

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Lehrstuhl für Organische Chemie I

Diastereoselektive C-H Aminierungen benzyllischer Methylengruppen

Anike Nörder

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. L. Hintermann

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

2. Univ.-Prof. Dr. K. Köhler

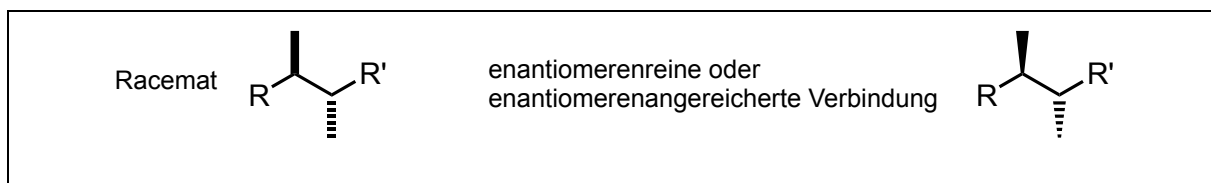
Die Dissertation wurde am 11.04.2012 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Chemie am 02.05.2012 angenommen.

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:

A. Nörder, P. Herrmann, E. Herdtweck, T. Bach, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3690 - 3692.

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

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Dr. Thorsten Bach für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis sowie die interessante Themenstellung bedanken. Die zahlreichen wertvollen Anregungen, die guten Arbeitsbedingungen und die gewährte wissenschaftliche Freiheit weiß ich sehr zu schätzen.

Herrn Prof. Dr. Klaus Köhler und Herrn Prof. Dr. Lukas Hintermann danke ich für die Übernahme des Koreferats, bzw. des Prüfungsvorsitzes.

Mein Dank gilt Frau Voigt für die unkomplizierte Abwicklung aller bürokratischen Angelegenheiten und die jederzeit große Hilfsbereitschaft.

Für die Messung der EI- und ESI-MS danke ich Herrn Burghard Cordes und Herrn Helmut Krause. Herrn Dr. Eberhardt Herdtweck danke ich für die Aufnahme der Röntgenkristallstrukturen.

Bei Richard Brimiouille, Philipp Fackler, Thorsten Höke, Mark Marcello Maturi, Karl-Heinz Rimböck, Alexandra Romek, Ingo Schnapperelle und Christian Wiegand bedanke ich mich für das sorgfältige Korrekturlesen.

Für die Hilfe bei Fragen und Problemen des Laboralltages, bzw. Computerproblemen danke ich Olaf Ackermann, Andreas Bauer und Stefan Breitenlechner.

Meinen ehemaligen Laborkollegen David Wilcke, Sarah Höfling und Claire Kammerer danke ich für die schöne Zeit auch außerhalb des Labors.

Für die tatkräftige Unterstützung im Labor danke ich meinen ehemaligen Auszubildenden Maximilian Retzer, Josephine Thielmann und Johannes Baumann sowie meinem Bachelorstudenten Tobias Helbich.

Bei Pavel Herrmann bedanke ich mich für die hervorragende Vorarbeit, die mir den Einstieg in das Thema sehr erleichtert hat.

Dem gesamten Arbeitskreis Bach sowie den Arbeitskreisen Huber, Kirsch und Heinrich danke ich für die stets angenehme Arbeitsatmosphäre und die unterhaltsame Zeit.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie und Philipp für die großartige Unterstützung und den starken Rückhalt.

Inhaltsverzeichnis

I. Theoretischer Teil	1
1. Einleitung	1
1.1 C-H Funktionalisierung	1
1.2 C-H Aminierung	2
1.3 Historische Entwicklung	3
2. Stand der Forschung	8
2.1 Intermolekulare C-H Aminierungen	8
2.2 Intramolekulare C-H Aminierungen	18
2.3 Untersuchungen zum Mechanismus der Rhodium-katalysierten C-H Aminierung	23
2.4 Stereoselektive C-H Aminierungen	26
3. Aufgabenstellung	32
4. Synthesen der Reagenzien	34
5. C-H Aminierung unter acyclischer Stereokontrolle	36
5.1 Substratsynthesen	36
5.2 Diastereoselektive C-H Aminierungen	38
5.3 Bestimmung der Relativkonfiguration	40
5.4 Einsatz eines enantiomerenreinen Substrates	42
5.5 Variation der Substituenten am Aromaten	44
5.6 Variation des Alkylrestes	49
5.7 Verwendung anderer Nitrenvorläufer	52
5.8 Einsatz heterocyclischer Substrate	53
5.9 Deuterierungsexperimente	56
5.10 DFT-Rechnungen	59
6. C-H Aminierung unter cyclischer Stereokontrolle	64
6.1 Einleitung	64
6.2 Substratsynthesen	65
6.3 Diastereoselektive C-H Aminierungen	71
6.4 Bestimmung der Relativkonfiguration	73
6.5 Interpretation der Ergebnisse	77
7. Zusammenfassung und Ausblick	78
7.1 Zusammenfassung	78
7.2 Ausblick	83

II. Experimenteller Teil	84
1. Allgemeine Methoden.....	84
1.1 Lösungsmittel, Reagenzien und Arbeitsweisen	84
1.2 Analytische Methoden.....	85
2. Allgemeine Arbeitsvorschriften.....	88
3. Synthesen der Reagenzien	90
4. C-H Aminierung unter acyclischer Stereokontrolle.....	96
4.1. Substratsynthesen	96
4.2 Diastereoselektive C-H Aminierungen	115
4.3 Einsatz eines enantiomerenreinen Substrates	129
4.4 Variation der Substituenten am Aromaten	132
4.5 Variation des Alkylrestes.....	166
4.6 Verwendung anderer Nitrenvorläufer.....	184
4.7 Einsatz heterocyclischer Substrate.....	186
5. C-H Aminierung unter cyclischer Stereokontrolle.....	199
5.1 Substratsynthesen	199
5.2 Diastereoselektive C-H Aminierungen	215
5.3 Bestimmung der Relativkonfiguration	223
III. Abkürzungsverzeichnis	225
IV. Literaturverzeichnis	226

I. Theoretischer Teil

1. Einleitung

1.1 C-H Funktionalisierung

Die Funktionalisierung von C-H Bindungen ist eine der größten Herausforderungen in der organischen Synthese. Sie ermöglicht die direkte Überführung von C-H Bindungen in C-X Bindungen ($X = C, N, O, B, I, \dots$), ohne die Notwendigkeit einer vorherigen Funktionalisierung. So kann in nur wenigen Schritten eine hohe Komplexität in einfache Alkane eingeführt werden und der Reaktionsweg zu gewünschten Molekülen drastisch verkürzt werden. Das Interesse an der C-H Aktivierung lässt sich über Jahrzehnte zurück verfolgen, die Verwendung der Methodik in der organischen Synthese ist jedoch vergleichsweise neu.

