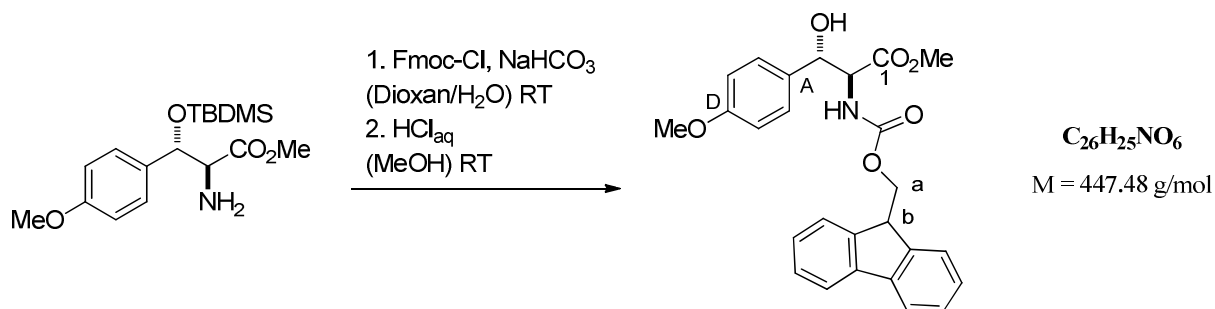
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 3.72 (s, 3 H, H<sub>D</sub>-OMe), 3.85 (s, 3 H, COOMe), 4.99 (bs, 1 H, OH), 5.45 (d, <sup>3</sup>J = 4.8 Hz, 1 H, H-2), 5.65 (m, 1 H, H-3), 6.77-6.80 (m, 2 H, H-C), 7.23-7.26 (m, 2 H, H-B), 7.69-7.72 (m, 2 H, H-d), 7.78-7.80 (m, 2 H, H-c).

<sup>13</sup>C-NMR (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 53.1 (q, COOMe), 55.1 (q, C<sub>D</sub>-OMe), 59.4 (d, C-2), 72.0 (d, C-3), 113.8 (d, C-C), 123.8 (d, C-c), 126.2 (d, C-B), 131.3 (s, C-b), 131.7 (s, C-A), 134.5 (d, C-d), 158.5 (s, C-D), 167.8 (s, C-1), 168.5 (s, C-a).

MS (ESI): *m/z* (%) = 378 (37) [(M+Na)<sup>+</sup>], 338 (87) [(M-OH)<sup>+</sup>], 306 (100) [(M-CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>)<sup>+</sup>], 238 (33).

HRMS (ESI): C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>6</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: ber.: 356.1129; gef.: 356.1142.

## 2-{{(9H-Fluoren-9-yl-methoxy)-carbonyl}-amino}-3-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-propansäuremethylester (76)



Es werden 1.19 g (3.51 mmol, d.r. *anti/syn* > 95/5, 1.00 Äq.) 2-Amino-3-[(tert-butyldimethylsilyloxy)methyl]-3-(4-methoxyphenyl)-propansäuremethylester (**74**), 907 mg (3.51 mmol, 1.00 Äq.) FmocCl und 442 mg (5.26 mmol, 1.50 Äq.) NaHCO<sub>3</sub> in 18 mL Dioxan und 35 mL Wasser gelöst. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Diethylether extrahiert (3x 30 mL) und die vereinigten

organischen Phasen werden mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (60 mL) gewaschen. Die Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wird in 60 mL Methanol aufgenommen. Dann werden fünf Tropfen konz. Salzsäure zugegeben und die Lösung wird drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer eingengt und mit Dichlormethan (50 mL) sowie ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (30 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (2 × 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 1.55 g (3.47 mmol, 99%, d.r. *anti/syn* > 95/5) der Verbindung **76** als farbloser Feststoff erhalten.

*Syn-76* (d.r. *anti/syn* = 38/62) wird erhalten indem man die Reaktionssequenz (**71a**→**73**→**74**→**76**) mit einer Mischung beider Diastereomere von **71a** (d.r. *anti/syn* = 38/62) durchführt.

**DC**:  $R_f = 0.25$  (P/Et<sub>2</sub>O = 1/3) [UV, CAM].

**Smp.**: 148 °C (d.r. *anti/syn* > 95/5).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3414$  (w, NH), 3333 (br, OH), 3062 (w, C<sub>ar</sub>H), 2950 (m, C<sub>al</sub>H), 2837 (w, OMe), 1747 (s, C=O), 1694 (vs), 1532 (s), 1449 (m, CH<sub>3</sub>), 1248 (s, COC), 1174 (m), 1090 (m), 1016 (s), 831 (m, C<sub>ar</sub>H), 739 cm<sup>-1</sup> (s).

*anti*-Diastereomer:

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.36 (bs, 1H, OH), 3.71 (s, 3 H, COOMe), 3.79 (s, 3 H, H<sub>D</sub>-OMe), 4.21 (*virt.* t, <sup>3</sup>*J* ≅ 6.9 Hz, 1 H, H-b), 4.37 (dd, <sup>2</sup>*J* = 10.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, 1 H, H-a), 4.49 (dd, <sup>2</sup>*J* = 10.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.9 Hz, 1 H, H-a), 4.75 (dd, <sup>3</sup>*J* = 4.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.8 Hz, 1 H, H-2), 5.15 (m, 1 H, H-3), 5.48 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.8 Hz, 1 H, NH), 6.86 (*virt.* d, *J* ≅ 8.5 Hz, 2 H, H-C), 7.17 (*virt.* d, *J* ≅ 8.5 Hz, 2 H, H-B), 7.30-7.34 (m, 2H, H<sub>ar</sub>-Fmoc), 7.41 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.5 Hz, 2 H, H<sub>ar</sub>-Fmoc), 7.56 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.5 Hz, 2 H, H<sub>ar</sub>-Fmoc), 7.77 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Hz, 2 H, H<sub>ar</sub>-Fmoc).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 47.1 (d, C-b), 52.5 (q, COOMe), 55.2 (q, C<sub>D</sub>-OMe), 59.8 (d, C-2), 67.3 (t, C-a), 74.5 (d, C-3), 113.8 (d, C-C), 120.0 (2×C, 2×d, 2×C<sub>ar</sub>-Fmoc), 125.0 (d, C<sub>ar</sub>-Fmoc), 125.1 (d, C<sub>ar</sub>-Fmoc), 127.1 (2×C, 2×d, 2×C<sub>ar</sub>-Fmoc), 127.2 (d, C-B), 127.7 (2×C, 2×d, 2×C<sub>ar</sub>-Fmoc), 130.8 (s, C-A), 141.3 (2×C, 2×s, 2×C<sub>ar</sub>-Fmoc), 143.6 (s, C<sub>ar</sub>-Fmoc), 143.7 (s, C<sub>ar</sub>-Fmoc), 156.6 (s, NHCOO), 159.5 (s, C-D), 170.2 (s, C-1).

*syn*-Diastereomer:

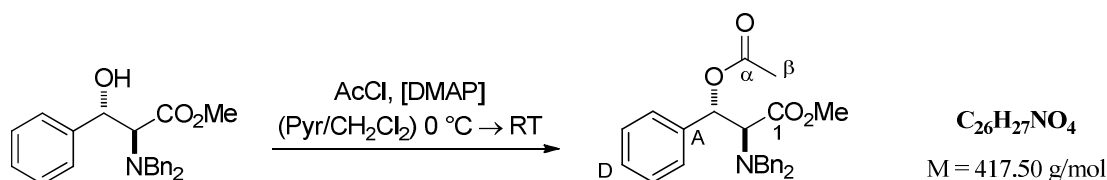
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 3.72 (s, 3 H, H<sub>D</sub>-OMe), 3.76 (d, <sup>3</sup>J = 1.2 Hz, 1 H, OH), 3.78 (s, 3 H, COOMe), 4.14 (*virt. t.*, <sup>3</sup>J ≅ 6.9 Hz, 1 H, H-b), 4.23-4.27 (m, 2 H, H-a), 4.58 (dd, <sup>3</sup>J = 2.9 Hz, <sup>3</sup>J = 9.4 Hz, 1 H, H-2), 5.27 (d, <sup>3</sup>J = 2.9 Hz, 1 H, H-3), 5.73 (d, <sup>3</sup>J = 9.4 Hz, 1 H, NH), 6.83-6.86 (m, 2 H, H-C), 7.28-7.35 (m, 4 H, H-B + H<sub>ar</sub>-Fmoc), 7.41 (t, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, 2 H, H<sub>ar</sub>-Fmoc), 7.54 (t, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 2 H, H<sub>ar</sub>-Fmoc), 7.76 (d, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 2 H, H<sub>ar</sub>-Fmoc).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 47.0 (d, C-b), 52.7 (q, COOMe), 55.2 (q, C<sub>D</sub>-OMe), 59.8 (d, C-2), 67.2 (t, C-a), 73.3 (d, C-3), 113.9 (d, C-C), 119.9 (2×C, 2×d, 2×C<sub>ar</sub>-Fmoc), 125.1 (2×C, 2×d, 2×C<sub>ar</sub>-Fmoc), 127.0 (2×C, 2×d, 2×C<sub>ar</sub>-Fmoc), 127.1 (d, C-B), 127.6 (d, C<sub>ar</sub>-Fmoc), 127.7 (d, C<sub>ar</sub>-Fmoc), 131.6 (s, C-A), 141.2 (2×C, 2×s, 2×C<sub>ar</sub>-Fmoc), 143.8 (2×C, 2×s, 2×C<sub>ar</sub>-Fmoc), 156.2 (s, NHCOO), 159.4 (s, C-D), 171.1 (s, C-1).

**MS** (ESI): *m/z* (%) = 470 (32) [(M+Na)<sup>+</sup>], 430 (100) [(M-OH)<sup>+</sup>], 282 (13).

**HRMS** (ESI): C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>5</sub> [(M-OH)<sup>+</sup>]: ber.: 430.1649; gef.: 430.1645.

### 3-Acetoxy-2-Dibenzylamino-3-phenyl-propansäuremethylester (77)



Unter Argonatmosphäre werden 462 mg (1.23 mmol, d.r. *anti/syn* > 95/5, 1.00 Äq.) 2-Dibenzylamino-3-hydroxy-3-phenyl-propansäuremethylester (**70**) in 12 mL Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann werden nacheinander 2.46 mL (30.5 mmol, 24.8 Äq.) Pyridin, 12.3 mg (0.10 mmol, 0.08 Äq.) 4-Dimethylamino-pyridin und 178 µL (2.49 mmol, 2.02 Äq.) Acetylchlorid zugegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend mit Dichlormethan (20 mL) und Wasser (20 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (2 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/Et<sub>2</sub>O = 4/1 → 1/1) des Rohprodukts werden 462 mg (1.11 mmol, 90%, d.r. *anti/syn* > 95/5) der Verbindung **77** als farbloser Feststoff erhalten.

**DC:** *R<sub>f</sub>* = 0.51 (P/Et<sub>2</sub>O = 1/1) [UV, CAM].

**Smp.:** 86 °C (d.r. *anti/syn* > 95/5).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3029 (w, C<sub>ar</sub>H), 2957 (w, C<sub>al</sub>H), 2856 (w), 2832 (w, OMe), 2808 (w), 1738 (s, C=O), 1720 (vs), 1237 (vs), 1207 (m), 1170 (m), 1132 (m), 746 (s), 697 cm<sup>-1</sup> (vs).

*anti*-Diastereomer:

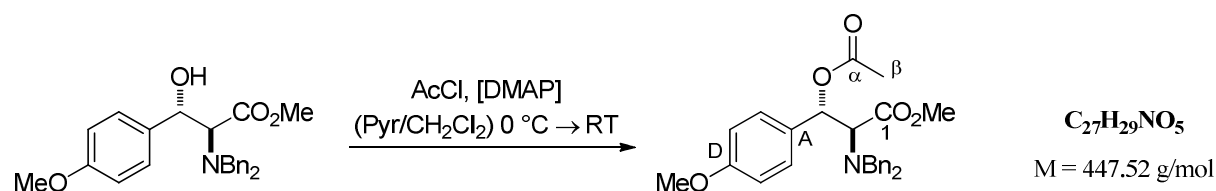
**<sup>1</sup>H-NMR** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.92 (s, 3 H, H-β), 3.36 [d, <sup>2</sup>J = 13.7 Hz, 2 H, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 3.85 (d, <sup>3</sup>J = 10.4 Hz, 1 H, H-2), 3.87 (s, 3 H, COOMe), 3.91 [d, <sup>2</sup>J = 13.7 Hz, 2 H, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 6.20 (d, <sup>3</sup>J = 10.4 Hz, 1 H, H-3), 6.93-7.00 (m, 4 H, H<sub>Bn</sub>), 7.10-7.13 (m, 2 H, H-B), 7.18-7.23 (m, 6 H, H<sub>Bn</sub>), 7.28-7.33 (m, 2 H, H-C), 7.36-7.41 (m, 1 H, H-D).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 20.9 (q, C-β), 51.3 (q, COOMe), 54.9 [t, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 64.1 (d, C-2), 73.8 (d, C-3), 127.1 (d, C<sub>Ar</sub>), 128.1 (2×C, 2×d, 2×C<sub>Ar</sub>), 128.5 (d, C<sub>Ar</sub>), 128.6 (d, C<sub>Ar</sub>), 129.0 (d, C<sub>Ar</sub>), 137.2 (s, C<sub>Ar</sub>), 138.1 (s, C<sub>Ar</sub>), 169.3 (s, C-α), 170.3 (s, C-1).

**MS** (ESI): *m/z* (%) = 440 (3) [(M+Na)<sup>+</sup>], 418 (100) [(M+H)<sup>+</sup>], 358 (3).

**HRMS** (ESI): C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>4</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: ber.: 418.2013; gef.: 418.2013.

### 3-Acetoxy-2-Dibenzylamino-3-(4-methoxyphenyl)-propansäuremethylester (78)



Unter Argonatmosphäre werden 500 mg (1.23 mmol, d.r. *anti/syn* > 95/5, 1.00 Äq.) 2-Dibenzylamino-3-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-propansäuremethylester (**71a**) in 12 mL Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann werden nacheinander 2.46 mL (30.5 mmol, 24.8 Äq.) Pyridin, 12.3 mg (0.10 mmol, 0.08 Äq.) 4-(Dimethylamino)-pyridin und 178 µL (2.49 mmol, 2.02 Äq.) Acetylchlorid zugegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend mit Dichlormethan (20 mL) und Wasser (20 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (2 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/Et<sub>2</sub>O = 2/1) des Rohprodukts werden 504 mg (1.13 mmol,

92%, d.r. *anti/syn* > 95/5) der Verbindung **78** als farbloses Öl erhalten, das langsam kristallisiert.

Wird die Acetylierung mit einer Mischung beider Diastereomere von **71a** durchgeführt, so wird Verbindung **78** im entsprechenden Diastereomerenverhältnis erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.40$  (*anti*)/0.46 (*syn*) (P/Et<sub>2</sub>O = 1/1) [UV, CAM].

**Smp.:** 93 °C (d.r. *anti/syn* > 95/5).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3035$  (w, C<sub>ar</sub>H), 2947 (w, C<sub>al</sub>H), 2837 (w, OMe), 1727 (s, C=O), 1517 (m), 1230 (vs, COC), 1028 (s), 736 cm<sup>-1</sup> (m).

*anti*-Diastereomer:

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.90 (s, 3 H, H- $\beta$ ), 3.34 [d, <sup>2</sup>*J* = 13.7 Hz, 2 H, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 3.83 (d, <sup>3</sup>*J* = 10.6 Hz, 1 H, H-2), 3.87 (s, 6 H, COOMe + H<sub>D</sub>-OMe), 3.89 [d, <sup>2</sup>*J* = 13.7 Hz, 2 H, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 6.16 (d, <sup>3</sup>*J* = 10.6 Hz, 1 H, H-3), 6.83-6.85 (m, 2 H, H-C), 6.97-6.99 (m, 4 H, H<sub>Bn</sub>), 7.02-7.05 (m, 2 H, H-B), 7.21-7.23 (m, 6 H, H<sub>Bn</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 20.9 (q, C- $\beta$ ), 51.3 (q, COOMe), 54.8 [t, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 55.3 (q, C<sub>D</sub>-OMe), 63.9 (d, C-2), 73.5 (d, C-3), 113.5 (d, C-C), 127.1 (d, C<sub>Bn</sub>), 128.1 (d, C<sub>Bn</sub>), 129.0 (d, C<sub>Bn</sub>), 129.3 (s, C-A), 129.9 (d, C-B), 138.2 (s, C<sub>Bn</sub>), 159.7 (s, C-D), 169.3 (s, C- $\alpha$ ), 170.5 (s, C-1).

*syn*-Diastereomer:

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.13 (s, 3 H, H- $\beta$ ), 3.53 [d, <sup>2</sup>*J* = 13.7 Hz, 2 H, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 3.57 (s, 3 H, COOMe), 3.78 (s, 3 H, H<sub>D</sub>-OMe), 3.85 (d, <sup>3</sup>*J* = 9.7 Hz, 1 H, H-2), 4.11 [d, <sup>2</sup>*J* = 13.7 Hz, 2 H, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 6.25 (d, <sup>3</sup>*J* = 9.7 Hz, 1 H, H-3), 6.78-6.80 (m, 2 H, H-C), 7.12-7.24 (m, 2 H, H-B), 7.21-7.25 (m, 4 H, H<sub>Bn</sub>), 7.30-7.34 (m, 6 H, H<sub>Bn</sub>).

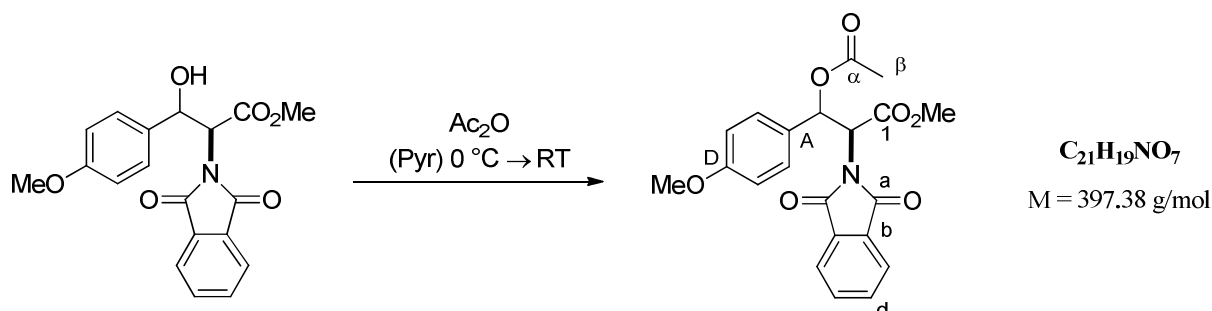
**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 21.3 (q, C- $\beta$ ), 51.1 (q, COOMe), 54.9 [t, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 55.2 (q, C<sub>D</sub>-OMe), 65.6 (d, C-2), 72.2 (d, C-3), 113.6 (d, C-C), 127.0 (d, C<sub>Bn</sub>), 128.2 (d, C<sub>Bn</sub>), 128.8 (d, C-B), 128.9 (d, C<sub>Bn</sub>), 129.4 (s, C-A), 139.0 (s, C<sub>Bn</sub>), 159.5 (s, C-D), 169.6 (s, C-1), 169.7 (s, C- $\alpha$ ).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 448 (62) [(M+H)<sup>+</sup>], 388 (100) [(M-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>)<sup>+</sup>], 298 (16).

**HRMS** (ESI): C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>5</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: ber.: 448.2119; gef.: 448.2112.



**2-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)-3-acetoxy-3-(4-methoxyphenyl)-propansäuremethylester (79)**



Unter Argonatmosphäre werden 440 mg (1.24 mmol, 1.00 Äq.) 2-(1, 3-Dioxoisindolin-2-yl)-3-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-propansäuremethylester (**75**) in 7 mL Pyridin gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann werden 2.50 mL (26.4 mmol, 21.3 Äq.) Essigsäureanhydrid zugegeben und die Lösung wird über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionsmischung wird zu 30 ml eines Eis/Wasser-Gemisches gegeben. Danach wird mit Diethylether (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und die Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/Et<sub>2</sub>O = 1/2 → 1/8) des Rohprodukts werden 197 mg (496 μmol, 40%, d.r. 57/43) der Verbindung **79** als farbloser Feststoff erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.20$  (P/Et<sub>2</sub>O = 1/2) [UV, CAM].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 2935$  (w, C<sub>al</sub>H), 2840 (w, OMe), 1771 (w), 1754 (m), 1713 (vs), 1611 (m C=C<sub>ar</sub>), 1516 (s), 1389 (vs), 1235 (s, COC), 1176 (m), 1027 (s), 723 cm<sup>-1</sup> (s).

Hauptdiastereomer:

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.09 (s, 3 H, H-β), 3.67 (s, 3 H, H<sub>D</sub>-OMe), 3.75 (s, 3 H, COOMe), 5.27 (d, <sup>3</sup>J = 9.1 Hz, 1 H, H-2), 6.67 (d, <sup>3</sup>J = 9.1 Hz, 1 H, H-3), 6.69-6.71 (m, 2 H, H-C), 7.24-7.26 (m, 2 H, H-B), 7.65-7.67 (m, 2 H, H-d), 7.72-7.74 (m, 2 H, H-c).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 21.1 (q, C- β), 52.9 (q, COOMe), 53.7 (d, C-2), 55.1 (q, C<sub>D</sub>-OMe), 72.2 (d, C-3), 113.7 (d, C-C), 123.6 (d, C-c), 128.0 (s, C-A), 129.0 (d, C-B), 131.3 (s, C-b), 134.2 (d, C-d), 159.7 (s, C-D), 166.6 (s, C-a), 167.7 (s, C-1), 169.3 (s, C-α).

Nebendiastereomer:

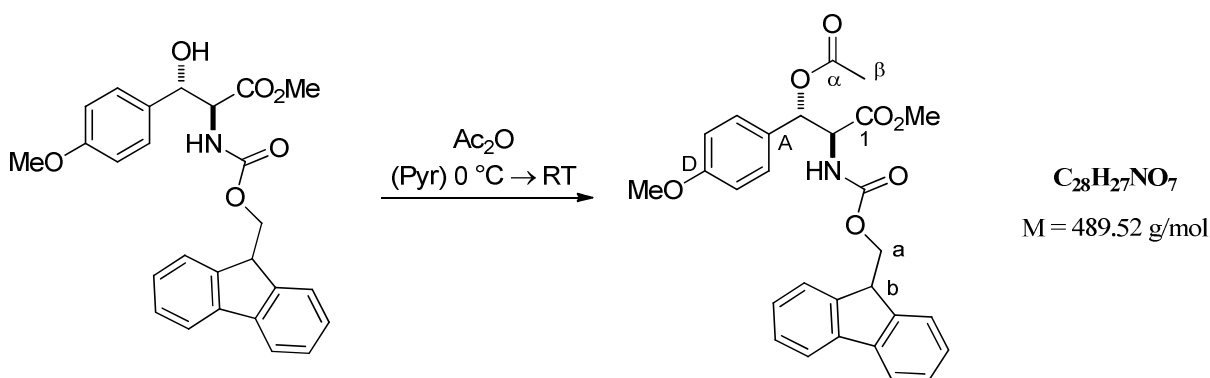
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] 1.86 (s, 3 H, H-β), 3.64 (s, 3 H, COOMe), 3.79 (s, 3 H, H<sub>D</sub>-OMe), 5.26 (d, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, 1 H, H-2), 6.56 (d, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, 1 H, H-3), 6.86-6.88 (m, 2 H, H-C), 7.40-7.42 (m, 2 H, H-B), 7.75-7.77 (m, 2 H, H-d), 7.88-7.90 (m, 2 H, H-c).

$^{13}\text{C-NMR}$  (90.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 20.8 (q, C- $\beta$ ), 52.7 (q,  $\text{COOMe}$ ), 55.2 (q,  $\text{C}_D\text{-OMe}$ ), 55.3 (d, C-2), 71.8 (d, C-3), 113.9 (d, C-C), 123.7 (d, C-c), 129.0 (d, C-B), 129.4 (s, C-A), 131.5 (s, C-b), 134.3 (d, C-d), 159.7 (s, C-D), 166.8 (s, C-1), 166.9 (s, C-a), 169.1 (s, C- $\alpha$ ).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 420 (100)  $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ , 338 (18)  $[(\text{M}-\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)^+]$ .

**HRMS** (ESI):  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_7\text{Na}$   $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ : ber.: 420.1054; gef.: 420.1050.

## 2- $\{[(9\text{H-Fluoren-9-yl-methoxy})\text{-carbonyl}]\text{-amino}\}$ -3-acetoxy-3-(4-methoxyphenyl)-propansäuremethylester (**80**)



Unter Argonatmosphäre werden 500 mg (1.12 mmol, d.r. *anti/syn* > 95/5, 1.00 Äq.) 2- $\{[(9\text{H-Fluoren-9-yl-methoxy})\text{-carbonyl}]\text{-amino}\}$ -3-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-propansäuremethylester (**76**) in 8 mL Pyridin gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann werden 2.50 mL (26.4 mmol, 23.6 Äq.) Essigsäureanhydrid zugegeben und die Lösung wird über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionsmischung wird zu 50 ml eines Eis/Wassergemisches gegeben. Danach wird mit Diethylether (3×40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure (60 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und die Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{P/Et}_2\text{O} = 1/1 \rightarrow 1/4$ ) des Rohprodukts werden 390 mg (797  $\mu\text{mol}$ , 71%, d.r. *anti/syn* > 95/5) der Verbindung **80** als farbloser Feststoff erhalten.

**DC**:  $R_f = 0.19$  ( $\text{P/Et}_2\text{O} = 1/1$ ) [UV, CAM].

**Smp.**: 128 °C (d.r. *anti/syn* > 95/5).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3348$  (m, NH), 3062 (w,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$ ), 2939 (w,  $\text{C}_{\text{al}}\text{H}$ ), 2844 (w, OMe), 1734 (s, C=O), 1697 (s), 1239 (vs, COC), 1180 (m), 1027 (s), 761 (m), 741  $\text{cm}^{-1}$  (s).

*anti*-Diastereomer:

**<sup>1</sup>H-NMR** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 2.11 (s, 3 H, H-β), 3.75 (s, 3 H, COOMe), 3.80 (s, 3 H, H<sub>D</sub>-OMe), 4.23 (*virt.* t, <sup>3</sup>J ≅ 7.0 Hz, 1 H, H-b), 4.35 (dd, <sup>2</sup>J = 10.5 Hz, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 1 H, H-a), 4.47 (dd, <sup>2</sup>J = 10.5 Hz, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 1 H, H-a), 5.02 (dd, <sup>3</sup>J = 4.3 Hz, <sup>3</sup>J = 9.2 Hz, 1 H, H-2), 5.25 (d, <sup>3</sup>J = 9.2 Hz, 1 H, NH), 6.15 (d, <sup>3</sup>J = 4.3 Hz, 1 H, H-3), 6.88 (*virt.* d, J ≅ 8.7 Hz, 2 H, H-C), 7.19 (*virt.* d, J ≅ 8.6 Hz, 2 H, H-B), 7.30-7.35 (m, 2 H, H<sub>ar</sub>-Fmoc), 7.42 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 2 H, H<sub>ar</sub>-Fmoc), 7.58 (t, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, 2 H, H<sub>ar</sub>-Fmoc), 7.78 (d, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2 H, H<sub>ar</sub>-Fmoc).

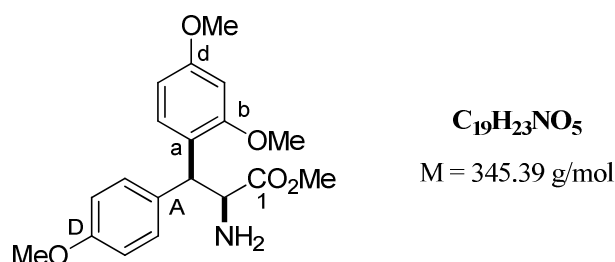
**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 21.0 (q, C-β), 47.1 (d, C-b), 52.6 (q, COOMe), 55.2 (q, C<sub>D</sub>-OMe), 57.3 (d, C-2), 67.1 (t, C-a), 74.4 (d, C-3), 114.0 (d, C-C), 120.0 (2×C, 2×d, 2×C<sub>ar</sub>-Fmoc), 125.0 (2×C, 2×d, 2×C<sub>ar</sub>-Fmoc), 126.9 (s, C-A), 127.1 (2×C, 2×d, 2×C<sub>ar</sub>-Fmoc), 127.7 (2×C, 2×d, 2×C<sub>ar</sub>-Fmoc), 128.1 (d, C-B), 141.3 (2×C, 2×s, 2×C<sub>ar</sub>-Fmoc), 143.7 (s, C<sub>ar</sub>-Fmoc), 143.8 (s, C<sub>ar</sub>-Fmoc), 155.7 (s, NHCOO), 159.9 (s, C-D), 169.3 (s, C-1), 169.9 (s, C-α).

**MS** (ESI): *m/z* (%) = 512 (57) [(M+Na)<sup>+</sup>], 430 (100) [(M-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>)<sup>+</sup>], 282 (6), 186 (4).

**HRMS** (ESI): C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>7</sub>Na [(M+Na)<sup>+</sup>]: ber.: 512.1680; gef.: 512.1674.

### 3.2. Diastereoselektive Synthese von $\beta$ -Aryltyrosinen

#### 2-Amino-3-(2,4-dimethoxyphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-propansäuremethylester (**81a**)



Die Umsetzung nach **AAV 1** von 45.0 mg (200  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) 2-Amino-3-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-propansäuremethylester (**72a**) mit 105  $\mu$ L (800  $\mu$ mol, 4.00 Äq.) Resorcindimethylether und 82.3  $\mu$ L (600  $\mu$ mol, 3.00 Äq.) Tetrafluorborsäureetherat und anschließende säulenchromatographische Reinigung [ $CH_2Cl_2$  (100%)  $\rightarrow$   $CH_2Cl_2/MeOH$  = 95:5] ergibt 53 mg (153  $\mu$ mol, 77%) der Verbindung **81a** als farblosen Feststoff in einem Diastereomerenverhältnis von 10/90 (*anti/syn*).

**DC:**  $R_f$  = 0.32 ( $CH_2Cl_2/MeOH$  = 95/5) [UV, CAM].

**Smp.:** 113 °C (d.r. *anti/syn* = 10/90).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3408 (w, NH), 2952 (m,  $C_{al}H$ ), 2832 (m, OMe), 1736 (vs, C=O), 1609 (s), 1498 (s,  $C=C_{ar}$ ), 1465 (m,  $CH_3$ ), 1242 (vs, COC), 1173 (vs), 1030 (vs), 830  $cm^{-1}$  (s,  $C_{ar}H$ ).

*syn*-Diastereomer:

**$^1H$ -NMR** (360 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.49 (bs, 2 H,  $NH_2$ ), 3.52 (s, 3 H, COOMe), 3.75 (s, 3 H,  $H_D$ -OMe), 3.76 (s, 3 H,  $H_b$ -OMe), 3.77 (s, 3 H,  $H_d$ -OMe), 4.17 (d,  $^3J$  = 9.1 Hz, 1 H, H-2), 4.59 (d,  $^3J$  = 9.1 Hz, 1 H, H-3), 6.43 (d,  $^4J$  = 2.4 Hz, 1 H, H-c), 6.47 (dd,  $^3J$  = 8.4 Hz,  $^4J$  = 2.4 Hz, 1 H, H-e), 6.78 (*virt. d*,  $J$   $\cong$  8.5 Hz, 2 H, H-C), 7.16 (d,  $^3J$  = 8.4 Hz, 1 H, H-f), 7.22 (*virt. d*,  $J$   $\cong$  8.7 Hz, 2 H, H-B).

**$^{13}C$ -NMR** (90.6 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 47.8 (d, C-3), 51.7 (q, COOMe), 55.1 + 55.3 + 55.4 (3 $\times$ C, 3 $\times$ q,  $C_b$ -OMe +  $C_d$ -OMe +  $C_D$ -OMe), 58.3 (d, C-2), 98.8 (d, C-c), 104.3 (d, C-e), 113.5 (d, C-C), 121.5 (s, C-a), 129.1 (d, C-f), 129.2 (d, C-B), 133.9 (s, C-A), 158.0 (s, C-D), 158.4 (s, C-b), 159.5 (s, C-d), 175.4 (s, C-1).

*anti*-Diastereomer:

**$^1H$ -NMR** (360 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.53 (bs, 2 H,  $NH_2$ ), 3.55 (s, 3 H, COOMe), 3.75 (s, 3 H,  $H_b$ -OMe), 3.76 (s, 6 H,  $H_d$ -OMe +  $H_D$ -OMe), 4.21 (d,  $^3J$  = 8.6 Hz, 1 H, H-2), 4.53

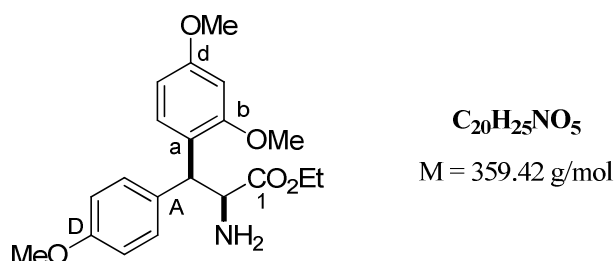
(d,  $^3J = 8.6$  Hz, 1 H, H-3), 6.39 (d,  $^4J = 2.4$  Hz, 1 H, H-c), 6.42 (dd,  $^3J = 8.4$  Hz,  $^4J = 2.4$  Hz, 1 H, H-e), 6.81-6.83 (m, 2 H, H-C), 7.22-7.25 (m, 2 H, H-B), 7.29 (d,  $^3J = 8.4$  Hz, 1 H, H-f).

$^{13}\text{C-NMR}$  (90.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 47.8 (d, C-3), 51.8 (q, COOMe), 55.1 + 55.3 + 55.5 (3×C, 3×q, C<sub>b</sub>-OMe + C<sub>d</sub>-OMe + C<sub>D</sub>-OMe), 57.9 (d, C-2), 98.7 (d, C-c), 103.9 (d, C-e), 113.8 (d, C-C), 122.9 (s, C-a), 128.9 (d, C-f), 129.8 (d, C-B), 132.9 (s, C-A), 157.7 (s, C-b), 158.2 (s, C-D), 159.4 (s, C-d), 175.1 (s, C-1).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 346 (100) [(M+H)<sup>+</sup>], 208 (7).

**HRMS** (ESI): C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>5</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: ber.: 346.1649; gef.: 346.1655.

### 2-Amino-3-(2,4-dimethoxyphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-propansäureethylester (**81b**)



Die Umsetzung nach **AAV 1** von 47.9 mg (200  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) 2-Amino-3-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-propansäureethylester (**72b**) mit 105  $\mu\text{L}$  (800  $\mu\text{mol}$ , 4.00 Äq.) Resorcindimethylether und 82.3  $\mu\text{L}$  (600  $\mu\text{mol}$ , 3.00 Äq.) Tetrafluorborsäureetherat und anschließende säulenchromatographische Reinigung [ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100%)  $\rightarrow$   $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 95:5$ ] ergibt 71 mg (198  $\mu\text{mol}$ , 99%) der Verbindung **81b** als farbloses Öl in einem Diastereomerenverhältnis von 7/93 (*anti/syn*).

**DC**:  $R_f = 0.44$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 95/5$ ) [UV, CAM].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 2945$  (w, C<sub>al</sub>H), 2833 (m, OMe), 2362 (m), 1726 (vs, C=O), 1608 (s), 1582 (s), 1509 (vs), 1244 (vs, COC), 1178 (vs), 1107 (m), 1029 (vs), 840  $\text{cm}^{-1}$  (m, C<sub>ar</sub>H).

*syn*-Diastereomer:

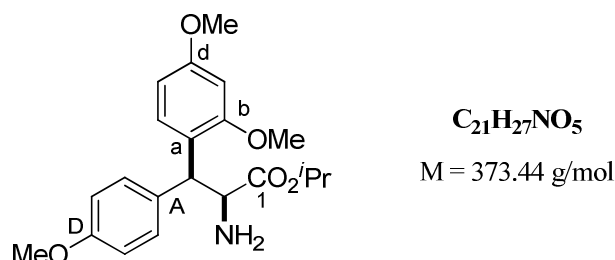
$^1\text{H-NMR}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.01 (t,  $^3J = 7.1$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.51 (bs, 2 H,  $\text{NH}_2$ ), 3.75 (s, 3 H, H<sub>D</sub>-OMe), 3.76 (s, 3 H, H<sub>b</sub>-OMe), 3.77 (s, 3 H, H<sub>d</sub>-OMe), 3.91-4.00 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.15 (d,  $^3J = 9.4$  Hz, 1 H, H-2), 4.55 (d,  $^3J = 9.4$  Hz, 1 H, H-3), 6.43 (d,  $^4J = 2.4$  Hz, 1 H, H-c), 6.48 (dd,  $^3J = 8.4$  Hz,  $^4J = 2.4$  Hz, 1 H, H-e), 6.75-6.78 (m, 2 H, H-C), 7.19-7.24 (m, 3 H, H-f + H-B).

$^{13}\text{C-NMR}$  (90.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 13.9 (q,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 48.1 (d, C-3), 55.2 + 55.3 + 55.4 ( $3\times\text{C}$ ,  $3\times\text{q}$ ,  $\text{C}_b\text{-OMe}$  +  $\text{C}_d\text{-OMe}$  +  $\text{C}_D\text{-OMe}$ ), 58.5 (d, C-2), 60.5 (t,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 98.9 (d, C-c), 104.4 (d, C-e), 113.5 (d, C-C), 121.8 (s, C-a), 128.9 (d, C-f), 129.4 (d, C-B), 133.9 (s, C-A), 158.1 (s, C-D), 158.5 (s, C-b), 159.5 (s, C-d), 175.0 (s, C-1).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 360 (100) [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ], 222 (4).

**HRMS** (ESI):  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_5$  [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ]: ber.: 360.1806; gef.: 360.1803.

## 2-Amino-3-(2,4-dimethoxyphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-propansäure-isopropylester (81c)



Die Umsetzung nach **AAV 1** von 50.6 mg (200  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) 2-Amino-3-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-propansäure-isopropylester (**72c**) mit 105  $\mu\text{L}$  (800  $\mu\text{mol}$ , 4.00 Äq.) Resorcindimethylether und 82.3  $\mu\text{L}$  (600  $\mu\text{mol}$ , 3.00 Äq.) Tetrafluorborsäureetherat und anschließende säulenchromatographische Reinigung [ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100%)  $\rightarrow$   $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  = 95:5] ergibt 74 mg (198  $\mu\text{mol}$ , 99%) der Verbindung **81c** als farbloses Öl in einem Diastereomerenverhältnis von 7/93 (*anti/syn*).