Eine große Schwierigkeit besteht in der Steuerung der Reaktion, um selektiv eine der vielzähligen im Molekül vorkommenden C-H Bindungen anzugreifen. Die früh entwickelten C-H Aktivierungen benötigten harsche Bedingungen und machten eine Kontrolle der Reaktion somit nicht möglich. Einen Meilenstein bildete die Einführung von Übergangsmetallkatalysatoren.^[1] Diese erlaubten die Entwicklung neuer katalytischer Prozesse, die mit großer Regio- und Chemoselektivität ablaufen. Um das Potential der C-H Aktivierung für die Synthese von chiralen Naturstoffen und biologisch aktiven Verbindungen zu erhöhen, ist die Lenkung der Stereoselektivität ein entscheidender Faktor, dem zunehmend Aufmerksamkeit gewidmet wird.^[2,3]

Zu unterscheiden ist zwischen der C-H Aktivierung nach der ursprünglichen Definition und der Funktionalisierung von C-H Bindungen durch die Insertion einer aktivierten Spezies, wie sie in dieser Arbeit beschrieben wird.^[4,5] Die erste Definition beinhaltet eine direkte Wechselwirkung zwischen dem Übergangsmetallkatalysator und dem Substrat, die zur Bildung einer Metall-Kohlenstoffbindung führt, gefolgt von einer weiteren Funktionalisierung („inner sphere“ Mechanismus) (Abbildung 1, oben). Die C-H Insertion verläuft nach einem „outer sphere“ Mechanismus, zunächst bilden der Übergangsmetallkatalysator und der Ligand X einen Metallkomplex mit hoher Oxidationsstufe. Anschließend folgt die Reaktion des Liganden X mit der C-H Bindung, dies kann entweder über einen dreigliedrigen Übergangszustand mit einer direkten Insertion oder über eine H-Atom Abstraktion mit folgender Rekombination der Radikale erfolgen (Abbildung 1, unten).^[6] Das Ergebnis der C-H Aktivierung und

das der C-H Insertion stimmen überein. In beiden Fällen wurde die C-H Bindung mittels eines Übergangsmetallkatalysators funktionalisiert.

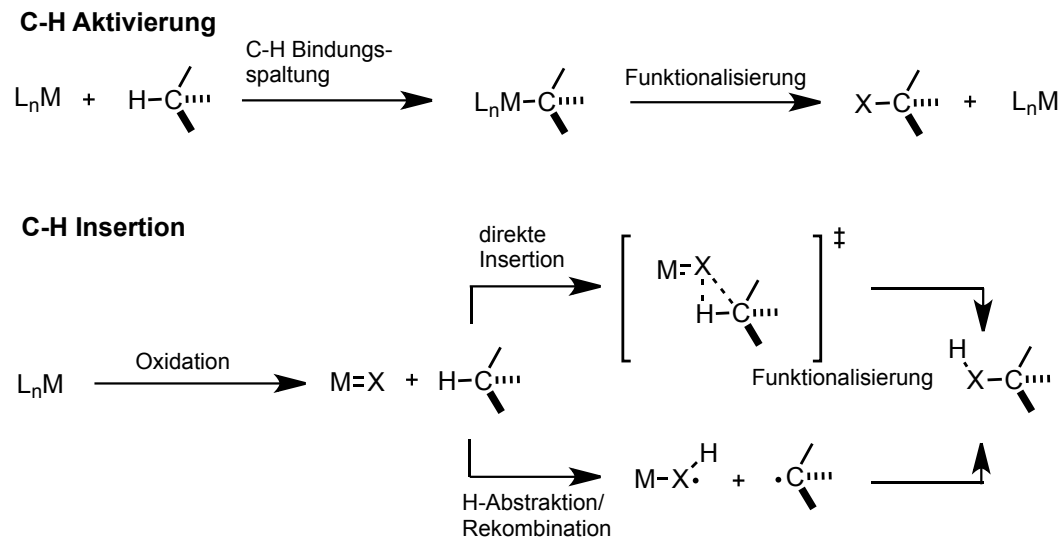


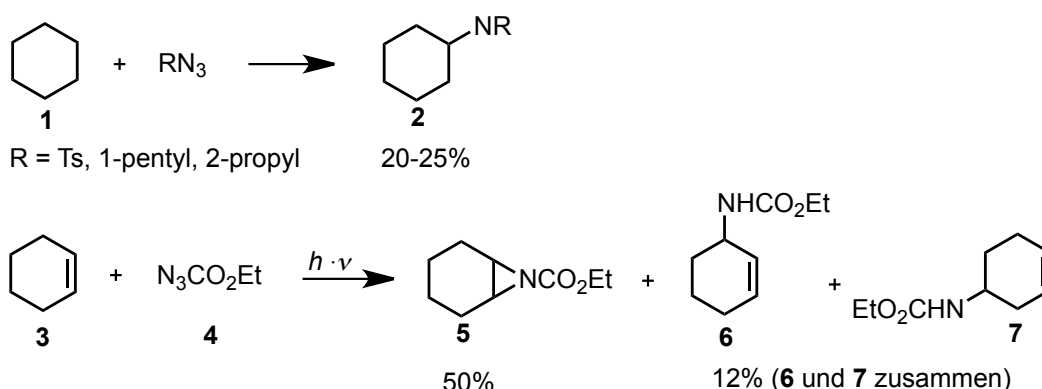
Abbildung 1: Vergleich der C-H Aktivierung und der C-H Insertion.

1.2 C-H Aminierung

Im Hinblick auf die Häufigkeit stickstoffbasierter funktioneller Gruppen in Naturstoffen, biologisch aktiven Verbindungen, Liganden für Metallkatalysatoren und der Bedeutung dieser Gruppen für die Materialwissenschaften ist die Bildung von C-N Bindungen von zentraler Bedeutung in der organischen Synthese. Das große Interesse an diesem Thema wird verdeutlicht durch die Vielzahl der bestehenden Methoden zur Einführung von Amino- und Amidogruppen, wie z. B. der reduktiven Aminierung, der Hydroaminierung und der *Buchwald-Hartwig-Reaktion*,^[7] um nur einige zu nennen, und besonders durch die Entwicklung zahlreicher enantioselektiver Varianten dieser Reaktionen.^[8-10] Diese Methoden haben gemeinsam, dass sie eine funktionelle Gruppe (z. B. Carbonylgruppen, Halogenkohlenstoff- oder Doppelbindungen) benötigen, die in eine C-N Bindung überführt werden kann. Die C-H Aminierung bietet hier eine effiziente Alternative, sie ermöglicht die Knüpfung von C-N Bindungen, ohne die Notwendigkeit einer vorherigen Funktionalisierung.^[11-16]

1.3 Historische Entwicklung

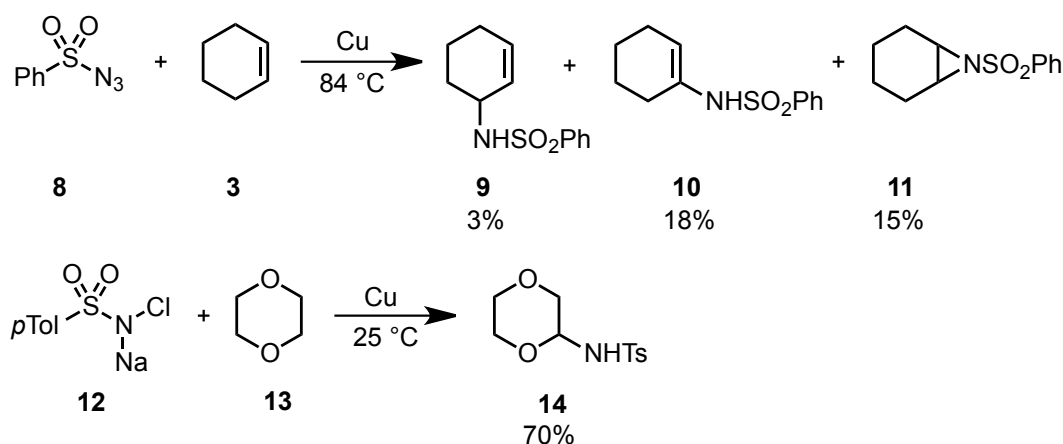
Grundlegende Arbeiten zur Insertion von Nitrenen in C-H Bindungen erschienen bereits Anfang der 1960er Jahre. Die Bildung der Nitrene erfolgte ausschließlich durch thermische oder photochemische Zersetzung von Aziden. So beobachtete *Smolinsky* beim Erhitzen von Azidobiphenylen eine intramolekulare C-H Aminierung^[17] und führte im Folgenden weitere Studien zur Zersetzung verschieden substituierter Azidobenzole durch.^[18] *Breslow* zeigte an zahlreichen Beispielen, dass die Funktionalisierung von Alkanen, z. B. Cyclohexan, (**1**) mit Sulfonylaziden möglich ist (Schema 1).^[19,20] Dass Cyanoazide als Nitrenvorläufer in Insertionsreaktionen fungieren können, wurde von *Anastassiou* belegt.^[21] Anhand der photochemischen Zersetzung von Ethylazidoformiat (**4**) in Gegenwart von Cyclohexen (**3**) und Cyclohexan (**1**) konnte *Lwowski* die Bildung von Nitrenen und die folgende Insertion in gesättigte C-H Bindungen, sowie die Aziridierung der Doppelbindung demonstrieren (Schema 1).^[22,23]



Schema 1: Beispiele erster C-H Aminierungen nach *Breslow* und *Lwowski*.

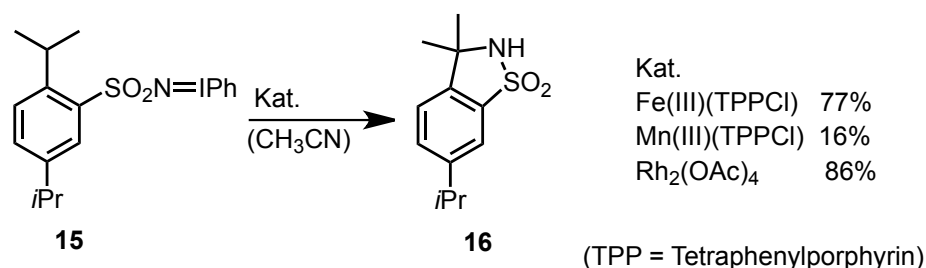
Durch die hohe Reaktivität der Nitrene traten eine Reihe von Nebenreaktionen auf und die Kontrolle der Regio- und Chemoselektivität war nicht möglich. Erst die Einführung von Übergangsmetallkatalysatoren für die C-H Aminierung machte diese zu einer anwendbaren Methode für die organische Synthese. Die ersten metallkatalysierten Aminierungen wurden Ende der 60er Jahre veröffentlicht. *Kwart* und *Khan* berichteten von der Cu-Pulver katalysierten Zersetzung von Benzolsulfonylazid (**8**) in Cyclohexen (**3**, Schema 2). Neben dem allylischen Sulfonamid **9** und dem Enamin **10** als Insertionsprodukte isolierten sie auch das Aziridin **11**.^[24] Die C-H Aminierung von Cyclohexan (**1**) durch Erhitzen mit Dichloramin-T und Zn-Pulver wurde von *Breslow* beschrieben.^[25] Die Reaktion

lieferte allerdings nur eine geringe Ausbeute. Erfolgreicher erwies sich die von *Turner* publizierte Umsetzung von Chloramin-T (**12**) mit Dioxan (**13**) in Gegenwart von Cu-Pulver bei Raumtemperatur. Das Insertionsprodukt **14** wurde mit 70% Ausbeute isoliert (Schema 2).^[26]



Schema 2: Erste Arbeiten zu metallkatalysierten C-H Aminierungsreaktionen.

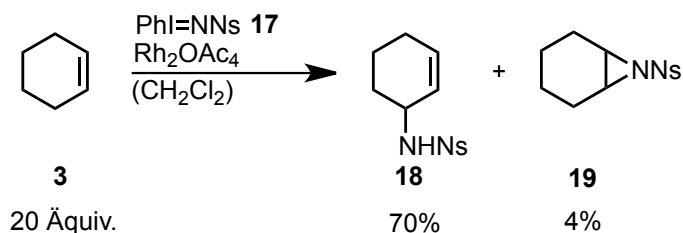
Die Entdeckung von *Breslow* und *Mansuy*, dass Iminoiodane als geeignete Nitrenvorläufer für die metallkatalysierte C-H Aminierung und Aziridierung dienen können, war entscheidend für die weitere Entwicklung auf diesem Gebiet. Sie zeigten, dass sich verschiedene Alkene und Alkane mit Iminoiodanen in Gegenwart von Eisen- und Manganporphyrinen aminieren und aziridieren lassen.^[27-30] Allerdings war die Ausbeute meistens gering, und auch die Selektivität war im Fall der allylischen Substrate nicht sehr hoch. So wurde ein Gemisch des Aziridins und des Insertionsproduktes isoliert. Bemerkenswert ist, dass *Breslow* schon damals von der einmaligen Fähigkeit der Rh(II)-Komplexe berichtete, intramolekulare C-H Insertionen von Nitrenen zu katalysieren (Schema 3).^[30]



Schema 3: Intramolekulare C-H Aminierung von Iminoiodanen.

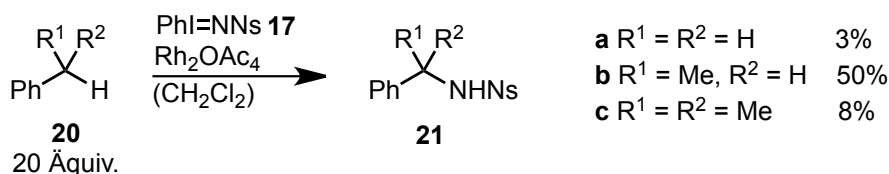
Müller konnte dieses Ergebnis im Rahmen seiner Untersuchungen zur Aziridierung von Alkenen untermauern. Auf der Suche nach neuen Metallkatalysatoren für die Aziridierung beobachtete er bei der Rh₂(OAc)₄-katalysierten Umsetzung von

Cyclohexen (**3**) mit Nosyliminoiodan (**17**) die starke Tendenz von $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ die Konkurrenzreaktion der C-H Aminierung zu katalysieren (Schema 4).^[31,32]



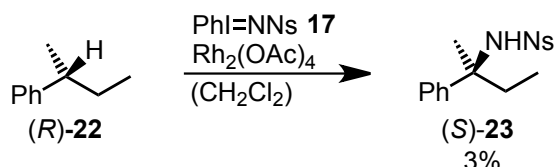
Schema 4: Intermolekulare C-H Aminierung und Aziridierung mit Nosyliminoiodan (**17**).

Eine ausführliche Studie zur Substratbreite und zum Mechanismus der Reaktion folgte einige Jahre später.^[33] Die Reaktion erwies sich als stark substratabhängig mit einer bevorzugten Insertion in elektronenreiche C-H Bindungen. So wurden die höchsten Ausbeuten bei der Insertion in benzyliche und allyliche Bindungen beobachtet. Allerdings musste das Substrat **20** in einem Überschuss von 20 Äquivalenten im Verhältnis zum Iminoiodan **17** eingesetzt werden. Weiterhin stellte er fest, dass sekundäre C-H Bindungen gegenüber primären begünstigt sind. Auch die Insertion in sterisch anspruchsvolle tertiäre Bindungen verlief nur mit einer geringen Ausbeute (Schema 5).



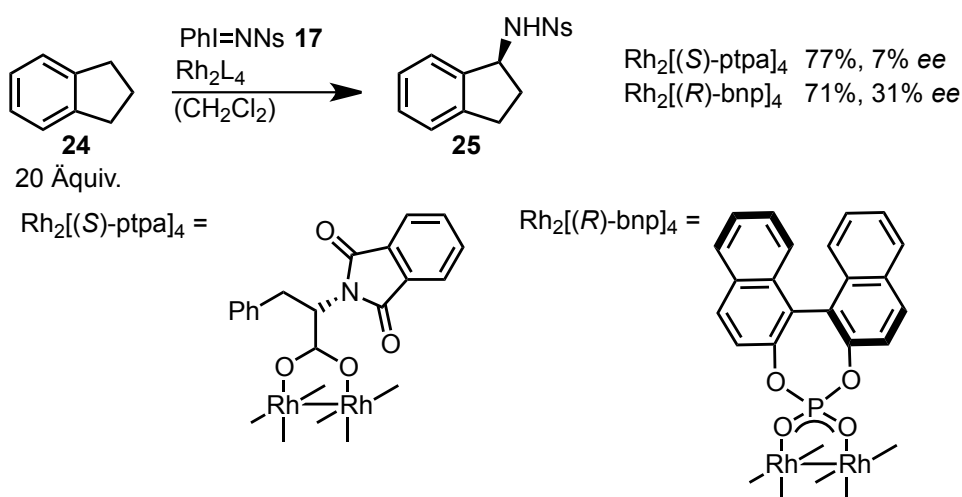
Schema 5: Intermolekulare Insertion in primäre, sekundäre und tertiäre C-H Bindungen.