**DC**:  $R_f$  = 0.32 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  = 95/5) [UV, CAM].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3387 (w, NH), 2933 (m,  $\text{C}_{\text{al}}\text{H}$ ), 2837 (m, OMe), 1726 (s, C=O), 1608 (s), 1505 (vs), 1462 (s,  $\text{CH}_3$ ), 1243 (s, COC), 1207 (s), 1176 (m), 1106 (s), 1031 (vs), 820  $\text{cm}^{-1}$  (s,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$ ).

*syn*-Diastereomer:

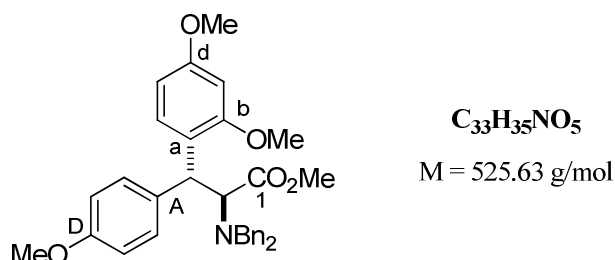
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.86 [d,  $^3J$  = 6.3 Hz, 3 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 1.12 [d,  $^3J$  = 6.3 Hz, 3 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 1.56 (bs, 2 H,  $\text{NH}_2$ ), 3.74 (s, 3 H,  $\text{H}_D\text{-OMe}$ ), 3.76 (s, 3 H,  $\text{H}_b\text{-OMe}$ ), 3.77 (s, 3 H,  $\text{H}_d\text{-OMe}$ ), 4.13 (d,  $^3J$  = 9.8 Hz, 1 H, H-2), 4.52 (d,  $^3J$  = 9.8 Hz, 1 H, H-3), 4.81 [sept.,  $^3J$  = 6.3 Hz, 1 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 6.43 (d,  $^4J$  = 2.4 Hz, 1 H, H-c), 6.48 (dd,  $^3J$  = 8.4 Hz,  $^4J$  = 2.4 Hz, 1 H, H-e), 6.74-6.78 (m, 2 H, H-C), 7.21-7.26 (m, 3 H, H-f + H-B).

<sup>13</sup>C-NMR (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 21.2 [q, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 21.6 [q, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 48.3 (d, C-3), 55.2 + 55.3 + 55.4 (3×C, 3×q, C<sub>b</sub>-OMe + C<sub>d</sub>-OMe + C<sub>D</sub>-OMe), 58.5 (d, C-2), 67.9 [d, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 98.9 (d, C-c), 104.4 (d, C-e), 113.5 (d, C-C), 122.0 (s, C-a), 128.6 (d, C-f), 129.5 (d, C-B), 133.8 (s, C-A), 158.1 (s, C-D), 158.5 (s, C-b), 159.5 (s, C-d), 174.4 (s, C-1).

MS (ESI): *m/z* (%) = 374 (100) [(M+H)<sup>+</sup>], 346 (5).

HRMS (ESI): C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>5</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: ber.: 374.1962; gef.: 374.1956.

## 2-Dibenzylamino-3-(2,4-dimethoxyphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-propansäuremethyl-ester (82)



Die Umsetzung nach **AAV 1** von 101 mg (250 μmol, 1.00 Äq.) 2-Dibenzylamino-3-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-propansäuremethyl-ester (**71**) mit 132 μL (1.00 mmol, 4.00 Äq.) Resorcindimethylether und 103 μL (750 μmol, 3.00 Äq.) Tetrafluorborsäureetherat und anschließende säulenchromatographische Reinigung (P/Et<sub>2</sub>O = 9/1 → 1/2) ergibt 129 mg (245 μmol, 98%) der Verbindung **82** als farblosen Feststoff in einem Diastereomerenverhältnis von 88/12 (*anti/syn*).

DC: *R<sub>f</sub>* = 0.53 (P/Et<sub>2</sub>O = 1/1) [UV, CAM].

Smp.: 72-74 °C (d.r. *anti/syn* = 88/12).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3023 (w, C<sub>ar</sub>H), 2946 (m, C<sub>al</sub>H), 2837 (m, OMe), 1725 (vs, C=O), 1505 (vs), 1435 (s, CH<sub>3</sub>), 1207 (s, COC), 1131 (vs), 698 cm<sup>-1</sup> (vs).

*anti*-Diastereomer:

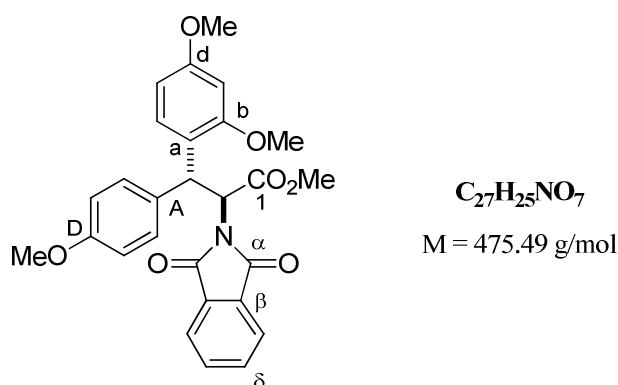
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 3.30 [d, <sup>2</sup>*J* = 13.7 Hz, 2 H, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 3.61 (s, 3 H, COOMe), 3.71 (s, 6 H, H<sub>b</sub>-OMe + H<sub>d</sub>-OMe), 3.82 (s, 3 H, H<sub>D</sub>-OMe), 4.04 [d, <sup>2</sup>*J* = 13.7 Hz, 2 H, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 4.26 (d, <sup>3</sup>*J* = 12.3 Hz, 1 H, H-2), 4.89 (d, <sup>3</sup>*J* = 12.3 Hz, 1 H, H-3), 6.31-6.34 (m, 2 H, H-c + H-e), 6.73-6.76 (m, 2 H, H-C), 6.92-6.95 (m, 2 H, H-B), 6.97 (d, <sup>3</sup>*J* = 9.1 Hz, 1 H, H-f), 7.00-7.02 (m, 4 H, H<sub>Bn</sub>), 7.22-7.26 (m, 6 H, H<sub>Bn</sub>).

$^{13}\text{C-NMR}$  (90.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 41.9 (d, C-3), 50.7 (q,  $\text{COOMe}$ ), 54.5 [t,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{Ph})_2$ ], 55.2 + 55.3 + 55.5 ( $3\times\text{C}$ ,  $3\times\text{q}$ ,  $\text{C}_b\text{-OMe}$  +  $\text{C}_d\text{-OMe}$  +  $\text{C}_D\text{-OMe}$ ), 63.5 (d, C-2), 99.0 (d, C-c), 104.2 (d, C-e), 113.2 (d, C-C), 123.1 (s, C-a), 126.9 (d,  $\text{C}_{\text{Bn}}$ ), 127.6 (d, C-f), 127.9 (d,  $\text{C}_{\text{Bn}}$ ), 129.4 (d,  $\text{C}_{\text{Bn}}$ ), 130.1 (d, C-B), 133.9 (s, C-A), 139.0 (s,  $\text{C}_{\text{Bn}}$ ), 157.9 ( $2\times\text{C}$ ,  $2\times\text{s}$ , C-b + C-D), 159.2 (s, C-d), 171.3 (s, C-1).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 466 (3) [ $(\text{M}-\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)^+$ ], 268 (33), 257 (100) [ $(\text{M}-\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N})^+$ ], 138 (42), 91 (93).

**HRMS** (EI):  $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{NO}_3$  [ $(\text{M}-\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)^+$ ]: ber.: 466.2377; gef.: 466.2380.

### 3-(2,4-Dimethoxyphenyl)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-3-(4-methoxyphenyl)-propansäuremethylester (83)



Die Umsetzung nach **AAV 1** von 71.1 mg (200  $\mu\text{mol}$ , 1.00  $\text{\AA}q.$ ) 2-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)-3-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-propansäuremethylester (**75**) mit 105  $\mu\text{L}$  (800  $\mu\text{mol}$ , 4.00  $\text{\AA}q.$ ) Resorcindimethylether und 82.3  $\mu\text{L}$  (600  $\mu\text{mol}$ , 3.00  $\text{\AA}q.$ ) Tetrafluorborsäureetherat und anschließende säulenchromatographische Reinigung ( $\text{P}/\text{Et}_2\text{O} = 4/1 \rightarrow 2/1$ ) ergibt 84 mg (177  $\mu\text{mol}$ , 88%) der Verbindung **83** als farbloses, hochviskoses Öl in einem Diastereomerenverhältnis von 79/21 (*anti/syn*).

**DC**:  $R_f = 0.30$  ( $\text{P}/\text{Et}_2\text{O} = 1/2$ ) [UV, CAM].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 2933$  (m,  $\text{C}_{\text{al}}\text{H}$ ), 2832 (w, OMe), 1713 (vs,  $\text{C}=\text{O}$ ), 1609 (m), 1509 (s), 1466 (m,  $\text{CH}_3$ ), 1386 (s), 1250 (s, COC), 1124 (m), 1032 (s), 917 (m), 721  $\text{cm}^{-1}$  (s).

*anti*-Diastereomer:

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.57 (s, 3H,  $\text{COOMe}$ ), 3.60 (s, 3 H,  $\text{H}_D\text{-OMe}$ ), 3.77 (s, 3 H,  $\text{H}_d\text{-OMe}$ ), 3.84 (s, 3 H,  $\text{H}_b\text{-OMe}$ ), 5.50 (d,  $^3J = 12.1$  Hz, 1 H, H-3), 5.89 (d,  $^3J = 12.1$  Hz, 1 H, H-2), 6.43 (d,  $^4J = 2.4$  Hz, 1 H, H-c), 6.48 (dd,  $^3J = 8.4$  Hz,  $^4J = 2.4$  Hz,



1 H, H-e), 6.58-6.61 (m, 2 H, H-C), 7.17-7.20 (m, 2 H, H-B), 7.36 (d, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, 1 H, H-f), 7.62-7.64 (m, 2 H, H-δ), 7.72-7.74 (m, 2 H, H-γ).

<sup>13</sup>C-NMR (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 42.9 (d, C-3), 52.4 (q, COOMe), 54.1 (d, C-2), 55.0 (q, C<sub>D</sub>-OMe), 55.2 (q, C<sub>d</sub>-OMe), 55.5 (C<sub>b</sub>-OMe), 99.1 (d, C-c), 104.2 (d, C-e), 113.5 (d, C-C), 122.9 (s, C-a), 123.3 (d, C-γ), 127.8 (d, C-f), 129.3 (d, C-B), 131.4 (s, C-β), 132.7 (s, C-A), 133.9 (d, C-δ), 157.9 (2×C, 2×s, C-b + C-D), 159.4 (s, C-d), 167.3 (s, C-α), 169.0 (s, C-1).

*syn*-Diastereomer:

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 3.56 (s, 3H, COOMe), 3.63 (s, 3 H, H<sub>d</sub>-OMe), 3.64 (s, 3 H, H<sub>D</sub>-OMe), 3.76 (s, 3 H, H<sub>b</sub>-OMe), 5.54 (d, <sup>3</sup>J = 12.1 Hz, 1 H, H-3), 5.80 (d, <sup>3</sup>J = 12.1 Hz, 1 H, H-2), 6.17 (d, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, 1 H, H-c), 6.28 (dd, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, 1 H, H-e), 6.82-6.84 (m, 2 H, H-C), 7.11 (d, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, 1 H, H-f), 7.38-7.40 (m, 2 H, H-B), 7.62-7.65 (m, 2 H, H-δ), 7.72-7.75 (m, 2 H, H-γ).

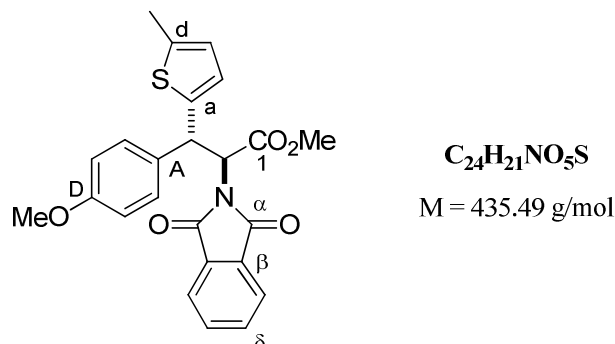
<sup>13</sup>C-NMR (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 42.9 (d, C-3), 52.4 (q, COOMe), 54.5 (d, C-2), 55.1 + 55.2 (3×c, 3×q, C<sub>b</sub>-OMe + C<sub>d</sub>-OMe + C<sub>D</sub>-OMe), 98.6 (d, C-c), 104.1 (d, C-e), 113.6 (d, C-C), 121.5 (s, C-a), 123.2 (d, C-γ), 129.0 (d, C-B), 129.6 (d, C-f), 131.5 (s, C-β), 133.8 (s, C-A), 133.9 (d, C-δ), 157.8 (s, C-D), 158.0 (s, C-b), 159.4 (s, C-d), 167.1 (s, C-α), 169.2 (s, C-1).

MS (ESI): *m/z* (%) = 476 (87) [(M+H)<sup>+</sup>], 368 (34), 338 (100) [(M-C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>)<sup>+</sup>], 306 (36), 278 (17).

HRMS (ESI): C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>7</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: ber.: 476.1704; gef.: 476.1723.

CHN (C <sub>27</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>7</sub> ):	ber.:	C: 68.20	H: 5.30	N: 2.95
	gef.:	C: 68.28	H: 5.58	N: 2.69.

**2-(1,3-Dioxisoindolin-2-yl)-3-(4-methoxyphenyl)-3-(5-methylthiophen-2-yl)-propansäuremethylester (84)**



Die Umsetzung nach **AAV 1** von 71.1 mg (200 μmol, 1.00 Äq.) 2-(1,3-Dioxisoindolin-2-yl)-3-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-propansäuremethylester (**75**) mit 77.4 μL (800 μmol, 4.00 Äq.) 2-Methylthiophen und 82.3 μL (600 μmol, 3.00 Äq.) Tetrafluorborsäureetherat und anschließende säulenchromatographische Reinigung (P/Et<sub>2</sub>O = 4/1 → 1/2) ergibt 77 mg (177 μmol, 88%) der Verbindung **84** als farblosen Feststoff in einem Diastereomerenverhältnis von 72/28 (*anti/syn*).

**DC:**  $R_f = 0.33$  (P/Et<sub>2</sub>O = 1/2) [UV, CAM].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 2918$  (w, C<sub>al</sub>H), 2832 (w, OMe), 2342 (w), 1754 (m), 1714 (vs, C=O), 1609 (m), 1512 (s), 1385 (vs, CH<sub>3</sub>), 1249 (vs, COC), 1179 (s), 1028 (s), 917 (m), 761 cm<sup>-1</sup> (m).

*anti*-Diastereomer:

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 2.40 (d, <sup>4</sup>J = 1.0 Hz, 3 H, H<sub>d</sub>-Me), 3.62 (s, 3 H, H<sub>D</sub>-OMe), 3.66 (s, 3 H, COOMe), 5.38 (d, <sup>3</sup>J = 11.5 Hz, 1 H, H-3), 5.51 (d, <sup>3</sup>J = 11.5 Hz, 1 H, H-2), 6.56-6.58 (m, 1 H, H-c), 6.63-6.65 (m, 2 H, H-C), 6.86 (d, <sup>3</sup>J = 3.5 Hz, 1 H, H-b), 7.15-7.17 (m, 2 H, H-B), 7.62-7.64 (m, 2 H, H-δ), 7.71-7.73 (m, 2 H, H-γ).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 15.3 (q, C<sub>d</sub>-Me), 45.1 (d, C-3), 52.7 (q, COOMe), 55.0 (q, C<sub>D</sub>-OMe), 55.8 (d, C-2), 113.8 (d, C-C), 123.4 (d, C-γ), 124.0 (d, C-b), 124.8 (d, C-c), 129.0 (d, C-B), 131.2 (s, C-β), 132.1 (s, C-A), 134.0 (d, C-δ), 138.7 (s, C-d), 142.9 (s, C-a), 158.4 (s, C-D), 167.0 (s, C-α), 168.5 (s, C-1).

*syn*-Diastereomer:

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 2.22 (d, <sup>4</sup>J = 1.0 Hz, 3 H, H<sub>d</sub>-Me), 3.55 (s, 3 H, COOMe), 3.79 (s, 3 H, H<sub>D</sub>-OMe), 5.42 (d, <sup>3</sup>J = 11.6 Hz, 1 H, H-3), 5.52 (d, <sup>3</sup>J = 11.6 Hz, 1 H, H-2), 6.29-6.30 (m, 1 H, H-c), 6.58 (d, <sup>3</sup>J = 3.3 Hz, 1 H, H-b), 6.88-6.90 (m, 2 H, H-C), 7.42-7.44 (m, 2 H, H-B), 7.68-7.70 (m, 2 H, H-δ), 7.80-7.82 (m, 2 H, H-γ).

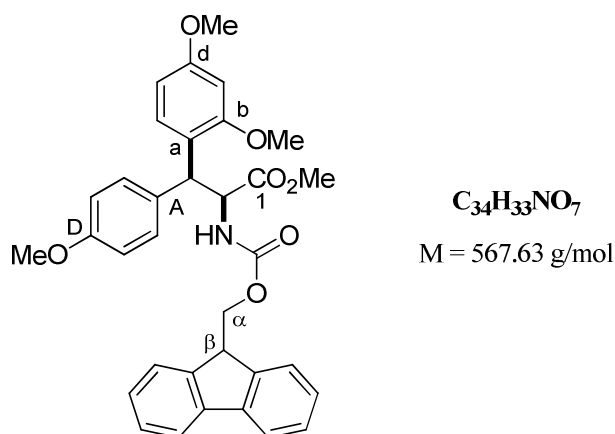
<sup>13</sup>C-NMR (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 15.1 (q, C<sub>d</sub>-Me), 45.0 (d, C-3), 52.5 (q, COOMe), 55.2 (q, C<sub>D</sub>-OMe), 56.2 (d, C-2), 114.1 (d, C-C), 123.5 (d, C-γ), 124.4 (d, C-c), 125.0 (d, C-b), 128.8 (d, C-B), 131.5 (s, C-β), 133.3 (s, C-A), 134.1 (d, C-δ), 139.0 (s, C-d), 141.5 (s, C-a), 158.6 (s, C-D), 167.3 (s, C-α), 168.3 (s, C-1).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 435 (1) [M<sup>+</sup>], 288 (8) [(M-C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>)<sup>+</sup>], 217 (100) [(M-C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>4</sub>)<sup>+</sup>], 202 (4).

HRMS (EI): C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>S [M<sup>+</sup>]: ber.: 435.1135; gef.: 435.1119.

CHN (C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> S):	ber.:	C: 66.19	H: 4.86	N: 3.22
	gef.:	C: 66.35	H: 4.96	N: 3.08.

**2-[[*(9H*-fluoren-9-yl-methoxy)-carbonyl]-amino]-3-(2,4-dimethoxyphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-propansäuremethylester (85)**



Die Umsetzung nach **AAV 1** von 89.5 mg (200 μmol, 1.00 Äq.) 2-[[*(9H*-Fluoren-9-yl-methoxy)-carbonyl]-amino]-3-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-propansäuremethylester (**76**) mit 105 μL (800 μmol, 4.00 Äq.) Resorcindimethylether und 82.3 μL (600 μmol, 3.00 Äq.) Tetrafluorborsäureetherat und anschließende säulenchromatographische Reinigung (P/Et<sub>2</sub>O = 2/1 → 1/2) ergibt 86 mg (152 μmol, 76%) der Verbindung **85** als farblosen Feststoff in einem Diastereomerenverhältnis von 32/68 (*anti/syn*).

DC: *R<sub>f</sub>* = 0.17 (P/Et<sub>2</sub>O = 1/1) [UV, CAM].

Smp.: 64-65 °C (d.r. *anti/syn* = 32/68).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3337 (w, NH), 3005 (w, C<sub>ar</sub>H), 2925 (m, C<sub>al</sub>H), 2837 (m, OMe), 1722 (vs, C=O), 1609 (s), 1505 (vs), 1450 (m, CH<sub>3</sub>), 1247 (s, COC), 1208 (s), 1032 (vs), 739 cm<sup>-1</sup> (s).

*syn*-Diastereomer:

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 3.54 (s, 3 H, COOMe), 3.75 (s, 3 H, H<sub>d</sub>-OMe), 3.76 (s, 3 H, H<sub>D</sub>-OMe), 3.77 (s, 3 H, H<sub>b</sub>-OMe), 4.16-4.25 (m, 2 H, H-α + H-β), 4.33-4.38 (m, 1 H, H-α), 4.76 (d, <sup>3</sup>J = 9.2 Hz, 1 H, H-3), 5.04 (*virt. t.*, <sup>3</sup>J ≈ 8.9 Hz, 1 H, H-2), 5.40 (d, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 1 H, NH), 6.42-6.46 (m, 2 H, H-c + H-e), 6.80-6.83 (m, 2 H, H-C), 7.09 (d, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, 1 H, H-f), 7.19-7.21 (m, 2 H, H-B), 7.28-7.29 (m, 2 H, H<sub>ar</sub>-Fmoc), 7.37-7.41 (m, 2 H, H<sub>ar</sub>-Fmoc), 7.49-7.51 (m, 2 H, H<sub>ar</sub>-Fmoc), 7.75 (d, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 2 H, H<sub>ar</sub>-Fmoc).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 45.1 (d, C-3), 47.0 (d, C-β), 52.0 (q, COOMe), 55.2 + 55.3 + 55.5 (3×C, 3×q, C<sub>b</sub>-OMe + C<sub>d</sub>-OMe + C<sub>D</sub>-OMe), 57.2 (d, C-2), 67.0 (t, C-α), 98.9 (d, C-c), 104.6 (d, C-e), 113.7 (d, C-C), 119.9 (2×C, 2×d, 2×C<sub>ar</sub>-Fmoc), 120.5 (s, C-a), 125.0 (d, C<sub>ar</sub>-Fmoc), 125.1 (d, C<sub>ar</sub>-Fmoc), 127.0 (2×C, 2×d, 2×C<sub>ar</sub>-Fmoc), 127.6 (2×C, 2×d, 2×C<sub>ar</sub>-Fmoc), 129.4 (d, C-B), 129.6 (d, C-f), 132.2 (s, C-A), 141.2 (2×C, 2×s, 2×C<sub>ar</sub>-Fmoc), 143.8 (2×C, 2×s, 2×C<sub>ar</sub>-Fmoc), 155.8 (s, NHCOO), 158.0 (s, C-b), 158.3 (s, C-D), 159.9 (s, C-d), 172.8 (s, C-1).

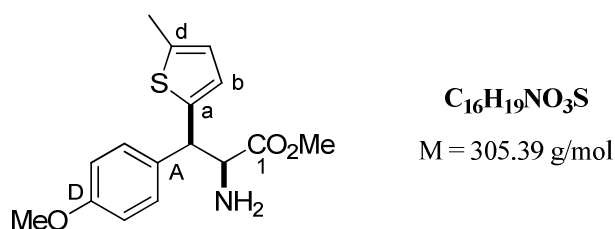
*anti*-Diastereomer:

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 3.56 (s, 3 H, COOMe), 3.73 (s, 3 H, H<sub>D</sub>-OMe), 3.76 (s, 3 H, H<sub>b</sub>-OMe), 3.77 (s, 3 H, H<sub>d</sub>-OMe), 4.16-4.25 (m, 2 H, H-α + H-β), 4.33-4.38 (m, 1 H, H-α), 4.72 (d, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 1 H, H-3), 5.15-5.20 (m, 2 H, H-2 + N-H), 6.40 (d, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, 1 H, H-c), 6.42-6.46 (m, 1 H, H-e), 6.80-6.83 (m, 2 H, H-C), 7.19- 7.25 (m, 3 H, H-f + H-B), 7.36-7.41 (m, 6 H, H<sub>ar</sub>-Fmoc), 7.73-7.76 (m, 2 H, H<sub>ar</sub>-Fmoc).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 45.8 (d, C-3), 47.0 (d, C-β), 52.1 (q, COOMe), 55.1 + 55.3 + 55.5 (3×C, 3×q, C<sub>b</sub>-OMe + C<sub>d</sub>-OMe + C<sub>D</sub>-OMe), 56.7 (d, C-2), 67.2 (t, C-α), 98.8 (d, C-c), 104.2 (d, C-e), 113.9 (d, C-C), 119.9 (2×C, 2×d, 2×C<sub>ar</sub>-Fmoc), 121.5 (s, C-a), 125.1 (2×C, 2×d, 2×C<sub>ar</sub>-Fmoc), 127.0 (2×C, 2×d, 2×C<sub>ar</sub>-Fmoc), 127.6 (2×C, 2×d, 2×C<sub>ar</sub>-Fmoc), 129.1 (d, C-f), 129.5 (d, C-B), 131.8 (s, C-A), 141.2 (2×C, 2×s, 2×C<sub>ar</sub>-Fmoc), 143.8 (2×C, 2×s, 2×C<sub>ar</sub>-Fmoc), 155.8 (s, NHCOO), 157.8 (s, C-b), 158.4 (s, C-D), 159.8 (s, C-d), 172.5 (s, C-1).

**MS** (ESI): *m/z* (%) = 568 (100) [(M+H)<sup>+</sup>], 499 (14), 360 (21), 282 (38).

**HRMS** (ESI): C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>7</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: ber.: 568.2330; gef.: 568.2323.

**2-Amino-3-(4-methoxyphenyl)-3-(5-methylthiophen-2-yl)-propansäuremethylester (86a)**

Die Umsetzung nach **AAV 1** von 45.0 mg (200 μmol, 1.00 Äq.) 2-Amino-3-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-propansäuremethylester (**72a**) mit 77.4 μL (800 μmol, 4.00 Äq.) 2-Methylthiophen und 82.3 μL (600 μmol, 3.00 Äq.) Tetrafluorborsäureetherat und anschließende säulenchromatographische Reinigung [CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100%) → CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 98:2] ergibt 57 mg (187 μmol, 93%) der Verbindung **86a** als gelbes Öl in einem Diastereomerenverhältnis von 25/75 (*anti/syn*).

**DC:**  $R_f = 0.41$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 95/5) [UV, CAM].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 2948$  (w, C<sub>a</sub>H), 2837 (m, OMe), 1736 (vs, C=O), 1610 (m), 1510 (vs), 1437 (m, CH<sub>3</sub>), 1246 (vs, COC), 1178 (s), 1033 (s), 801 (m), 729 cm<sup>-1</sup> (m).

*syn*-Diastereomer:

**<sup>1</sup>H-NMR** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.59 (bs, 2 H, NH<sub>2</sub>), 2.41 (d, <sup>4</sup>J = 0.9 Hz, 3 H, H<sub>d</sub>-Me), 3.54 (s, 3 H, COOMe), 3.77 (s, 3 H, H<sub>D</sub>-OMe), 4.00 (d, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, 1 H, H-2), 4.41 (d, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, 1 H, H-3), 6.57-6.58 (m, 1 H, H-c), 6.71 (d, <sup>3</sup>J = 3.4 Hz, 1 H, H-b), 6.81-6.85 (m, 2 H, H-C), 7.26-7.30 (m, 2 H, H-B).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 15.3 (q, C<sub>d</sub>-Me), 51.3 (d, C-3), 51.9 (q, COOMe), 55.2 (q, C<sub>D</sub>-OMe), 60.2 (d, C-2), 113.8 (d, C-C), 124.7 (d, C-c), 125.7 (d, C-b), 129.1 (d, C-B), 133.1 (s, C-A), 139.2 (s, C-d), 141.2 (s, C-a), 158.5 (s, C-D), 174.3 (s, C-1).

*anti*-Diastereomer:

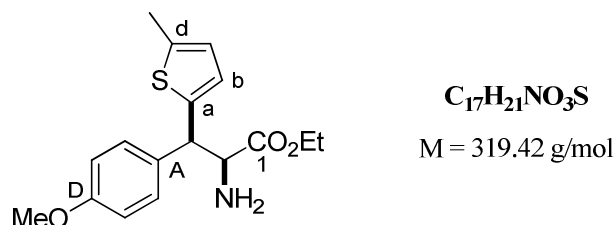
**<sup>1</sup>H-NMR** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.59 (bs, 2 H, NH<sub>2</sub>), 2.40 (d, <sup>4</sup>J = 0.8 Hz, 3 H, H<sub>d</sub>-Me), 3.65 (s, 3 H, COOMe), 3.78 (s, 3 H, H<sub>D</sub>-OMe), 4.08 (d, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 1 H, H-2), 4.48 (d, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 1 H, H-3), 6.53-6.55 (m, 1 H, H-c), 6.69-6.71 (m, 1 H, H-b), 6.84-6.87 (m, 2 H, H-C), 7.22-7.25 (m, 2 H, H-B).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 15.2 (q, C<sub>d</sub>-Me), 50.5 (d, C-3), 52.0 (q, COOMe), 55.2 (q, C<sub>D</sub>-OMe), 60.0 (d, C-2), 114.0 (d, C-C), 124.5 (d, C-c), 124.8 (d, C-b), 129.6 (d, C-B), 131.7 (s, C-A), 138.8 (s, C-d), 142.6 (s, C-a), 158.8 (s, C-D), 174.4 (s, C-1).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 306 (100) [(M+H)<sup>+</sup>].

**HRMS** (ESI):  $C_{16}H_{20}NO_3S$   $[(M+H)^+]$ : ber.: 306.1158; gef.: 306.1154.

**2-Amino-3-(4-methoxyphenyl)-3-(5-methylthiophen-2-yl)-propansäureethylester (86b)**



Die Umsetzung nach **AAV 1** von 47.9 mg (200  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) 2-Amino-3-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-propansäureethylester (**72b**) mit 77.4  $\mu$ L (800  $\mu$ mol, 4.00 Äq.) 2-Methylthiophen und 82.3  $\mu$ L (600  $\mu$ mol, 3.00 Äq.) Tetrafluorborsäureetherat und anschließende säulenchromatographische Reinigung [ $CH_2Cl_2$  (100%)  $\rightarrow$   $CH_2Cl_2/MeOH$  = 98:2] ergibt 65 mg (200  $\mu$ mol, quant.) der Verbindung **86b** als gelbes Öl in einem Diastereomerenverhältnis von 20/80 (*anti/syn*).

**DC**:  $R_f = 0.62$  ( $CH_2Cl_2/MeOH = 95/5$ ) [UV, CAM].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3365$  (w, NH), 3059 (w,  $C_{ar}H$ ), 2935 (w,  $C_{al}H$ ), 2833 (w, OMe), 1729 (vs, C=O), 1610 (m), 1510 (vs), 1463 (m,  $CH_3$ ), 1248 (vs, COC), 1180 (s), 1080 (m), 1028 (vs), 793  $cm^{-1}$  (s).

*syn*-Diastereomer:

**$^1H$ -NMR** (360 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.04 (t,  $^3J = 7.1$  Hz, 3 H,  $CH_2CH_3$ ), 1.60 (bs, 2 H,  $NH_2$ ), 2.41 (d,  $^4J = 1.0$  Hz, 3 H,  $H_d$ -Me), 3.77 (s, 3 H, OMe), 3.98 (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 1 H, H-2), 3.99 (q,  $^3J = 7.1$  Hz, 2 H,  $CH_2CH_3$ ), 4.38 (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 1 H, H-3), 6.56-6.58 (m, 1 H, H-c), 6.71 (d,  $^3J = 3.5$  Hz, 1 H, H-b), 6.81-6.84 (m, 2 H, H-C), 7.27-7.30 (m, 2 H, H-B).

**$^{13}C$ -NMR** (90.6 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 13.9 (q,  $CH_2CH_3$ ), 15.2 (q,  $C_d$ -Me), 51.5 (d, C-3), 55.2 (q, OMe), 60.2 (d, C-2), 60.8 (t,  $CH_2CH_3$ ), 113.8 (d, C-C), 124.6 (d, C-c), 125.6 (d, C-b), 129.2 (d, C-B), 133.2 (s, C-A), 139.1 (s, C-d), 141.4 (s, C-a), 158.5 (s, C-D), 173.8 (s, C-1).

*anti*-Diastereomer:

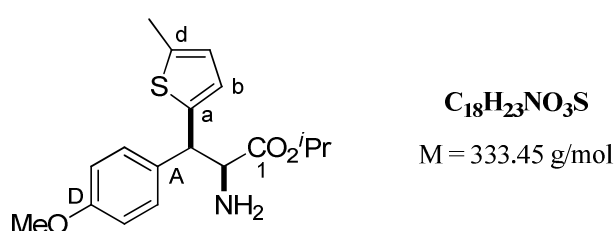
**$^1H$ -NMR** (360 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.16 (t,  $^3J = 7.1$  Hz, 3 H,  $CH_2CH_3$ ), 1.60 (bs, 2 H,  $NH_2$ ), 2.40 (d,  $^4J = 1.0$  Hz, 3 H,  $H_d$ -Me), 3.78 (s, 3 H, OMe), 4.06 (d,  $^3J = 7.2$  Hz, 1 H, H-2), 4.09 (q,  $^3J = 7.1$  Hz, 2 H,  $CH_2CH_3$ ), 4.46 (d,  $^3J = 7.2$  Hz, 1 H, H-3), 6.53-6.55 (m, 1 H, H-c), 6.69-6.71 (m, 1 H, H-b), 6.84-6.87 (m, 2 H, H-C), 7.23-7.25 (m, 2 H, H-B).

<sup>13</sup>C-NMR (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 14.0 (q, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 15.2 (q, C<sub>d</sub>-Me), 50.7 (d, C-3), 55.2 (q, OMe), 60.0 (d, C-2), 60.9 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 114.0 (d, C-C), 124.4 (d, C-c), 124.8 (d, C-b), 129.6 (d, C-B), 131.9 (s, C-A), 138.7 (s, C-d), 142.7 (s, C-a), 158.8 (s, C-D), 173.9 (s, C-1).

MS (ESI): *m/z* (%) = 320 (100) [(M+H)<sup>+</sup>].

HRMS (ESI): C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub>S [(M+H)<sup>+</sup>]: ber.: 320.1315; gef.: 320.1313.

### 2-Amino-3-(4-methoxyphenyl)-3-(5-methylthiophen-2-yl)-propansäure-isopropylester (86c)



Die Umsetzung nach **AAV 1** von 50.6 mg (200 μmol, 1.00 Äq.) 2-Amino-3-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-propansäure-isopropylester (**72c**) mit 77.4 μL (800 μmol, 4.00 Äq.) 2-Methylthiophen und 82.3 μL (600 μmol, 3.00 Äq.) Tetrafluorborsäureetherat und anschließende säulenchromatographische Reinigung [CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100%) → CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 95:5] ergibt 66 mg (198 μmol, 99%) der Verbindung **86c** als gelbes Öl in einem Diastereomerenverhältnis von 17/83 (*anti/syn*).

DC: *R<sub>f</sub>* = 0.53 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 95/5) [UV, CAM].

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3387 (w, NH), 3056 (w, C<sub>ar</sub>H), 2981 (m, C<sub>al</sub>H), 2837 (w, OMe), 1727 (s, C=O), 1610 (m), 1510 (vs), 1464 (m, CH<sub>3</sub>), 1245 (vs, COC), 1178 (s), 1105 (s), 1031 (s), 798 cm<sup>-1</sup> (s).

*syn*-Diastereomer:

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 0.91 [d, <sup>3</sup>*J* = 6.3 Hz, 3 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.12 [d, <sup>3</sup>*J* = 6.3 Hz, 3 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.61 (bs, 2 H, NH<sub>2</sub>), 2.41 (bs, 3 H, H<sub>d</sub>-Me), 3.76 (s, 3 H, OMe), 3.94 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.2 Hz, 1 H, H-2), 4.34 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.2 Hz, 1 H, H-3), 4.83 [sept., <sup>3</sup>*J* = 6.3 Hz, 1 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 6.56-6.58 (m, 1 H, H-c), 6.71 (d, <sup>3</sup>*J* = 3.3 Hz, 1 H, H-b), 6.82 (*virt.* d, *J* ≅ 8.7 Hz, 2 H, H-C), 7.28 (*virt.* d, *J* ≅ 8.7 Hz, 2 H, H-B).

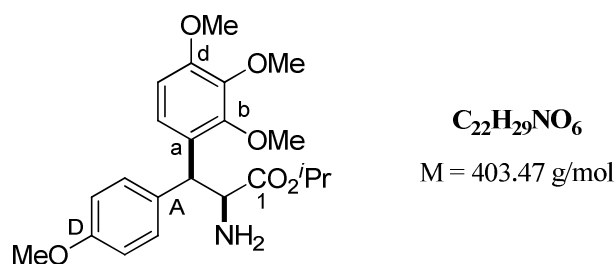
<sup>13</sup>C-NMR (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 15.3 (q, C<sub>d</sub>-Me), 21.3 [q, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 21.6 [q, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 51.7 (d, C-3), 55.2 (q, OMe), 60.2 (d, C-2), 68.3 [d, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 113.7

(d, C-C), 124.6 (d, C-c), 125.6 (d, C-b), 129.2 (d, C-B), 133.2 (s, C-A), 139.1 (s, C-d), 141.6 (s, C-a), 158.6 (s, C-D), 173.3 (s, C-1).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 334 (100) [(M+H)<sup>+</sup>], 306 (8).

**HRMS** (ESI): C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub>S [(M+H)<sup>+</sup>]: ber.: 334.1471; gef.: 334.1470.

## 2-Amino-3-(4-methoxyphenyl)-3-(2,3,4-trimethoxyphenyl)-propansäure-isopropylester (87)



Die Umsetzung nach **AAV 1** von 50.6 mg (200  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) 2-Amino-3-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-propansäure-isopropylester (**72c**) mit 135 mg (800  $\mu$ mol, 4.00 Äq.) 1,2,3-Trimethoxybenzol und 82.3  $\mu$ L (600  $\mu$ mol, 3.00 Äq.) Tetrafluorborsäureetherat und anschließende säulenchromatographische Reinigung [CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100%)  $\rightarrow$  CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 95:5] ergibt 73 mg (181  $\mu$ mol, 90%) der Verbindung **87** als farbloses Öl in einem Diastereomerenverhältnis von 21/79 (*anti/syn*).

**DC**:  $R_f$  = 0.40 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 95/5) [UV, CAM].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3387 (w, NH), 2938 (m, C<sub>al</sub>H), 2832 (m, OMe), 1726 (s, C=O), 1492 (m, C=C<sub>ar</sub>), 1415 (m, CH<sub>3</sub>), 1243 (s, COC), 1092 (vs), 799 cm<sup>-1</sup> (m).

*syn*-Diastereomer:

**<sup>1</sup>H-NMR** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0.84 [d, <sup>3</sup> $J$  = 6.3 Hz, 3 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.13 [d, <sup>3</sup> $J$  = 6.3 Hz, 3 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.67 (bs, 2 H, NH<sub>2</sub>), 3.69 (s, 3 H, H<sub>b</sub>-OMe), 3.74 (s, 3 H, H<sub>D</sub>-OMe), 3.83 (s, 6 H, H<sub>c</sub>-OMe + H<sub>d</sub>-OMe), 4.09 (d, <sup>3</sup> $J$  = 9.9 Hz, 1 H, H-2), 4.50 (d, <sup>3</sup> $J$  = 9.9 Hz, 1 H, H-3), 4.81 [sept., <sup>3</sup> $J$  = 6.3 Hz, 1 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 6.68 (d, <sup>3</sup> $J$  = 8.7 Hz, 1 H, H-e), 6.76-6.79 (m, 2 H, H-C), 7.10 (d, <sup>3</sup> $J$  = 8.7 Hz, 1 H, H-f), 7.19-7.22 (m, 2 H, H-B).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 21.2 [q, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 21.7 [q, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 48.6 (d, C-3), 55.2 (q, C<sub>D</sub>-OMe), 55.9 (q, C<sub>d</sub>-OMe), 58.8 (d, C-2), 60.6 (q, C<sub>c</sub>-OMe), 60.8 (q, C<sub>b</sub>-OMe), 68.1 [d, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 107.3 (d, C-e), 113.6 (d, C-C), 122.0 (d, C-f), 127.4



(s, C-a), 129.5 (d, C-B), 133.6 (s, C-A), 142.5 (s, C-c), 152.4 (s, C-b), 152.5 (s, C-d), 158.2 (s, C-D), 174.0 (s, C-1).

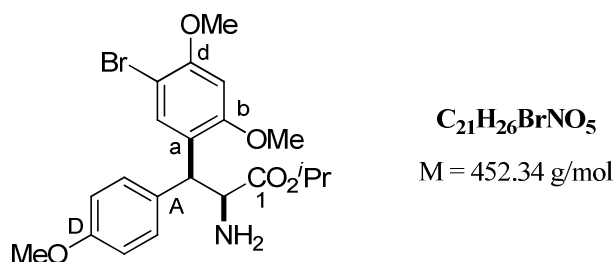
*anti*-Diastereomer:

<sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 0.96 [d, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 3 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.11 [d, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 3 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.67 (bs, 2 H, NH<sub>2</sub>), 3.69 (s, 3 H, H<sub>b</sub>-OMe), 3.76 (s, 3 H, H<sub>D</sub>-OMe), 3.80 + 3.81 (2×s, 2×3 H, H<sub>c</sub>-OMe + H<sub>d</sub>-OMe), 4.11 (d, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, 1 H, H-2), 4.46 (d, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, 1 H, H-3), 4.86 [sept., <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 1 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 6.62 (d, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 1 H, H-e), 6.81-6.84 (m, 2 H, H-C), 7.17 (d, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 1 H, H-f), 7.22-7.26 (m, 2 H, H-B).

MS (ESI): *m/z* (%) = 426 (18) [(M+Na)<sup>+</sup>], 404 (100) [(M+H)<sup>+</sup>], 376 (6), 236 (8).

HRMS (ESI): C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>6</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: ber.: 404.2068; gef.: 404.2064.

### 2-Amino-3-(5-brom-2,4-dimethoxyphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-propansäure-isopropylester (88)



Die Umsetzung nach AAV 1 von 50.6 mg (200 μmol, 1.00 Äq.) 2-Amino-3-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-propansäure-isopropylester (72c) mit 115 μL (800 μmol, 4.00 Äq.) 1-Brom-2,4-dimethoxybenzol und 82.3 μL (600 μmol, 3.00 Äq.) Tetrafluorborsäureetherat und anschließende säulenchromatographische Reinigung [CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100%) → CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 95:5] ergibt 88 mg (195 μmol, 97%) der Verbindung 88 als hellgelbes Öl in einem Diastereomerenverhältnis von 11/89 (*anti/syn*).

DC: *R<sub>f</sub>* = 0.45 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 95/5) [UV, CAM].

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3383 (w, NH), 2938 (m, C<sub>al</sub>H), 2837 (m, OMe), 1725 (s, C=O), 1598 (m, C=Car), 1509 (s), 1462 (m, CH<sub>3</sub>), 1204 (vs, COC), 1027 (vs), 820 (s, C<sub>ar</sub>H), 729 cm<sup>-1</sup> (s).

*syn*-Diastereomer:

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 0.85 [d, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 3 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.11 [d, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 3 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.57 (bs, 2 H, NH<sub>2</sub>), 3.74 (s, 3 H, H<sub>D</sub>-OMe), 3.80 (s, 3 H, H<sub>b</sub>-OMe), 3.86 (s, 3 H, H<sub>d</sub>-OMe), 4.10 (d, <sup>3</sup>J = 9.8 Hz, 1 H, H-2), 4.49 (d, <sup>3</sup>J = 9.8 Hz, 1 H,

H-3), 4.81 [sept.,  $^3J = 6.3$  Hz, 1 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 6.44 (s, 1 H, H-c), 6.76-6.80 (m, 2 H, H-C), 7.19-7.22 (m, 2 H, H-B), 7.48 (s, 1 H, H-f).

$^{13}\text{C-NMR}$  (90.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 21.2 [q,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 21.6 [q,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 47.9 (d, C-3), 55.2 (q,  $\text{C}_D\text{-OMe}$ ), 55.8 (q,  $\text{C}_b\text{-OMe}$ ), 56.3 (q,  $\text{C}_d\text{-OMe}$ ), 58.4 (d, C-2), 68.0 [d,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 96.9 (d, C-c), 102.1 (s, C-e), 113.6 (d, C-C), 123.5 (s, C-a), 129.5 (d, C-B), 132.2 (d, C-f), 133.1 (s, C-A), 155.3 (s, C-d), 157.8 (s, C-b), 158.3 (s, C-D), 174.3 (s, C-1).

*anti*-Diastereomer:

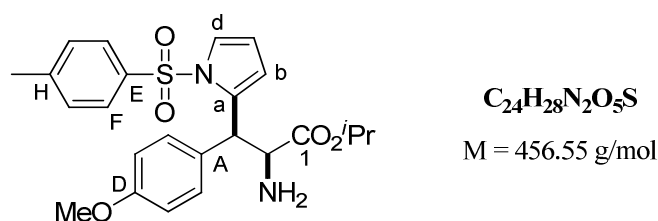
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.96 [d,  $^3J = 6.3$  Hz, 3 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 1.15 [d,  $^3J = 6.3$  Hz, 3 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 1.57 (bs, 2 H,  $\text{NH}_2$ ), 3.76 + 3.80 + 3.87 ( $3 \times$ s,  $3 \times$ 3 H,  $\text{H}_b\text{-OMe} + \text{H}_d\text{-OMe} + \text{H}_D\text{-OMe}$ ), 4.13 (d,  $^3J = 9.1$  Hz, 1 H, H-2), 4.56 (d,  $^3J = 9.1$  Hz, 1 H, H-3), 4.99 [sept.,  $^3J = 6.3$  Hz, 1 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 6.44 (s, 1 H, H-c), 6.77-6.80 (m, 2 H, H-C), 7.19-7.22 (m, 2 H, H-B), 7.40 (s, 1 H, H-f).

$^{13}\text{C-NMR}$  (90.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 21.2 [q,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 21.6 [q,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 47.4 (d, C-3), 55.1 (q,  $\text{C}_D\text{-OMe}$ ), 55.8 (q,  $\text{C}_b\text{-OMe}$ ), 56.3 (q,  $\text{C}_d\text{-OMe}$ ), 58.2 (d, C-2), 68.0 [d,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 96.9 (d, C-c), 102.1 (s, C-e), 113.7 (d, C-C), 123.0 (s, C-a), 129.3 (d, C-B), 132.6 (d, C-f), 133.2 (s, C-A), 155.3 (s, C-d), 157.7 (s, C-b), 158.2 (s, C-D), 175.2 (s, C-1).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 454 (100)  $\{[\text{M}(\text{}^{81}\text{Br})+\text{H}]^+\}$ , 452 (99)  $\{[\text{M}(\text{}^{79}\text{Br})+\text{H}]^+\}$ , 426 (6), 424 (6), 236 (11)  $[(\text{M}-\text{C}_7\text{H}_8\text{BrO}_2)^+]$ .

**HRMS** (ESI):  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}{}^{79}\text{BrNO}_5$   $\{[\text{M}(\text{}^{79}\text{Br})+\text{H}]^+\}$ : ber.: 452.1067; gef.: 452.1065.

## 2-Amino-3-(4-methoxyphenyl)-3-(1-tosyl-1*H*-pyrrol-2-yl)-propansäure-isopropylester (89)



Die Umsetzung nach **AAV 1** von 50.6 mg (200  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) 2-Amino-3-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-propansäure-isopropylester (**72c**) mit 177 mg (800  $\mu\text{mol}$ , 4.00 Äq.) *N*-Tosylpyrrol und 82.3  $\mu\text{L}$  (600  $\mu\text{mol}$ , 3.00 Äq.) Tetrafluorborsäureetherat und anschließende säulenchromatographische Reinigung [ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100%)  $\rightarrow$   $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 95:5$ ] ergibt

86 mg (188 μmol, 94%) der Verbindung **89** als gelbes Öl in einem Diastereomerenverhältnis von 15/85 (*anti/syn*).

**DC**:  $R_f = 0.49$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 95/5) [UV, CAM].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 2981$  (w, C<sub>al</sub>H), 2837 (w, OMe), 1728 (s, C=O), 1510 (s), 1247 (s, COC), 1173 (vs), 1032 (m), 811 cm<sup>-1</sup> (s, C<sub>ar</sub>H).

*syn*-Diastereomer:

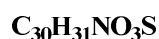
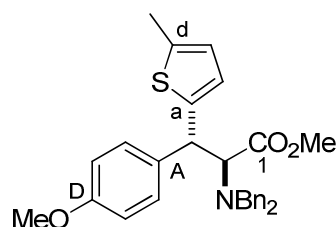
**<sup>1</sup>H-NMR** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0.78 [d, <sup>3</sup> $J = 6.3$  Hz, 3 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.13 [d, <sup>3</sup> $J = 6.3$  Hz, 3 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.55 (bs, 2 H, NH<sub>2</sub>), 2.32 (s, 3 H, H<sub>H</sub>-Me), 3.73 (s, 3 H, OMe), 3.83 (d, <sup>3</sup> $J = 9.0$  Hz, 1 H, H-2), 4.77 [sept., <sup>3</sup> $J = 6.3$  Hz, 1 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 4.82 (d, <sup>3</sup> $J = 9.0$  Hz, 1 H, H-3), 6.31 (*virt. t.*, <sup>3</sup> $J \cong 3.4$  Hz, 1 H, H-c), 6.48 (dd, <sup>3</sup> $J = 3.4$  Hz, <sup>4</sup> $J = 1.6$  Hz, 1 H, H-b), 6.62-6.65 (m, 2 H, H-C), 6.94-6.97 (m, 2 H, H-B), 7.05 (*virt. d.*,  $J \cong 8.1$  Hz, 2 H, H-G), 7.32-7.35 (m, 3 H, H-d + H-F).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 21.1 [q, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 21.5 (q, C<sub>H</sub>-Me), 21.6 [q, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 47.5 (d, C-3), 55.2 (q, OMe), 60.7 (d, C-2), 68.4 [d, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 111.4 (d, C-c), 112.8 (d, C-b), 113.5 (d, C-C), 123.1 (d, C-d), 126.7 (d, C-F), 129.5 (d, C-G), 129.7 (d, C-B), 130.8 (s, C-A), 134.7 (s, C-a), 136.2 (s, C-E), 144.4 (s, C-H), 158.5 (s, C-D), 172.8 (s, C-1).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 457 (100) [(M+H)<sup>+</sup>], 429 (8), 298 (3).

**HRMS** (ESI): C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S [(M+H)<sup>+</sup>]: ber.: 457.1792; gef.: 457.1786.

## 2-Dibenzylamino-3-(4-methoxyphenyl)-3-(5-methylthiophen-2-yl)-propansäuremethylester (**90**)



$M = 485.64$  g/mol

Die Umsetzung nach **AAV 1** von 101 mg (250 μmol, 1.00 Äq.) 2-Dibenzylamino-3-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-propansäuremethylester (**71a**) mit 96.8 μL (1.00 mmol, 4.00 Äq.) 2-Methylthiophen und 103 μL (750 μmol, 3.00 Äq.) Tetrafluorborsäureetherat und anschließende säulenchromatographische Reinigung (P/Et<sub>2</sub>O = 9/1 → 1/1) ergibt 100 mg

(206  $\mu\text{mol}$ , 82%) der Verbindung **90** als farblosen Feststoff in einem Diastereomerenverhältnis von 89/11 (*anti/syn*).

**DC:**  $R_f = 0.39$  (*anti*)/0.31 (*syn*) (P/Et<sub>2</sub>O = 4/1) [UV, CAM].

**Smp.:** 119-120 °C (d.r. *anti/syn* = 89/11).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3028$  (w, C<sub>ar</sub>H), 2951 (w, C<sub>al</sub>H), 2837 (m, OMe), 1725 (vs, C=O), 1512 (vs), 1263 (vs, COC), 1037 (s), 748 (vs), 698 cm<sup>-1</sup> (vs).

*anti*-Diastereomer:

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.31 (d, <sup>4</sup>J = 1.0 Hz, 3 H, H<sub>d</sub>-Me), 3.25 [d, <sup>2</sup>J = 13.6 Hz, 2 H, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 3.75 (s, 3 H, COOMe), 3.85 (s, 3 H, H<sub>D</sub>-OMe), 3.91 [d, <sup>2</sup>J = 13.6 Hz, 2 H, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 3.98 (d, <sup>3</sup>J = 11.8 Hz, 1 H, H-2), 4.68 (d, <sup>3</sup>J = 11.8 Hz, 1 H, H-3), 6.42 (dd, <sup>3</sup>J = 3.4 Hz, <sup>4</sup>J = 1.0 Hz, 1 H, H-c), 6.51 (d, <sup>3</sup>J = 3.4 Hz, 1 H, H-b), 6.80-6.83 (m, 2 H, H-C), 6.88-6.90 (m, 2 H, H-B), 6.93-6.95 (m, 4 H, H<sub>Bn</sub>), 7.22-7.25 (m, 6 H, H<sub>Bn</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 15.2 (q, C<sub>d</sub>-Me), 45.7 (d, C-3), 51.0 (q, COOMe), 54.2 [t, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 55.4 (q, C<sub>D</sub>-OMe), 65.4 (d, C-2), 113.6 (d, C-C), 123.9 (d, C-b), 124.5 (d, C-c), 127.0 (d, C<sub>Bn</sub>), 128.0 (d, C<sub>Bn</sub>), 129.3 (d, C<sub>Bn</sub>), 129.8 (d, C-B), 133.1 (s, C-A), 138.6 (2×C, 2×s, C-d + C<sub>Bn</sub>), 143.3 (s, C-a), 158.5 (s, C-D), 171.1 (s, C-1).

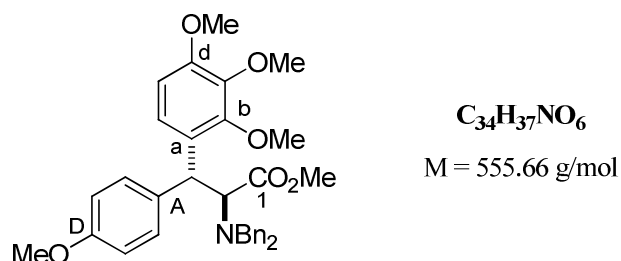
*syn*-Diastereomer:

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.44 (d, <sup>4</sup>J = 1.0 Hz, 3 H, H<sub>d</sub>-Me), 3.33 [d, <sup>2</sup>J = 13.7 Hz, 2 H, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 3.67 (s, 3 H, COOMe), 3.81 (s, 3 H, H<sub>D</sub>-OMe), 3.99 (d, <sup>3</sup>J = 11.8 Hz, 1 H, H-2), 4.06 [d, <sup>2</sup>J = 13.7 Hz, 2 H, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 4.63 (d, <sup>3</sup>J = 11.8 Hz, 1 H, H-3), 6.47 (d, <sup>3</sup>J = 3.4 Hz, 1 H, H-b), 6.57 (dd, <sup>3</sup>J = 3.4 Hz, <sup>4</sup>J = 1.0 Hz, 1 H, H-c), 6.73-6.75 (m, 2 H, H-C), 6.81-6.83 (m, 2 H, H-B), 7.07-7.19 (m, 10 H, H<sub>Bn</sub>).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 486 (100) [(M+H)<sup>+</sup>], 388 (57) [(M-C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>S)<sup>+</sup>], 298 (12).

**HRMS** (ESI): C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>3</sub>S [(M+H)<sup>+</sup>]: ber.: 486.2097; gef.: 486.2090.

**2-Dibenzylamino-3-(4-methoxyphenyl)-3-(2,3,4-trimethoxyphenyl)-propansäuremethylester (91)**



Die Umsetzung nach **AAV 1** von 101 mg (250 μmol, 1.00 Äq.) 2-Dibenzylamino-3-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-propansäuremethylester (**71a**) mit 168 mg (1.00 mmol, 4.00 Äq.) 1,2,3-Trimethoxybenzol und 103 μL (750 μmol, 3.00 Äq.) Tetrafluorborsäureetherat und anschließende säulenchromatographische Reinigung (P/Et<sub>2</sub>O = 6/1 → 1/3) ergibt 73 mg (131 μmol, 53%) der Verbindung **91** als farbloses Öl in einem Diastereomerenverhältnis von > 95/5 (*anti/syn*).

**DC:**  $R_f = 0.37$  (P/Et<sub>2</sub>O = 1/1) [UV, CAM].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3030$  (w, C<sub>ar</sub>H), 2948 (m, C<sub>al</sub>H), 2831 (m, OMe), 1730 (s, C=O), 1493 (s, C=C<sub>ar</sub>), 1244 (s, COC), 1095 (vs), 732 (vs), 698 cm<sup>-1</sup> (vs).

*anti*-Diastereomer:

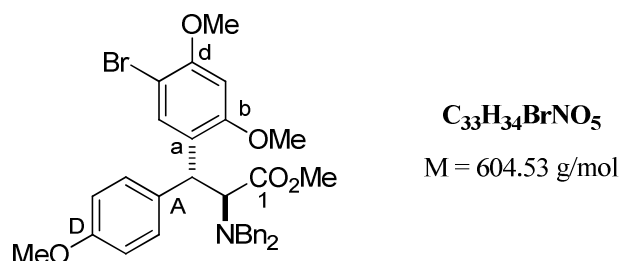
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 3.30 [d, <sup>2</sup>J = 13.7 Hz, 2 H, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 3.61 (s, 3 H, COOMe), 3.76 (s, 3 H, H<sub>d</sub>-OMe), 3.77 (s, 3 H, H<sub>b</sub>-OMe), 3.78 (s, 3 H, H<sub>c</sub>-OMe), 3.82 (s, 3 H, H<sub>D</sub>-OMe), 4.05 [d, <sup>2</sup>J = 13.7 Hz, 2 H, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 4.17 (d, <sup>3</sup>J = 12.4 Hz, 1 H, H-2), 4.89 (d, <sup>3</sup>J = 12.4 Hz, 1 H, H-3), 6.45 (d, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 1 H, H-e), 6.73 (d, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 1 H, H-f), 6.74-6.77 (m, 2 H, H-C), 6.92-6.95 (m, 2 H, H-B), 7.00-7.02 (m, 4 H, H<sub>Bn</sub>), 7.22-7.25 (m, 6 H, H<sub>Bn</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 42.0 (d, C-3), 50.8 (q, COOMe), 54.4 [t, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 55.3 (q, C<sub>D</sub>-OMe), 55.8 (q, C<sub>d</sub>-OMe), 60.5 + 60.6 (2×C, 2×q, C<sub>b</sub>-OMe + C<sub>c</sub>-OMe), 64.0 (d, C-2), 107.0 (d, C-e), 113.4 (d, C-C), 121.1 (d, C-f), 126.9 (d, C<sub>Bn</sub>), 128.0 (d, C<sub>Bn</sub>), 128.4 (s, C-a), 129.3 (d, C<sub>Bn</sub>), 129.7 (d, C-B), 134.0 (s, C-A), 139.0 (s, C<sub>Bn</sub>), 142.2 (s, C-c), 151.6 (s, C-b), 152.2 (s, C-d), 158.0 (s, C-D), 171.1 (s, C-1).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 556 (100) [(M+H)<sup>+</sup>], 496 (12) [(M-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>)<sup>+</sup>].

**HRMS** (ESI): C<sub>34</sub>H<sub>38</sub>NO<sub>6</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: ber.: 556.2694; gef.: 556.2686.

### 3-(5-Brom-2,4-dimethoxyphenyl)-2-Dibenzylamino-3-(4-methoxyphenyl)-propansäuremethylester (92)



Die Umsetzung nach **AAV 1** von 101 mg (250  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) 2-Dibenzylamino-3-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-propansäuremethylester (**71a**) mit 144  $\mu$ L (1.00 mmol, 4.00 Äq.) 1-Brom-2,4-dimethoxybenzol und 103  $\mu$ L (750  $\mu$ mol, 3.00 Äq.) Tetrafluorborsäureetherat und anschließende säulenchromatographische Reinigung (P/Et<sub>2</sub>O = 6/1  $\rightarrow$  1/1) ergibt 87 mg (144  $\mu$ mol, 58%) der Verbindung **92** als farblosen Feststoff in einem Diastereomerenverhältnis von 80/20 (*anti/syn*).

**DC:**  $R_f$  = 0.26 (*anti*)/0.31 (*syn*) (P/Et<sub>2</sub>O = 1/1) [UV, CAM].

**Smp.:** 160 °C (d.r. *anti/syn* = 80/20).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3034 (w, C<sub>ar</sub>H), 2938 (m, C<sub>al</sub>H), 2837 (m, OMe), 1729 (s, C=O), 1510 (s), 1453 (s, CH<sub>3</sub>), 1206 (vs, COC), 1144 (s), 1028 (s), 748 (s), 699 cm<sup>-1</sup> (s).

*anti*-Diastereomer:

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.31 [d, <sup>2</sup>J = 13.7 Hz, 2 H, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 3.65 (s, 3 H, COOMe), 3.73 (s, 3 H, H<sub>b</sub>-OMe), 3.81 (s, 3 H, H<sub>d</sub>-OMe), 3.83 (s, 3 H, H<sub>D</sub>-OMe), 4.02 [d, <sup>2</sup>J = 13.7 Hz, 2 H, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 4.23 (d, <sup>3</sup>J = 12.3 Hz, 1 H, H-2), 4.82 (d, <sup>3</sup>J = 12.3 Hz, 1 H, H-3), 6.35 (s, 1 H, H-c), 6.75 (*virt. d*,  $J \cong 8.7$  Hz, 2 H, H-C), 6.92 (*virt. d*,  $J \cong 8.7$  Hz, 2 H, H-B), 7.00-7.02 (m, 4 H, H<sub>Bn</sub>), 7.18 (s, 1 H, H-f), 7.22-7.25 (m, 6 H, H<sub>Bn</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 42.2 (d, C-3), 50.8 (q, COOMe), 54.4 [t, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 55.3 (q, C<sub>D</sub>-OMe), 55.8 (q, C<sub>b</sub>-OMe), 56.2 (q, C<sub>d</sub>-OMe), 63.3 (d, C-2), 97.1 (d, C-c), 101.7 (s, C-e), 113.3 (d, C-C), 124.5 (s, C-a), 126.9 (d, C<sub>Bn</sub>), 128.0 (d, C<sub>Bn</sub>), 129.2 (d, C<sub>Bn</sub>), 130.1 (d, C-B), 131.1 (d, C-f), 133.2 (s, C-A), 138.9 (s, C<sub>Bn</sub>), 155.0 (s, C-d), 157.3 (s, C-b), 158.1 (s, C-D), 171.2 (s, C-1).

*syn*-Diastereomer:

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.27 [d, <sup>2</sup>J = 13.8 Hz, 2 H, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 3.56 (s, 3 H, H<sub>b</sub>-OMe), 3.61 (s, 3 H, COOMe), 3.71 (s, 3 H, H<sub>D</sub>-OMe), 3.91 (s, 3 H, H<sub>d</sub>-OMe), 3.98-4.04

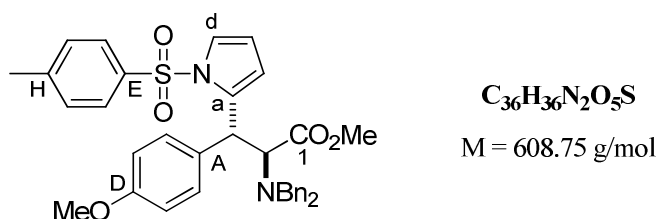
(m, 3 H, H-2 + N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>), 5.04 (d, <sup>3</sup>J = 12.3 Hz, 1 H, H-3), 6.38 (s, 1 H, H-c), 6.71 (virt. d, J ≅ 8.7 Hz, 2 H, H-C), 7.00-7.02 (m, 4 H, H<sub>Bn</sub>), 7.04 (s, 1 H, H-f), 7.06 (virt. d, J ≅ 8.7 Hz, 2 H, H-B), 7.26-7.31 (m, 6 H, H<sub>Bn</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 40.6 (d, C-3), 50.8 (q, COOMe), 54.5 [t, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 55.1 + 55.6 + 56.5 (3×C, 3×q, C<sub>b</sub>-OMe + C<sub>d</sub>-OMe + C<sub>D</sub>-OMe), 64.5 (d, C-2), 96.5 (d, C-c), 101.8 (s, C-e), 113.7 (d, C-C), 123.7 (s, C-a), 126.9 (d, C<sub>Bn</sub>), 128.2 (d, C<sub>Bn</sub>), 129.0 (d, C<sub>Bn</sub>), 129.2 (d, C-B), 132.9 (d, C-f), 133.1 (s, C-A), 139.0 (s, C<sub>Bn</sub>), 154.9 (s, C-d), 157.2 (s, C-b), 158.1 (s, C-D), 171.7 (s, C-1).

MS (ESI): m/z (%) = 606 (100) {[M(<sup>81</sup>Br)+H]<sup>+</sup>}, 604 (99) {[M(<sup>79</sup>Br)+H]<sup>+</sup>}.

HRMS (ESI): C<sub>33</sub>H<sub>35</sub><sup>79</sup>BrNO<sub>5</sub> {[M(<sup>79</sup>Br)+H]<sup>+</sup>}: ber.: 604.1693; gef.: 604.1696.

### 2-Dibenzylamino-3-(4-methoxyphenyl)-3-(1-tosyl-1H-pyrrol-2-yl)-propansäuremethylester (93)



Die Umsetzung nach AAV 1 von 101 mg (250 μmol, 1.00 Äq.) 2-Dibenzylamino-3-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-propansäuremethylester (71a) mit 221 mg (1.00 mmol, 4.00 Äq.) *N*-Tosylpyrrol und 103 μL (750 μmol, 3.00 Äq.) Tetrafluorborsäureetherat und anschließende säulenchromatographische Reinigung (P/Et<sub>2</sub>O = 9/1 → 1/2) ergibt 46 mg (75.6 μmol, 30%) der Verbindung 93 als farblosen Feststoff in einem Diastereomerenverhältnis von > 95/5 (*anti/syn*).

DC: R<sub>f</sub> = 0.50 (P/Et<sub>2</sub>O = 1/1) [UV, CAM].

Smp.: 65 °C (d.r. *anti/syn* > 95/5).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3030 (w, C<sub>ar</sub>H), 2952 (w, C<sub>al</sub>H), 2841 (w, OMe), 1732 (s, C=O), 1510 (s), 1370 (vs), 1251 (s, COC), 1135 (vs), 1030 (m), 673 cm<sup>-1</sup> (vs).

*anti*-Diastereomer:

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 2.32 (s, 3 H, H<sub>H</sub>-Me), 3.27 [d, <sup>2</sup>J = 14.0 Hz, 2 H, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 3.57 (s, 3 H, COOMe), 3.81 (d, <sup>3</sup>J = 12.0 Hz, 1 H, H-2), 3.84 (s, 3 H, H<sub>D</sub>-OMe),

4.01 [d,  $^2J = 14.0$  Hz, 2 H, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 5.17 (d,  $^3J = 12.0$  Hz, 1 H, H-3), 6.03 (dd,  $^3J = 3.3$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, 1 H, H-b), 6.12 (*virt.t.*,  $^3J \cong 3.4$  Hz, 1 H, H-c), 6.65-6.68 (m, 2 H, H-C), 6.82-6.84 (m, 2 H, H-B), 6.97-6.99 (m, 4 H, H<sub>Bn</sub>), 7.03-7.05 (*virt.d.*,  $J \cong 8.1$  Hz, 2 H, H-G), 7.13 (dd,  $^3J = 3.4$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, 1 H, H-d), 7.18-7.20 (m, 6 H, H<sub>Bn</sub>), 7.29 (*virt.d.*,  $J \cong 8.1$  Hz, 2 H, H-F).

<sup>13</sup>C-NMR (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 21.5 (q, C<sub>H</sub>-Me), 40.7 (d, C-3), 50.9 (q, COOMe), 54.5 [t, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 55.3 (q, C<sub>D</sub>-OMe), 65.8 (d, C-2), 111.3 (d, C-c), 111.4 (d, C-b), 113.0 (d, C-C), 123.2 (d, C-d), 126.6 (d, C-F), 126.8 (d, C<sub>Bn</sub>), 128.0 (d, C<sub>Bn</sub>), 128.8 (d, C<sub>Bn</sub>), 129.4 (d, C-G), 130.7 (d, C-B), 131.5 (s, C-A), 136.2 (s, C-a), 136.6 (s, C-E), 138.6 (s, C<sub>Bn</sub>), 144.0 (s, C-H), 158.3 (s, C-D), 170.2 (s, C-1).

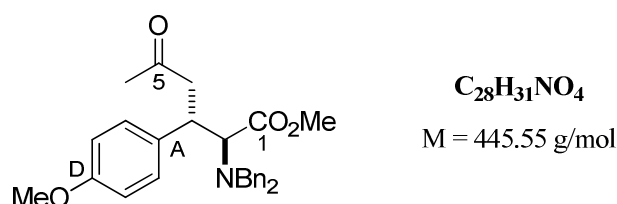
MS (ESI):  $m/z$  (%) = 609 (100) [(M+H)<sup>+</sup>], 282 (8).

HRMS (ESI): C<sub>36</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S [(M+H)<sup>+</sup>]: ber.: 609.2418; gef.: 609.2412.



### 3.3. Diastereoselektive Synthese von β-Alkyltyrosinen

#### 2-Dibenzylamino-3-(4-methoxyphenyl)-5-oxo-hexansäuremethylester (94)



Die Umsetzung nach **AAV 2** von 112 mg (250 μmol, 1.00 Äq.) 2-Dibenzylamino-3-acetoxy-3-(4-methoxyphenyl)-propansäuremethylester (**78**) mit 165 μL (1.00 mmol, 4.00 Äq.) 2-Trimethylsilyloxy-propen und 16.4 mg (25.0 μmol, 0.10 Äq.) Bi(OTf)<sub>3</sub> und anschließende säulenchromatographische Reinigung (P/Et<sub>2</sub>O = 6/1 → 1/1) ergibt 87 mg (195 μmol, 78%) der Verbindung **94** als gelbes Öl in einem Diastereomerenverhältnis von > 95/5 (*anti/syn*).

**DC:**  $R_f = 0.39$  (P/Et<sub>2</sub>O = 1/1) [UV, CAM].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3058$  (w, C<sub>ar</sub>H), 2950 (m, C<sub>al</sub>H), 2835 (m, OMe), 1724 (vs, C=O), 1513 (vs), 1453 (s, CH<sub>3</sub>), 1358 (s), 1247 (vs, COC), 1029 (m), 829 (s, C<sub>ar</sub>H), 746 cm<sup>-1</sup> (vs).

*anti*-Diastereomer:

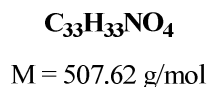
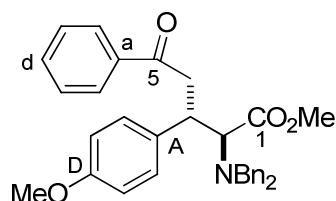
**<sup>1</sup>H-NMR** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.88 (s, 3 H, H-6), 2.48 (dd, <sup>2</sup>J = 15.9 Hz, <sup>3</sup>J = 4.3 Hz, 1 H, H-4), 2.56 (dd, <sup>2</sup>J = 15.9 Hz, <sup>3</sup>J = 9.1 Hz, 1 H, H-4), 3.25 [d, <sup>2</sup>J = 13.8 Hz, 2 H, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 3.51 (d, <sup>3</sup>J = 11.4 Hz, 1 H, H-2), 3.78 (ddd, <sup>3</sup>J = 4.3 Hz, <sup>3</sup>J = 9.1 Hz, <sup>3</sup>J = 11.4 Hz, 1 H, H-3), 3.85 (s, 6 H, COOMe + H<sub>D</sub>-OMe), 3.88 [d, <sup>2</sup>J = 13.8 Hz, 2 H, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 6.78-6.85 (m, 4 H, H-B + H-C), 6.89-6.92 (m, 4 H, H<sub>Bn</sub>), 7.17-7.21 (m, 6 H, H<sub>Bn</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 30.5 (q, C-6), 39.8 (d, C-3), 48.6 (t, C-4), 51.2 (q, COOMe), 54.3 [t, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 55.4 (q, C<sub>D</sub>-OMe), 65.0 (d, C-2), 113.6 (d, C-C), 127.0 (d, C<sub>Bn</sub>), 127.9 (d, C<sub>Bn</sub>), 129.2 (d, C<sub>Bn</sub>), 129.8 (d, C-B), 132.6 (s, C-A), 138.6 (s, C<sub>Bn</sub>), 158.5 (s, C-D), 171.8 (s, C-1), 206.2 (s, C-5).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 446 (100) [(M+H)<sup>+</sup>].

**HRMS** (ESI): C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>4</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: ber.: 446.2326; gef.: 446.2324.

## 2-Dibenzylamino-3-(4-methoxyphenyl)-5-oxo-5-phenyl-pentansäuremethylester (95)



Die Umsetzung nach **AAV 2** von 81.0 mg (181  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) 2-Dibenzylamino-3-acetoxy-3-(4-methoxyphenyl)-propansäuremethylester (**78**) mit 148  $\mu\text{L}$  (724  $\mu\text{mol}$ , 4.00 Äq.) 1-Phenyl-1-trimethylsilyloxy-ethylen und 11.8 mg (18.1  $\mu\text{mol}$ , 0.10 Äq.)  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  und anschließende säulenchromatographische Reinigung ( $\text{P}/\text{Et}_2\text{O} = 4/1 \rightarrow 2/1$ ) ergibt 82 mg (162  $\mu\text{mol}$ , 90%) der Verbindung **95** als farblosen Feststoff in einem Diastereomerenverhältnis von  $> 95/5$  (*anti/syn*).

**DC:**  $R_f = 0.13$  ( $\text{P}/\text{Et}_2\text{O} = 4/1$ ) [UV, CAM].

**Smp.:** 112  $^\circ\text{C}$  (d.r. *anti/syn*  $> 95/5$ ).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 2939$  (w,  $\text{C}_{\text{al}}\text{H}$ ), 2835 (w, OMe), 1689 (vs,  $\text{C}=\text{O}$ ), 1512 (vs), 1451 (m,  $\text{CH}_3$ ), 1245 (s, COC), 1220 (m), 1029 (m), 746  $\text{cm}^{-1}$  (vs).

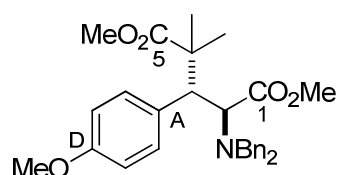
*anti*-Diastereomer:

**$^1\text{H-NMR}$**  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.00 (dd,  $^2J = 16.4$  Hz,  $^3J = 4.0$  Hz, 1 H, H-4), 3.11 (dd,  $^2J = 16.4$  Hz,  $^3J = 9.2$  Hz, 1 H, H-4), 3.27 [d,  $^2J = 13.7$  Hz, 2 H,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{Ph})_2$ ], 3.63 (d,  $^3J = 11.6$  Hz, 1 H, H-2), 3.82 (s, 3 H,  $\text{H}_\text{D}$ -OMe), 3.83 (s, 3 H, COOMe), 3.91 [d,  $^2J = 13.7$  Hz, 2 H,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{Ph})_2$ ], 4.01 (ddd,  $^3J = 4.0$  Hz,  $^3J = 9.2$  Hz,  $^3J = 11.6$  Hz, 1 H, H-3), 6.77 (*virt.* d,  $J \cong 8.7$  Hz, 2 H, H-C), 6.85 (*virt.* d,  $J \cong 8.7$  Hz, 2 H, H-B), 6.91 (dd,  $^3J = 6.6$  Hz,  $^4J = 2.7$  Hz, 4 H,  $\text{H}_{\text{Bn}}$ ), 7.18-7.23 (m, 6 H,  $\text{H}_{\text{Bn}}$ ), 7.37 (*virt.* t,  $^3J \cong 7.6$  Hz, 2 H, H-c), 7.45-7.51 (m, 1 H, H-d), 7.77 (dd,  $^3J = 8.3$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, 2 H, H-b).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (90.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 39.9 (d, C-3), 43.9 (t, C-4), 51.2 (q, COOMe), 54.2 [t,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{Ph})_2$ ], 55.3 (q,  $\text{C}_\text{D}$ -OMe), 65.1 (d, C-2), 113.5 (d, C-C), 126.9 (d,  $\text{C}_{\text{Bn}}$ ), 127.9 (d,  $\text{C}_{\text{Bn}}$ ), 128.0 (d, C-b), 128.4 (d, C-c), 129.1 (d,  $\text{C}_{\text{Bn}}$ ), 129.9 (d, C-B), 132.7 (s, C-A), 132.9 (d, C-d), 136.8 (s, C-a), 138.8 (s,  $\text{C}_{\text{Bn}}$ ), 158.3 (s, C-D), 172.0 (s, C-1), 197.6 (s, C-5).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 508 (100) [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ], 406 (10), 282 (7).