Als Katalysator erwies sich das Rhodiumcarboxylat $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ als effizienter im Vergleich zu Carboxamidaten wie $\text{Rh}_2[(S)\text{-mepy}]$ [(S)-mepy = Methyl-2(S)-5-oxopyrrolidin-2-carboxylat]. Die Studien zur Aufklärung des Mechanismus umfassten Reaktionen mit *Radical Clocks*, die Bestimmung des primären kinetischen Isotopeneffekts (KIE) und Hammett-Plot-Analysen. Anhand der C-H Aminierung von (*R*)-2-Phenylbutan [(*R*)-**22**] wurde gezeigt, dass die C-H Aminierung stereospezifisch unter Retention der Konfiguration verläuft (Schema 6).



Schema 6: Stereospezifische C-H Aminierung.

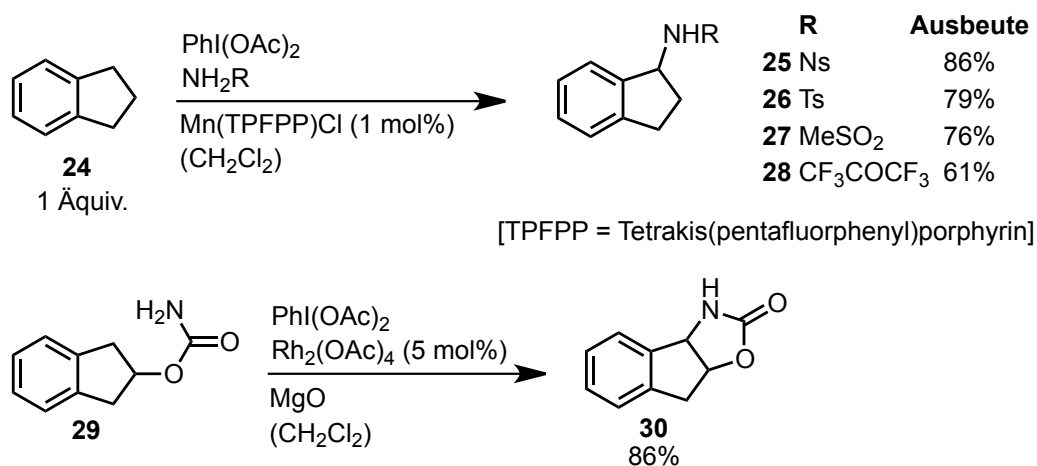
Alle Ergebnisse deuteten auf eine direkte C-H Insertion eines Nitrens im Singulett-Zustand hin. Für einen stufenweisen Mechanismus, der H-Abstraktion und Rekombination der Radikale beinhaltet, konnten zwar keine Hinweise gefunden werden, aber es konnte auch nicht ausgeschlossen werden, dass die Reaktion über einen radikalischen Mechanismus mit einer sehr schnellen Rekombination der Radikale verläuft. Müller konnte ebenfalls zeigen, dass durch den Einsatz chiraler Rhodiumkatalysatoren asymmetrische C-H Insertionen stattfinden können, wenn auch mit geringer Enantioselektivität. Die Studie war wegweisend für die folgenden Entwicklungen auf dem Gebiet der C-H Aminierung. Indan (**24**) wurde mit Nosyliminoiodan (**17**) katalysiert durch chirale Rhodiumkomplexe umgesetzt. Mit *Ikegamis* $\text{Rh}_2[(S)\text{-ptpa}]_4$ {Dirhodium{tetrakis[*N*-phthaloyl-(*S*)-phenylalaninat]}}^[34,35] wurde das Insertionsprodukt **25** mit 77% Ausbeute, allerdings nur mit 7% ee (Enantiomerenüberschuss) gebildet. Pirrungs $\text{Rh}_2[(R)\text{-bnp}]_4$ {Dirhodium{tetrakis[(*R*)-binaphtylphosphat]}}^[36] lieferte in der gleichen Reaktion eine bessere Enantioselektivität (31% ee, Schema 7).



Schema 7: Intermolekulare enantioselective C-H Aminierung von Indan (**24**).

Ein wichtiger Fortschritt, der den synthetischen Wert der C-H Aminierung steigerte, war die Entwicklung von Methoden zur *in situ* Regenerierung der meistens nur begrenzt stabilen Iminoiodane. Che konnte zeigen, dass bei der Mangan- und

Rutheniumporphyrin-katalysierten intermolekularen C-H Insertion PhI=NTs durch PhI(OAc)₂ und H₂NTs ersetzt werden kann und erweiterte diese Methodik auf den Einsatz weiterer Sulfonamide und Carbamate (Schema 8).^[37] Zeitnah veröffentlichte *Du Bois* eine Rhodium-katalysierte intramolekulare C-H Aminierung mit *in situ* Bildung des Iminoiodans aus dem Carbamat (**29**) und PhI(OAc)₂ (Schema 8).^[38]



Schema 8: C-H Insertion mit *in situ* Bildung der Iminoiodane.

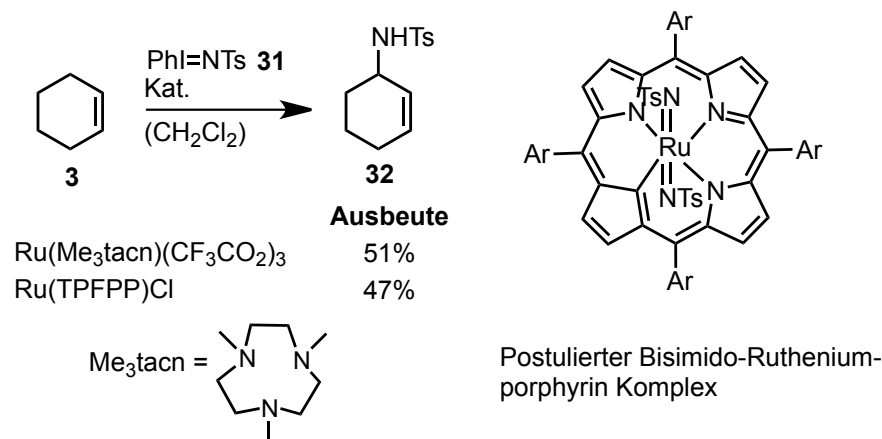
2. Stand der Forschung

2.1 Intermolekulare C-H Aminierungen

Die regioselektive und chemoselektive Durchführung der intermolekularen C-H Aminierung gestaltet sich um einiges schwieriger als bei der entsprechenden intramolekularen Reaktion. Ein Problem stellt die hohe Reaktivität des Nitrens dar, gerade in den frühen Beispielen der intermolekularen Reaktion war der Einsatz des Substrates im Überschuss notwendig, um dieses abzufangen und Nebenreaktionen zu minimieren.^[33]

Ruthenium- und Mangan-katalysiert

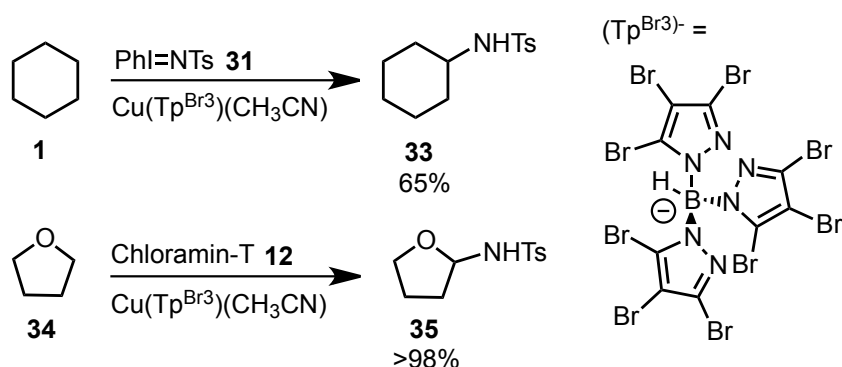
Die ersten synthetisch bedeutsamen Ruthenium- und Mangan-katalysierten C-H Aminierungen wurden von *Che* veröffentlicht. Ihm gelang es, allylische und benzyllische Bindungen katalysiert mit Pentafluorphenyl-substituierten Ruthenium-[Ru(TPFPP)(CO)] und Manganporphyrinen [Mn(TPFPP)(Cl)] effizient zu aminieren (Schema 9). Er zeigte anhand zahlreicher Beispiele, dass mit stöchiometrischen Mengen Substrat hohe Ausbeuten (bis zu 86%) erreicht werden können.^[37,39,40] Vergleichbare Ausbeuten wurden durch den Einsatz von cyclischen Amin- und Bipyridin-Rutheniumkomplexen erhalten (Schema 9).^[39] Der große Wert, der für den primären kinetischen Isotopeneffekt (k_H/k_D) bestimmt wurde, verdeutlicht dass die Spaltung der C-H Bindung geschwindigkeitsbestimmend ist und weist auf einen stufenweise ablaufenden radikalischen Mechanismus hin. Postuliert wurde, dass die H-Abstraktion durch einen Metallimido-Komplex erfolgt und anschließend die Radikale rekombinieren.^[40,41] Diese Annahme steht im Gegensatz zu dem einstufigen direkten Insertionsmechanismus, der für die Rhodium-katalysierte Reaktion angenommen wird.^[42-44]



Schema 9: Ruthenium-katalysierte intermolekulare C-H Insertion.

Kupfer-katalysiert

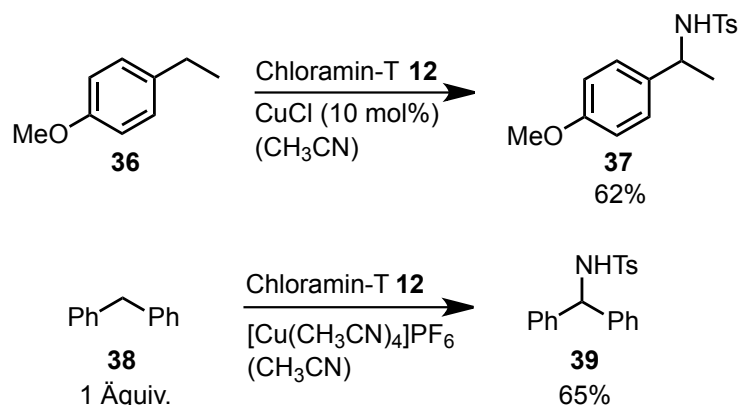
Für Cu-katalysierte intermolekulare C-H Aminierungen existieren zahlreiche effiziente Beispiele. So erwiesen sich z. B. Cu(I)-Homoscorpionat-Komplexe in Verbindung mit PhI=NTs (**31**) oder Chloramin-T (**12**) als Stickstoffquelle als wirkungsvoll in der Aminierung sekundärer und benzylicher C-H Bindungen (Schema 10).^[45-47] Bemerkenswert ist die ungewöhnliche Reaktivität des Katalysators, die es auch erlaubt, primäre benzyliche und nicht aktivierte sekundäre C-H Bindungen zu funktionalisieren. Diese Beobachtung steht im Gegensatz zu den meisten metallkatalysierten Nitreninsertionen und weist auf ein Nitrenoxidans mit radikalischem Charakter hin. Unterstützt wird diese Annahme durch Hammett-Analyse von Cu-Homoscorpionat-Komplex-katalysierten Alken-Aziridierungen, die auf ein kupfergebundenes Stickstoffradikal als aktives Oxidans schließen lassen.



Schema 10: Cu(I)-Homoscorpionat-Komplex-katalysierte C-H Aminierung.

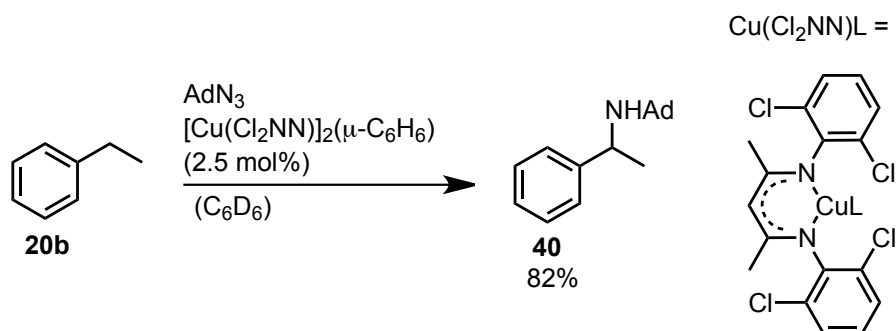
Wilson gelang es eine CuCl-katalysierte intermolekulare Aminierung zu entwickeln.^[48] Cyclische Ether und benzyliche Methylengruppen ließen sich so sehr

effektiv funktionalisieren, als limitierendes Reagenz wurde das Substrat eingesetzt, als Stickstoffquelle diente Chloramin-T (**12**) (Schema 11). Hammett-Analyse und ein primärer kinetischer Isotopeneffekt von 1.5 deuteten auf eine konzertierte Insertion eines elektrophilen Nitrenoids hin. Ein ähnliches Protokoll zur Aminierung aktivierter primärer, sekundärer, tertiärer und benzyliischer C-H Bindung, wie z. B. in Verbindung **36**, verwendete das kommerziell erhältliche $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ als Katalysator (Schema 11).^[49]



Schema 11: Cu(I)-Salz katalysierte C-H Aminierungen.

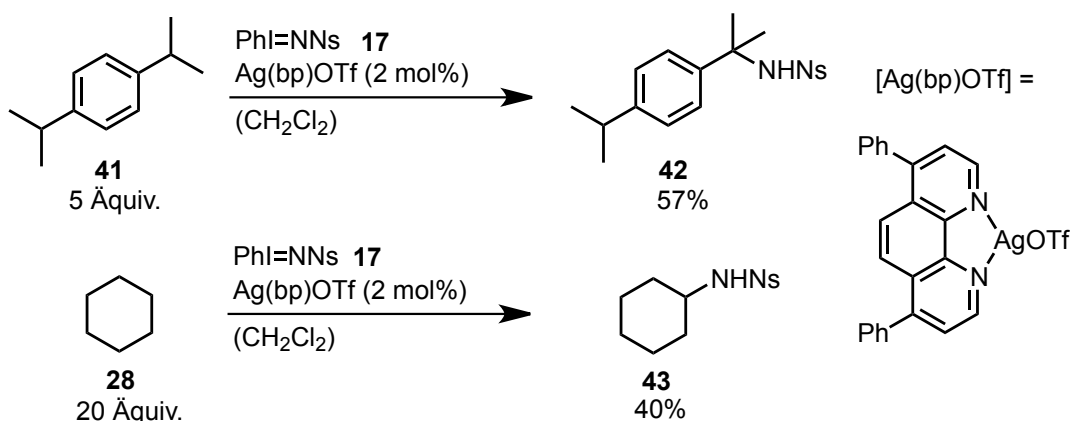
Warren führte ausführliche Untersuchungen zur Anwendung von β -Diketiminat Cu-Komplexen als Katalysatoren für die C-H Aminierung durch.^[50,51] Durch Röntgenkristallstrukturanalyse zeigte er, dass $[\text{Cu}(\text{Cl}_2\text{NN})]_2(\mu\text{-C}_6\text{H}_6)$ mit Adamantylazid den aza-verbrückten Dikupferkomplex $[\text{Cu}(\text{Cl}_2\text{NN})]_2(\mu\text{-NAd})$ bildet. Es wurde angenommen, dass der dimere Komplex im Gleichgewicht mit dem monomeren terminalen Nitren $\{[\text{Cu}]=\text{NAd}\}$ steht und das monomere Nitren die aktive Spezies ist, die in die C-H Bindung insertiert. Mit dem Einsatz stöchiometrischer Mengen Substrat gelang es primäre, sekundäre und tertiäre C-H Bindungen in Ausbeuten von 31-82% zu aminieren (Schema 12). Ein primärer kinetischer Isotopeneffekt von 5.3 für die Aminierung von Ethylbenzol, sowie DFT-Rechnungen deuteten auf einen radikalischen H-Abstraktions/Rekombinations Mechanismus hin.