**HRMS** (ESI):  $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{NO}_4$  [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ]: ber.: 508.2482; gef.: 508.2467.

**2-Dibenzylamino-3-(4-methoxyphenyl)-4,4-dimethylglutarsäuredimethylester (96)**

**C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>5</sub>**  
M = 489.60 g/mol

Die Umsetzung nach **AAV 2** von 112 mg (250 μmol, 1.00 Äq.) 2-Dibenzylamino-3-acetoxy-3-(4-methoxyphenyl)-propansäuremethylester (**78**) mit 203 μL (1.00 mmol, 4.00 Äq.) 1-Methoxy-2-methyl-1-trimethylsiloxy-1-propen und 16.4 mg (25.0 μmol, 0.10 Äq.) Bi(OTf)<sub>3</sub> und anschließende säulenchromatographische Reinigung (P/Et<sub>2</sub>O = 4/1) ergibt 122 mg (249 μmol, quant.) der Verbindung **96** als farblosen Feststoff in einem Diastereomerenverhältnis von > 95/5 (*anti/syn*).

**DC:**  $R_f = 0.16$  (P/Et<sub>2</sub>O = 4/1) [UV, CAM].

**Smp.:** 76 °C (d.r. *anti/syn* > 95/5).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 2974$  (m, C<sub>al</sub>H), 2950 (m), 2838 (m, OMe), 1728 (vs, C=O), 1513 (s), 1250 (s, COC), 1133(s), 1028 (m), 833 (m), 751 (s), 700 cm<sup>-1</sup> (m).

*anti*-Diastereomer:

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0.89 (s, 3 H, H<sub>4</sub>-Me), 1.03 (s, 3 H, H<sub>4</sub>-Me), 3.11 [d, <sup>2</sup>J = 13.5 Hz, 2 H, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 3.53 (s, 3H, C<sub>5</sub>OOMe), 3.68-3.78 [m, 3 H, H-3 + N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 3.85 (s, 6 H, C<sub>1</sub>OOMe + H<sub>D</sub>-OMe), 3.91 (d, <sup>3</sup>J = 11.4 Hz, 1 H, H-2), 6.74-7.00 (m, 8 H, H-B + H-C + H<sub>Bn</sub>), 7.15-7.25 (m, 6 H, H<sub>Bn</sub>).

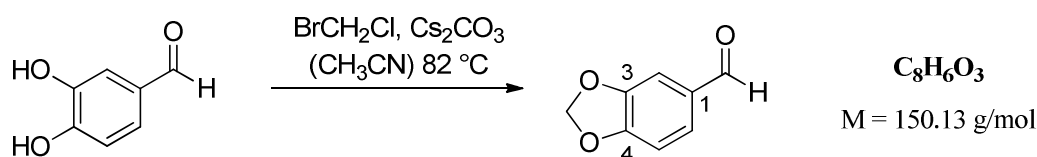
**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 512 (12) [(M+Na)<sup>+</sup>], 490 (100) [(M+H)<sup>+</sup>], 430 (17), 233 (26).

**HRMS** (ESI): C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>5</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: ber.: 490.2588; gef.: 490.2566.

<b>CHN</b> (C <sub>30</sub> H <sub>35</sub> NO <sub>5</sub> ):	ber.:	C: 73.59	H: 7.21	N: 2.86
	gef.:	C: 73.28	H: 7.24	N: 2.79.

### 3.4. Studien zur formalen Totalsynthese von (±)-Dihydrolicoricidin

#### Piperonal<sup>[219-221]</sup> (**107**)



Es werden 1.00 g (7.24 mmol, 1.00 Äq.) 3,4-Dihydroxybenzaldehyd (**106**), 3.53 g (10.8 mmol, 1.50 Äq.) Cäsiumcarbonat und 2.37 mL (36.2 mmol, 5.00 Äq.) Bromchloromethan in 18 mL Acetonitril gelöst und für 5 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Mischung über Celite<sup>®</sup> filtriert und das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/Et<sub>2</sub>O = 4/1) des Rohprodukts werden 962 mg (6.41 mmol, 89%) der Verbindung **107** als farbloser Feststoff erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.41$  (P/Et<sub>2</sub>O = 2/1) [UV, CAM].

**Smp.:** 36 °C (Lit.<sup>[219]</sup>: 37 °C).

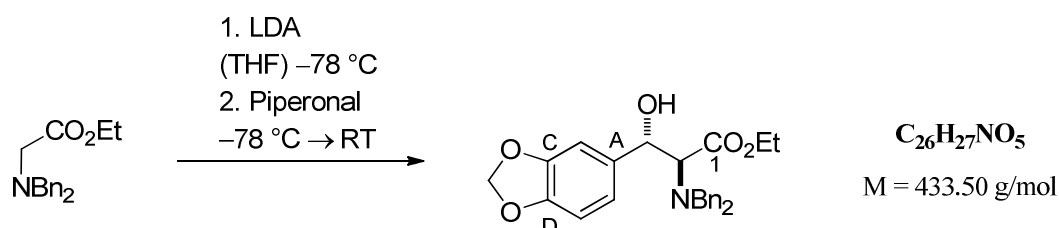
**<sup>1</sup>H-NMR** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 6.06 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>O), 6.92 (d, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, 1 H, H-5), 7.32 (d, <sup>4</sup>J = 1.6 Hz, 1 H, H-2), 7.40 (dd, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, <sup>4</sup>J = 1.6 Hz, 1 H, H-6), 9.80 (s, 1 H, CHO).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 102.1 (t, OCH<sub>2</sub>O), 106.8 (d, C-2), 108.3 (d, C-5), 128.6 (d, C-6), 131.8 (s, C-1), 148.7 (s, C-3), 153.0 (s, C-4), 190.2 (d, CHO).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 151 (100) [(M+H)<sup>+</sup>], 134 (53), 123 (12).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.<sup>[221]</sup>

#### 3-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl)-2-Dibenzylamino-3-hydroxypropansäureethylester (**108**)



Unter Argonatmosphäre werden 365  $\mu$ L (2.60 mmol, 1.30 Äq.) Diisopropylamin in 10 mL Tetrahydrofuran gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann werden 960  $\mu$ L (2.40 mmol, 1.20 Äq.,

2.50 M Lösung in Hexan) *n*-Butyllithium tropfenweise zugegeben. Nach 15 Minuten Rühren bei 0 °C wird die gelbliche Lösung auf –78 °C gekühlt und mit 567 mg (2.00 mmol, 1.00 Äq.) *N,N*-(Dibenzyl)-glycinethylester (**69b**) versetzt. Die resultierende tiefrote Lösung wird für 30 Minuten bei –78 °C gerührt. Anschließend werden 330 mg (2.20 mmol, 1.10 Äq.) Piperonal (**107**), gelöst in 3 mL Tetrahydrofuran, zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über 3 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt und mit Diethylether (10 mL) verdünnt. Nach Zugabe von ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (10 mL) werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (2 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und die Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/Et<sub>2</sub>O = 4/1 → 1/1) des Rohprodukts werden 560 mg (1.29 mmol, 65%, d.r. *anti/syn* > 95/5) der Verbindung **108** als farbloser Feststoff erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.17$  (P/Et<sub>2</sub>O = 2/1) [UV, CAM].

**Smp.:** 122 °C (d.r. *anti/syn* > 95/5).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3403$  (br, OH), 3030 (w, C<sub>ar</sub>H), 2981 (w, C<sub>al</sub>H), 2925 (w), 2899 (w), 2837 (w, OMe), 1699 (vs), 1488 (s, C=C<sub>ar</sub>), 1442 (s, CH<sub>3</sub>), 1244 (vs, COC), 1184 (s), 1022 (vs), 926 (m), 807 (m), 737 (vs), 697 cm<sup>-1</sup> (s).

*anti*-Diastereomer:

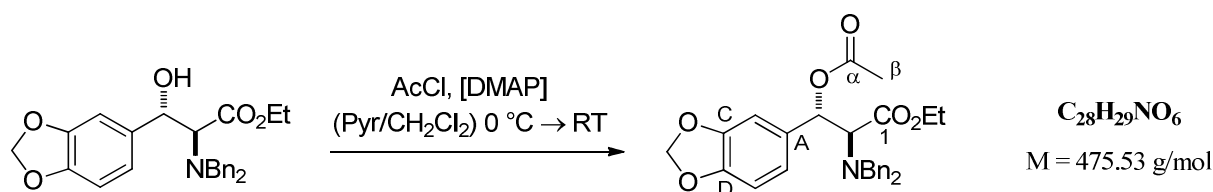
**<sup>1</sup>H-NMR** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.44 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, 3 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.57 (s, 1 H, OH), 3.42 [d, <sup>2</sup>*J* = 13.7 Hz, 2 H, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 3.54 (d, <sup>3</sup>*J* = 9.4 Hz, 1 H, H-2), 3.87 [d, <sup>2</sup>*J* = 13.7 Hz, 2 H, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 4.32 (dq, <sup>2</sup>*J* = 10.8 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.42 (dq, <sup>2</sup>*J* = 10.8 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.99 (d, <sup>3</sup>*J* = 9.4 Hz, 1 H, H-3), 5.98-5.99 (m, 1 H, OCH<sub>2</sub>O), 6.02-6.03 (m, 1 H, OCH<sub>2</sub>O), 6.45 (d, <sup>4</sup>*J* = 1.3 Hz, 1 H, H-B), 6.63 (dd, <sup>3</sup>*J* = 7.9 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.3 Hz, 1 H, H-F), 6.75 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.9 Hz, 1 H, H-E), 7.03-7.06 (m, 4 H, H<sub>Bn</sub>), 7.20-7.25 (m, 6 H, H<sub>Bn</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 14.7 (q, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 55.1 [t, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 60.7 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 66.1 (d, C-2), 72.7 (d, C-3), 100.9 (t, OCH<sub>2</sub>O), 107.6 (d, C-E), 107.7 (d, C-B), 121.6 (d, C-F), 127.1 (d, C<sub>Bn</sub>), 128.1 (d, C<sub>Bn</sub>), 129.0 (d, C<sub>Bn</sub>), 134.8 (s, C-A), 138.4 (s, C<sub>Bn</sub>), 147.3 (s, C-D), 147.5 (s, C-C), 172.1 (s, C-1).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 456 (9) [(M+Na)<sup>+</sup>], 434 (100) [(M+H)<sup>+</sup>], 416 (33) [(M-OH)<sup>+</sup>], 326 (3).

**HRMS** (ESI): C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>5</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: ber.: 434.1962; gef.: 434.1959.

### 3-Acetoxy-3-(benzo[1,3]dioxol-5-yl)-2-Dibenzylamino-propansäureethylester (105)



Unter Argonatmosphäre werden 546 mg (1.26 mmol, d.r. *anti/syn* > 95/5, 1.00 Äq.) 3-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl)-2-Dibenzylamino-3-hydroxypropansäureethylester (**108**) in 12 mL Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann werden nacheinander 1.00 mL (12.4 mmol, 9.83 Äq.) Pyridin, 5.60 mg (45.4 µmol, 0.04 Äq.) 4-(Dimethylamino)-pyridin und 180 µL (2.52 mmol, 2.00 Äq.) Acetylchlorid zugegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend mit Dichlormethan (20 mL) sowie Wasser (20 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (2× 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/Et<sub>2</sub>O = 2/1) des Rohprodukts werden 526 mg (1.11 mmol, 88%, d.r. *anti/syn* > 95/5) der Verbindung **105** als farbloser Feststoff erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.33$  (P/Et<sub>2</sub>O = 2/1) [UV, CAM].

**Smp.:** 120 °C (d.r. *anti/syn* > 95/5).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3033$  (w, C<sub>ar</sub>H), 2980 (m, C<sub>al</sub>H), 2904 (w), 2846 (w), 1732 (s, C=O), 1439 (m, CH<sub>3</sub>), 1231 (vs, COC), 1088 (m), 1021 (s), 927 (m), 750 (s), 696 cm<sup>-1</sup> (s).

*anti*-Diastereomer:

**<sup>1</sup>H-NMR** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.40 (t, <sup>3</sup> $J = 7.1$  Hz, 3 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.91 (s, 3 H, H-β), 3.37 [d, <sup>2</sup> $J = 13.7$  Hz, 2 H, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 3.73 (d, <sup>3</sup> $J = 10.7$  Hz, 1 H, H-2), 3.90 [d, <sup>2</sup> $J = 13.7$  Hz, 2 H, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 4.30 (dq, <sup>2</sup> $J = 10.8$  Hz, <sup>3</sup> $J = 7.1$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.39 (dq, <sup>2</sup> $J = 10.8$  Hz, <sup>3</sup> $J = 7.1$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.99-6.00 (m, 1 H, OCH<sub>2</sub>O), 6.03-6.04 (m, 1 H, OCH<sub>2</sub>O), 6.11 (d, <sup>3</sup> $J = 10.7$  Hz, 1 H, H-3), 6.43 (d, <sup>4</sup> $J = 1.6$  Hz, 1 H, H-B), 6.71 (dd, <sup>3</sup> $J = 7.9$  Hz, <sup>4</sup> $J = 1.6$  Hz, 1 H, H-F), 6.76 (d, <sup>3</sup> $J = 7.9$  Hz, 1 H, H-E), 7.01-7.03 (m, 4 H, H<sub>Bn</sub>), 7.22-7.26 (m, 6 H, H<sub>Bn</sub>).

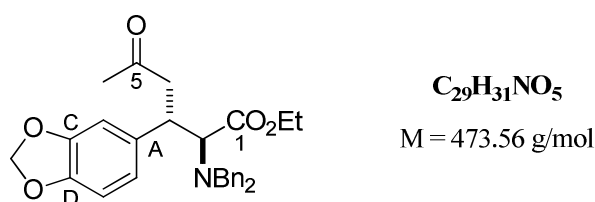
**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 14.7 (q, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 20.9 (q, C-β), 54.8 [t, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 60.5 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 63.9 (d, C-2), 73.5 (d, C-3), 101.1 (t, OCH<sub>2</sub>O), 107.7

(d, C-E), 108.4 (d, C-B), 123.0 (d, C-F), 127.1 (d, C<sub>Bn</sub>), 128.1 (d, C<sub>Bn</sub>), 129.0 (d, C<sub>Bn</sub>), 131.1 (s, C-A), 138.2 (s, C<sub>Bn</sub>), 147.5 (s, C-C), 147.6 (s, C-D), 169.2 (s, C-α), 169.7 (s, C-1).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 498 (29) [(M+Na)<sup>+</sup>], 476 (100) [(M+H)<sup>+</sup>], 416 (47) [(M-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>)<sup>+</sup>], 326 (4).

**HRMS** (ESI): C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>6</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: ber.: 476.2068; gef.: 476.2065.

### 3-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl)-2-Dibenzylamino-5-oxo-hexansäureethylester (104)



Die Umsetzung nach **AAV 2** von 553 mg (1.16 mmol, d.r. *anti/syn* > 95/5, 1.00 Äq.) 3-Acetoxy-3-(benzo[1,3]dioxol-5-yl)-2-Dibenzylamino-propansäureethylester (**105**) mit 767 µL (4.65 mmol, 4.00 Äq.) 2-Trimethylsilyloxy-propen und 76.3 mg (116 µmol, 0.10 Äq.) Bi(OTf)<sub>3</sub> und anschließende säulenchromatographische Reinigung (P/Et<sub>2</sub>O = 6/1 → 1/1) ergibt 394 mg (832 µmol, 72%) der Verbindung **104** als gelbes Öl in einem Diastereomerenverhältnis von > 95/5 (*anti/syn*).

**DC**:  $R_f$  = 0.25 (P/Et<sub>2</sub>O = 2/1) [UV, CAM].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3024 (w, C<sub>ar</sub>H), 2928 (w, C<sub>al</sub>H), 2894 (w), 2841 (w), 1717 (vs, C=O), 1490 (s, C=C<sub>ar</sub>), 1443 (m, CH<sub>3</sub>), 1243 (vs, COC), 1173 (s), 1025 (s), 926 (m), 746 (s), 698 cm<sup>-1</sup> (vs).

*anti*-Diastereomer:

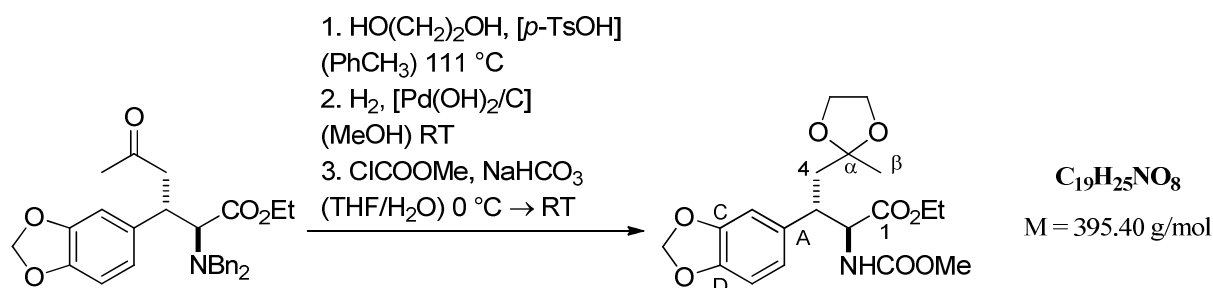
**<sup>1</sup>H-NMR** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.43 (t, <sup>3</sup> $J$  = 7.1 Hz, 3 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.91 (s, 3 H, H-6), 2.45 (dd, <sup>2</sup> $J$  = 16.0 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 4.3 Hz, 1 H, H-4), 2.53 (dd, <sup>2</sup> $J$  = 16.0 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 9.3 Hz, 1 H, H-4), 3.27 [d, <sup>2</sup> $J$  = 13.7 Hz, 2 H, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 3.48 (d, <sup>3</sup> $J$  = 11.5 Hz, 1 H, H-2), 3.75 (ddd, <sup>3</sup> $J$  = 4.3 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 9.3 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 11.5 Hz, 1 H, H-3), 3.89 [d, <sup>2</sup> $J$  = 13.7 Hz, 2 H, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>], 4.28 (dq, <sup>2</sup> $J$  = 10.8 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 7.1 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.38 (dq, <sup>2</sup> $J$  = 10.8 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 7.1 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.95 (m, 1 H, OCH<sub>2</sub>O), 6.02 (m, 1 H, OCH<sub>2</sub>O), 6.29 (d, <sup>4</sup> $J$  = 1.7 Hz, 1 H, H-B), 6.47 (dd, <sup>3</sup> $J$  = 7.9 Hz, <sup>4</sup> $J$  = 1.7 Hz, 1 H, H-F), 6.70 (d, <sup>3</sup> $J$  = 7.9 Hz, 1 H, H-E), 6.93-6.97 (m, 4 H, H<sub>Bn</sub>), 7.20-7.25 (m, 6 H, H<sub>Bn</sub>).

$^{13}\text{C-NMR}$  (90.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 14.8 (q,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 30.4 (q, C-6), 40.3 (d, C-3), 48.5 (t, C-4), 54.2 [t,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{Ph})_2$ ], 60.4 (t,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 64.8 (d, C-2), 100.8 (t,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 107.8 (d, C-E), 108.2 (d, C-B), 122.5 (d, C-F), 127.0 (d,  $\text{C}_{\text{Bn}}$ ), 128.0 (d,  $\text{C}_{\text{Bn}}$ ), 129.1 (d,  $\text{C}_{\text{Bn}}$ ), 134.4 (s, C-A), 138.7 (s,  $\text{C}_{\text{Bn}}$ ), 146.2 (s, C-D), 147.4 (s, C-C), 171.1 (s, C-1), 206.0 (s, C-5).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 474 (100)  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ , 366 (4).

**HRMS** (ESI):  $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{NO}_5$   $[(\text{M}+\text{H})^+]$ : ber.: 474.2275; gef.: 474.2276.

### 3-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl)-2-[(methoxycarbonyl)-amino]-4-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-butansäureethylester (110)



Es werden 380 mg (802  $\mu\text{mol}$ , d.r. *anti/syn* > 95/5, 1.00 Äq.) 3-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl)-2-Dibenzylamino-5-oxo-hexansäureethylester (**104**), 135  $\mu\text{L}$  (2.41 mmol, 3.00 Äq.) Ethylenglykol und 13.0 mg (68.3  $\mu\text{mol}$ , 0.09 Äq.) *p*-Toluolsulfonsäure·Monohydrat in 15 mL Toluol gelöst und über Nacht am Wasserabscheider zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wird in Dichlormethan (30 mL) aufgenommen. Die Lösung wird mit Wasser (20 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das resultierende braune Öl wird in Methanol (17 mL) aufgenommen und es werden 120 mg Palladiumhydroxid auf Kohle (10-20% Pd mit 50%  $\text{H}_2\text{O}$ ) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird unter Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur über Nacht heftig gerührt. Die Suspension wird über Celite<sup>®</sup> filtriert und das Filtrat wird am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Anschließend wird der Rückstand in Tetrahydrofuran (3 mL) und Wasser (3 mL) gelöst. Nach dem Abkühlen der Lösung auf 0 °C werden 126 mg (1.50 mmol)  $\text{NaHCO}_3$  und 68.2  $\mu\text{L}$  (882  $\mu\text{mol}$ ) Chlorameisensäuremethylester zugegeben und die Reaktionsmischung wird über zwei Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Danach wird die Lösung mit Dichlormethan (15 mL) und Wasser (15 mL) verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert (3 $\times$ 15 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$



getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/Et<sub>2</sub>O = 1/1 → 1/3) des Rohprodukts werden 276 mg (698 μmol, 87%, d.r. *anti/syn* > 95/5) der Verbindung **110** als farbloser Feststoff erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.28$  (P/Et<sub>2</sub>O = 1/2) [UV, CAM].

**Smp.:** 84 °C (d.r. *anti/syn* > 95/5).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 2977$  (m, C<sub>al</sub>H), 2885 (w), 1722 (vs), 1523 (s), 1489 (s, C=C<sub>ar</sub>), 1339 (m), 1239 (vs, COC), 1200 (s), 1049 (vs, COC), 897 cm<sup>-1</sup> (m).

*anti*-Diastereomer:

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (s, 3 H, H-β), 1.23 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, 3 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.03 (dd, <sup>2</sup>*J* = 14.6 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.7 Hz, 1 H, H-4), 2.21 (dd, <sup>2</sup>*J* = 14.6 Hz, <sup>3</sup>*J* = 5.3 Hz, 1 H, H-4), 3.44-3.47 (m, 1 H, H-3), 3.65 (s, 3 H, OMe), 3.80-3.94 [m, 4 H, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O], 4.06-4.16 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.76-4.78 (m, 1 H, H-2), 5.02 (d, <sup>3</sup>*J* = 9.1 Hz, 1 H, NH), 5.90 (bs, 2 H, OCH<sub>2</sub>O), 6.54 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.0 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.4 Hz, 1 H, H-F), 6.60 (d, <sup>4</sup>*J* = 1.4 Hz, 1 H, H-B), 6.68 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.0 Hz, 1 H, H-E).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 14.1 (q, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 24.7 (q, C-β), 40.2 (t, C-4), 42.6 (d, C-3), 52.3 (q, OMe), 58.5 (d, C-2), 61.2 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 64.5 [2×C, 2×t, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O], 100.9 (t, OCH<sub>2</sub>O), 108.1 (d, C-E), 108.3 (d, C-B), 109.5 (s, C-α), 121.3 (d, C-F), 133.7 (s, C-A), 146.6 (s, C-D), 147.6 (s, C-C), 157.0 (s, NHCOOMe), 171.2 (s, C-1).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 813 (74) [(2M+Na)<sup>+</sup>], 418 (100) [(M+Na)<sup>+</sup>], 334 (44), 260 (13).

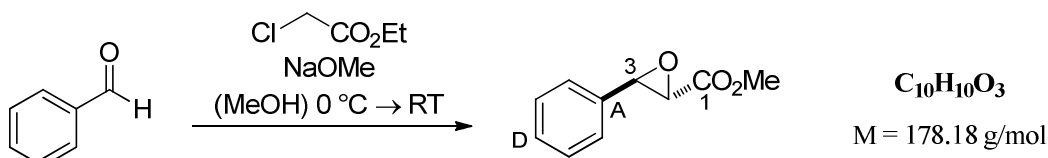
**HRMS** (ESI): C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>8</sub>Na [(M+Na)<sup>+</sup>]: ber.: 418.1472; gef.: 418.1469.



## 4. S<sub>N</sub>1-Reaktionen aromatischer Glycidester

### 4.1. Substratsynthesen

#### 2,3-Epoxy-3-phenyl-propansäuremethylester (**113**)<sup>[222]</sup>



Die Umsetzung nach AAV 3 von 10.1 mL (100 mmol, 1.00 Äq.) Benzaldehyd und anschließende säulenchromatographische Reinigung (P/Et<sub>2</sub>O = 9/1 → 2/1) ergibt 8.03 g (45.1 mmol, 45%) der Verbindung **113** als farblosen Feststoff in einem Diastereomerenverhältnis von > 95/5 (*trans/cis*).

**DC:**  $R_f = 0.60$  (P/Et<sub>2</sub>O = 1/1) [UV, CAM].

*trans*-Diastereomer:

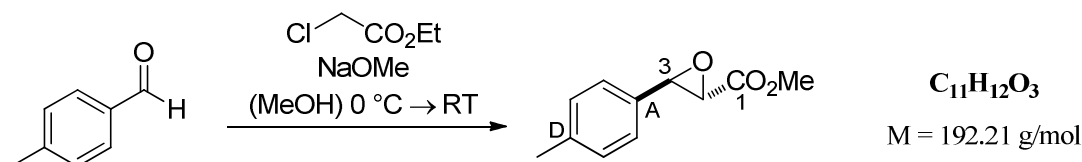
<sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 3.52 (d, <sup>3</sup>J = 1.7 Hz, 1 H, H-2), 3.83 (s, 3 H, COOMe), 4.10 (d, <sup>3</sup>J = 1.7 Hz, 1 H, H-3), 7.28-7.31 (m, 2 H, H-B), 7.35-7.38 (m, 3 H, H-C + H-D).

<sup>13</sup>C-NMR (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 52.6 (q, COOMe), 56.6 (d, C-2), 58.0 (d, C-3), 125.8 (d, C-B), 128.7 (d, C-C), 129.0 (d, C-D), 134.9 (s, C-A), 168.6 (s, C-1).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 357 [(2M+H)<sup>+</sup>].

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.<sup>[222]</sup>

#### 2,3-Epoxy-3-(4-methylphenyl)-propansäuremethylester (**114**)<sup>[222]</sup>



Die Umsetzung nach AAV 3 von 11.8 mL (100 mmol, 1.00 Äq.) 4-Methylbenzaldehyd und anschließende säulenchromatographische Reinigung (P/Et<sub>2</sub>O = 8/1 → 2/1) ergibt 10.8 g (56.2 mmol, 56%) der Verbindung **114** als farblosen Feststoff in einem Diastereomerenverhältnis von > 95/5 (*trans/cis*).

**DC:**  $R_f = 0.63$  (P/Et<sub>2</sub>O = 1/1) [UV, CAM].

*trans*-Diastereomer:

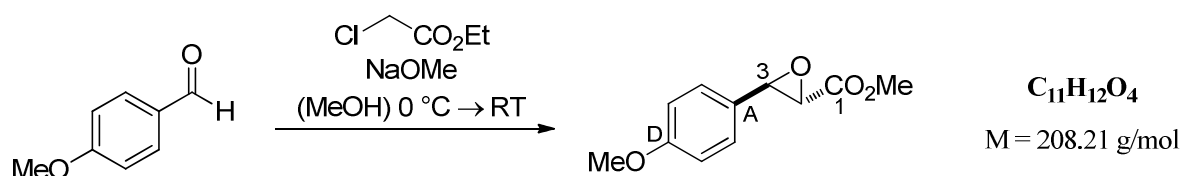
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.36 (s, 3 H,  $\text{H}_\text{D}$ -Me), 3.51 (d,  $^3J = 1.8$  Hz, 1 H, H-2), 3.83 (s, 3 H, COOMe), 4.07 (d,  $^3J = 1.8$  Hz, 1 H, H-3), 7.17-7.7.18 (m, 4 H, H-B+H-C).

$^{13}\text{C-NMR}$  (90.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 21.2 (q,  $\text{C}_\text{D}$ -Me), 52.6 (q, COOMe), 56.6 (d, C-2), 58.0 (d, C-3), 125.8 (d, C-B), 129.3 (d, C-C), 131.8 (s, C-A), 139.0 (s, C-D), 168.8 (s, C-1).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 385 (100) [(2M+H) $^+$ ].

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.<sup>[222]</sup>

### 2,3-Epoxy-3-(4-methoxyphenyl)-propansäuremethylester (*trans*-115)<sup>[223]</sup>



Die Umsetzung nach **AAV 3** von 12.2 mL (100 mmol, 1.00 Äq.) *p*-Anisaldehyd und anschließende Reinigung durch Umkristallisation aus Methanol ergibt 8.21 g (39.4 mmol, 39%) der Verbindung **115** als farblosen Feststoff in einem Diastereomerenverhältnis von > 95/5 (*trans/cis*).

**DC**:  $R_f = 0.34$  (P/Et<sub>2</sub>O = 2/1) [UV, CAM].

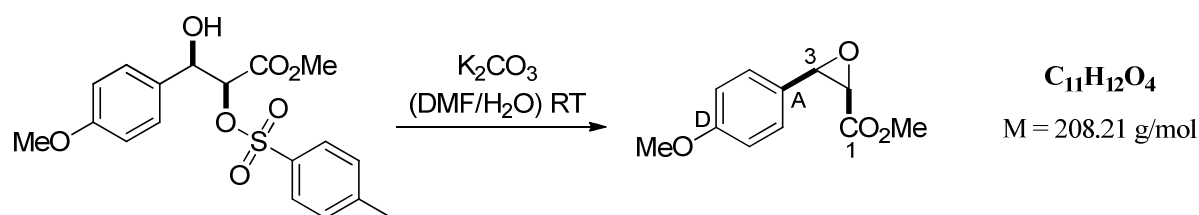
*trans*-Diastereomer:

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.51 (d,  $^3J = 1.8$  Hz, 1 H, H-2), 3.81 (s, 3 H,  $\text{H}_\text{D}$ -OMe), 3.82 (s, 3 H, COOMe), 4.05 (d,  $^3J = 1.8$  Hz, 1 H, H-3), 6.88-6.90 (m, 2 H, H-C), 7.20-7.22 (m, 2 H, H-B).

$^{13}\text{C-NMR}$  (90.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 52.5 (q, COOMe), 55.3 (q,  $\text{C}_\text{D}$ -OMe), 56.5 (d, C-2), 57.9 (d, C-3), 114.1 (d, C-C), 126.7 (s, C-A), 127.2 (d, C-B), 160.2 (s, C-D), 168.8 (s, C-1).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 208 (25) [ $\text{M}^+$ ], 121 (100) [(M-C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>O<sub>3</sub>) $^+$ ].

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.<sup>[223]</sup>

2,3-Epoxy-3-(4-methoxyphenyl)-propansäuremethylester (*cis*-115)<sup>[224]</sup>

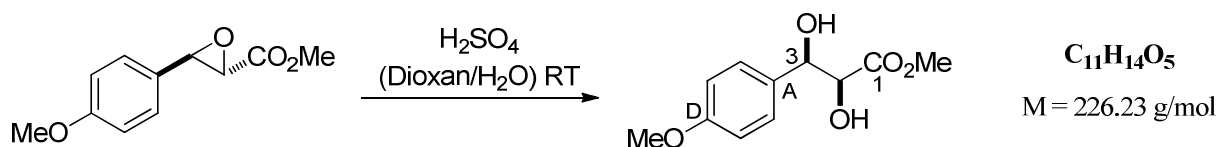
Es werden 1.68 g (4.42 mmol, d.r. *anti/syn* = 7/93, 1.00 Äq.) 3-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-2-tosyloxy-propansäuremethylester (**117**) in 30 mL Dimethylformamid und 400  $\mu$ L Wasser gelöst und mit 1.83 g (13.4 mmol, 3.00 Äq.) Kaliumcarbonat versetzt. Die Suspension wird 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von Eiswasser (50 mL) und Ethylacetat (50 mL) werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (3  $\times$  70 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und die Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung [P/Et<sub>2</sub>O = 2/1  $\rightarrow$  1/1 + 0.5% NEt<sub>3</sub>] des Rohprodukts werden 725 mg (3.48 mmol, 79%, d.r. *trans/cis* = 7/93) der Verbindung **115** als farbloser Feststoff erhalten.

*cis*-Diastereomer:

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.58 (s, 3 H, COOMe), 3.80 (s, 3 H, H<sub>D</sub>-OMe), 3.81 (d, <sup>3</sup>J = 4.5 Hz, 1 H, H-2), 4.21 (d, <sup>3</sup>J = 4.5 Hz, 1 H, H-3), 6.86-6.88 (m, 2 H, H-C), 7.33-7.35 (m, 2 H, H-B).

<sup>13</sup>C-NMR (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 52.1 (q, COOMe), 55.2 (q, C<sub>D</sub>-OMe), 56.0 (d, C-2), 57.4 (d, C-3), 113.5 (d, C-C), 124.7 (s, C-A), 127.9 (d, C-B), 159.8 (s, C-D), 167.2 (s, C-1).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.<sup>[224]</sup>

2,3-Dihydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-propansäuremethylester (**116**)<sup>[224,225]</sup>

Es werden 2.08 g (10.0 mmol, d.r. *trans/cis* > 95/5, 1.00 Äq.) 2,3-Epoxy-3-(4-methoxyphenyl)-propansäure-methylester (*trans*-**115**) in 60 mL Dioxan und 15 mL Wasser gelöst und mit 250  $\mu$ L (4.69 mmol, 0.47 Äq.) konz. Schwefelsäure versetzt. Die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmi-

sung am Rotationsverdampfer eingengt und mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. (40 mL) sowie Dichlormethan (40 mL) versetzt. Nach dem Trennen der Phasen wird die wässrige Phase mit Dichlormethan ( $2 \times 40$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung [ $\text{P}/\text{Et}_2\text{O} = 1/1 \rightarrow \text{Et}_2\text{O}$  (100%)] des Rohprodukts werden 1.94 g (8.57 mmol, 86%, d.r. *anti/syn* = 32/68) der Verbindung **116** als farbloser Feststoff erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.14$  ( $\text{P}/\text{Et}_2\text{O} = 1/3$ ) [UV, CAM].

*anti*-Diastereomer:

**$^1\text{H-NMR}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.10 (bs, 2 H, OH), 3.71 (s, 3 H, COOMe), 3.80 (s, 3 H,  $\text{H}_\text{D}$ -OMe), 4.47 (d,  $^3J = 4.4$  Hz, 1 H, H-2), 4.94 (d,  $^3J = 4.4$  Hz, 1 H, H-3), 6.86-6.89 (m, 2 H, H-C), 7.22-7.26 (m, 2 H, H-B).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (90.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 52.4 (q, COOMe), 55.2 (q,  $\text{C}_\text{D}$ -OMe), 74.6 (d, C-3), 74.7 (d, C-2), 113.8 (d, C-C), 127.6 (d, C-B), 130.7 (s, C-A), 159.5 (s, C-D), 172.5 (s, C-1).

*syn*-Diastereomer:

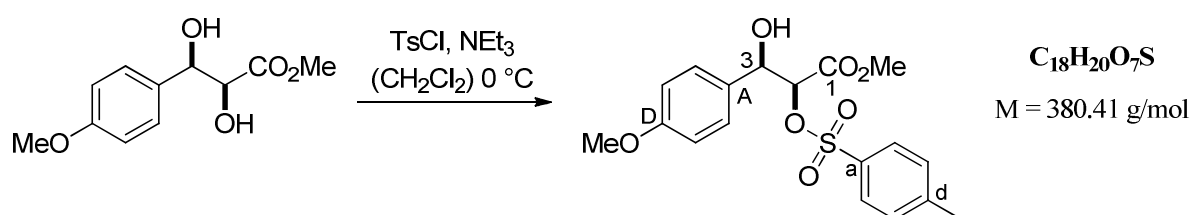
**$^1\text{H-NMR}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.70 (bs, 1 H, OH), 2.88 (bs, 1 H, OH), 3.81 (s, 6 H, COOMe +  $\text{H}_\text{D}$ -OMe), 4.34 (d,  $^3J = 2.9$  Hz, 1 H, H-2), 4.96 (d,  $^3J = 2.9$  Hz, 1 H, H-3), 6.88-6.93 (m, 2 H, H-C), 7.30-7.35 (m, 2 H, H-B).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (90.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 52.8 (q, COOMe), 55.3 (q,  $\text{C}_\text{D}$ -OMe), 74.1 (d, C-3), 74.7 (d, C-2), 113.9 (d, C-C), 127.5 (d, C-B), 132.0 (s, C-A), 159.4 (s, C-D), 173.2 (s, C-1).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 226 (1) [ $\text{M}^+$ ], 208 (2) [ $(\text{M}-\text{H}_2\text{O})^+$ ], 170 (9), 137 (100) [ $(\text{M}-\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_3)^+$ ], 77 (34).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.<sup>[224,225]</sup>

### 3-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-2-tosyloxy-propansäuremethylester (**117**)<sup>[157,224]</sup>



Es werden 1.64 g (7.25 mmol, d.r. *anti/syn* = 32/68, 1.00 Äq.) 2,3-Dihydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-propansäuremethylester (**116**) in 40 mL Dichlormethan gelöst und auf

0 °C gekühlt. Dann werden 1.51 mL (10.9 mmol, 1.50 Äq.) Triethylamin und 1.42 g (7.47 mmol, 1.03 Äq.) Tosylchlorid zugegeben und die Reaktionsmischung wird 60 h bei 0 °C gerührt. Nach der Zugabe von Eiswasser (50 mL) werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 × 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung [P/Et<sub>2</sub>O = 1/1 → 1/3] des Rohprodukts werden 1.69 g (4.44 mmol, 61%, d.r. *anti/syn* = 7/93) der Verbindung **117** als farbloser Feststoff erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.22$  (P/Et<sub>2</sub>O = 1/3) [UV, CAM].