Schema 12: Kupfer-katalysierte C-H Aminierung.

Silber-katalysiert

Eines der wenigen Beispiele zu Silber-katalysierten intermolekularen C-H Aminierungen stammt von *He et al.*^[52] Sie verwendeten einen von 4,7-Diphenyl-1,10-phenanthrolin und AgOTf abgeleiteten Katalysator in Kombination mit PhI=NNs (**17**) als Oxidans zur Funktionalisierung einfacher Kohlenwasserstoffe (Schema 13). Um mäßige bis gute Ausbeuten zu erhalten, musste das Substrat in einem Überschuss von fünf Äquivalenten in Bezug auf das Oxidans eingesetzt werden. Im Fall von Alkanen mit nicht aktivierten C-H Bindungen war ein 20facher Überschuss des Substrates notwendig. Für die Aminierung benzylicher C-H Bindungen wurden Ausbeuten zwischen 57% und 71% erhalten, für die Funktionalisierung einfacher Alkane 33-40%.



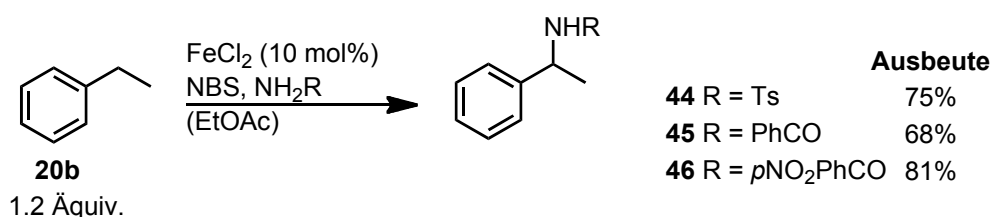
Schema 13: Silber-katalysierte C-H Aminierungen.

Die Röntgenkristallstrukturanalyse des Katalysators zeigte, dass dieser als Disilberkomplex vorliegt. Die Autoren begründeten die hohe Reaktivität des Silberdikomplexes mit dem hohen Oxidationspotential von Silberionen. Weitere Studien und Berechnungen seien aber notwendig, um die genaue Natur des

Mechanismus aufzuklären. In Analogie zu den Kupfer-Scorpionat-Komplexen zeigte sich, dass auch Ag(I)-Komplexe mit Scorpionat-Liganden intermolekulare C-H Aminierungen katalysieren. Die Reaktionen wurden mit PhI=NTs (**31**) als Stickstoffquelle und mit einem 20fachen Überschuss des Substrates ohne Lösungsmittel durchgeführt. Einfache Alkane, wie z. B. Hexan ließen sich so in Ausbeuten von 65-80% aminieren.^[53] In Übereinstimmung zu der Cu-Scorpionat-Komplex-katalysierten Reaktion (Schema 10) wurde auch für die C-H Aminierung mit den entsprechenden Silber-Katalysatoren ein radikalischer Mechanismus vorgeschlagen.

Eisen-katalysiert

Auch wenn Eisenkomplexe als eine der ersten Katalysatoren in intermolekularen C-H Aminierungen eingesetzt wurden, existieren bis heute nur wenige Beispiele für effektive Fe-katalysierte C-H Nitreninsertionen. Einige neuere Beispiele zeigten, dass es möglich ist, aromatische C-H Bindungen an Liganden, die nah am Fe-Zentrum positioniert sind, mit PhI=NTs (**31**) zu aminieren.^[54,55] *Zhao et al.* publizierten ein Protokoll, das es erlaubt, benzyliche C-H Bindungen katalysiert durch FeCl₂ und unter Verwendung von *N*-Bromsuccinimid (NBS) als Oxidans mit verschiedenen Amiden und Sulfonamiden zu aminieren (Schema 14).^[56] Der postulierte Mechanismus beginnt mit der Bildung eines *N*-bromierten Amids, dieses reagiert mit FeCl₂ zu einem Fe-Nitren, welches dann konzertiert in die benzyliche C-H Bindung insertieren kann.

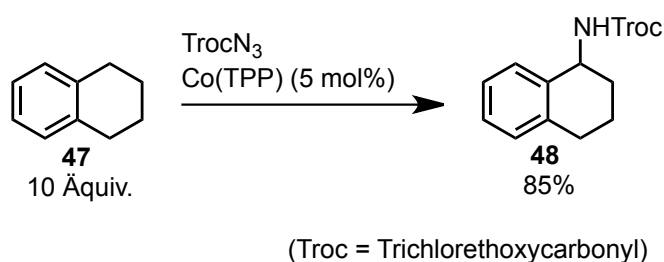


Schema 14: FeCl₂-katalysierte C-H Aminierung von Ethylbenzol (**20b**).

Cobalt-katalysiert

Analog zu den Mangan- und Rutheniumporphyrinen sind auch Cobaltporphyrin-komplexe in der Lage intermolekulare Aminierungen benzylicher C-H Bindungen zu katalysieren. Als Stickstoffquellen können Carbonylazide, Arylazide und Bromamin-T

verwendet werden (Schema 15).^[57-59] Die höchsten Ausbeuten werden beim Einsatz von Bromamin-T mit elektronendefizienten Porphyrinliganden erhalten. Unabhängig von der Stickstoffquelle muss das Substrat in einem großen Überschuss eingesetzt werden, damit gute Ausbeuten erreicht werden. In Analogie zu Co(II)-katalysierten Aziridierungen, wird ein zweistufiger H-Abstraktions/Rekombinations Mechanismus für die C-H Aminierung angenommen.^[57]

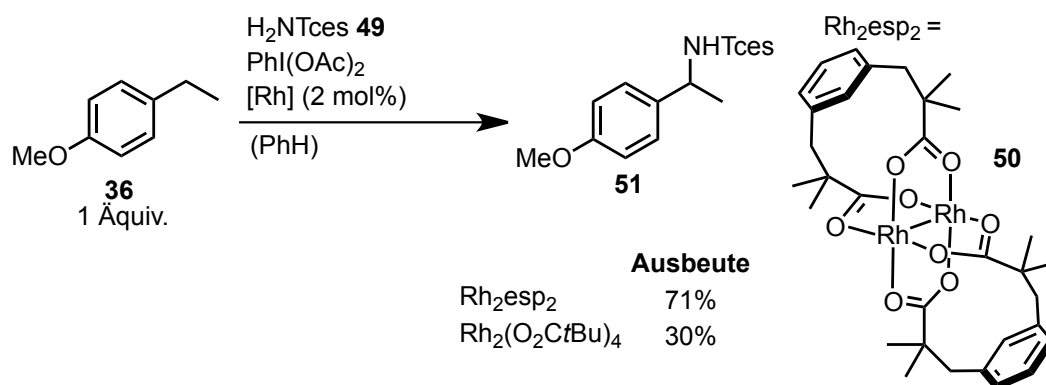


Schema 15: Cobalt-katalysierte C-H Aminierung von Tetralin (**47**).

Rhodium-katalysiert

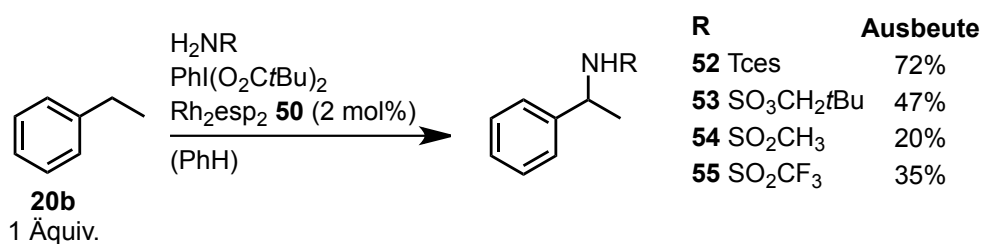
Rhodiumcarboxylate sind ohne Zweifel die wichtigsten und die am häufigsten verwendeten Katalysatoren für die intermolekulare C-H Aminierung. Aufbauend auf den frühen Arbeiten von Müller^[32,33] wurde viel Aufwand betrieben, um die Effizienz der Rhodium-katalysierten Nitreninsertion zu steigern und somit die Reaktion synthetisch anwendbarer zu machen.^[60] Kinetische Untersuchungen verdeutlichten die Labilität von Rh-Carboxylat-Komplexen. Die Rh-Komplexe sind zwar gegenüber zahlreichen Bedingungen, wie z. B. starken Säuren, stabil, neigen aber zum Ligandenaustausch. Basierend auf diesen Erkenntnissen entwickelte *Du Bois* einen neuen Bis-Dicarboxylat-Rh-Komplex. Die komplette Dissoziation des Liganden vom Rh-Zentrum sollte durch den Chelat-Effekt unterdrückt werden.^[61] Inspiriert durch Arbeiten von *Taber*^[62] und *Davies*^[63] stellte *Du Bois* einen Rh-Komplex mit tetramethylierter *m*-Benzoldipropionsäure als Ligand [Rh₂(esp)₂ (**50**)] her. Die Methylsubstituenten waren notwendig, um eine organisierte Struktur des Komplexes zu erhalten. Rh₂(esp)₂ (**50**) erwies sich sowohl für die intermolekulare, als auch für die intramolekulare C-H Aminierung als effizienter Katalysator. Mit H₂NSO₃CCl₃ [H₂NTces (**49**)] als Stickstoffquelle und PhI(OAc)₂ als Oxidans gelang es, Substrate in hohen Ausbeuten zu aminieren, ohne dass diese im Überschuss eingesetzt werden mussten. So lieferte die Aminierung von Ethylanisol (**36**) katalysiert durch Rh₂esp₂ (**50**) eine Ausbeute von 71%, wohingegen unter gleichen Bedingungen mit

$\text{Rh}_2(\text{O}_2\text{CtBu})_4$ als Katalysator nur 30% des aminierten Produktes **51** gebildet wurden (Schema 16).



Schema 16: Rh-katalysierte intermolekulare C-H Aminierung von Ethylanisol (**36**).

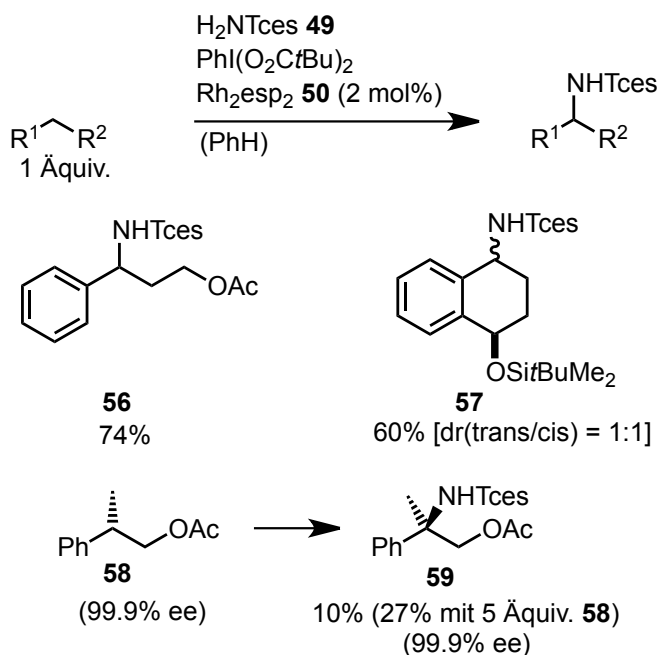
Es folgte eine ausführliche Studie von *Du Bois* zur Optimierung der Reaktionsbedingungen und zur Aufklärung des Mechanismus.^[64] Die langsame Zugabe des Oxidans zu einer Lösung des Substrates, der Stickstoffquelle und des Katalysators erwies sich als essentiell. So führte eine schnelle Zugabe zu Verlusten in der Ausbeute. Der Einsatz von $\text{PhI}(\text{O}_2\text{CtBu})_2$ als Oxidans bot gegenüber $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ den Vorteil, dass Ersteres besser in unpolaren Lösungsmitteln löslich ist und somit eine langsame Zugabe als Lösung ermöglichte. Die Verwendung verschiedener Sulfamate und Sulfonamide als Stickstoffquelle in der Aminierung von Ethylbenzol (**20b**) zeigte, dass die höchste Ausbeute mit dem elektronendefizienten TcesNH_2 (**49**) erhalten wird (Schema 17).



Schema 17: Verschiedene Nitrenvorläufer in der C-H Aminierung.

Als Lösungsmittel lieferte Benzol im Vergleich mit CH_2Cl_2 , EtOAc, PhCl und PhCF_3 die besten Ergebnisse. Der Einsatz verschiedener Rh-Tetracarboxylat- und Rh-Dicarboxylate bestätigte Rh_2esp_2 (**50**) als Katalysator der Wahl. Durch den Einsatz der chiralen Verbindung **58** konnte *Du Bois* zeigen, dass die Reaktion stereospezifisch verläuft.

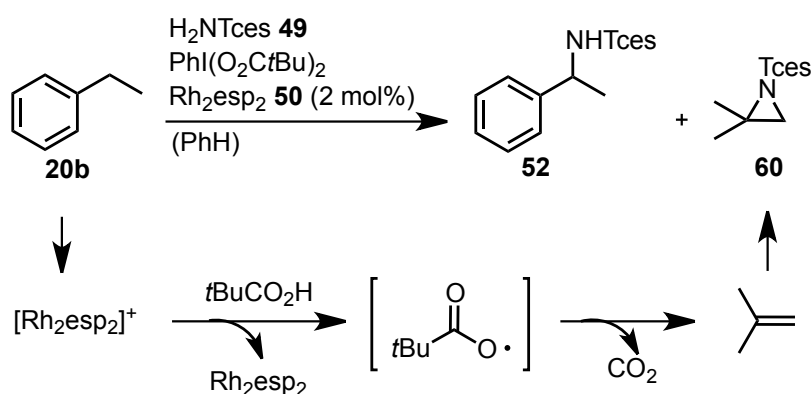
Die Effektivität der C-H Insertion ist stark substratabhängig. Benzylische C-H Bindungen lassen sich besonders gut aminieren, enthält das Substrat zwei nicht äquivalente benzyliche Seiten, wird die sterisch leichter zugängliche und/oder die elektronenreichere C-H Bindung oxidiert (vgl. **56**, **57**, Schema 18). Letzteres deutet darauf hin, dass ein elektrophiles Oxidans in die Reaktion involviert ist. Auch Substrate mit tertiären C-H Bindungen lassen sich aminieren, allerdings mit deutlich geringeren Ausbeuten. Sterische Effekte zwischen dem Rhodium-Katalysator und dem Substrat scheinen die Geschwindigkeit zu beeinflussen mit der das Oxidans abgefangen wird. Kann das Nitrenoid nicht schnell mit dem Substrat reagieren, kommt es zu einer Reihe von Nebenreaktionen, die unter anderem zur Zersetzung des Katalysators führen. Der Einsatz von mehr als einem Äquivalent des Substrates führt zu einer erheblichen Steigerung der Ausbeute (vgl. Reaktion **58** zu **59**).