*syn*-Diastereomer:

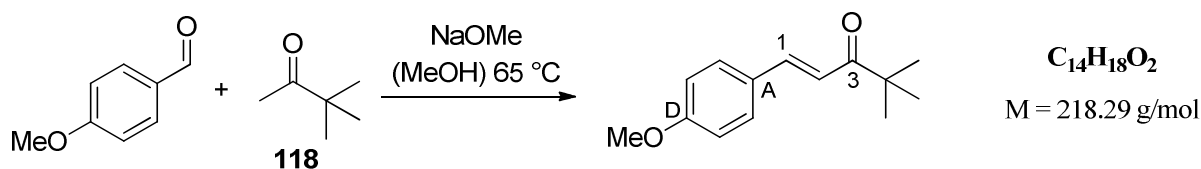
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 2.41 (s, 3 H, H<sub>d</sub>-Me), 2.48 (bs, 1 H, OH), 3.59 (s, 3 H, COOMe), 3.78 (s, 3 H, H<sub>D</sub>-OMe), 4.86 (d, <sup>3</sup>J = 4.8 Hz, 1 H, H-2), 5.04 (d, <sup>3</sup>J = 4.8 Hz, 1 H, H-3), 6.74-6.76 (m, 2 H, H-C), 7.13-7.14 (m, 2 H, H-B), 7.20-7.22 (m, 2 H, H-c), 7.58-7.60 (m, 2 H, H-b).

<sup>13</sup>C-NMR (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 21.6 (q, C<sub>d</sub>-Me), 52.7 (q, COOMe), 55.2 (q, C<sub>D</sub>-OMe), 73.3 (d, C-3), 81.3 (d, C-2), 113.8 (d, C-C), 127.5 (d, C-B), 127.9 (d, C-b), 129.2 (s, C-A), 129.6 (d, C-c), 132.5 (s, C-a), 145.0 (s, C-d), 159.7 (s, C-D), 167.4 (s, C-1).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 380 (1) [M<sup>+</sup>], 313 (19), 171 (100) [(M-C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>O<sub>4</sub>)<sup>+</sup>], 151 (19), 144 (58), 137 (70).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.<sup>[224]</sup>

#### 4,4-Dimethyl-1-(4-methoxyphenyl)-pent-1-en-3-on (**119**)<sup>[158]</sup>



Unter Argonatmosphäre werden bei 0 °C 50 mL Methanol tropfenweise zu 1.59 g (69.0 mmol, 1.15 Äq.) Natrium geben. Nach vollständiger Auflösung des Natriums wird ein Gemisch aus 7.29 mL (60.0 mmol, 1.00 Äq.) *p*-Anisaldehyd und 8.26 mL (66.0 mmol, 1.10 Äq.) Pinakolon (**118**) langsam zur Alkoholatlösung gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 24 h zum Sieden erhitzt und anschließend mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. (30 mL) versetzt. Danach wird mit Diethylether (3 × 80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden

über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung [P/Et<sub>2</sub>O = 8/1 → 4/1] des Rohprodukts werden 11.6 g (53.1 mmol, 88%, d.r. *trans/cis* > 95/5) der Verbindung **119** als gelbes Öl erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.53$  (P/Et<sub>2</sub>O = 2/1) [UV, CAM].

*trans*-Diastereomer:

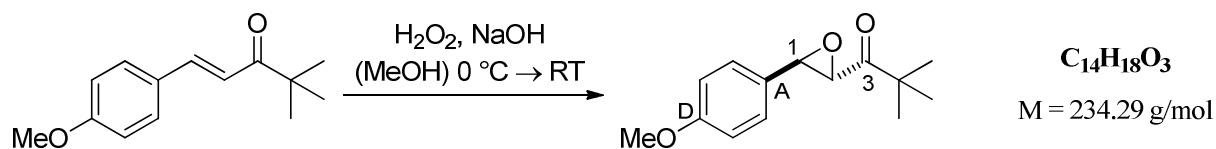
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 [s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 3.84 (s, 3 H, OMe), 6.90-6.92 (m, 2 H, H-C), 7.01 (d, <sup>3</sup>*J* = 15.5 Hz, 1 H, H-2), 7.52-7.54 (m, 2 H, H-B), 7.65 (d, <sup>3</sup>*J* = 15.5 Hz, 1 H, H-1).

<sup>13</sup>C-NMR (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 26.4 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 43.1 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 55.4 (q, OMe), 114.3 (d, C-C), 118.5 (d, C-2), 127.7 (s, C-A), 130.0 (d, C-B), 142.6 (d, C-1), 161.3 (s, C-D), 204.3 (s, C-3).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 219 (100) [(M+H)<sup>+</sup>], 121 (8).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.<sup>[158]</sup>

#### 4,4-Dimethyl-1,2-epoxy-1-(4-methoxyphenyl)-pentan-3-on (**120**)<sup>[158]</sup>



Es werden 3.00 g (13.7 mmol, d.r. *trans/cis* > 95/5, 1.00 Äq.) 4,4-Dimethyl-1-(4-methoxyphenyl)-pent-1-en-3-on (**119**) in 20 mL Methanol gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann werden 3.83 mL (44.7 mmol, 35% in H<sub>2</sub>O, 3.25 Äq.) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> über fünf Minuten und anschließend 4.00 mL (8.00 mmol, 0.58 Äq.) einer 2 M NaOH-Lsg. über 15 Minuten zugegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und danach mit ges. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lsg. (40 mL) versetzt. Nach 30 Min Rühren wird mit Diethylether (3 × 60 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Reinigung des Rohprodukts durch Umkristallisation aus P/Et<sub>2</sub>O = 4/1 werden 1.20 g (5.12 mmol, 37%, d.r. *trans/cis* > 95/5) der Verbindung **120** als farbloser Feststoff erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.37$  (P/Et<sub>2</sub>O = 2/1 + 1% NEt<sub>3</sub>) [UV, CAM].



*trans*-Diastereomer:

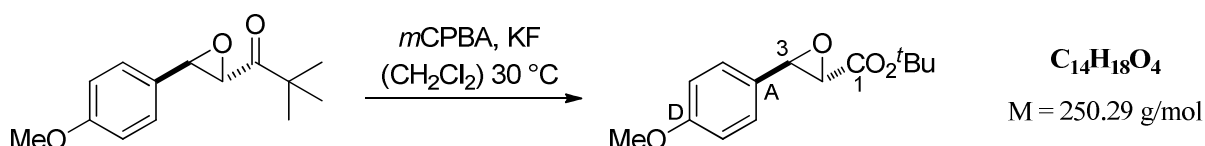
<sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.23 [s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 3.80 (d, <sup>3</sup>J = 1.9 Hz, 1 H, H-1), 3.81 (s, 3 H, OMe), 3.85 (d, <sup>3</sup>J = 1.9 Hz, 1 H, H-2), 6.88-6.92 (m, 2 H, H-C), 7.21-7.25 (m, 2 H, H-B).

<sup>13</sup>C-NMR (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 25.7 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 43.5 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 55.3 (q, OMe), 59.1 (d, C-2), 59.3 (d, C-1), 114.1 (d, C-C), 127.0 (d, C-B), 127.5 (s, C-A), 160.2 (s, C-D), 208.2 (s, C-3).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 234 (35) [M<sup>+</sup>], 177 (8) [(M-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sup>+</sup>], 161 (11) [(M-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>O)<sup>+</sup>], 149 (19), 149 (19) [(M-C<sub>3</sub>H<sub>9</sub>O)<sup>+</sup>], 121 (100) [(M-C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>)<sup>+</sup>], 57 (70).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.<sup>[158]</sup>

### 2,3-Epoxy-3-(4-methoxyphenyl)-propansäure-*tert*-butylester (**121**)<sup>[158]</sup>



Unter Argonatmosphäre werden 3.28 g (13.3 mmol, 70-75% in H<sub>2</sub>O, 2.60 Äq.) *m*-Chlorperbenzoesäure und 2.23 g (38.4 mmol, 7.50 Äq.) Kaliumfluorid in 60 mL Dichlormethan gelöst und 30 Minuten gerührt. Dann werden 1.20 g (5.12 mmol, d.r. *trans/cis* > 95/5, 1.00 Äq.) 4,4-Dimethyl-1,2-epoxy-1-(4-methoxyphenyl)-pentan-3-on (**120**), gelöst in 20 ml Dichlormethan, zugegeben und die Reaktionsmischung wird über Nacht bei 30 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden nochmals 500 mg (2.03 mmol, 0.40 Äq.) *m*-Chlorperbenzoesäure zugegeben und die Mischung wird für weitere vier Stunden bei 30 °C gerührt. Dann wird auf Raumtemperatur abgekühlt und die Suspension wird über Celite<sup>®</sup> filtriert. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingengt und das erhaltene Rohprodukt wird durch Umkristallisation aus P/Et<sub>2</sub>O = 4/1 gereinigt. Es werden 1.07 g (4.28 mmol, 83%, d.r. *trans/cis* > 95/5) der Verbindung **121** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: *R<sub>f</sub>* = 0.52 (P/Et<sub>2</sub>O = 2/1 + 1% NEt<sub>3</sub>) [UV, CAM].

*trans*-Diastereomer:

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.51 [s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 3.40 (d, <sup>3</sup>J = 1.7 Hz, 1 H, H-2), 3.81 (s, 3 H, OMe), 3.97 (d, <sup>3</sup>J = 1.7 Hz, 1 H, H-3), 6.88-6.90 (m, 2 H, H-C), 7.20-7.22 (m, 2 H, H-B).

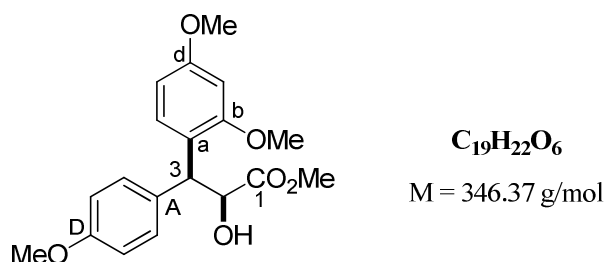
**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 28.0 [q, C(CH)<sub>3</sub>], 55.3 (q, OMe), 57.3 (d, C-2), 57.5 (d, C-3), 82.5 [s, C(CH)<sub>3</sub>], 114.0 (d, C-C), 127.2 (s, C-A), 127.2 (d, C-B), 160.1 (s, C-D), 167.4 (s, C-1).

**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 250 (6) [M<sup>+</sup>], 194 (27), 150 (31), 137 (39), 121 (100) [(M-C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>O<sub>3</sub>)<sup>+</sup>].

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.<sup>[158]</sup>

## 4.2. Diastereoselektive *Friedel-Crafts*-Alkylierungen

### 3-(2,4-Dimethoxyphenyl)-2-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-propansäuremethylester (**122**)



Die Umsetzung nach **AAV 4** von 52.1 mg (250  $\mu$ mol, 1.00  $\ddot{A}$ q.) 2,3-Epoxy-3-(4-methoxyphenyl)-propansäuremethylester (**115**) mit 132  $\mu$ L (1.00 mmol, 4.00  $\ddot{A}$ q.) Resorcindimethylether und 6.15 mg (12.5  $\mu$ mol, 0.05  $\ddot{A}$ q.) Sc(OTf)<sub>3</sub> und anschließende säulenchromatographische Reinigung (P/Et<sub>2</sub>O 4/1  $\rightarrow$  1/1) ergibt 66 mg (191  $\mu$ mol, 76%) der Verbindung **122** als farblosen Feststoff in einem Diastereomerenverhältnis von 17/83 (*anti/syn*).

**DC:**  $R_f = 0.21$  (P/Et<sub>2</sub>O 1/1) [UV, CAM].

**Smp.:** 130-132 °C (d.r. *anti/syn* = 17/83).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3556$  (br, OH), 2954 (w, C<sub>al</sub>H), 2837 (w, OMe), 2353 (m), 1732 (vs, C=O), 1610 (s), 1584 (s), 1501 (vs), 1473 (m, CH<sub>3</sub>), 1246 (vs, COC), 1181 (m), 1112 (vs), 1087 (m), 1028 (s), 841 cm<sup>-1</sup> (s, C<sub>ar</sub>H).

*syn*-Diastereomer:

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.76 (bs, 1 H, OH), 3.67 (s, 3 H, COOMe), 3.76 + 3.77 + 3.78 (3 $\times$ s, 3 $\times$ 3 H, H<sub>b</sub>-OMe + H<sub>d</sub>-OMe + H<sub>D</sub>-OMe), 4.82-4.85 (m, 2 H, H-2 + H-3), 6.40-6.44 (m, 2 H, H-c + H-e), 6.83 (*virt.d.*,  $J \cong 8.4$  Hz, 2 H, H-C), 7.11 (d,  $^3J = 8.4$  Hz, 1 H, H-f), 7.30 (*virt.d.*,  $J \cong 8.4$  Hz, 2 H, H-B).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 45.7 (d, C-3), 52.1 (q, COOMe), 55.2 + 55.2 + 55.5 (3 $\times$ C, 3 $\times$ q, C<sub>b</sub>-OMe + C<sub>d</sub>-OMe + C<sub>D</sub>-OMe), 73.2 (d, C-2), 98.5 (d, C-c), 104.2 (d, C-e), 113.6 (d, C-C), 119.8 (s, C-a), 129.5 (d, C-B), 131.2 (d, C-f), 134.0 (s, C-A), 157.9 + 158.0 + 159.7 (3 $\times$ C, 3 $\times$ s, C-b + C-d + C-D), 174.4 (s, C-1).

*anti*-Diastereomer:

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.76 (bs, 1 H, OH), 3.69 (s, 3 H, COOMe), 3.74 + 3.77 + 3.78 (3 $\times$ s, 3 $\times$ 3 H, H<sub>b</sub>-OMe + H<sub>d</sub>-OMe + H<sub>D</sub>-OMe), 4.74 (d,  $^3J = 3.8$  Hz, 1 H, H-3),

4.82-4.86 (m, 1 H, H-2), 6.42-6.44 (m, 1 H, H-c), 6.45-6.47 (m, 1 H, H-e), 6.80 (*virt.d.*,  $J \cong 8.3$  Hz, 2 H, H-C), 7.20 (*virt.d.*,  $J \cong 8.6$  Hz, 2 H, H-B), 7.44 (d,  $^3J = 8.3$  Hz, 1 H, H-f).

$^{13}\text{C-NMR}$  (90.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 46.2 (d, C-3), 52.4 (q, COOMe), 55.1 + 55.3 + 55.4 ( $3 \times \text{C}$ ,  $3 \times \text{q}$ ,  $\text{C}_b\text{-OMe} + \text{C}_d\text{-OMe} + \text{C}_D\text{-OMe}$ ), 73.3 (d, C-2), 98.6 (d, C-c), 103.9 (d, C-e), 113.5 (d, C-C), 122.6 (s, C-a), 129.7 (d, C-f), 130.2 (d, C-B), 131.2 (s, C-A), 157.6 + 158.2 + 159.6 ( $3 \times \text{C}$ ,  $3 \times \text{s}$ , C-b + C-d + C-D), 174.4 (s, C-1).

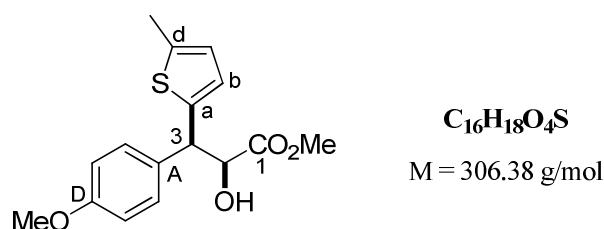
**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 346 (1) [ $\text{M}^+$ ], 328 (3) [ $(\text{M}-\text{H}_2\text{O})^+$ ], 257 (75) [ $(\text{M}-\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_3)^+$ ], 196 (94), 165 (84), 135 (100).

**HRMS** (EI):  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_5$  [ $(\text{M}-\text{H}_2\text{O})^+$ ]: ber: 328.1305; gef.: 328.1306.

**CHN** ( $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_6$ ):

ber.:	C: 65.88	H: 6.40
gef.:	C: 65.89	H: 6.61.

## 2-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-3-(5-methylthiophen-2-yl)-propansäuremethylester (123)



Die Umsetzung nach **AAV 4** von 52.1 mg (250  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) 2,3-Epoxy-3-(4-methoxyphenyl)-propansäuremethylester (**115**) mit 96.8  $\mu\text{L}$  (1.00 mmol, 4.00 Äq.) 2-Methylthiophen und 6.15 mg (12.5  $\mu\text{mol}$ , 0.05 Äq.)  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  und anschließende säulenchromatographische Reinigung (P/Et<sub>2</sub>O 4/1  $\rightarrow$  1/1) ergibt 64 mg (209  $\mu\text{mol}$ , 84%) der Verbindung **123** als gelbes Öl in einem Diastereomerenverhältnis von 25/75 (*anti/syn*).

**DC**:  $R_f = 0.18$  (P/Et<sub>2</sub>O 2/1) [UV, CAM].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3484$  (br, OH), 2928 (w,  $\text{C}_{\text{al}}\text{H}$ ), 2837 (w, OMe), 1735 (vs, C=O), 1610 (m), 1511 (vs), 1439 (m,  $\text{CH}_3$ ), 1246 (vs, COC), 1179 (s), 1113 (m), 1031 (s), 834 (m,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$ ), 802 (m), 731  $\text{cm}^{-1}$  (m).

*syn*-Diastereomer:

$^1\text{H-NMR}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.41 (d,  $^4J = 1.1$  Hz, 3 H,  $\text{H}_d\text{-Me}$ ), 3.03 (d,  $^3J = 5.8$  Hz, 1 H, OH), 3.73 (s, 3 H, COOMe), 3.79 (s, 3 H,  $\text{H}_D\text{-OMe}$ ), 4.63 (d,  $^3J = 3.6$  Hz,

1 H, H-3), 4.72 (dd,  $^3J = 3.6$  Hz,  $^3J = 5.8$  Hz, 1 H, H-2), 6.56-6.58 (m, 1 H, H-c), 6.69 (d,  $^3J = 3.4$  Hz, 1 H, H-b), 6.84-6.88 (m, 2 H, H-C), 7.36-7.40 (m, 2 H, H-B).

$^{13}\text{C-NMR}$  (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 15.2 (q, C<sub>d</sub>-Me), 49.5 (d, C-3), 52.6 (q, COOMe), 55.2 (q, C<sub>D</sub>-OMe), 74.2 (d, C-2), 113.8 (d, C-C), 124.5 (d, C-c), 126.1 (d, C-b), 129.3 (d, C-B), 133.0 (s, C-A), 139.0 (s, C-a), 139.4 (s, C-d), 158.5 (s, C-D), 173.7 (s, C-1).

*anti*-Diastereomer:

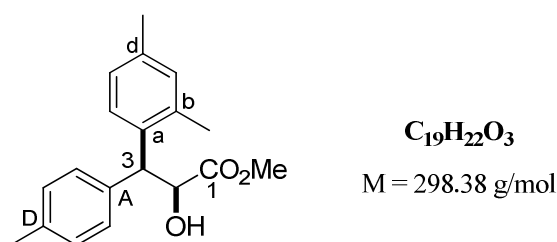
$^1\text{H-NMR}$  (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.43 (d,  $^4J = 1.0$  Hz, 3 H, H<sub>d</sub>-Me), 2.86 (d,  $^3J = 5.8$  Hz, 1 H, OH), 3.72 (s, 3 H, COOMe), 3.78 (s, 3 H, H<sub>D</sub>-OMe), 4.60 (d,  $^3J = 3.4$  Hz, 1 H, H-3), 4.82 (dd,  $^3J = 3.4$  Hz,  $^3J = 5.8$  Hz, 1 H, H-2), 6.58-6.60 (m, 1 H, H-c), 6.81-6.88 (m, 3 H, H-b + H-C), 7.22-7.25 (m, 2 H, H-B).

$^{13}\text{C-NMR}$  (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 15.2 (q, C<sub>d</sub>-Me), 49.4 (d, C-3), 52.5 (q, COOMe), 55.1 (q, C<sub>D</sub>-OMe), 74.2 (d, C-2), 113.7 (d, C-C), 124.5 (d, C-c), 125.4 (d, C-b), 130.0 (d, C-B), 130.4 (s, C-A), 138.8 (s, C-d), 142.0 (s, C-a), 158.9 (s, C-D), 173.4 (s, C-1).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 306 (1) [M<sup>+</sup>], 217 (100) [(M-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>3</sub>)<sup>+</sup>], 135 (34), 121 (26).

**HRMS** (EI): C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>S [M<sup>+</sup>]: ber: 306.0920; gef.: 306.0917.

### 3-(2,4-Dimethylphenyl)-2-hydroxy-3-(4-methylphenyl)-propansäuremethylester (**127**)



Die Umsetzung nach **AAV 4** von 48.1 mg (250  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) 2,3-Epoxy-3-(4-methylphenyl)-propansäuremethylester (**114**) mit 123  $\mu\text{L}$  (1.00 mmol, 4.00 Äq.) *m*-Xylol und 6.15 mg (12.5  $\mu\text{mol}$ , 0.05 Äq.) Sc(OTf)<sub>3</sub> und anschließende säulenchromatographische Reinigung (P/Et<sub>2</sub>O 4/1  $\rightarrow$  1/1) ergibt 24 mg (80.4  $\mu\text{mol}$ , 32%) der Verbindung **127** als farbloses Öl in einem Diastereomerenverhältnis von 9/91 (*anti*/*syn*).

**DC**:  $R_f = 0.61$  (*anti*)/0.56 (*syn*) (P/Et<sub>2</sub>O 1/1) [UV, CAM].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3484$  (br, OH), 3006 (w, C<sub>ar</sub>H), 2952 (m, C<sub>al</sub>H), 2919 (m, C<sub>al</sub>H), 2861 (w), 1732 (vs, C=O), 1512 (s), 1503 (s), 1437 (s, CH<sub>3</sub>), 1253 (vs, COC), 1126 (s), 1090 (vs), 805 (s, C<sub>ar</sub>H), 737 cm<sup>-1</sup> (m).

*syn*-Diastereomer:

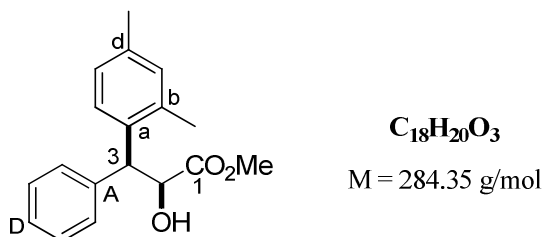
**<sup>1</sup>H-NMR** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 2.20 (s, 3 H, H<sub>b</sub>-Me), 2.28 (s, 3 H, H<sub>d</sub>-Me), 2.30 (s, 3 H, H<sub>D</sub>-Me), 2.71 (bs, 1 H, OH), 3.59 (s, 3 H, COOMe), 4.56 (d, <sup>3</sup>J = 5.8 Hz, 1 H, H-3), 4.88 (d, <sup>3</sup>J = 5.8 Hz, 1 H, H-2), 6.94-6.97 (m, 1 H, H-c), 7.00-7.03 (m, 1 H, H-e), 7.07-7.09 (m, 2 H, H-C), 7.13-7.15 (m, 2 H, H-B), 7.47 (d, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, 1 H, H-f).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 19.7 (q, C<sub>b</sub>-Me), 20.9 + 21.0 (2×C, 2×q, C<sub>d</sub>-Me + C<sub>D</sub>-Me), 49.6 (d, C-3), 52.3 (q, COOMe), 74.1 (d, C-2), 126.7 (d, C-e), 127.9 (d, C-f), 128.4 (d, C-B), 129.1 (d, C-C), 131.5 (d, C-c), 134.6 (s, C-a), 136.2 (s, C-D), 136.3 (s, C-d), 136.5 (s, C-b), 137.3 (s, C-A), 174.2 (s, C-1).

**MS** (ESI): *m/z* (%) = 321 [(M+Na)<sup>+</sup>], 299 [(M+H)<sup>+</sup>].

**HRMS** (ESI): C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>O<sub>3</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: ber.: 299.1642; gef.: 299.1642.

### 3-(2,4-Dimethylphenyl)-2-hydroxy-3-phenyl-propansäuremethylester (**131**)



Die Umsetzung nach **AAV 4** von 44.5 mg (250 μmol, 1.00 Äq.) 2,3-Epoxy-3-phenyl-propansäuremethylester (**113**) mit 123 μL (1.00 mmol, 4.00 Äq.) *m*-Xylol und 6.15 mg (12.5 μmol, 0.05 Äq.) Sc(OTf)<sub>3</sub> und anschließende säulenchromatographische Reinigung (P/Et<sub>2</sub>O 4/1 → 1/1) ergibt 26 mg (91.4 μmol, 37%) der Verbindung **131** als farbloses Öl in einem Diastereomerenverhältnis von 29/71 (*anti/syn*).

**DC**: *R<sub>f</sub>* = 0.41 + 0.50 (P/Et<sub>2</sub>O 1/1) [UV, CAM].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3469 (br, OH), 3025 (w, C<sub>ar</sub>H), 2948 (w, C<sub>al</sub>H), 2912 (w, C<sub>al</sub>H), 1733 (vs, C=O), 1557 (m), 1494 (s, C=C<sub>ar</sub>), 1451 (s), 1438 (s, CH<sub>3</sub>), 1228 (vs, COC), 1122 (m), 1091 (vs), 802 (m, C<sub>ar</sub>H), 699 cm<sup>-1</sup> (vs).

*syn*-Diastereomer:

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 2.20 (s, 3 H, H<sub>b</sub>-Me), 2.28 (s, 3 H, H<sub>d</sub>-Me), 2.74 (d, <sup>3</sup>J = 5.1 Hz, 1 H, OH), 3.58 (s, 3 H, COOMe), 4.59 (d, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, 1 H, H-3), 4.88-4.91

(m, 1 H, H-2), 6.96 (bs, 1 H, H-c), 7.02 (d, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, 1 H, H-e), 7.18-7.27 (m, 5 H, H-B + H-C + H-D), 7.47 (d, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, 1 H, H-f).

<sup>13</sup>C-NMR (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 19.7 (q, C<sub>b</sub>-Me), 20.9 (q, C<sub>d</sub>-Me), 50.1 (d, C-3), 52.2 (q, COOMe), 74.0 (d, C-2), 126.6 + 126.7 (2×C, 2×d, C-D + C-e), 128.0 (d, C-f), 128.4 + 128.6 (2×C, 2×d, C-B + C-C), 131.6 (d, C-c), 134.5 (s, C-a), 136.4 (s, C-d), 136.5 (s, C-b), 140.5 (s, C-A), 174.2 (s, C-1).

*anti*-Diastereomer:

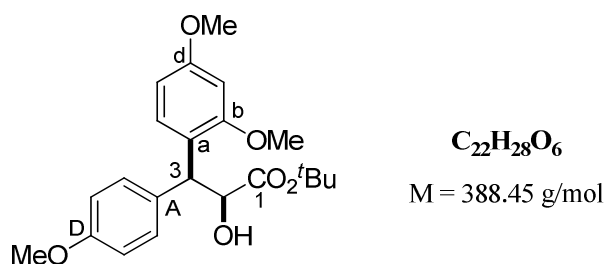
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 2.12 (s, 3 H, H<sub>b</sub>-Me), 2.30 (s, 3 H, H<sub>d</sub>-Me), 2.66 (d, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 1 H, OH), 3.77 (s, 3 H, COOMe), 4.59-4.60 (m, 1 H, H-3), 4.88-4.91 (m, 1 H, H-2), 6.94 (bs, 1 H, H-c), 7.07 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 1 H, H-e), 7.12-7.14 (m, 2 H, H<sub>Ar</sub>), 7.23-7.27 (m, 3 H, H<sub>Ar</sub>), 7.72 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 1 H, H-f).

<sup>13</sup>C-NMR (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 19.9 (q, C<sub>b</sub>-Me), 20.9 (q, C<sub>d</sub>-Me), 50.4 (d, C-3), 52.5 (q, COOMe), 73.6 (d, C-2), 126.7 + 126.9 (2×C, 2×d, C-D + C-e), 127.8 (d, C-f), 128.3 + 129.4 (2×C, 2×d, C-B + C-C), 131.3 (d, C-c), 136.0 (s, C-b), 136.3 (s, C-d), 136.9 (s, C-a), 138.1 (s, C-A), 174.2 (s, C-1).

MS (ESI): *m/z* (%) = 307 [(M+Na)<sup>+</sup>], 285 [(M+H)<sup>+</sup>].

HRMS (ESI): C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: ber.: 285.1485; gef.: 285.1485.

### 3-(2,4-Dimethoxyphenyl)-2-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-propansäure-*tert*-butylester (132)



Die Umsetzung nach **AAV 5** von 37.5 mg (150 μmol, 1.00 Äq.) 2,3-Epoxy-3-(4-methoxyphenyl)-propansäure-*tert*-butylester (**121**) mit 79.0 μL (600 μmol, 4.00 Äq.) Resorcindimethylether und 3.69 mg (7.50 μmol, 0.05 Äq.) Sc(OTf)<sub>3</sub> und anschließende säulenchromatographische Reinigung (P/Et<sub>2</sub>O 4/1 → 1/1) ergibt 45 mg (116 μmol, 77%) der Verbindung **132** als farblosen Feststoff in einem Diastereomerenverhältnis von 7/93 (*anti/syn*).

**DC:**  $R_f = 0.21$  (P/Et<sub>2</sub>O 2/1) [UV, CAM].

**Smp.:** 115 °C (d.r. *anti/syn* = 7/93).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3490$  (br, OH), 2984 (w, C<sub>al</sub>H), 2939 (w), 2911 (w), 2837 (m, OMe), 1717 (vs, C=O), 1608 (s), 1507 (vs), 1469 (m, CH<sub>3</sub>), 1260 (s, COC), 1207 (s), 1157 (vs), 1124 (s), 1034 (s), 834 (m, C<sub>ar</sub>H), 737 cm<sup>-1</sup> (m).

*syn*-Diastereomer:

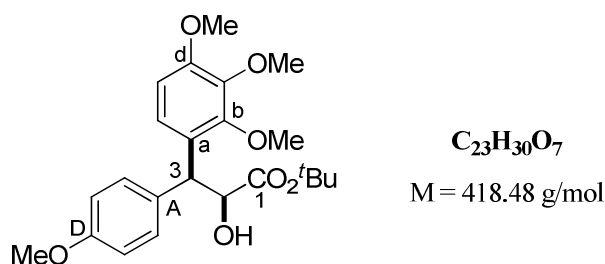
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.25 [s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 3.01 (bs, 1 H, OH), 3.76 + 3.76 (2×s, 2×3 H, H<sub>b</sub>-OMe + H<sub>D</sub>-OMe), 3.77 (s, 3 H, H<sub>d</sub>-OMe), 4.70 (d, <sup>3</sup>*J* = 5.8 Hz, 1 H, H-2), 4.77 (d, <sup>3</sup>*J* = 5.8 Hz, 1 H, H-3), 6.43 (d, <sup>4</sup>*J* = 2.5 Hz, 1 H, H-c), 6.46 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.5 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.5 Hz, 1 H, H-e), 6.80-6.82 (m, 2 H, H-C), 7.25-7.27 (m, 2 H, H-B), 7.42 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.5 Hz, 1 H, H-f).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 27.7 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 45.4 (d, C-3), 55.2 + 55.3 + 55.4 (3×C, 3×q, C<sub>b</sub>-OMe + C<sub>d</sub>-OMe + C<sub>D</sub>-OMe), 74.0 (d, C-2), 82.0 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 98.6 (d, C-c), 104.1 (d, C-e), 113.6 (d, C-C), 121.2 (s, C-a), 129.7 (d, C-B), 130.2 (d, C-f), 133.6 (s, C-A), 158.0 + 158.0 (2×C, 2×s, C-b + C-D), 159.5 (s, C-d), 173.2 (s, C-1).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 799 (100) [(2M+Na)<sup>+</sup>], 735 (38), 411 (34) [(M+Na)<sup>+</sup>], 333 (20), 225 (9).

**HRMS** (ESI): C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub>Na [(M+Na)<sup>+</sup>]: ber.: 411.1778; gef.: 411.1776.

## 2-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-3-(2,3,4-trimethoxyphenyl)-propansäure-*tert*-butylester (133)



Die Umsetzung nach **AAV 5** von 37.5 mg (150 μmol, 1.00 Äq.) 2,3-Epoxy-3-(4-methoxyphenyl)-propansäure-*tert*-butylester (**121**) mit 101 mg (600 μmol, 4.00 Äq.) 1,2,3-Trimethoxybenzol und 3.69 mg (7.50 μmol, 0.05 Äq.) Sc(OTf)<sub>3</sub> und anschließende säulenchromatographische Reinigung (P/Et<sub>2</sub>O 4/1 → 1/1) ergibt 35 mg (83.6 μmol, 56%) der Verbindung **133** als farbloses Öl in einem Diastereomerenverhältnis von < 5/95 (*anti/syn*).

**DC:**  $R_f = 0.34$  (P/Et<sub>2</sub>O 1/1) [UV, CAM].



**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3479 (br, OH), 2977 (w, C<sub>al</sub>H), 2933 (w), 2837 (m, OMe), 1722 (vs, C=O), 1605 (s), 1510 (m), 1493 (m, C=C<sub>ar</sub>), 1462 (s, CH<sub>3</sub>), 1244 (vs, COC), 1156 (s), 1092 (vs), 838 (s, C<sub>ar</sub>H), 803 cm<sup>-1</sup> (s).

*syn*-Diastereomer:

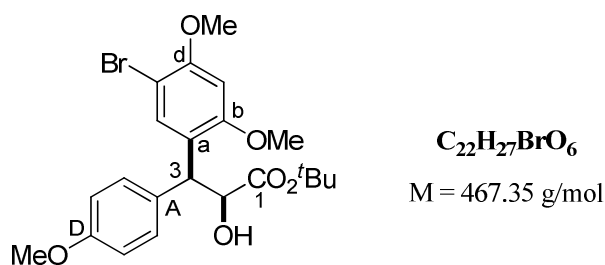
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.27 [s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 3.07 (d, <sup>3</sup>J = 5.8 Hz, 1 H, OH), 3.68 (s, 3 H, H<sub>b</sub>-OMe), 3.77 (s, 3 H, H<sub>D</sub>-OMe), 3.82 (s, 3 H, H<sub>c</sub>-OMe), 3.83 (s, 3 H, H<sub>d</sub>-OMe), 4.67 (*virt.* t, <sup>3</sup>J  $\cong$  5.6 Hz, 1 H, H-2), 4.71 (d, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, 1 H, H-3), 6.64 (d, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 1 H, H-e), 6.82-6.84 (m, 2 H, H-C), 7.24 (d, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 1 H, H-f), 7.26-7.27 (m, 2 H, H-B).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 27.7 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 46.3 (d, C-3), 55.2 (q, C<sub>D</sub>-OMe), 55.9 (q, C<sub>d</sub>-OMe), 60.6 (q, C<sub>c</sub>-OMe), 60.8 (q, C<sub>b</sub>-OMe), 74.1 (d, C-2), 82.3 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 107.1 (d, C-e), 113.6 (d, C-C), 123.8 (d, C-f), 126.5 (s, C-a), 129.7 (d, C-B), 133.6 (s, C-A), 142.2 (s, C-c), 151.9 (s, C-b), 152.5 (s, C-d), 158.2 (s, C-D), 173.1 (s, C-1).

**MS** (ESI): *m/z* (%) = 859 (100) [(2M+Na)<sup>+</sup>], 441 (33) [(M+Na)<sup>+</sup>], 363 (6).

**HRMS** (ESI): C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>7</sub>Na [(M+Na)<sup>+</sup>]: ber.: 441.1884; gef.: 441.1885.

### 3-(5-Brom-2,4-dimethoxyphenyl)-2-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-propansäure-*tert*-butylester (**134**)



Die Umsetzung nach **AAV 5** von 37.5 mg (150  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) 2,3-Epoxy-3-(4-methoxyphenyl)-propansäure-*tert*-butylester (**121**) mit 86.2  $\mu$ L (600  $\mu$ mol, 4.00 Äq.) 1-Brom-2,4-dimethoxybenzol und 3.69 mg (7.50  $\mu$ mol, 0.05 Äq.) Sc(OTf)<sub>3</sub> und anschließende säulenchromatographische Reinigung (P/Et<sub>2</sub>O 2/1  $\rightarrow$  1/1) ergibt 46 mg (98.4  $\mu$ mol, 66%) der Verbindung **134** als farbloses Öl in einem Diastereomerenverhältnis von 8/92 (*anti/syn*).

**DC**: *R<sub>f</sub>* = 0.19 (P/Et<sub>2</sub>O 1/1) [UV, CAM].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3484 (br, OH), 2977 (w, C<sub>al</sub>H), 2933 (w), 2837 (w, OMe), 1720 (vs, C=O), 1600 (s), 1510 (s), 1461 (m, CH<sub>3</sub>), 1368 (m), 1245 (s, COC), 1204 (s), 1150 (vs), 1027 (vs), 961 (m), 910 (m), 842 (s, C<sub>ar</sub>H), 731 cm<sup>-1</sup> (s).

*syn*-Diastereomer:

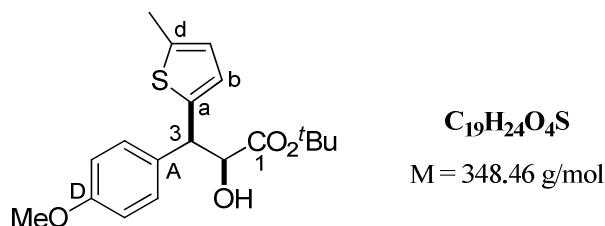
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.27 [s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 2.98 (d, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, 1 H, OH), 3.77 (s, 3 H, H<sub>D</sub>-OMe), 3.79 (s, 3 H, H<sub>b</sub>-OMe), 3.87 (s, 3 H, H<sub>d</sub>-OMe), 4.67 (*virt. t.*, <sup>3</sup>J  $\cong$  5.9 Hz, 1 H, H-2), 4.72 (d, <sup>3</sup>J = 5.8 Hz, 1 H, H-3), 6.44 (s, 1 H, H-c), 6.81-6.83 (m, 2 H, H-C), 7.24-7.25 (m, 2 H, H-B), 7.65 (s, 1 H, H-f).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 27.7 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 45.6 (d, C-3), 55.2 (q, C<sub>D</sub>-OMe), 55.9 (q, C<sub>b</sub>-OMe), 56.3 (q, C<sub>d</sub>-OMe), 73.7 (d, C-2), 82.3 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 96.6 (d, C-c), 102.1 (s, C-e), 113.7 (d, C-C), 122.7 (s, C-a), 129.7 (d, C-B), 133.0 (s, C-A), 133.6 (d, C-f), 155.3 (s, C-d), 157.4 (s, C-b), 158.3 (s, C-D), 173.0 (s, C-1).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 957 (100) {[M(<sup>81</sup>Br) + M(<sup>79</sup>Br) + Na]<sup>+</sup>}, 491 (26) {[M(<sup>81</sup>Br) + Na]<sup>+</sup>}, 489 (24) {[M(<sup>79</sup>Br) + Na]<sup>+</sup>}.

**HRMS** (ESI): C<sub>22</sub>H<sub>27</sub><sup>81</sup>BrO<sub>6</sub>Na {[M(<sup>81</sup>Br) + Na]<sup>+</sup>}: ber.: 491.0863; gef.: 491.0865.

## 2-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-3-(5-methylthiophen-2-yl)-propansäure-*tert*-butylester (135)



Die Umsetzung nach **AAV 5** von 37.5 mg (150  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) 2,3-Epoxy-3-(4-methoxyphenyl)-propansäure-*tert*-butylester (**121**) mit 58.3  $\mu$ L (600  $\mu$ mol, 4.00 Äq.) 2-Methylthiophen und 3.69 mg (7.50  $\mu$ mol, 0.05 Äq.) Sc(OTf)<sub>3</sub> und anschließende säulenchromatographische Reinigung (P/Et<sub>2</sub>O 6/1  $\rightarrow$  1/1) ergibt 37 mg (106  $\mu$ mol, 71%) der Verbindung **135** als hellgelbes Öl in einem Diastereomerenverhältnis von 16/84 (*anti/syn*).

**DC**:  $R_f$  = 0.57 (P/Et<sub>2</sub>O 1/1) [UV, CAM].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3483 (br, OH), 2977 (w, C<sub>al</sub>H), 2924 (w), 2837 (w, OMe), 1716 (vs, C=O), 1610 (s), 1511 (vs), 1456 (m, CH<sub>3</sub>), 1369 (m), 1247 (vs, COC), 1151 (vs), 1032 (s), 835 (s, C<sub>ar</sub>H), 803 (s), 669 cm<sup>-1</sup> (m).

*syn*-Diastereomer:

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.37 [s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 2.41 (s, 3 H, H<sub>d</sub>-Me), 3.04 (bs, 1 H, OH), 3.78 (s, 3 H, OMe), 4.55 (d, <sup>3</sup>J = 3.8 Hz, 1 H, H-3), 4.57 (d, <sup>3</sup>J = 3.8 Hz, 1 H, H-2), 6.55-6.56 (m, 1 H, H-c), 6.73 (d, <sup>3</sup>J = 3.4 Hz, 1 H, H-b), 6.84-6.86 (m, 2 H, H-C), 7.35-7.37 (m, 2 H, H-B).

<sup>13</sup>C-NMR (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 15.2 (q, C<sub>d</sub>-Me), 27.8 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 49.6 (d, C-3), 55.2 (q, OMe), 74.2 (d, C-2), 82.9 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 113.7 (d, C-C), 124.3 (d, C-c), 126.1 (d, C-b), 129.4 (d, C-B), 133.4 (s, C-A), 139.1 (s, C-d), 139.4 (s, C-a), 158.5 (s, C-D), 172.4 (s, C-1).

*anti*-Diastereomer:

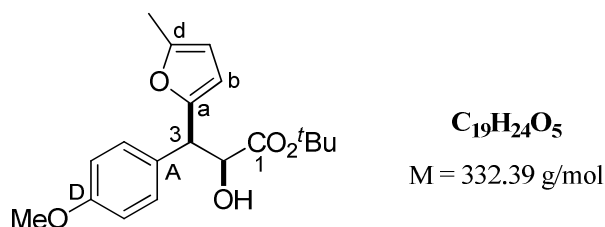
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.38 [s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 2.42 (s, 3 H, H<sub>d</sub>-Me), 3.04 (bs, 1 H, OH), 3.77 (s, 3 H, OMe), 4.52 (d, <sup>3</sup>J = 3.4 Hz, 1 H, H-3), 4.68 (d, <sup>3</sup>J = 3.4 Hz, 1 H, H-2), 6.56-6.57 (m, 1 H, H-c), 6.77 (d, <sup>3</sup>J = 3.4 Hz, 1 H, H-b), 6.81-6.83 (m, 2 H, H-C), 7.29-7.30 (m, 2 H, H-B).

<sup>13</sup>C-NMR (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 15.2 (q, C<sub>d</sub>-Me), 27.9 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 49.4 (d, C-3), 55.2 (q, OMe), 74.1 (d, C-2), 83.0 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 113.6 (d, C-C), 124.4 (d, C-c), 125.2 (d, C-b), 130.3 (d, C-B), 130.9 (s, C-A), 138.7 (s, C-d), 142.8 (s, C-a), 158.9 (s, C-D), 172.1 (s, C-1).

MS (ESI): *m/z* (%) = 719 (100) [(2M+Na)<sup>+</sup>], 371 (52) [(M+Na)<sup>+</sup>], 315 (13).

HRMS (ESI): C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>SNa [(M+Na)<sup>+</sup>]: ber.: 371.1288; gef.: 371.1288.

### 2-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-3-(5-methylfuran-2-yl)-propansäure-*tert*-butylester (136)



Die Umsetzung nach **AAV 5** von 37.5 mg (150 μmol, 1.00 Äq.) 2,3-Epoxy-3-(4-methoxyphenyl)-propansäure-*tert*-butylester (**121**) mit 54.1 μL (600 μmol, 4.00 Äq.) 2-Methylfuran und 3.69 mg (7.50 μmol, 0.05 Äq.) Sc(OTf)<sub>3</sub> und anschließende säulenchromatographische Reinigung (P/Et<sub>2</sub>O 4/1 → 2/1) ergibt 29 mg (87.2 μmol, 58%) der Verbindung **136** als farbloses Öl in einem Diastereomerenverhältnis von 18/82 (*anti/syn*).

**DC:**  $R_f = 0.30$  (P/Et<sub>2</sub>O 2/1) [UV, CAM].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3484$  (br, OH), 2977 (w, C<sub>al</sub>H), 2933 (w), 2837 (w, OMe), 1724 (vs, C=O), 1610 (m), 1511 (vs), 1457 (m, CH<sub>3</sub>), 1368 (s), 1246 (vs, COC), 1154 (vs), 1024 (s), 962 (m), 837 (s, C<sub>ar</sub>H), 782 cm<sup>-1</sup> (s).

*syn*-Diastereomer:

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.41 [s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 2.23 (s, 3 H, H<sub>d</sub>-Me), 3.02 (d, <sup>3</sup> $J = 5.7$  Hz, 1 H, OH), 3.79 (s, 3 H, OMe), 4.39 (d, <sup>3</sup> $J = 4.0$  Hz, 1 H, H-3), 4.47 (*virt. t.*, <sup>3</sup> $J \cong 4.2$  Hz, 1 H, H-2), 5.86 (d, <sup>3</sup> $J = 2.8$  Hz, 1 H, H-c), 6.00 (d, <sup>3</sup> $J = 2.8$  Hz, 1 H, H-b), 6.86-6.87 (m, 2 H, H-C), 7.33-7.35 (m, 2 H, H-B).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13.5 (q, C<sub>d</sub>-Me), 27.8 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 48.3 (d, C-3), 55.2 (q, OMe), 73.7 (d, C-2), 82.6 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 106.1 (d, C-c), 108.8 (d, C-b), 113.7 (d, C-C), 129.8 (d, C-B), 131.2 (s, C-A), 151.0 (s, C-d), 151.6 (s, C-a), 158.7 (s, C-D), 172.5 (s, C-1).

*anti*-Diastereomer:

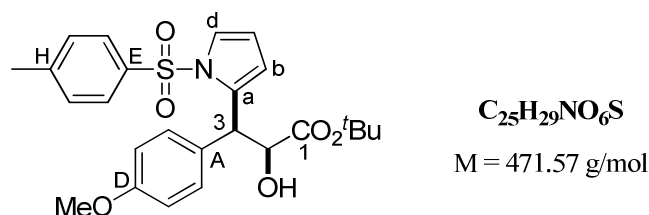
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.39 [s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 2.26 (s, 3 H, H<sub>d</sub>-Me), 2.89 (d, <sup>3</sup> $J = 5.7$  Hz, 1 H, OH), 3.78 (s, 3 H, OMe), 4.34 (d, <sup>3</sup> $J = 3.8$  Hz, 1 H, H-3), 4.73 (*virt. t.*, <sup>3</sup> $J \cong 4.0$  Hz, 1 H, H-2), 5.88 (d, <sup>3</sup> $J = 2.9$  Hz, 1 H, H-c), 6.05 (d, <sup>3</sup> $J = 2.9$  Hz, 1 H, H-b), 6.83-6.84 (m, 2 H, H-C), 7.27-7.29 (m, 2 H, H-B).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13.6 (q, C<sub>d</sub>-Me), 27.9 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 48.1 (d, C-3), 55.2 (q, OMe), 72.6 (d, C-2), 82.8 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 106.1 (d, C-c), 108.2 (d, C-b), 113.6 (d, C-C), 128.9 (s, C-A), 130.5 (d, C-B), 151.0 (s, C-d), 152.9 (s, C-a), 158.9 (s, C-D), 172.3 (s, C-1).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 687 (100) [(2M+Na)<sup>+</sup>], 355 (42) [(M+Na)<sup>+</sup>], 299 (8).

**HRMS** (ESI): C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>Na [(M+Na)<sup>+</sup>]: ber.: 355.1516; gef.: 355.1517.

**2-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-3-(1-tosyl-1*H*-pyrrol-2-yl)-propansäure-*tert*-butylester (137)**



Die Umsetzung nach **AAV 5** von 37.5 mg (150  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) 2,3-Epoxy-3-(4-methoxyphenyl)-propansäure-*tert*-butylester (**121**) mit 133 mg (600  $\mu$ mol, 4.00 Äq.) *N*-Tosylpyrrol und 3.69 mg (7.50  $\mu$ mol, 0.05 Äq.) Sc(OTf)<sub>3</sub> bei 0 °C und anschließende säulenchromatographische Reinigung (P/Et<sub>2</sub>O 4/1 → 1/1) ergibt 26 mg (55.1  $\mu$ mol, 37%) der Verbindung **137** als farblosen Feststoff in einem Diastereomerenverhältnis von 7/93 (*anti/syn*).

**DC:**  $R_f = 0.30$  (P/Et<sub>2</sub>O 1/1) [UV, CAM].

**Smp.:** 122 °C (d.r. *anti/syn* = 7/93).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3489$  (br, OH), 2981 (w, C<sub>al</sub>H), 2928 (w), 2832 (w, OMe), 1712 (vs, C=O), 1610 (m), 1511 (s), 1460 (m, CH<sub>3</sub>), 1352 (s), 1249 (vs, COC), 1138 (vs), 1035 (m), 835 (m, C<sub>ar</sub>H), 810 (s), 734 (s), 667 cm<sup>-1</sup> (vs).

*syn*-Diastereomer:

**<sup>1</sup>H-NMR** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.33 [s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 2.26 (s, 3 H, H<sub>H</sub>-Me), 3.02 (bs, 1 H, OH), 3.75 (s, 3 H, OMe), 4.44 (d, <sup>3</sup> $J = 4.8$  Hz, 1 H, H-2), 5.26 (d, <sup>3</sup> $J = 4.8$  Hz, 1 H, H-3), 6.26 (*virt.* t, <sup>3</sup> $J \cong 3.4$  Hz, 1 H, H-c), 6.62-6.64 (m, 3 H, H-b + H-C), 6.88-6.90 (m, 2 H, H-G), 6.92-6.95 (m, 2 H, H-B), 7.15-7.18 (m, 2 H, H-F), 7.31 (dd, <sup>3</sup> $J = 3.4$  Hz, <sup>4</sup> $J = 1.7$  Hz, 1 H, H-d).

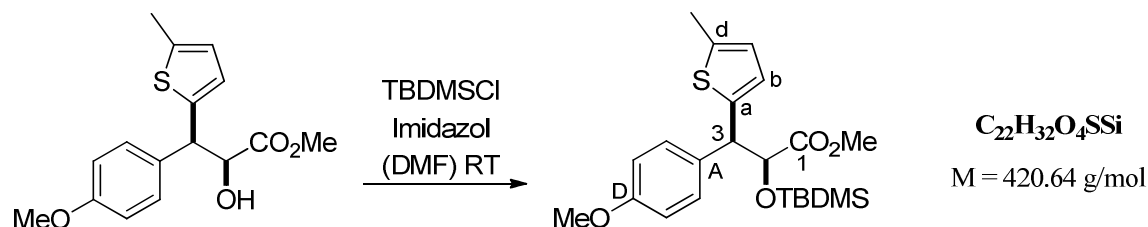
**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 21.4 (q, C<sub>H</sub>-Me), 27.7 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 44.3 (d, C-3), 55.2 (q, OMe), 75.1 (d, C-2), 83.1 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 111.4 (d, C-c), 113.5 (d, C-C), 114.7 (d, C-b), 122.6 (d, C-d), 126.6 (d, C-F), 129.2 (d, C-G), 129.8 (d, C-B), 130.4 (s, C-A), 132.8 (s, C-a), 135.7 (s, C-E), 144.0 (s, C-H), 158.4 (s, C-D), 172.3 (s, C-1).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 965 (100) [(2M+Na)<sup>+</sup>], 494 (52) [(M+Na)<sup>+</sup>], 416 (12).

**HRMS** (ESI): C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>6</sub>SNa [(M+Na)<sup>+</sup>]: ber.: 494.1608; gef.: 494.1609.

### 4.3. Bestimmung der Relativkonfiguration

#### 2-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)-oxy]-3-(4-methoxyphenyl)-3-(5-methylthiophen-2-yl)-propansäuremethylester (**140**)



Unter Argonatmosphäre werden 160 mg (522  $\mu\text{mol}$ , d.r. *anti/syn* = 25/75, 1.00 Äq.) 2-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-3-(5-methylthiophen-2-yl)-propansäuremethylester (**123**) in 1.5 mL Dimethylformamid gelöst. Anschließend werden 71.1 mg (1.04 mmol, 2.00 Äq.) Imidazol und 320 mg (2.13 mmol, 4.07 Äq.) TBDMSCl zugegeben und die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von Wasser (7 mL) wird mit Diethylether ( $3 \times 10 \text{ mL}$ ) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und filtriert. Die Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{P/Et}_2\text{O} = 6/1 \rightarrow 4/1$ ) des Rohprodukts werden 196 mg (466  $\mu\text{mol}$ , 89%, d.r. *anti/syn* = 24/76) der Verbindung **140** als farbloses Öl erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.68$  ( $\text{P/Et}_2\text{O}$  2/1) [UV, CAM].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3001$  (w,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$ ), 2952 (m,  $\text{C}_{\text{al}}\text{H}$ ), 2928 (m), 2856 (m), 1756 (s,  $\text{C}=\text{O}$ ), 1610 (m), 1511 (s), 1466 (m,  $\text{CH}_3$ ), 1437 (w), 1248 (vs,  $\text{COC}$ ), 1131 (s), 1036 (s), 831 (vs,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$ ), 777 (s), 727 (m), 674  $\text{cm}^{-1}$  (w).

*syn*-Diastereomer:

**$^1\text{H-NMR}$**  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] =  $-0.28$  (s, 3 H, SiMe),  $-0.06$  (s, 3 H, SiMe), 0.83 [s, 9 H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ], 2.41 (d,  $^4J = 0.9 \text{ Hz}$ , 3 H,  $\text{H}_{\text{d}}\text{-Me}$ ), 3.55 (s, 3 H, COOMe), 3.77 (s, 3 H,  $\text{H}_{\text{D}}\text{-OMe}$ ), 4.56 (d,  $^3J = 5.7 \text{ Hz}$ , 1 H, H-2), 4.60 (d,  $^3J = 5.7 \text{ Hz}$ , 1 H, H-3), 6.55 (dd,  $^3J = 3.4 \text{ Hz}$ ,  $^4J = 0.9 \text{ Hz}$ , 1 H, H-c), 6.80-6.83 (m, 3 H, H-b + H-C), 7.22-7.24 (m, 2 H, H-B).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (90.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] =  $-5.8$  (q, SiMe),  $-5.4$  (q, SiMe), 15.2 (q,  $\text{C}_{\text{d}}\text{-Me}$ ), 18.1 [s,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ], 25.6 [q,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ], 50.6 (d, C-3), 51.7 (q, COOMe), 55.3 (q,  $\text{C}_{\text{D}}\text{-OMe}$ ), 77.1 (d, C-2), 113.7 (d, C-C), 124.3 (d, C-c), 126.3 (d, C-b), 129.6 (d, C-B), 132.9 (s, C-A), 138.7 (s, C-d), 139.9 (s, C-a), 158.5 (s, C-D), 172.4 (s, C-1).

*anti*-Diastereomer:

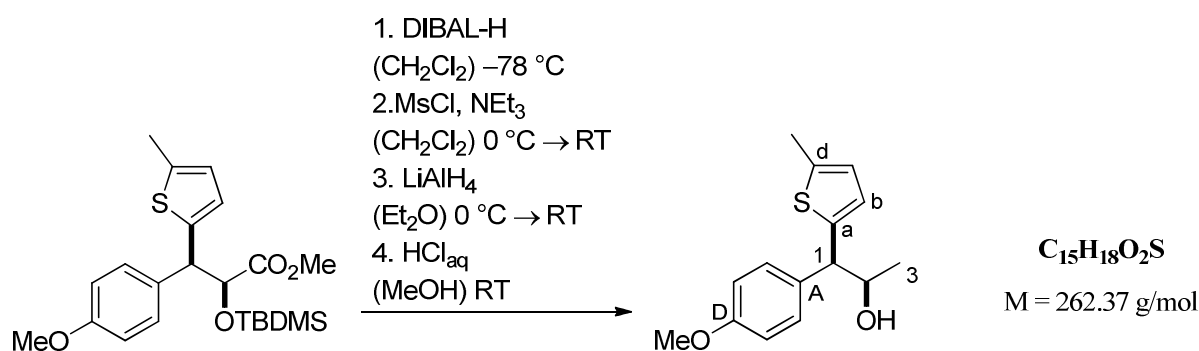
<sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = -0.23 (s, 3 H, SiMe), -0.06 (s, 3 H, SiMe), 0.92 [s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 2.39 (d, <sup>4</sup>J = 0.9 Hz, 3 H, H<sub>d</sub>-Me), 3.57 (s, 3 H, COOMe), 3.78 (s, 3 H, H<sub>D</sub>-OMe), 4.49 (d, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 1 H, H-3), 4.63 (d, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 1 H, H-2), 6.52 (dd, <sup>3</sup>J = 3.4 Hz, <sup>4</sup>J = 0.9 Hz, 1 H, H-c), 6.63 (d, <sup>3</sup>J = 3.4 Hz, 1 H, H-b), 6.80-6.83 (m, 2 H, H-C), 7.31-7.34 (m, 2 H, H-B).

<sup>13</sup>C-NMR (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = -5.7 (q, SiMe), -5.4 (q, SiMe), 15.2 (q, C<sub>d</sub>-Me), 18.1 [s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 25.6 [q, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 50.5 (d, C-3), 51.7 (q, COOMe), 55.2 (q, C<sub>D</sub>-OMe), 77.1 (d, C-2), 113.6 (d, C-C), 124.5 (d, C-c), 125.1 (d, C-b), 130.1 (d, C-B), 132.3 (s, C-A), 138.6 (s, C-d), 141.6 (s, C-a), 158.6 (s, C-D), 172.4 (s, C-1).

MS (ESI): *m/z* (%) = 443 (100) [(M+Na)<sup>+</sup>], 323 (25), 289 (10).

HRMS (ESI): C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>SSiNa [(M+Na)<sup>+</sup>]: ber.: 443.1683; gef.: 443.1683.

### 1-(4-Methoxyphenyl)-1-(5-methylthiophen-2-yl)-propan-2-ol (**141**)<sup>[72,159]</sup>



Unter Argonatmosphäre werden 42.1 mg (100 µmol, d.r. *anti/syn* = 24/76, 1.00 Äq.) 2-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)-oxy]-3-(4-methoxyphenyl)-3-(5-methylthiophen-2-yl)-propan-säuremethylester (**140**) in 1 mL Dichlormethan vorgelegt und auf -78 °C gekühlt. Dann werden 300 µL (300 µmol, 1.0 M in Cyclohexan, 3.00 Äq.) DIBAL-H tropfenweise zugegeben und die Reaktionsmischung wird eine Stunde bei -78°C gerührt. Anschließend werden erneut 200 µL (200 µmol, 1.0 M in Cyclohexan, 2.00 Äq.) DIBAL-H und nach einer weiteren Stunde Rühren bei -78°C nochmals 200 µL (200 µmol, 1.0 M in Cyclohexan, 2.00 Äq.) DIBAL-H zugegeben. Nach weiteren 30 Minuten Rühren bei -78°C wird die Reaktion durch Zugabe von ges. Na/K-Tartrat-Lsg. (3 mL) abgebrochen und die Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird mit Dichlormethan (3 × 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert.

Die Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird in 1.5 mL Dichlormethan aufgenommen und auf 0 °C gekühlt. Unter Argonatmosphäre werden anschließend 8.52 µL (110 µmol) Methansulfonsäurechlorid sowie 20.8 µL (150 µmol) Triethylamin zugegeben und die Lösung wird über 1.5 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Dann werden Wasser (5 mL) und Dichlormethan (5 mL) zugegeben. Nach dem Trennen der Phasen wird die wässrige Phase mit Dichlormethan (2 × 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Die Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer entfernt. Nach dem Trocknen im Hochvakuum wird das Rohprodukt in 1.5 mL Diethylether gelöst und unter Argonatmosphäre bei 0 °C zu einer Suspension aus 15.2 mg (400 µmol) LAH in 0.5 mL Diethylether getropft. Die Reaktionsmischung wird eine Stunde bei 0 °C und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. Na/K-Tartrat-Lsg. (5 mL) abgebrochen und die Mischung wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird mit Diethylether (3 × 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Die Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird in 2 mL Methanol aufgenommen und bei Raumtemperatur mit zwei Tropfen einer konz. Salzsäure versetzt. Die Mischung wird eine Stunde bei Raumtemperatur heftig gerührt. Dann werden ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (10 mL) und Diethylether (10 mL) zugegeben. Nach dem Trennen der Phasen wird die wässrige Phase mit Diethylether (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Die Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/Et<sub>2</sub>O = 2/1 → 1/1) des Rohprodukts werden 21 mg (80.0 µmol, 80%, d.r. *anti/syn* = 25/75) der Verbindung **141** als farbloses Öl erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.23$  (P/Et<sub>2</sub>O 7/3) [UV, CAM].

*syn*-Diastereomer:

**<sup>1</sup>H-NMR** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.15 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.1 Hz, 3 H, H-3), 1.83 (bs, 1 H, OH), 2.42 (d, <sup>4</sup>*J* = 0.9 Hz, 3 H, H<sub>d</sub>-Me), 3.78 (s, 3 H, OMe), 3.93 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.1 Hz, 1 H, H-1), 4.28 (dq, <sup>3</sup>*J* = 8.1 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.1 Hz, 1 H, H-2), 6.60 (dd, <sup>3</sup>*J* = 3.4 Hz, <sup>4</sup>*J* = 0.9 Hz, 1 H, H-c), 6.77 (d, <sup>3</sup>*J* = 3.4 Hz, 1 H, H-b), 6.84-6.86 (m, 2 H, H-C), 7.21-7.23 (m, 2 H, H-B).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 15.2 (q, C<sub>d</sub>-Me), 21.1 (q, C-3), 55.2 (q, OMe), 55.3 (d, C-1), 71.2 (d, C-2), 114.2 (d, C-C), 124.8 (d, C-c), 125.2 (d, C-b), 129.0 (d, C-B), 134.2 (s, C-A), 139.1 (s, C-d), 142.7 (s, C-a), 158.4 (s, C-D).



*anti*-Diastereomer:

**<sup>1</sup>H-NMR** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.24 (d, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz, 3 H, H-3), 1.83 (bs, 1 H, OH), 2.41 (d, <sup>4</sup>J = 0.9 Hz, 3 H, H<sub>d</sub>-Me), 3.79 (s, 3 H, OMe), 3.94 (d, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 1 H, H-1), 4.35 (dq, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz, 1 H, H-2), 6.56 (dd, <sup>3</sup>J = 3.4 Hz, <sup>4</sup>J = 0.9 Hz, 1 H, H-c), 6.67 (d, <sup>3</sup>J = 3.4 Hz, 1 H, H-b), 6.87-6.89 (m, 2 H, H-C), 7.30-7.32 (m, 2 H, H-B).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 15.2 (q, C<sub>d</sub>-Me), 21.2 (q, C-3), 54.9 (d, C-1), 55.2 (q, OMe), 71.0 (d, C-2), 114.2 (d, C-C), 124.4 (d, C-b), 124.6 (d, C-c), 129.7 (d, C-B), 132.9 (s, C-A), 138.3 (s, C-d), 143.6 (s, C-a), 158.7 (s, C-D).

**MS** (ESI): *m/z* (%) = 263 (4) [(M+H)<sup>+</sup>], 245 (100) [(M-OH)<sup>+</sup>], 233 (10), 196 (18), 165 (49).

**HRMS** (ESI): C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub>S [(M+H)<sup>+</sup>]: ber.: 263.1100; gef.: 263.1100.

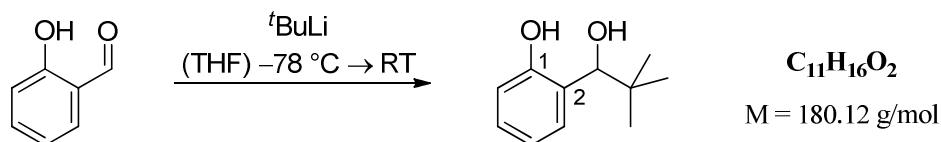
Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.<sup>[159]</sup>



## 5. Enantioselektive *Friedel-Crafts*-Alkylierungen

### 5.1. Substratsynthesen

#### 2-(1-Hydroxy-2,2-dimethylpropyl)-phenol<sup>[226]</sup> (**172**)



Unter Argonatmosphäre werden 855  $\mu\text{L}$  (8.19 mmol, 1.00 Äq.) Salicylaldehyd in 25 mL Tetrahydrofuran gelöst und auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt. Anschließend werden 10.7 mL *tert*-Butyllithium (17.2 mmol, 1.6 M Lösung in Pentan, 2.10 Äq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird langsam über drei Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Durch Zugabe von ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (30 mL) wird die Reaktion beendet und die Mischung wird mit Diethylether (30 mL) verdünnt. Nach dem Trennen der Phasen wird die wässrige Phase mit Diethylether ( $3 \times 30\text{ mL}$ ) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung (60 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und filtriert. Die Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{P}/\text{Et}_2\text{O} = 6/1 \rightarrow 2/1$ ) des Rohprodukts werden 1.11 g (6.16 mmol, 75%) der Verbindung **172** als farbloser Feststoff erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.54$  ( $\text{P}/\text{Et}_2\text{O} = 2/1$ ) [UV, CAM].

**Smp:**  $63\text{ }^\circ\text{C}$  (Lit.<sup>[226]</sup>:  $54\text{-}55\text{ }^\circ\text{C}$ ).

**<sup>1</sup>H-NMR** (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.99 [s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 2.72 (d,  $^3J = 3.6\text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{C}_{\text{al}}\text{OH}$ ), 4.54 [d,  $^3J = 3.6\text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{C}(\text{OH})\text{H}t\text{Bu}$ ], 6.79 (d, *virt. t.*,  $^3J \cong 7.5\text{ Hz}$ ,  $^4J = 1.1\text{ Hz}$ , 1 H, H-4), 6.84-6.89 (m, 2 H, H-3 + H-6), 7.16 (ddd,  $^3J = 8.1\text{ Hz}$ ,  $^3J = 7.1\text{ Hz}$ ,  $^4J = 1.9\text{ Hz}$ , 1 H, H-5), 8.31 (s, 1 H,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{OH}$ ).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 26.0 [q,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 37.3 [s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 85.2 [d,  $\text{C}(\text{OH})\text{H}t\text{Bu}$ ], 117.3 (d, C-6), 118.7 (d, C-4), 123.6 (s, C-2), 128.7 (d, C-5), 129.7 (d, C-3), 156.2 (s, C-1).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 180 (6) [ $\text{M}^+$ ], 162 (16), 147 (32), 123 (100) [ $(\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9)^+$ ], 107 (10), 95 (14), 77 (15).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.<sup>[226]</sup>

**1-(4-Methoxyphenyl)-2,2-dimethylpropanol**<sup>[227,228]</sup> (**173**)


Unter Argonatmosphäre werden 892  $\mu$ L (7.34 mmol, 1.00 Äq.) *p*-Anisaldehyd in 10 mL Tetrahydrofuran gelöst und auf  $-78$  °C gekühlt. Anschließend werden 5.05 mL *tert*-Butyllithium (8.08 mmol, 1.6 M Lösung in Pentan, 1.10 Äq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird langsam über drei Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Durch Zugabe von ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (20 mL) wird die Reaktion beendet und die Mischung wird mit Diethylether (15 mL) verdünnt. Nach dem Trennen der Phasen wird die wässrige Phase mit Diethylether ( $3 \times 15$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung (30 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und filtriert. Die Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{P}/\text{Et}_2\text{O} = 5/1$ ) des Rohprodukts werden 612 mg (3.15 mmol, 43%) der Verbindung **173** als farbloser Feststoff erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.45$  ( $\text{P}/\text{Et}_2\text{O} = 2/1$ ) [UV, CAM].

**Smp:**  $39$  °C (Lit.<sup>[227]</sup>:  $41$ - $42$  °C).

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.91 [s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 1.79 (bs, 1 H, OH), 3.81 (s, 3 H, OMe), 4.36 (s, 1 H, H-1), 6.84-6.87 (m, 2 H, H-C), 7.21-7.24 (m, 2 H, H-B).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 25.9 [q,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 35.6 [s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 55.2 (q, OMe), 81.9 (d, C-1), 112.9 (d, C-C), 128.6 (d, C-B), 134.4 (s, C-A), 155.8 (s, C-D).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 194 (3) [ $\text{M}^+$ ], 176 (7), 161 (9), 137 (100) [ $(\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9)^+$ ], 109 (25), 94 (11), 77 (12).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.<sup>[228]</sup>

**2-(1-Hydroxy-2,2-dimethylpropyl)-5-methoxyphenol (174)**

Unter Argonatmosphäre werden 150 mg (986  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) 2-Hydroxy-4-methoxybenzaldehyd in 3 mL Tetrahydrofuran gelöst und auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt. Danach werden 1.42 mL *tert*-Butyllithium (2.27 mmol, 1.6 M Lösung in Pentan, 2.30 Äq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird langsam über drei Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Durch Zugabe von ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (10 mL) wird die Reaktion beendet und die Mischung wird mit Diethylether (10 mL) verdünnt. Nach dem Trennen der Phasen wird die wässrige Phase mit Diethylether ( $3 \times 15\text{ mL}$ ) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung (30 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und filtriert. Die Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/Et<sub>2</sub>O = 5/1) des Rohprodukts werden 201 mg (956  $\mu\text{mol}$ , 97%) der Verbindung **174** als farbloser Feststoff erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.41$  (P/Et<sub>2</sub>O = 2/1) [UV, CAM].

**HPLC:**  $t_R = 8.7\text{ Min}$  [(-)-**174**],  $16.7\text{ Min}$  [(+)-**174**] (AD-H,  $250 \times 4.6\text{ mm}$ , *n*Hex/*i*PrOH = 90/10, 1 mL/Min).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20} = +16.9$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ , 100% *ee* [(+)-**174**]).

**Smp:**  $90\text{ }^\circ\text{C}$ .

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3422$  (br, OH), 2961 (m, C<sub>al</sub>H), 1516 (m), 1429 (m, CH<sub>3</sub>), 1286 (m), 1223 (s), 1108 (s, C<sub>al</sub>OH), 969 (s), 771  $\text{cm}^{-1}$  (s, C<sub>ar</sub>H).

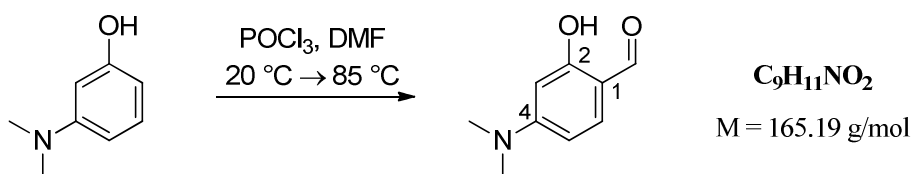
**<sup>1</sup>H-NMR** (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.96 [s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 2.62 (d,  $^3J = 3.5\text{ Hz}$ , 1 H, C<sub>al</sub>OH), 3.76 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.48 [d,  $^3J = 3.5\text{ Hz}$ , 1 H, C(OH)*Ht*Bu], 6.36 (dd,  $^3J = 8.4\text{ Hz}$ ,  $^4J = 2.6\text{ Hz}$ , 1 H, H-4), 6.40 (d,  $^4J = 2.6\text{ Hz}$ , 1 H, H-6), 6.76 (d,  $^3J = 8.4\text{ Hz}$ , 1 H, H-3), 8.45 (s, 1 H, C<sub>ar</sub>OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 26.0 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 37.3 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 55.2 (q, OCH<sub>3</sub>), 84.8 [d, C(OH)*Ht*Bu], 102.2 (d, C-6), 105.1 (d, C-4), 116.1 (s, C-2), 130.3 (d, C-3), 157.4 (s, C-1), 160.1 (s, C-5).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 210 (6) [ $\text{M}^+$ ], 200 (4), 186 (7), 182 (10), 153 (100) [( $\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9$ )<sup>+</sup>].

CHN (C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub> ):	ber.:	C: 68.54	H: 8.63
	gef.:	C: 68.52	H: 8.51.

#### 4-Dimethylamino-2-hydroxybenzaldehyd<sup>[229,230]</sup> (**171**)



In einem Dreihalskolben mit Rückflusskühler, Innenthermometer und Tropftrichter werden 1.30 g (9.48 mmol, 1.00 Äq.) 3-Dimethylaminophenol und 2.57 mL (33.2 mmol, 3.50 Äq.) Dimethylformamid vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Danach werden 883 µL (9.48 mmol, 1.00 Äq.) Phosphoroxychlorid langsam zugetropft, so dass die Innentemperatur 20 °C nicht übersteigt. Das Gemisch wird eine Stunde bei Raumtemperatur und dann zwei Stunden bei 85 °C gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung zu 60 ml eines Eis/Wasser-Gemisches gegeben und durch Zugabe von konz. NaOH-Lösung auf pH-Wert 5-6 gebracht. Dann wird mit Ethylacetat (3 × 60 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (70 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung [CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100%)] des Rohprodukts werden 650 mg (3.93 mmol, 42%) der Verbindung **171** als hellrosa Feststoff erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.40$  (P/Et<sub>2</sub>O = 1/1) [UV, CAM].

**Smp:** 79-80 °C (Lit.<sup>[229]</sup>: 78-79 °C).

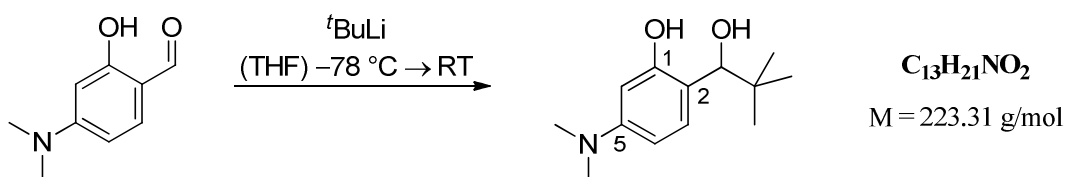
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.07 [s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 6.09 (d, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, 1 H, H-3), 6.29 (dd, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, 1 H, H-5), 7.29 (d, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 1 H, H-6), 9.52 (s, 1H, CHO), 11.59 (s, 1H, OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 40.1 [q, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 97.3 (d, C-3), 104.6 (d, C-5), 111.8 (s, C-1), 135.1 (d, C-6), 156.1 (s, C-4), 164.0 (s, C-2), 192.4 (d, CHO).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 165 (88) [M<sup>+</sup>], 164 (100) [(M-H)<sup>+</sup>], 150 (2) [(M-CH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>].

**HRMS** (EI)  $m/z$ : C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> [M<sup>+</sup>]: ber.: 165.0790; gef.: 165.0791.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.<sup>[230]</sup>

**5-Dimethylamino-2-(1-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)-phenol (175)**

Unter Argonatmosphäre werden 200 mg (1.21 mmol, 1.00 Äq.) 4-Dimethylamino-2-hydroxybenzaldehyd (**171**) in 4 mL Tetrahydrofuran vorgelegt und auf  $-78\text{ °C}$  gekühlt. Anschließend werden 1.63 mL (2.60 mmol, 1.6 M Lösung in Pentan, 2.15 Äq.) *tert*-Butyllithium zugegeben. Die Reaktionsmischung wird langsam über drei Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Durch Zugabe von ges.  $NH_4Cl$ -Lösung (10 mL) wird die Reaktion beendet und die Mischung wird mit Diethylether (10 mL) verdünnt. Nach dem Trennen der Phasen wird die wässrige Phase mit Diethylether ( $3 \times 15\text{ mL}$ ) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges.  $NaCl$ -Lösung (30 mL) gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $P/Et_2O = 4/1$ ) des Rohprodukts werden 249 mg (1.12 mmol, 92%) der Verbindung **175** als farbloser Feststoff erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.28$  ( $P/Et_2O = 2/1$ ) [UV, CAM].

**Smp:**  $157\text{ °C}$ .

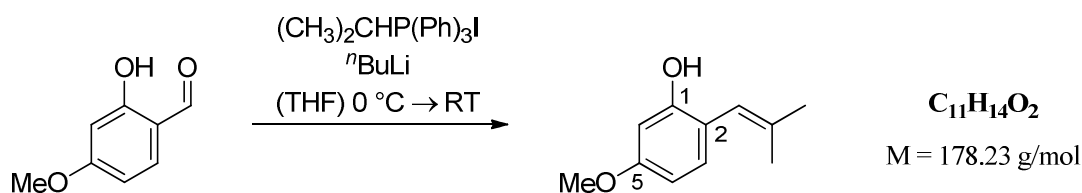
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3238$  (br, OH), 2972 (m,  $C_{al}H$ ), 2815 (m,  $NCH_3$ ), 1523 (s), 1480 (s,  $C=C_{ar}$ ), 1424 (m,  $CH_3$ ),  $1102\text{ cm}^{-1}$  (s).

**$^1H$ -NMR** (360 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.97 [s, 9 H,  $C(CH_3)_3$ ], 2.65 (bs, 1 H,  $C_{al}OH$ ), 2.91 [s, 6 H,  $N(CH_3)_2$ ], 4.45-4.47 [m, 1 H,  $C(OH)HtBu$ ], 6.20-6.29 (m, 2 H, H-4 + H-6), 6.73 (d,  $^3J = 8.1\text{ Hz}$ , 1 H, H-3) 8.28 (s, 1 H,  $C_{ar}OH$ ).

**$^{13}C$ -NMR** (90.6 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 26.0 [q,  $C(CH_3)_3$ ], 37.5 [s,  $C(CH_3)_3$ ], 40.7 [q,  $N(CH_3)_2$ ], 84.9 [d,  $C(OH)HtBu$ ], 101.2 (d, C-6), 103.8 (d, C-4), 112.7 (s, C-2), 130.3 (d, C-3), 151.0 (s, C-5), 157.1 (s, C-1).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 223 (11) [ $M^+$ ], 208 (1) [ $(M-CH_3)^+$ ], 190 (4), 166 (100) [ $(M-C_4H_9)^+$ ], 150 (3), 138 (3).

<b>CHN</b> ( $C_{13}H_{21}NO_2$ ):	ber.:	C: 69.92	H: 9.48	N: 6.27
	gef.:	C: 69.89	H: 9.75	N: 6.36.

**5-Methoxy-2-(2-methylprop-1-en-1-yl)-phenol (176)**

Unter Argonatmosphäre werden 4.66 g (10.8 mmol, 2.05 Äq.) Isopropyl-triphenylphosphoniumiodid in 30 mL Tetrahydrofuran vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Anschließend werden 4.31 mL (10.8 mmol, 2.5 M Lösung in Hexan, 2.05 Äq.) *n*-Butyllithium zugegeben und die tiefrote Lösung wird 20 Min bei 0 °C gerührt. Dann werden 800 mg (5.26 mmol, 1.00 Äq.) 2-Hydroxy-4-methoxybenzaldehyd, gelöst in 8 mL Tetrahydrofuran, zur Ylid-Lösung gegeben und die Reaktionsmischung wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von Wasser (15 mL) beendet. Nach dem Trennen der Phasen wird die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/Et<sub>2</sub>O = 4/1) des Rohprodukts werden 796 mg (4.47 mmol, 85%) der Verbindung **176** als gelbes Öl erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.38$  (P/Et<sub>2</sub>O = 2/1) [UV, CAM].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3392$  (br, OH), 2972 (m, C<sub>al</sub>H), 2933 (m), 2837 (m, OMe), 1503 (vs), 1442 (s, CH<sub>3</sub>), 1198 (vs), 1157 (vs), 1110 (s), 1030 (s), 957 (s), 831 cm<sup>-1</sup> (vs, C<sub>ar</sub>H).

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.67 [d, <sup>4</sup>*J* = 1.0 Hz, 3 H, CHC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.93 [d, <sup>4</sup>*J* = 1.3 Hz, 3 H, CHC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 3.78 (s, 3 H, OMe), 5.05-5.06 (m, 1 H, OH), 6.05-6.06 [m, 1 H, CHC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 6.44-6.48 (m, 2 H, H-4 + H-6), 6.94 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.2 Hz, 1 H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 19.4 [q, CHC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 25.7 [q, CHC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 55.3 (q, OMe), 100.4 (d, C-6), 106.2 (d, C-4), 117.2 (s, C-2), 118.3 [d, CHC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 130.3 (d, C-3), 140.2 [s, CHC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 153.7 (s, C-1), 159.8 (s, C-5).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 178 (100) [M<sup>+</sup>], 163 (88) [(M-CH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>], 137 (88) [(M-C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>)<sup>+</sup>].

**HRMS** (EI)  $m/z$ : C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> [M<sup>+</sup>]: ber.: 178.0994; gef.: 178.0993.



**1-(2-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-2-methylpropan-1,2-diol (177)**

Es werden 1.67 g (9.37 mmol, 1.00 Äq.) 5-Methoxy-2-(2-methylprop-1-en-1-yl)-phenol (**176**) in 80 mL Aceton und 8 mL Wasser gelöst. Anschließend werden 1.65 g (14.1 mmol, 1.50 Äq.) *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid und 1.19 mL (187  $\mu$ mol, 4% in H<sub>2</sub>O, 0.02 Äq.) Osmiumtetroxid zugegeben und die Lösung wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von ges. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung (80 mL) wird die Mischung über Nacht gerührt. Das Aceton wird am Rotationsverdampfer entfernt und es wird Diethylether (80 mL) zur Mischung gegeben. Nach dem Trennen der Phasen wird die wässrige Phase mit Diethylether (3  $\times$  60 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/Et<sub>2</sub>O = 1/2  $\rightarrow$  1/4) des Rohprodukts werden 1.10 g (5.18 mmol, 55%) der Verbindung **177** als farbloser Feststoff erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.32$  (P/Et<sub>2</sub>O = 1/3) [UV, CAM].

**Smp:** 116 °C.

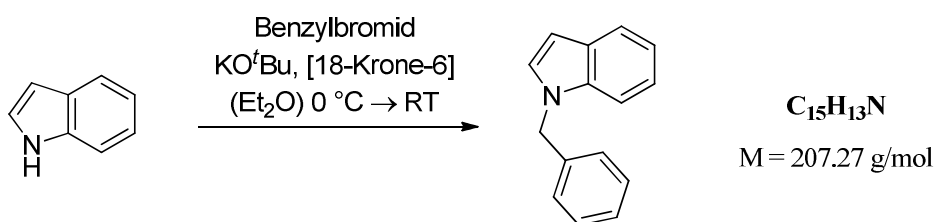
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3397$  (br, OH), 3189 (br, OH), 2967 (m, C<sub>al</sub>H), 2933 (w), 2837 (w, OMe), 2711 (m), 2663 (m), 1579 (s), 1519 (s), 1416 (s, CH<sub>3</sub>), 1290 (s), 1194 (s), 1158 (vs), 1123 (s), 1027 (s), 817 cm<sup>-1</sup> (m, C<sub>ar</sub>H).

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.19 [s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH], 1.35 [s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH], 2.48 [s, 1 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH], 3.03 (d, <sup>3</sup> $J = 2.7$  Hz, 1 H, CHOH), 3.77 (s, 3 H, OMe), 4.51 (d, <sup>3</sup> $J = 2.7$  Hz, 1 H, CHOH), 6.39 (dd, <sup>3</sup> $J = 8.4$  Hz, <sup>4</sup> $J = 2.5$  Hz, 1 H, H-E), 6.45 (d, <sup>4</sup> $J = 2.5$  Hz, 1 H, H-C), 6.90 (d, <sup>3</sup> $J = 8.4$  Hz, 1 H, H-F), 8.89 (s, 1 H, C<sub>ar</sub>OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 24.5 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH], 27.0 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH], 55.2 (q, OMe), 74.9 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH], 82.2 (d, C-1), 102.9 (d, C-C), 105.8 (d, C-E), 116.4 (s, C-A), 131.0 (d, C-F), 156.8 (s, C-B), 160.8 (s, C-D).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 212 (8) [M<sup>+</sup>], 153 (100) [(M-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>O)<sup>+</sup>], 136 (16) [(M-C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>)<sup>+</sup>], 125 (11), 110 (4), 108 (4), 59 (13).

**HRMS** (EI)  $m/z$ : C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> [M<sup>+</sup>]: ber.: 212.1049; gef.: 212.1046.

***N*-Benzylindol**<sup>[231,232]</sup> (**178**)

Unter Argonatmosphäre werden 1.15 g (10.2 mmol, 1.20 Äq.) Kalium-*tert*-butanolat und 226 mg (854 µmol, 0.10 Äq.) 18-Krone-6 in 170 mL Diethylether gelöst und 50 Minuten bei Raumtemperatur heftig gerührt. Anschließend werden 1.00 g (8.54 mmol, 1.00 Äq.) Indol zugegeben. Nach 20 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wird die Mischung auf 0 °C gekühlt. Dann werden 1.23 mL (10.2 mmol, 1.20 Äq.) Benzylbromid, gelöst in 5.12 mL Diethylether, zugegeben und die Lösung wird zunächst zehn Minuten bei 0 °C und anschließend vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser (150 mL) versetzt und nach dem Trennen der Phasen wird die wässrige Phase mit Diethylether (2 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung [Pentan (100%)] des Rohprodukts werden 1.58 g (7.62 mmol, 89%) der Verbindung **178** als farbloser Feststoff erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.62$  (P/Et<sub>2</sub>O = 9/1) [UV, CAM].

**<sup>1</sup>H-NMR** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 5.34 (s, 2 H), 6.57 (d, <sup>3</sup> $J = 3.1$  Hz, 1 H), 7.10-7.15 (m, 4 H), 7.16-7.21 (m, 1 H), 7.26-7.32 (m, 4 H), 7.67 (dd, <sup>3</sup> $J = 7.8$  Hz, <sup>4</sup> $J = 0.9$  Hz, 1H).

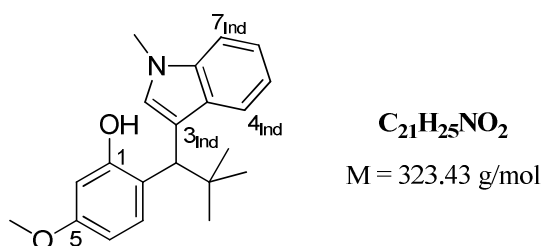
**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 50.1 (t), 101.7 (d), 109.7 (d), 119.5 (d), 121.0 (d), 121.7 (d), 126.8 (d), 127.6 (d), 128.2 (d), 128.7 (s), 128.7 (d), 136.3 (s), 137.5 (s).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 207 (74) [M<sup>+</sup>], 130 (4) [(M-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sup>+</sup>], 91 (100) [(M-C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>N<sub>1</sub>)<sup>+</sup>].

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.<sup>[232]</sup>

## 5.2. Enantioselektive Friedel-Crafts-Alkylierungen

### 2-[2,2-Dimethyl-1-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-propyl]-5-methoxyphenol (**182**)



Die Umsetzung nach **AAV 6** von 21.0 mg (100  $\mu\text{mol}$ , 1.00  $\text{\AA q.}$ ) 2-(1-Hydroxy-2,2-dimethylpropyl)-5-methoxyphenol (**174**) mit 51.4  $\mu\text{L}$  (400  $\mu\text{mol}$ , 4.00  $\text{\AA q.}$ ) *N*-Methylindol und 5.90 mg (10.0  $\mu\text{mol}$ , 0.10  $\text{\AA q.}$ ) Katalysator **145e** und anschließende säulenchromatographische Reinigung (P/Et<sub>2</sub>O = 4/1) ergibt 29 mg (89.7  $\mu\text{mol}$ , 90%, 37% *ee*) der Verbindung **182** als farbloses Öl.

**DC:**  $R_f = 0.40$  (P/Et<sub>2</sub>O = 1/1) [UV, CAM].

**HPLC:**  $t_R = 7.7$  Min (Hauptenantiomer), 23.2 Min (Nebenenantiomer) (OD, 250  $\times$  4.6 mm, *n*Hex/*i*PrOH = 90/10, 1 mL/Min.).

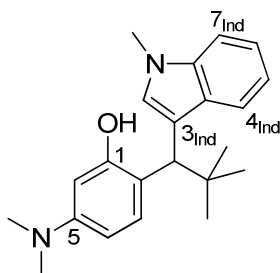
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3374$  (br, OH), 3053 (w, C<sub>ar</sub>H), 2948 (s, C<sub>al</sub>H), 2479 (m), 2161 (s), 1465 (s), 1201 (s), 1101 (s), 737  $\text{cm}^{-1}$  (vs).

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.15 [s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 3.71 (s, 3 H, OMe), 3.78 (s, 3 H, NMe), 4.51 (s, 1 H, CH*t*Bu), 5.26 (s, 1 H, OH), 6.27 (d, <sup>4</sup>*J* = 2.5 Hz, 1 H, H-6), 6.44 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.6 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.5 Hz, 1 H, H-4), 7.03 (*virt. t.*, <sup>3</sup>*J*  $\cong$  7.5 Hz, 1 H, H<sub>Ind-5</sub>), 7.18 (*virt. t.*, <sup>3</sup>*J*  $\cong$  7.6 Hz, 1 H, H<sub>Ind-6</sub>), 7.22-7.24 (m, 2 H, H-3, H<sub>Ind-2</sub>+ H<sub>Ind-7</sub>), 7.28 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.6 Hz, 1 H, H-3), 7.51 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.0 Hz, 1 H, H<sub>Ind-4</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 29.0 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 32.8 (q, NMe), 35.7 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 45.5 (d, CH*t*Bu), 55.1 (q, OMe), 101.7 (d, C-6), 105.8 (d, C-4), 108.9 (d, C<sub>Ind-7</sub>), 115.7 (s, C<sub>Ind-3</sub>), 118.8 (d, C<sub>Ind-5</sub>), 119.6 (d, C<sub>Ind-4</sub>), 121.8 (2 $\times$ C, d, C<sub>Ind-6</sub> + s, C-2), 126.1 (d, C<sub>Ind-2</sub>), 129.2 (s, C<sub>Ind-4'</sub>), 132.0 (d, C-3), 136.3 (s, C<sub>Ind-7'</sub>), 154.8 (s, C-1), 158.6 (s, C-5).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 323 (4) [M<sup>+</sup>], 266 (100) [(M-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sup>+</sup>], 131 (16), 84 (12).

**HRMS** (EI)  $m/z$ : C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub> [M<sup>+</sup>]: ber.: 323.1880; gef.: 323.1877.

2-[2,2-Dimethyl-1-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-propyl]-5-dimethylaminophenol (**183**)

$$M = 336.47 \text{ g/mol}$$

Die Umsetzung nach **AAV 6** von 22.3 mg (100  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) 5-Dimethylamino-2-(1-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)-phenol (**175**) mit 51.4  $\mu\text{L}$  (400  $\mu\text{mol}$ , 4.00 Äq.) *N*-Methylindol und 3.48 mg (10.0  $\mu\text{mol}$ , 0.10 Äq.) Katalysator **145a** und anschließende säulenchromatographische Reinigung (P/Et<sub>2</sub>O = 2/1) ergibt 32 mg (95.1  $\mu\text{mol}$ , 95%, 28% *ee*) der Verbindung **183** als braunen Feststoff.

**DC:**  $R_f = 0.25$  (P/Et<sub>2</sub>O = 1/1) [UV, CAM].

**Smp.:** 135°C.

**HPLC:**  $t_R = 12.2$  Min (Nebenantiomere), 15.3 Min (Hauptenantiomere) (AD-H, 250  $\times$  4.6 mm, 5 °C, *n*Hex/*i*PrOH = 90/10, 1 mL/Min.).

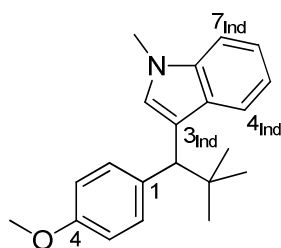
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3384$  (br, OH), 3055 (w, C<sub>ar</sub>H), 2953 (m, C<sub>al</sub>H), 2522 (s), 2160 (vs), 1523 (m), 1362 (m), 1242 (m), 737  $\text{cm}^{-1}$  (s, C<sub>ar</sub>H).

**<sup>1</sup>H-NMR** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.19 [s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 2.89 (s, 6 H, NMe<sub>2</sub>), 3.82 (s, 3 H, NMe), 4.51 (s, 1 H, CH*t*Bu), 6.14 (d, <sup>4</sup>*J* = 2.6 Hz, 1 H, H-6), 6.34 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.6 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.6 Hz, 1 H, H-4), 7.06 (*virt.* td, <sup>3</sup>*J*  $\cong$  7.5 Hz, <sup>4</sup>*J* = 0.8 Hz, 1 H, H<sub>Ind-5</sub>), 7.21 (*virt.* td, <sup>3</sup>*J*  $\cong$  7.6 Hz, <sup>4</sup>*J* = 0.8 Hz, 1 H, H<sub>Ind-6</sub>), 7.26-7.30 (m, 3 H, H-3+ H<sub>Ind-2</sub>+ H<sub>Ind-7</sub>), 7.58 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.0 Hz, 1 H, H<sub>Ind-4</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 29.0 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 32.8 (q, NMe), 35.9 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 40.6 (q, NMe<sub>2</sub>), 45.4 (d, CH*t*Bu), 100.5 (d, C-6), 105.1 (d, C-4), 108.8 (d, C<sub>Ind-7</sub>), 116.1 (s, C<sub>Ind-3</sub>), 117.9 (s, C-2), 118.7 (d, C<sub>Ind-5</sub>), 119.7 (d, C<sub>Ind-4</sub>), 121.6 (d, C<sub>Ind-6</sub>), 126.0 (d, C<sub>Ind-2</sub>), 129.3 (s, C<sub>Ind-4'</sub>), 131.8 (d, C-3), 136.3 (s, C<sub>Ind-7'</sub>), 149.9 (s, C-5), 154.7 (s, C-1).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 337 (100) [(M+H)<sup>+</sup>].

**HRMS** (ESI): C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O [(M+H)<sup>+</sup>]: ber.: 337.2274; gef.: 327.2272.

**3-[1-(4-Methoxyphenyl)-2,2-dimethylpropyl]-1-methylindol (184)**

$M = 307.43 \text{ g/mol}$

Die Umsetzung nach **AAV 6** von 19.4 mg (100  $\mu\text{mol}$ , 1.00  $\text{\AA}q.$ ) 1-(4-Methoxyphenyl)-2,2-dimethylpropanol (**173**) mit 51.4  $\mu\text{L}$  (400  $\mu\text{mol}$ , 4.00  $\text{\AA}q.$ ) *N*-Methylindol und 1.74 mg (5.00  $\mu\text{mol}$ , 0.05  $\text{\AA}q.$ ) Katalysator **145a** und anschließende säulenchromatographische Reinigung (P/Et<sub>2</sub>O = 6/1) ergibt 2 mg (6.51  $\mu\text{mol}$ , 7%, 0% *ee*) der Verbindung **184** als farblosen Feststoff.

**DC:**  $R_f = 0.57$  (P/Et<sub>2</sub>O = 2/1) [UV, CAM].

**Smp.:** 88 °C.

**HPLC:**  $t_R = 5.4 \text{ Min}, 6.5 \text{ Min}$  (OD, 250  $\times$  4.6 mm, *n*Hex/*i*PrOH = 90/10, 1 mL/Min.).

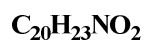
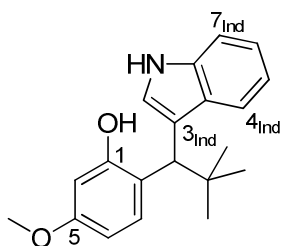
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3039$  (w, C<sub>ar</sub>H), 2957 (m, C<sub>al</sub>H), 2861 (m), 2358 (m), 2339 (w), 1609 (s), 1509 (vs), 1472(m), 1245 (vs, COC), 1181 (s), 1036(s), 823 (s), 746  $\text{cm}^{-1}$  (vs, C<sub>ar</sub>H).

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.04 [s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 3.75 (s, 3 H, OMe), 3.79 (s, 3 H, NMe), 4.10 (s, 1 H, CH*t*Bu), 6.78 (*virt. d*,  $J \cong 8.7 \text{ Hz}$ , 2 H, H-3), 7.05 (m, 1 H, H<sub>Ind-5</sub>), 7.16 (m, 1 H, H<sub>Ind-6</sub>), 7.19 (s, 1 H, H<sub>Ind-2</sub>), 7.24 (d,  $^3J = 8.2 \text{ Hz}$ , 1 H, H<sub>Ind-7</sub>), 7.31 (*virt. d*,  $J \cong 8.7 \text{ Hz}$ , 2 H, H-2), 7.57 (d,  $^3J = 8.0 \text{ Hz}$ , 1 H, H<sub>Ind-4</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 29.0 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 32.8 (q, NMe), 35.2 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 52.8 (d, CH*t*Bu), 55.2 (q, OMe), 108.8 (d, C<sub>Ind-7</sub>), 112.9 (d, C-3), 116.7 (s, C<sub>Ind-3</sub>), 118.5 (d, C<sub>Ind-5</sub>), 119.1 (d, C<sub>Ind-4</sub>), 121.3 (d, C<sub>Ind-6</sub>), 125.9 (d, C<sub>Ind-2</sub>), 129.3 (s, C<sub>Ind-4'</sub>), 130.7 (d, C-2), 135.8 (s, C-1), 136.0 (s, C<sub>Ind-7'</sub>), 157.6 (s, C-4).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 307 (2) [M<sup>+</sup>], 250 (100) [(M-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sup>+</sup>], 260 (11), 135 (21).

**HRMS** (EI)  $m/z$ : C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO [M<sup>+</sup>]: ber.: 307.1931; gef.: 307.1937.

2-[1-(1*H*-Indol-3-yl)-2,2-dimethylpropyl]-5-methoxyphenol (**185**)

$$M = 309.40 \text{ g/mol}$$

Die Umsetzung nach **AAV 6** von 21.0 mg (100  $\mu\text{mol}$ , 1.00  $\text{\AA}q.$ ) 2-(1-Hydroxy-2,2-dimethylpropyl)-5-methoxyphenol (**174**) mit 46.9 mg (400  $\mu\text{mol}$ , 4.00  $\text{\AA}q.$ ) Indol und 7.53 mg (10.0  $\mu\text{mol}$ , 0.10  $\text{\AA}q.$ ) Katalysator **145g** und anschließende säulenchromatographische Reinigung (P/Et<sub>2</sub>O = 4/1  $\rightarrow$  2/1) ergibt 31 mg (100  $\mu\text{mol}$ , quant., 50% *ee*) der Verbindung **185** als braunen Feststoff.

**DC:**  $R_f = 0.19$  (P/Et<sub>2</sub>O = 2/1).

**Smp.:** 120-122  $^{\circ}\text{C}$ .

**HPLC:**  $t_R = 5.5$  Min [(-)-**185**], 13.1 Min [(+)-**185**] (OD, 250  $\times$  4.6 mm, *n*Hex/*i*PrOH = 70/30, 1 mL/Min.).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20} = -20.2$  ( $c = 0.95$ , CHCl<sub>3</sub>, 56% *ee*).

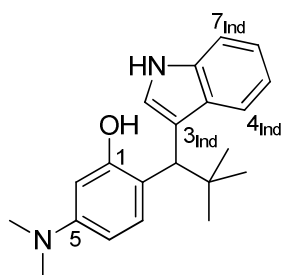
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3404$  (br, OH), 2951 (m, C<sub>al</sub>H), 2502 (m), 2161 (s), 1513 (m), 1202 (m, COC), 747  $\text{cm}^{-1}$  (s, C<sub>ar</sub>H).

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.15 [s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 3.71 (s, 3 H, OMe), 4.53 (s, 1 H, CHtBu), 5.30 (s, 1 H, OH), 6.28 (d,  $^4J = 2.3$  Hz, 1 H, H-6), 6.44 (dd,  $^3J = 8.5$  Hz,  $^4J = 2.3$  Hz, 1 H, H-4), 7.04 (*virt. t.*,  $^3J \cong 7.5$  Hz, 1 H, H<sub>Ind-5</sub>), 7.15 (*virt. t.*,  $^3J \cong 7.6$  Hz, 1 H, H<sub>Ind-6</sub>), 7.26 (d,  $^3J = 8.5$  Hz, 1 H, H-3), 7.29 (d,  $^3J = 8.1$  Hz, 1 H, H<sub>Ind-7</sub>), 7.36 (d,  $^3J = 1.9$  Hz, 1 H, H<sub>Ind-2</sub>), 7.52 (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 1 H, H<sub>Ind-4</sub>), 8.02 (bs, 1 H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 28.9 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 35.8 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 45.4 (d, CHtBu), 55.1 (q, OMe), 101.6 (d, C-6), 105.8 (d, C-4), 110.8 (d, C<sub>Ind-7</sub>), 117.3 (s, C<sub>Ind-3</sub>), 119.4 (d, C<sub>Ind-5</sub>), 119.5 (d, C<sub>Ind-4</sub>), 121.2 (d, C<sub>Ind-2</sub>), 121.5 (s, C-2), 122.2 (d, C<sub>Ind-6</sub>), 128.7 (s, C<sub>Ind-4'</sub>), 132.1 (d, C-3), 135.5 (s, C<sub>Ind-7'</sub>), 154.9 (s, C-1), 158.6 (s, C-5).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 309 (2) [M<sup>+</sup>], 294 (1) [(M-CH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>], 252 (100) [(M-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sup>+</sup>], 250 (3), 209 (3), 192 (4), 177 (5), 153 (5), 151 (11).

**HRMS** (EI)  $m/z$ : C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub> [M<sup>+</sup>]: ber.: 309.1723; gef.: 309.1724.

2-[1-(1*H*-Indol-3-yl)-2,2-dimethylpropyl]-5-dimethylaminophenol (**186**)

$C_{21}H_{26}N_2O$   
 $M = 322.44 \text{ g/mol}$

Die Umsetzung nach **AAV 6** von 22.3 mg (100  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) 5-Dimethylamino-2-(1-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)-phenol (**175**) mit 46.9 mg (400  $\mu\text{mol}$ , 4.00 Äq.) Indol und 7.53 mg (10.0  $\mu\text{mol}$ , 0.10 Äq.) Katalysator **145g** und anschließende säulenchromatographische Reinigung (P/Et<sub>2</sub>O = 8/1 → 1/3) ergibt 16 mg [49.6  $\mu\text{mol}$ , 50% (99% brsm), 46% *ee*] der Verbindung **186** als farbloses Öl.

**DC:**  $R_f = 0.37$  (P/Et<sub>2</sub>O = 1/2) [UV, CAM].

**HPLC:**  $t_R = 8.1$  Min (Hauptenantiomere), 38.1 Min (Nebenantiomere) (OD, 250 × 4.6 mm, *n*Hex/*i*PrOH = 80/20, 1 mL/Min.).

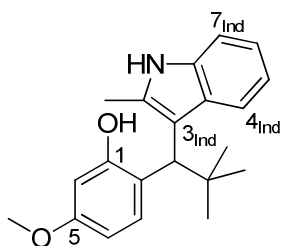
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3409$  (br, OH), 3055 (w, C<sub>ar</sub>H), 2950 (s, C<sub>al</sub>H), 2158 (m), 1524 (s), 1457 (s), 1362 (s), 1226 (s), 1095 (vs), 738  $\text{cm}^{-1}$  (vs, C<sub>ar</sub>H).

**<sup>1</sup>H-NMR** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.14 [s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 2.84 (s, 6 H, NMe<sub>2</sub>), 4.48 (s, 1 H, CHtBu), 6.10 (d, <sup>4</sup>*J* = 2.6 Hz, 1 H, H-6), 6.29 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.6 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.6 Hz, 1 H, H-4), 7.02 (*virt.* td, <sup>3</sup>*J*  $\cong$  7.8 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.0 Hz, 1 H, H<sub>Ind-5</sub>), 7.13 (*virt.* td, <sup>3</sup>*J*  $\cong$  7.6 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.0 Hz, 1 H, H<sub>Ind-6</sub>), 7.22 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.6 Hz, 1 H, H-3), 7.28 (m, 1 H, H<sub>Ind-7</sub>), 7.35 (d, <sup>3</sup>*J* = 2.3 Hz, 1 H, H<sub>Ind-2</sub>), 7.55 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.0 Hz, 1 H, H<sub>Ind-4</sub>), 8.02 (bs, 1 H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 29.0 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 35.9 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 40.6 (q, NMe<sub>2</sub>), 45.3 (d, CHtBu), 100.4 (d, C-6), 105.2 (d, C-4), 110.7 (d, C<sub>Ind-7</sub>), 117.7 + 117.8 (2×s, C<sub>Ind-3</sub> + C-2), 119.3 (d, C<sub>Ind-5</sub>), 119.6 (d, C<sub>Ind-4</sub>), 121.1 (d, C<sub>Ind-2</sub>), 122.1 (d, C<sub>Ind-6</sub>), 128.8 (s, C<sub>Ind-4'</sub>), 132.0 (d, C-3), 135.5 (s, C<sub>Ind-7'</sub>), 149.9 (s, C-5), 154.7 (s, C-1).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 323 (100) [(M+H)<sup>+</sup>].

**HRMS** (ESI): C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O [(M+H)<sup>+</sup>]: ber.: 323.2118; gef.: 323.2117.

2-[2,2-Dimethyl-1-(2-methyl-1*H*-indol-3-yl)-propyl]-5-methoxyphenol (**187**)

$$M = 323.43 \text{ g/mol}$$

Die Umsetzung nach **AAV 6** von 21.0 mg (100  $\mu\text{mol}$ , 1.00  $\text{\AA}q.$ ) 2-(1-Hydroxy-2,2-dimethylpropyl)-5-methoxyphenol (**174**) mit 52.7 mg (400  $\mu\text{mol}$ , 4.00  $\text{\AA}q.$ ) 2-Methylindol und 7.53 mg (10.0  $\mu\text{mol}$ , 0.10  $\text{\AA}q.$ ) Katalysator **145g** und anschließende säulen-chromatographische Reinigung (P/Et<sub>2</sub>O = 4/1) ergibt 31 mg (95.8  $\mu\text{mol}$ , 96%, 8% *ee*) der Verbindung **187** als hellgelben Feststoff.

**DC:**  $R_f = 0.23$  [CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100%)] [UV, CAM].

**Smp.:** 160-161 °C.

**HPLC:**  $t_R = 7.6$  Min (Nebenantiomere), 15.6 Min (Hauptantiomere) (AD-H, 250  $\times$  4.6 mm, *n*Hex/*i*PrOH = 50/50, 1 mL/Min.).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3394$  (br, OH), 2952 (m, C<sub>al</sub>H), 2456 (s), 2162 (vs), 1519 (m), 1457 (m), 1304 (m), 1206 (m), 1172 (m), 1072 (m), 727 cm<sup>-1</sup> (s, C<sub>ar</sub>H).

**<sup>1</sup>H-NMR** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.23 [s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 2.34 (s, 3 H, Me), 3.73 (s, 3 H, OMe), 4.14 (s, 1 H, CH*t*Bu), 4.91 (s, 1 H, OH), 6.29 (d, <sup>4</sup>*J* = 2.7 Hz, 1 H, H-6), 6.54 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.7 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.7 Hz, 1 H, H-4), 6.94-7.03 (m, 1 H, H<sub>Ind-5</sub>), 7.07 (*virt. t.*, <sup>3</sup>*J*  $\cong$  7.5 Hz, 1 H, H<sub>Ind-6</sub>), 7.22 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.0 Hz, 1 H, H<sub>Ind-7</sub>), 7.47-7.57 (m, 1 H, H<sub>Ind-4</sub>), 7.80-7.87 (m, 2 H, H-3+NH).

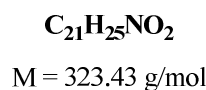
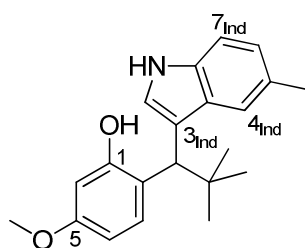
**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13.1 (q, CH<sub>3</sub>), 29.8 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 36.9 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 44.9 (d, CH*t*Bu), 55.1 (q, OMe), 102.6 (d, C-6), 105.2 (d, C-4), 110.2 (d, C<sub>Ind-7</sub>), 111.2 (s, C<sub>Ind-3</sub>), 119.4 (d, C<sub>Ind-5</sub>), 121.1 (d, C<sub>Ind-6</sub>), 122.0 (s, C-2), 128.5 (s, C<sub>Ind-4'</sub>), 129.4 (d, C-3), 133.0 (s, C<sub>Ind-2</sub>), 135.3 (s, C<sub>Ind-7'</sub>), 155.7 (s, C-1), 158.4 (s, C-5).\*

\* Das Signal für C<sub>Ind-4</sub> konnte nicht detektiert werden.

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 323 (2) [M<sup>+</sup>], 308 (1) [(M-CH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>], 266 (50) [(M-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sup>+</sup>], 146 (52), 75 (100).

**HRMS** (EI)  $m/z$ : C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub> [M<sup>+</sup>]: ber.: 323.1880; gef.: 323.1876.



2-[2,2-Dimethyl-1-(5-methyl-1*H*-indole-3-yl)-propyl]-5-methoxyphenol (**188**)

Die Umsetzung nach **AAV 6** von 21.0 mg (100  $\mu\text{mol}$ , 1.00  $\text{\AA}q.$ ) 2-(1-Hydroxy-2,2-dimethylpropyl)-5-methoxyphenol (**174**) mit 52.7 mg (400  $\mu\text{mol}$ , 4.00  $\text{\AA}q.$ ) 5-Methylindol und 7.53 mg (10.0  $\mu\text{mol}$ , 0.10  $\text{\AA}q.$ ) Katalysator **145g** und anschließende säulenchromatographische Reinigung (P/Et<sub>2</sub>O = 4/1  $\rightarrow$  2/1) ergibt 28 mg (86.6  $\mu\text{mol}$ , 87%, 53% *ee*) der Verbindung **188** als braunen Feststoff.

**DC:**  $R_f = 0.22$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/P = 4/1) [UV, CAM].

**Smp.:** 198°C.

**HPLC:**  $t_R = 7.6$  Min (Hauptenantiomere), 16.8 Min (Nebenantiomere) (OD, 250  $\times$  4.6 mm, *n*Hex/*i*PrOH = 80/20, 1 mL/Min.).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3431$  (br, OH), 3028 (w, C<sub>ar</sub>H), 2963 (m, C<sub>al</sub>H), 2505 (s), 2159 (vs), 1605 (m), 1520 (m), 1225 (m), 1161 (m), 840 cm<sup>-1</sup> (m, C<sub>ar</sub>H).

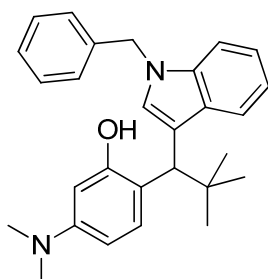
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.14 [s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 2.40 (s, 3 H, Me), 3.72 (s, 3 H, OMe), 4.47 (s, 1 H, CH*t*Bu), 5.33 (s, 1 H, OH), 6.29 (d, <sup>4</sup>*J* = 2.6 Hz, 1 H, H-6), 6.44 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.6 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.6 Hz, 1 H, H-4), 6.97-6.99 (m, 1 H, H<sub>Ind</sub>-6), 7.19 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.2 Hz, 1 H, H<sub>Ind</sub>-7), 7.27 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.6 Hz, 1 H, H-3), 7.30 (s, 1 H, H<sub>Ind</sub>-2), 7.32 (d, <sup>4</sup>*J* = 2.4 Hz, 1 H, H<sub>Ind</sub>-4), 7.93 (s, 1 H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 21.6 (q, Me), 28.9 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 35.8 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 45.5 (d, CH*t*Bu), 55.1 (q, OMe), 101.7 (d, C-6), 105.8 (d, C-4), 110.5 (d, C<sub>Ind</sub>-7), 116.8 (s, C<sub>Ind</sub>-3), 119.0 (d, C<sub>Ind</sub>-2), 121.3 (d, C<sub>Ind</sub>-4), 121.5 (s, C-2), 123.9 (d, C<sub>Ind</sub>-6), 128.5 (s, C<sub>Ind</sub>-4'), 128.9 (s, C<sub>Ind</sub>-5), 132.1 (d, C-3), 133.8 (s, C<sub>Ind</sub>-7'), 154.9 (s, C-1), 158.6 (s, C-5).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 323 (4) [M<sup>+</sup>], 308 (1) [(M-CH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>], 266 (100) [(M-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sup>+</sup>], 192 (38), 177 (69).

**HRMS** (EI)  $m/z$ : C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub> [M<sup>+</sup>]: ber.: 323.1880; gef.: 323.1873.

<b>CHN</b> (C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>2</sub> ):	ber.:	C: 77.98	H: 7.79	N: 4.33
	gef.:	C: 77.71	H: 7.45	N: 4.35.

**2-[1-(1-Benzyl-1*H*-indol-3-yl)-2,2-dimethylpropyl]-5-dimethylaminophenol (189)**


$$M = 412.57 \text{ g/mol}$$

Die Umsetzung nach **AAV 6** von 22.3 mg (100  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) 5-Dimethylamino-2-(1-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)-phenol (**175**) mit 82.9 mg (400  $\mu\text{mol}$ , 4.00 Äq.) *N*-Benzylindol (**178**) und 3.48 mg (10.0  $\mu\text{mol}$ , 0.10 Äq.) Katalysator **145a** und anschließende säulenchromatographische Reinigung (P/Et<sub>2</sub>O = 2/1) ergibt 34 mg (82.4  $\mu\text{mol}$ , 82%, 6% *ee*) der Verbindung **189** als rotes, hochviskoses Öl.

**DC:**  $R_f = 0.14$  (P/Et<sub>2</sub>O = 2/1) [UV, CAM].

**HPLC:**  $t_R = 12.2$  Min (Hauptenantiomere), 21.7 Min (Nebenantiomere) (AS-H, 250  $\times$  4.6 mm, *n*Hex/*i*PrOH = 90/10, 1 mL/Min).

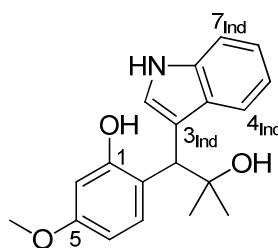
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3344$  (br, OH), 3029 (w, C<sub>ar</sub>H), 2952 (m, C<sub>al</sub>H), 2866 (w), 2368 (w), 2339 (w), 1661 (m, C=C<sub>ar</sub>), 1590 (vs), 1465 (s), 1362 (vs), 1174 (s), 1094 (m), 907 cm<sup>-1</sup> (m).

**<sup>1</sup>H-NMR** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.16 (s, 9 H), 2.88 (s, 6 H), 4.56 (s, 1 H), 5.36 (s, 2 H), 5.49 (bs, 1 H), 6.21 (d, <sup>4</sup>*J* = 2.5 Hz, 1 H), 6.34 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.6 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.5 Hz, 1 H), 7.02-7.07 (m, 1 H), 7.09-7.15 (m, 3 H), 7.20-7.34 (m, 6 H), 7.60 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.8 Hz, 1 H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 29.0 (q), 35.9 (s), 40.8 (q), 45.2 (d), 49.9 (t), 100.9 (d), 105.3 (d), 109.3 (d), 117.0 (s), 119.0 (d), 119.8 (d), 121.9 (d), 125.4 (d), 126.4 (d), 127.4 (d), 128.7 (d), 128.7 (s), 129.6 (s), 132.0 (d), 135.9 (s), 137.9 (s), 149.5 (s), 154.8 (s).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 413 (100) [(M+H)<sup>+</sup>], 399 (4), 355 (2) [(M-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sup>+</sup>].

**HRMS** (ESI): C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O [(M+H)<sup>+</sup>]: ber.: 413.2587; gef.: 413.2587.

2-[2-Hydroxy-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-methylpropyl]-5-methoxyphenol (**191**)

$$M = 311.37 \text{ g/mol}$$

Die Umsetzung nach **AAV 6** in Dichlormethan von 21.2 mg (100  $\mu\text{mol}$ , 1.00  $\text{\AA}q.$ ) 1-(2-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-2-methylpropan-1,2-diol (**177**) mit 46.9 mg (400  $\mu\text{mol}$ , 4.00  $\text{\AA}q.$ ) Indol und 3.48 mg (10.0  $\mu\text{mol}$ , 0.10  $\text{\AA}q.$ ) Katalysator **145a** und anschließende säulen-chromatographische Reinigung [P/Et<sub>2</sub>O = 1/1  $\rightarrow$  Et<sub>2</sub>O (100%)] ergibt 22 mg (70.7  $\mu\text{mol}$ , 71%, 0% *ee*) der Verbindung **191** als dunkelroten Feststoff.

**DC:**  $R_f = 0.33$  (P/Et<sub>2</sub>O = 1/3) [UV, CAM].

**Smp.:** 84-86 °C.

**HPLC:**  $t_R = 5.3 \text{ Min}, 9.5 \text{ Min}$  (AD-H, 250  $\times$  4.6 mm, *n*Hex/*i*PrOH = 50/50, 1 mL/Min.).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3378$  (br, OH), 3058 (w, C<sub>ar</sub>H), 2972 (m, C<sub>al</sub>H), 2933(w, CH<sub>3</sub>), 2837 (m, OCH<sub>3</sub>), 1737 (m), 1507 (s), 1457 (s, CH<sub>3</sub>), 1200 (s), 1034 (m), 742  $\text{cm}^{-1}$  (s, C<sub>ar</sub>H).

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.38 [s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH], 1.40 [s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH], 3.72 (s, 3 H, OMe), 3.85 (s, 1 H, C<sub>al</sub>OH), 4.25 [s, 1 H, CHC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH], 6.31 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.4 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.5 Hz, 1 H, H-4), 6.49 (d, <sup>4</sup>*J* = 2.5 Hz, 1 H, H-6), 6.99 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.4 Hz, 1 H, H-3), 7.11-7.19 (m, 2 H, H<sub>Ind</sub>-5 + H<sub>Ind</sub>-6), 7.30 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.9 Hz, 1 H, H<sub>Ind</sub>-7), 7.45 (d, <sup>3</sup>*J* = 2.4 Hz, 1 H, H<sub>Ind</sub>-2), 7.62 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Hz, 1 H, H<sub>Ind</sub>-4), 8.22 (bs, 1 H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 28.4 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH], 30.1 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH], 52.7 [d, CHC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH], 55.1 (q, OMe), 74.9 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH], 103.4 (d, C-6), 105.7 (d, C-4), 111.2 (d, C<sub>Ind</sub>-7), 115.2 (s, C<sub>Ind</sub>-3), 118.7 (d, C<sub>Ind</sub>-4), 119.5 (d, C<sub>Ind</sub>-5), 121.3 (s, C-2), 121.9 (d, C<sub>Ind</sub>-6), 122.8 (d, C<sub>Ind</sub>-2), 127.9 (s, C<sub>Ind</sub>-4'), 132.8 (d, C-3), 135.3 (s, C<sub>Ind</sub>-7'), 155.3 (s, C-1), 159.7 (s, C-5).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 311 (1) [M<sup>+</sup>], 293 (4) [(M-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>], 278 (3), 252 (5) [(M-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>O)<sup>+</sup>], 151 (100) [(M-C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>NO)<sup>+</sup>], 119 (7), 84 (16).

**HRMS** (EI)  $m/z$ : C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> [(M-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>]: ber.: 293.1410; gef.: 293.1405.



## 6. Kristallographische Daten

### 2-Amino-3-(2,4-dimethoxyphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-propansäuremethylester (*syn-81a*)

Summenformel	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub>
Molekulargewicht [g/mol]	345.38
Farbe/Beschaffenheit	Farbloses Fragment
Kristallgröße [mm <sup>3</sup> ]	0.23 × 0.25 × 0.28
Kristallsystem	Monoklin
Raumgruppe	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>
<i>a</i> [Å]	11.6038(4)
<i>b</i> [Å]	5.8822(2)
<i>c</i> [Å]	25.7505(8)
$\alpha$ [°]	90
$\beta$ [°]	102.2974(13)
$\gamma$ [°]	90
<i>V</i> [Å <sup>3</sup> ]	1717.29(10)
<i>Z</i>	4
<i>T</i> [K]	123
<i>D</i> <sub>ber.</sub> [g/cm <sup>3</sup> ]	1.336
$\mu$ [mm <sup>-1</sup> ]	0.097
<i>F</i> (000)	736
$\theta$ -Bereich [°]	1.62 - 25.36
Datensatz ( <i>h, k, l</i> )	±13/13, ±7/7, ±30/30
Reflexe, total	53621
Reflexe, einzigartig/ <i>R</i> <sub>int</sub>	3129/0.023
Reflexe, beobachtet [ <i>I</i> > 2 $\sigma$ ( <i>I</i> )]	3017
Anzahl Daten/Beschränkungen/Parameter	3129/0/318
R1/wR2 [ <i>I</i> > 2 $\sigma$ ( <i>I</i> )] <sup>a</sup>	0.0322/0.0808
R1/wR2 (alle Daten) <sup>a</sup>	0.0332/0.0817
GOF (on <i>F</i> <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	1.058
Max., Min. residuale Dichte [e Å <sup>-3</sup> ]	+0.23/−0.18

<sup>a</sup> R1 =  $\Sigma(|F_o| - |F_c|) / \Sigma|F_o|$ ; wR2 =  $\{\Sigma[w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \Sigma[w(F_o^2)^2]\}^{1/2}$ ; GOF =  $\{\Sigma[w(F_o^2 - F_c^2)^2] / (n-p)\}^{1/2}$

**2-Dibenzylamino-3-(4-methoxyphenyl)-5-oxo-5-phenyl-pentansäuremethylester (*anti*-95)**

Summenformel	C <sub>33</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>4</sub>
Molekulargewicht [g/mol]	507.60
Farbe/Beschaffenheit	Farbloses Fragment
Kristallgröße [mm <sup>3</sup> ]	0.38 × 0.64 × 0.69
Kristallsystem	Monoklin
Raumgruppe	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>n</i>
<i>a</i> [Å]	10.3418(3)
<i>b</i> [Å]	20.8704(7)
<i>c</i> [Å]	12.8372(4)
$\alpha$ [°]	90
$\beta$ [°]	99.1165(14)
$\gamma$ [°]	90
<i>V</i> [Å <sup>3</sup> ]	2735.75(15)
<i>Z</i>	4
<i>T</i> [K]	123
<i>D</i> <sub>ber.</sub> [g/cm <sup>3</sup> ]	1.232
$\mu$ [mm <sup>-1</sup> ]	0.080
<i>F</i> (000)	1080
$\theta$ -Bereich [°]	1.88 - 25.39
Datensatz ( <i>h</i> , <i>k</i> , <i>l</i> )	±12, ±25, ±15
Reflexe, total	82576
Reflexe, einzigartig/ <i>R</i> <sub>int</sub>	5018/0.032
Reflexe, beobachtet [ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )]	4639
Anzahl Daten/Beschränkungen/Parameter	5018/0/475
R1/wR2 [ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )] <sup>a</sup>	0.0369/0.0969
R1/wR2 (alle Daten) <sup>a</sup>	0.0397/0.0995
GOF (on <i>F</i> <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	1.078
Max., Min. residuale Dichte [e Å <sup>-3</sup> ]	+0.24/−0.22

<sup>a</sup> R1 =  $\Sigma(|F_o| - |F_c|) / \Sigma|F_o|$ ; wR2 =  $\{\Sigma[w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \Sigma[w(F_o^2)^2]\}^{1/2}$ ; GOF =  $\{\Sigma[w(F_o^2 - F_c^2)^2] / (n-p)\}^{1/2}$

**2-(1-Hydroxy-2,2-dimethylpropyl)-5-methoxyphenol [(+)-174]**

Summenformel	C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub>
Molekulargewicht [g/mol]	210.26
Farbe/Beschaffenheit	Farbloses Fragment
Kristallgröße [mm <sup>3</sup> ]	0.46 × 0.51 × 0.61
Kristallsystem	Orthorhombisch
Raumgruppe	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
<i>a</i> [Å]	6.6950(1)
<i>b</i> [Å]	9.1455(2)
<i>c</i> [Å]	19.2531(4)
$\alpha$ [°]	90
$\beta$ [°]	90
$\gamma$ [°]	90
<i>V</i> [Å <sup>3</sup> ]	1178.85(4)
<i>Z</i>	4
<i>T</i> [K]	123
<i>D</i> <sub>ber.</sub> [g/cm <sup>3</sup> ]	1.185
$\mu$ [mm <sup>-1</sup> ]	0.680
<i>F</i> (000)	456
$\theta$ -Bereich [°]	4.59 - 66.30
Datensatz ( <i>h</i> , <i>k</i> , <i>l</i> )	-7/+6, $\pm 10$ , $\pm 22$
Reflexe, total	27197
Reflexe, einzigartig/ <i>R</i> <sub>int</sub>	1995/0.027
Reflexe, beobachtet [ <i>I</i> > 2 $\sigma$ ( <i>I</i> )]	1984
Anzahl Daten/Beschränkungen/Parameter	1995/0/209
R1/wR2 [ <i>I</i> > 2 $\sigma$ ( <i>I</i> )] <sup>a</sup>	0.0215/0.0582
R1/wR2 (alle Daten) <sup>a</sup>	0.0216/0.0582
GOF (on <i>F</i> <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	1.111
Max., Min. residuale Dichte [e Å <sup>-3</sup> ]	+0.13/-0.12

<sup>a</sup> R1 =  $\Sigma(|F_o| - |F_c|) / \Sigma|F_o|$ ; wR2 =  $\{\Sigma[w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \Sigma[w(F_o^2)^2]\}^{1/2}$ ; GOF =  $\{\Sigma[w(F_o^2 - F_c^2)^2] / (n-p)\}^{1/2}$

**2-[1-(1*H*-Indol-3-yl)-2,2-dimethylpropyl]-5-methoxyphenol [(–)-185]**

Summenformel	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub> , C <sub>4</sub> H <sub>10</sub> O
Molekulargewicht [g/mol]	383.51
Farbe/Beschaffenheit	Farbloses Fragment
Kristallgröße [mm <sup>3</sup> ]	0.13 × 0.23 × 0.69
Kristallsystem	Monoklin
Raumgruppe	<i>P</i> 2 <sub>1</sub>
<i>a</i> [Å]	10.2950(4)
<i>b</i> [Å]	7.7382(3)
<i>c</i> [Å]	15.1602(5)
$\alpha$ [°]	90
$\beta$ [°]	104.737(2)
$\gamma$ [°]	90
<i>V</i> [Å <sup>3</sup> ]	1168.00(8)
<i>Z</i>	2
<i>T</i> [K]	293
<i>D</i> <sub>ber.</sub> [g/cm <sup>3</sup> ]	1.090
$\mu$ [mm <sup>-1</sup> ]	0.071
<i>F</i> (000)	416
$\theta$ -Bereich [°]	1.39 - 25.33
Datensatz ( <i>h</i> , <i>k</i> , <i>l</i> )	±12, ±9, ±18
Reflexe, total	27134
Reflexe, einzigartig/ <i>R</i> <sub>int</sub>	4255/0.027
Reflexe, beobachtet [ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )]	3857
Anzahl Daten/Beschränkungen/Parameter	4255/1/267
R1/wR2 [ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )] <sup>a</sup>	0.0376/0.1086
R1/wR2 (alle Daten) <sup>a</sup>	0.0419/0.1119
GOF (on <i>F</i> <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	1.089
Max., Min. residuale Dichte [e Å <sup>-3</sup> ]	+0.11/–0.13

<sup>a</sup> R1 =  $\Sigma(|F_o| - |F_c|) / \Sigma|F_o|$ ; wR2 =  $\{\Sigma[w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \Sigma[w(F_o^2)^2]\}^{1/2}$ ; GOF =  $\{\Sigma[w(F_o^2 - F_c^2)^2] / (n-p)\}^{1/2}$



### III. Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
abs.	absolut
Äq.	Äquivalente
brsm	based on recovered starting material
CAM	Cerammoniummolybdat
DC	Dünnschichtchromatogramm
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d.r.	Diastereomerenverhältnis
EI	Elektronenstoßionisation (electron impact)
ESI	Elektronenspray-Ionisation
<i>ee, e.r.</i>	Enantiomerenüberschuss, Enantiomerenverhältnis
EtOAc	Essigester, Ethylacetat
EtOH	Ethanol
ges.	gesucht
gef.	gefunden
h	Stunden
HMBC	Heteronuclear Multiple-Bond-Coherence
HMQC	Heteronuclear Multiple-Quantum-Coherence
<i>i</i>	<i>iso</i>
IR	Infrarot
Kat., kat.	Katalysator, katalytisch
konz.	Konzentriert
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LDA	Lithium-di-isopropylamid
MeCN	Acetonitril
MeOH	Methanol
Min.	Minuten
MS	Massenspektrometrie
n.b.	nicht bestimmt

NMR	Kernmagnetische Resonanz
P	Pentan
Pyr	Pyridin
<i>p</i>	<i>para</i>
quant.	Quantitative Ausbeute
$R_f$	relative Wanderungsgeschwindigkeit
RT	Raumtemperatur
Smp.	Schmelzpunkt
<i>t</i>	<i>tert</i>
$t_R$	Retentionszeit
TBDMSCl	<i>tert</i> -Butyl-dimethylsilylchlorid
THF	Tetrahydrofuran
UV	ultraviolett

## IV. Literaturverzeichnis

- [1] F. Wöhler, *Ann. Phys.* **1828**, 87, 253-256.
- [2] F. A. Kekulé, *Ann. Chem. Pharm.* **1857**, 104, 129-150.
- [3] F. A. Kekulé, *Ann. Chem. Pharm.* **1858**, 106, 129-159.
- [4] J. A. Le Bel, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1874**, 22, 337-347.
- [5] J. H. van 't Hoff, *Arch. Néerl. Sci. Exactes Nat.* **1874**, 9, 445-454.
- [6] L. Pasteur, *Ann. Chim. Phys.* **1848**, 24, 442-459.
- [7] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 2611-2624.
- [8] M. Nógrádi, *Stereoselective Synthesis: A Practical Approach*, Wiley-VCH, Weinheim, **1994**.
- [9] Y. Gnas, F. Glorius, *Synthesis* **2006**, 1899-1930.
- [10] A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5713-5743.
- [11] P. J. Walsh, M. C. Kozlowski, *Fundamentals of Asymmetric Catalysis*, University Science Books, Sausalito, **2009**.
- [12] C. A. Busacca, D. R. Fandrick, J. J. Song, C. H. Senanayake, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1825-1864.
- [13] A. G. O'Brien, *Tetrahedron* **2011**, 67, 9639-9667.
- [14] D. J. Cram, D. R. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 1245-1249.
- [15] M. Chérest, H. Felkin, N. Prudent, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 18, 2199-2204.
- [16] N. T. Anh, *Top. Curr. Chem.* **1980**, 88, 145-162.
- [17] D. J. Cram, F. A. A. Elhafez, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 5828-5835.
- [18] M. T. Reetz, *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 462-468.
- [19] H. B. Bürgi, J. D. Dunitz, E. Shefter, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 5065-5067.
- [20] A. Mengel, O. Reiser, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1191-1223.
- [21] G. A. Olah, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5943-5957.
- [22] G. A. Olah, G. K. S. Prakash, *Carbocation Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, **2004**.
- [23] H. Mayr, B. Kempf, A. R. Ofial, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 66-77.
- [24] H. Mayr, A. R. Ofial, *Nachr. Chem.* **2008**, 56, 871-877.
- [25] H. Mayr, T. Bug, M. F. Gotta, N. Hering, B. Irrgang, B. Janker, B. Kempf, R. Loos, A. R. Ofial, G. Remennikov, H. Schimmel, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9500-9512.
- [26] H. Mayr, M. Patz, M. F. Gotta, A. R. Ofial, *Pure Appl. Chem.* **1998**, 70, 1993-2000.

- [27] H. Mayr, A. R. Ofial, *J. Phys. Org. Chem.* **2008**, *21*, 584-595.
- [28] S. Lakhdar, M. Westermaier, F. Terrier, R. Goumont, T. Boubaker, A. R. Ofial, H. Mayr, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9088-9095.
- [29] T. A. Nigst, M. Westermaier, A. R. Ofial, H. Mayr, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2369-2374.
- [30] J. Ammer, H. Mayr, *Macromolecules* **2010**, *43*, 1719-1723.
- [31] T. B. Phan, C. Nolte, S. Kobayashi, A. R. Ofial, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11392-11401.
- [32] R. Lucius, R. Loos, H. Mayr, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 97-102.
- [33] R. Taylor, *Electrophilic Aromatic Substitution*, John Wiley & Sons, New York, **1990**.
- [34] G. Wagner, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1899**, *31*, 690.
- [35] H. Meerwein, *Liebigs Ann. Chem.* **1914**, *405*, 129-175.
- [36] F. A. Mühlthau, *Dissertation*, TU München, **2005**.
- [37] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, Oxford, **2001**.
- [38] K. P. C. Vollhardt, N. E. Schore, *Organische Chemie* (Hrsg.: H. Butenschön), Wiley-VCH, Weinheim, **2011**.
- [39] L. C. Bateman, M. G. Church, E. D. Hughes, C. K. Ingold, N. A. Taher, *J. Chem. Soc.* **1940**, 979-1011.
- [40] S. Winstein, E. Clippinger, A. H. Fainberg, R. Heck, G. C. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 328-335.
- [41] S. Winstein, E. Clippinger, A. H. Fainberg, G. C. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2597-2598.
- [42] C. Friedel, J.-M. Crafts, *Compt. rend.* **1877**, *84*, 1450-1454.
- [43] C. Friedel, J.-M. Crafts, *Compt. rend.* **1877**, *84*, 1392-1395.
- [44] C. Friedel, J.-M. Crafts, *Compt. rend.* **1877**, *85*, 74-77.
- [45] C. Friedel, J.-M. Crafts, *J. Chem. Soc.* **1877**, *32*, 725-791.
- [46] G. A. Olah, *Friedel-Crafts and Related Reactions*, Bd. 1 und 2, John Wiley & Sons, New York, **1963-1964**.
- [47] R. M. Roberts, A. A. Khalaf, *Friedel-Crafts Alkylation Chemistry: A Century of Discovery*, Marcel Dekker, New York, **1984**.
- [48] C. C. Price, *Org. React.* **1946**, *3*, 1-82.
- [49] G. A. Olah, S. J. Kuhn, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 6541-6545.
- [50] F. Effenberger, *Chemie in unserer Zeit* **1979**, *13*, 87-94.

- [51] G. A. Olah, *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 240-248.
- [52] D. Lenoir, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 880-883.
- [53] M. Rueping, B. J. Nachtsheim, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, No. 6.
- [54] P. Rubenbauer, *Dissertation*, TU München, **2009**.
- [55] C. J. Flann, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6115-6118.
- [56] R. B. Othman, T. Bousquet, A. Fousse, M. Othman, V. Dalla, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2825-2828.
- [57] B. E. Maryanoff, H.-C. Zhang, J. H. Cohen, I. J. Turchi, C. A. Maryanoff, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1431-1628.
- [58] W. N. Speckamp, M. J. Moolenaar, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3817-3856.
- [59] A. Schmitt, H.-U. Reißig, *Synlett* **1990**, 40-42.
- [60] A. Schmitt, H.-U. Reißig, *Chem. Ber.* **1995**, *128*, 871-876.
- [61] A. Schmitt, H.-U. Reißig, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3893-3901.
- [62] A. Schmitt, H.-U. Reißig, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1169-1174.
- [63] L. Ayala, C. G. Lucero, J. A. C. Romero, S. A. Tabacco, K. A. Woerpel, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15521-15528.
- [64] J. T. Shaw, K. A. Woerpel, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8747-8756.
- [65] C. H. Larsen, B. H. Ridgway, J. T. Shaw, D. M. Smith, K. A. Woerpel, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10879-10884.
- [66] D. E. Stadler, *Dissertation*, TU München, **2009**.
- [67] P. G. Cozzi, F. Benfatti, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 264-267.
- [68] F. Mühlthau, T. Bach, *Synthesis* **2005**, 3428-3436.
- [69] R. W. Hoffmann, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841-1860.
- [70] F. Mühlthau, O. Schuster, T. Bach, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9348-9349.
- [71] F. Mühlthau, D. Stadler, A. Goepfert, G. A. Olah, G. K. S. Prakash, T. Bach, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9668-9675.
- [72] D. Stadler, F. Mühlthau, P. Rubenbauer, E. Herdtweck, T. Bach, *Synlett* **2006**, 2573-2576.
- [73] D. Stadler, T. Bach, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 272-284.
- [74] E. L. Eliel, S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, New York, **1994**.
- [75] D. Stadler, A. Goepfert, G. Rasul, G. A. Olah, G. K. S. Prakash, T. Bach, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 312-318.
- [76] P. Rubenbauer, T. Bach, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1125-1130.

- [77] P. Rubenbauer, T. Bach, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1305-1309.
- [78] J. J. Ritter, P. P. Minieri, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 4045-4048.
- [79] J. J. Ritter, P. P. Minieri, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 4048-4050.
- [80] A. Guérinot, S. Reymond, J. Cossy, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 19–28.
- [81] P. Rubenbauer, T. Bach, *Chem. Commun.* **2009**, 2130-2132.
- [82] B. Breitenbücher, *Geplante Dissertation*, TU München.
- [83] D. Stadler, T. Bach, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7668-7670.
- [84] D. Stadler, T. Bach, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4747-4752.
- [85] P. Rubenbauer, E. Herdtweck, T. Strassner, T. Bach, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 10260-10263.
- [86] J. Y. L. Chung, D. Mancheno, P. G. Dormer, N. Variankaval, R. G. Ball, N. N. Tsou, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3037-3040.
- [87] I. Shiina, Y. Sano, K. Nakata, M. Suzuki, T. Yokoyama, A. Sasaki, T. Orikasa, T. Miyamoto, M. Ikekita, Y. Nagahara, Y. Hasome, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 7599-7617.
- [88] S. Hajra, B. Maji, S. Bar, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2783-2786.
- [89] H.-L. Qin, J. T. Lowe, J. S. Panek, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 38-39.
- [90] S. Stavber, T. S. Pecan, M. Papež, M. Zupan, *Chem. Commun.* **1996**, 2247-2248.
- [91] J. A. R. Rodrigues, H. M. S. Milagre, C. D. F. Milagre, P. J. S. Moran, *Tetrahedron Asymm.* **2005**, *16*, 3099-3106.
- [92] B. D. Feske, I. A. Kaluzna, J. D. Stewart, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9654-9657.
- [93] J. J. Bozell, D. Miller, B. R. Hames, C. Loveless, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3084-3089.
- [94] J. H. van der Westhuizen, D. Ferreira, D. G. Roux, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1980**, 2856-2865.
- [95] R. F. C. Brown, W. R. Jackson, T. D. McCarthy, G. D. Fallon, *Aust. J. Chem.* **1992**, *45*, 1833-1843.
- [96] C. Huo, X. Xu, X. Jia, X. Wang, J. An, C. Sun, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 190-196.
- [97] J. Legters, L. Thijs, B. Zwanenburg, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1992**, *111*, 16-21.
- [98] E. P. Styngach, K. I. Kuchkova, T. M. Efremova, A. A. Semenov, *Chem. Heterocycl. Compd.* **1973**, *9*, 1378-1382.
- [99] C. Xiong, W. Wang, C. Cai, V. J. Hruby, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1399-1402.
- [100] T. Manaka, S.-I. Nagayama, W. Desadee, N. Yajima, T. Kumamoto, T. Watanabe, T. Ishikawa, M. Kawahata, K. Yamaguchi, *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 128-142.

- [101] Y. Hayashi, T. Kumamoto, M. Kawahata, K. Yamaguchi, T. Ishikawa, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3836-3841.
- [102] Z. Zhang, M. Shi, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7725-7729.
- [103] D. A. Klumpp, S. L. Aguirre, G. V. Sanchez, Jr., S. J. de Leon, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2781-2784.
- [104] D. A. Klumpp, R. Rendy, A. McElrea, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7959-7961.
- [105] F. Effenberger, T. Weber, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 146-147.
- [106] F. Effenberger, T. Weber, *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 421-430.
- [107] C. O. Guss, R. Rosenthal, R. F. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 2393-2395.
- [108] M. A. El-hashash, S. El-nagdy, M. S. Amine, *Phosphorus Sulfur* **1991**, *55*, 279-283.
- [109] E. B. Hodge, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2341-2342.
- [110] T. A. Jacob, G. B. Bachman, H. B. Hass, *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 1572-1576.
- [111] J. R. Coats, R. L. Metcalf, I. P. Kapoor, *J. Agric. Food Chem* **1977**, *25*, 859-868.
- [112] B. D. Gray, P. W. Jeffs, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1329-1330.
- [113] G. Guanti, L. Banfi, E. Narisano, C. Scolastico, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3671-3684.
- [114] G. Guanti, L. Banfi, E. Narisano, C. Scolastico, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4693-4696.
- [115] T. Elder, L. C. Gregory, A. Orozco, J. L. Pflug, P. S. Wiens, T. J. Wilkinson, *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 763-767.
- [116] H. J. G. Broxterman, R. M. J. Liskamp, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1991**, *110*, 46-52.
- [117] A. Negro, M. J. Garzón, J. F. Martín, A. El Marini, M. L. Roumestant, R. Lázaro, *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 359-369.
- [118] T. Hense, D. Hoppe, *Synthesis* **1997**, 1394-1398.
- [119] A. Yamashita, E. B. Norton, R. T. Williamson, D. M. Ho, S. Sinishtaj, T. S. Mansour, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3305-3308.
- [120] H. E. Zimmerman, M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920-1923.
- [121] C. H. Heathcock, C. T. Buse, W. A. Kleschick, M. C. Pirrung, J. E. Sohn, J. Lampe, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1066-1081.
- [122] D. A. Evans, J. V. Nelson, T. R. Taber, *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 1-115.
- [123] K. Yoshida, S. Nakajima, T. Wakamatsu, Y. Ban, M. Shibasaki, *Heterocycles* **1988**, *27*, 1167-1168.
- [124] T. Sasaki, K. Minamoto, H. Itoh, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2320-2325.
- [125] L. A. Carpino, G. Y. Han, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3404-3409.
- [126] L. A. Carpino, *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 401-407.

- [127] W. S. Fones, *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 1534-1539.
- [128] W. A. Bolhofer, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5459-5461.
- [129] M. N. Khan, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4536-4541.
- [130] K. Shimamoto, Y. Ohfuné, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5177-5180.
- [131] I. Paterson, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 1519-1520.
- [132] M. T. Reetz, S. Hüttenhain, P. Walz, U. Löwe, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 4971-4974.
- [133] M. T. Reetz, F. Hübner, S. H. Hüttenhain, H. Heimbach, K. Schwellnus, P. Walz, *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 322-335.
- [134] T. Mukaiyama, S. Matsui, K. Homma, S. Kobayashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 2687-2690.
- [135] P. A. Grieco, S. T. Handy, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2645-2648.
- [136] E. Emer, R. Sinisi, M. G. Capdevila, D. Petruzzello, F. De Vincentiis, P. G. Cozzi, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 647-666.
- [137] M. Bandini, M. Tragni, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1501-1507.
- [138] R. M. Allen, G. W. Kirby, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 363-368.
- [139] A. Gayet, P. G. Anderson, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1242-1246.
- [140] Y. Kim, H.-J. Ha, S. Y. Yun, W. K. Lee, *Chem. Commun.* **2008**, 4363-4365.
- [141] A. Kornienko, A. Evidente, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1982-2014.
- [142] L. Ingrassia, F. Lefranc, V. Mathieu, F. Darro, R. Kiss, *Transl Oncol.* **2008**, *1*, 1-13.
- [143] G. R. Pettit, S. A. Eastham, N. Melody, B. Orr, D. L. Herald, J. McGregor, J. C. Knight, D. L. Doubek, G. R. Pettit, III, L. C. Garner, J. A. Bell, *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 7-13.
- [144] Y. Chapleur, F. Chretien, S. Ibn Ahmed, M. Khaldi, *Curr. Org. Synth.* **2006**, *3*, 341-378.
- [145] M. Manpadi, A. Kornienko, *Org. Prep. Proced. Int.* **2008**, *40*, 107-161.
- [146] U. Rinner, T. Hudlicky, *Synlett* **2005**, 365-387.
- [147] K. Isobe, J.-i. Taga, Y. Tsuda, *Heterocycles* **1978**, *9*, 625-630.
- [148] N. Chida, M. Jitsuoka, Y. Yamamoto, M. Ohtsuka, S. Ogawa, *Heterocycles* **1996**, *43*, 1385-1390.
- [149] T. Fujimura, M. Shibuya, K. Ogasawara, Y. Iwabuchi, *Heterocycles* **2005**, *66*, 167-173.
- [150] G. Szántó, L. Hegedűs, L. Mattyasovszky, A. Simon, A. Simon, I. Kádas, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2857-2859.



- [151] G. Szántó, L. Hegedűs, L. Mattyasovszky, A. Simon, A. Simon, I. Bitter, G. Tóth, L. Tőke, I. Kádas, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8412-8417.
- [152] J. Collins, U. Rinner, M. Moser, T. Hudlicky, I. Ghiviriga, A. E. Romero, A. Kornienko, D. Ma, C. Griffin, S. Pandey, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3069-3084.
- [153] S. L. Poe, J. P. Morken, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 4275-4278.
- [154] G. R. Pettit, G. R. Pettit, III, R. A. Backhaus, M. R. Boyd, A. W. Meerow, *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 1682-1687.
- [155] R. E. Zelle, W. J. McClellan, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2461-2464.
- [156] G. Darzens, *Compt. rend.* **1904**, *139*, 1214.
- [157] P. R. Fleming, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2869-2875.
- [158] B. M. Adger, J. V. Barkley, S. Bergeron, M. W. Cappi, B. E. Flowerdew, M. P. Jackson, R. McCague, T. C. Nugent, S. M. Roberts, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1997**, 3501-3508.
- [159] D. E. Stadler, *Diplomarbeit*, TU München, **2006**.
- [160] T. B. Poulsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2903-2915.
- [161] M. Bandini, A. Umani-Ronchi, *Catalytic Asymmetric Friedel-Crafts-Alkylations*, Wiley-VCH, Weinheim, **2009**.
- [162] A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713-5743.
- [163] M. Braun, W. Kotter, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 520-523.
- [164] M. Bandini, P. G. Cozzi, P. Melchiorre, A. Umani-Ronchi, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 86-89.
- [165] M. Bandini, A. Melloni, A. Umani-Ronchi, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 560-566.
- [166] B. List, J. W. Yang, *Science* **2006**, *313*, 1584-1586.
- [167] D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, *455*, 304-308.
- [168] V. Terrasson, R. Marcia de Figueiredo, J. M. Campagne, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2635-2655.
- [169] A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [170] T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1592-1594.
- [171] T. Uraguchi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356-5357.
- [172] D. Nakashima, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9626-9627.
- [173] M. Rueping, B. J. Nachtsheim, R. M. Koenigs, W. Ieawsuwan, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13116-13126.
- [174] G. B. Rowland, H. Zhang, E. B. Rowland, S. Chennamadhavuni, Y. Wang, J. C. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15696-15697.

- [175] A. Berkessel, P. Christ, N. Leconte, J.-M. Neudörfl, M. Schäfer, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5165-5170.
- [176] P. Christ, A. G. Lindsay, S. S. Vormittag, J.-M. Neudörfl, A. Berkessel, A. C. O'Donoghue, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8524-8528.
- [177] M. Terada, *Chem. Commun.* **2008**, 4097-4112.
- [178] M. Terada, *Synthesis* **2010**, 1929-1982.
- [179] T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744-5758.
- [180] C. H. Cheon, H. Yamamoto, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3043-3056.
- [181] M. Rueping, B. J. Nachtsheim, W. Ieawsuwan, I. Atodiresei, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6838-6853.
- [182] S.-L. You, Q. Cai, M. Zeng, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2190-2201.
- [183] S. J. Connon, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4013-4016.
- [184] M. Rueping, A. Kuenkel, I. Atodiresei, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4539-4549.
- [185] I. Čorić, S. Müller, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17370-17373.
- [186] I. Čorić, S. Vellalath, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8536-8537.
- [187] Q. Yin, S.-L. You, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1344-1348.
- [188] Y.-Y. Huang, A. Chakrabarti, N. Morita, U. Schneider, S. Kobayashi, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 11317-11320.
- [189] M. Rueping, B. J. Nachtsheim, *Synlett* **2010**, 119-122.
- [190] X. Yu, A. Lu, Y. Wang, G. Wu, H. Song, Z. Zhou, C. Tang, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 892-897.
- [191] X. Yu, Y. Wang, G. Wu, H. Song, Z. Zhou, C. Tang, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3060-3066.
- [192] M. Rueping, B. J. Nachtsheim, S. A. Moreth, M. Bolte, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 603-606.
- [193] Q.-X. Guo, Y.-G. Peng, J.-W. Zhang, L. Song, Z. Feng, L.-Z. Gong, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4620-4623.
- [194] C. Guo, J. Song, J.-Z. Huang, P.-H. Chen, S.-W. Luo, L.-Z. Gong, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 1070-1074.
- [195] F.-L. Sun, M. Zeng, Q. Gu, S.-L. You, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8709-8712.
- [196] F.-L. Sun, X.-J. Zheng, Q. Gu, Q.-L. He, S.-L. You, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 47-50.
- [197] M. Terada, K. Moriya, K. Kanomata, K. Sorimachi, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 12794-12798.

- [198] L. Song, Q.-X. Guo, X.-C. Li, J. Tian, Y.-G. Peng, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 1935-1938.
- [199] T. Liang, Z. Zhang, J. C. Antilla, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9928-9930.
- [200] M. Rueping, U. Uria, M.-Y. Lin, I. Atodiresei, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3732-3735.
- [201] A. Vilsmeier, A. Haack, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1927**, *60*, 119-122.
- [202] G. Wittig, G. Geissler, *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *580*, 44-57.
- [203] V. VanRheenen, R. C. Kelly, D. Y. Cha, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *23*, 1973-1976.
- [204] T. R. Wu, L. Shen, J. M. Chong, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2701-2704.
- [205] J. Jacques, C. Fouquey, *Org. Synth.* **1989**, *67*, 1-12.
- [206] P. J. Cox, W. Wang, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2253-2256.
- [207] R. I. Storer, D. E. Carrera, Y. Ni, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 84-86.
- [208] M. Hatano, K. Moriyama, T. Maki, K. Ishihara, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 3911-3914.
- [209] M. Klussmann, L. Ratjen, S. Hoffmann, V. Wakchaure, R. Goddard, B. List, *Synlett* **2010**, 2189-2192.
- [210] G. B. Rowland, E. B. Rowland, Y. Liang, J. A. Perman, J. C. Antilla, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2609-2611.
- [211] D. Enders, A. A. Narine, F. Toulgoat, T. Bisshops, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5744-5748.
- [212] X.-S. Wu, S.-K. Tian, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 898-900.
- [213] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.
- [214] *Organikum*, 19. Aufl., Barth Verlagsgesellschaft, Leipzig, **1993**.
- [215] R. P. Singh, J. M. Shreeve, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3241-3243.
- [216] C. Scolastico, E. Conca, L. Prati, G. Guanti, L. Banfi, A. Berti, P. Farina, U. Valcavi, *Synthesis* **1985**, 850-855.
- [217] F. A. Davis, H. Liu, P. Zhou, T. Fang, G. V. Reddy, Y. Zhang, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7559-7567.
- [218] U. Schöllkopf, T. Beulshausen, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 223-225.
- [219] R. Fittig, W. H. Mielch, *Liebigs Ann. Chem.* **1869**, *152*, 25-58.
- [220] R. E. Zelle, W. J. McClellan, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2461-2464.
- [221] D. Tsuchiya, K. Moriyama, H. Togo, *Synlett* **2011**, 2701-2704.
- [222] R. Imashiro, M. Seki, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4216-4226.
- [223] G. Moyna, H. J. Williams, A. I. Scott, *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 2235-2239.

- [224] N. Harada, K. Ozaki, T. Yamaguchi, H. Arakawa, A. Ando, K. Oda, N. Nakanishi, M. Ohashi, T. Hashiyama, K. Tsujihara, *Heterocycles* **1997**, *46*, 241-258.
- [225] D. J. Dixon, S. V. Ley, A. Polara, T. Sheppard, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3749-3752.
- [226] A. R. Katritzky, Y. Ji, Y. Fang, I. Prakash, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5613-5615.
- [227] A. Fischer, D. I. Stedman, J. Vaughan, *J. Chem. Soc.* **1963**, 751-753.
- [228] M. E. Snook, G. A. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 860-869.
- [229] W. C. Baird, Jr., R. L. Shriner, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3142-3145.
- [230] R. Flašík, H. Stankovičová, A. Gáplovský, J. Donovalová, *Molecules* **2009**, *14*, 4838-4848.
- [231] W. C. Guida, D. J. Mathre, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3172-3176.
- [232] J. Bergman, P.-O. Norrby, P. Sand, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 6113-6124.