Schema 18: Rh₂esp₂-katalysierte intermolekulare C-H Aminierung.

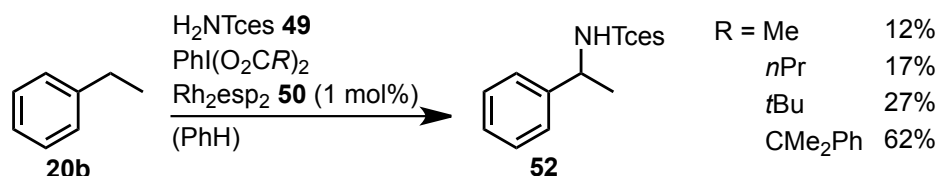
Im Jahr 2009 folgte eine Studie von *Du Bois* zur Stabilität des Rhodiumkatalysators Rh₂esp₂ (**50**) unter den oxidativen Bedingungen der C-H Aminierung.^[65] Reagierte das Substrat nur langsam mit dem intermediär gebildeten Rhodiumnitren, beobachtete *Du Bois* eine Verfärbung der Reaktionslösung von grün zu rot. Als Ursache für diese Verfärbung macht er die Oxidation des Katalysators zu einem Rh(II)Rh(III)-Dimer verantwortlich. Er vermutete, dass die hohe katalytische Aktivität des Rh₂esp₂ (**50**) gegenüber anderen Rhodiumkatalysatoren wie z. B. Rh₂(O₂C*n*Pr)₄ auch durch die kinetische Stabilität des entsprechenden Rh(II)Rh(III)-Dimers bedingt

ist. Den Unterschied in der kinetischen Stabilität der oxidierten Spezies beider Katalysatoren konnte er beweisen, indem er diese durch Umsetzung des Katalysators mit H_2NTces (**49**) und $\text{PhI}(\text{O}_2\text{CnPr})_2$ in Benzol herstellte und anhand von UV/Vis-Spektroskopie die Zersetzung verfolgte. Es zeigte sich, dass der oxidierte Rh_2esp_2 -Komplex länger als 5 Minuten in Lösung stabil war, wohingegen sich das entsprechende aus $\text{Rh}_2(\text{O}_2\text{CnPr})_4$ gebildete Rh(II)Rh(III)-Dimer schon nach 60 Sekunden zersetzte. Die katalytische Aktivität des Rh(II)Rh(III)-Dimers konnte er nicht aufklären, er zeigte aber, dass unter den oxidativen Reaktionsbedingungen eine Reduktion zurück zum Rh_2esp_2 (**50**) möglich ist. Als Nebenprodukt der C-H Aminierung wurde, wenn $\text{PhI}(\text{O}_2\text{CtBu})_2$ als Oxidans eingesetzt wurde, 2,2-Dimethylaziridin **60** gebildet. *Du Bois* nahm an, dass dieses durch Aziridierung von Isobutylbuten gebildet wurde. Er schlug einen Mechanismus vor, der die Reduktion von $\text{Rh}_2\text{esp}_2^+$ zu Rh_2esp_2 (**50**) durch die Carbonsäure, die während der Bildung des Iminoiodans aus dem Oxidans und dem Nirenvorläufer frei wurde, beinhaltet. Die oxidierte Carbonsäure, in diesem Fall tBuCO_2H , decarboxyliert zu Isobuten und kann dann zu **60** aziridiert werden (Schema 19).



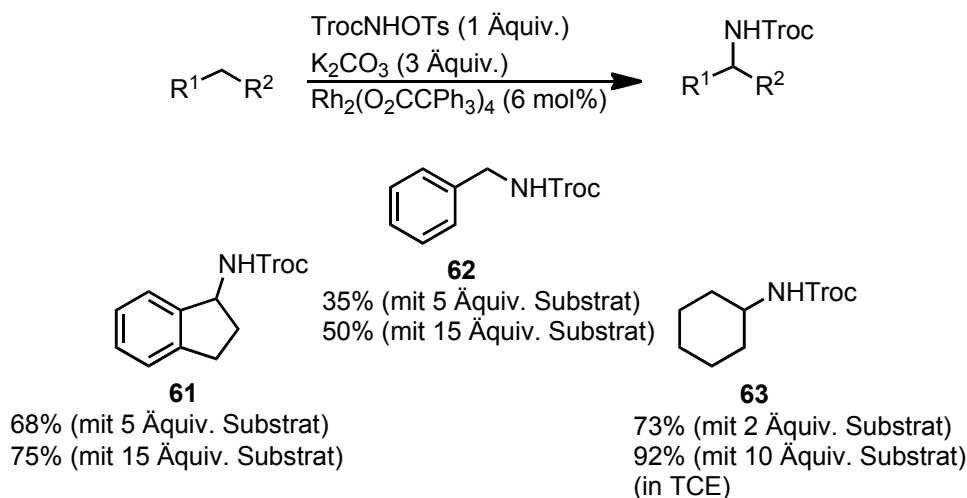
Schema 19: Intermolekulare C-H Aminierung und postulierter Mechanismus zur Bildung des Nebenproduktes **60**.

Der postulierte Reaktionsweg ließ sich experimentell stützen. Rh_2esp_2 (**50**) wurde zum Rh(II)Rh(III)-Dimer oxidiert, dann wurden 25 Äquivalente tBuCO_2H zugegeben. Eine Färbung der Lösung von rot nach grün war zu beobachten und Rh_2esp_2 konnte teilweise reisoliert werden. Basierend auf diesen Ergebnissen entwickelte *Du Bois* ein neues Iodoxidans $[\text{PhI}(\text{O}_2\text{CCMe}_2\text{Ph})_2]$. Die während der C-H Aminierung entstehende Carbonsäure $\text{PhMe}_2\text{CCO}_2\text{H}$ ist stärker reduzierend als tBuCO_2H . Im Vergleich zu anderen Oxidantien lieferte $\text{PhI}(\text{O}_2\text{CCMe}_2\text{Ph})_2$ bei der C-H Aminierung von Ethylbenzol (**20b**) deutlich höhere Ausbeuten (Schema 20).



Schema 20: Verschiedene Iodoxidantien in der intermolekularen C-H Aminierung.

Der Nachteil am Einsatz von Iodoxidantien in der C-H Aminierung ist die stöchiometrische Bildung von Iodbenzol als Nebenprodukt. Um die Rhodium-katalysierte C-H Aminierung ökonomischer zu gestalten, entwickelten *Lebel* und Mitarbeiter ein Protokoll, das auf den Einsatz hypervalenter Iodoxidantien verzichtet. Unter optimierten Bedingungen werden *N*-Tosyloxycarbamate katalysiert durch $\text{Rh}_2(\text{OCCPh}_3)_4$ und mit K_2CO_3 als Base zu Nitrenen zersetzt, die in der Lage sind in C-H Bindungen zu insertieren.^[66] Sie testeten verschiedene *N*-Tosyloxycarbamate für die intermolekulare Reaktion. Methyl- und Ethyl-*N*-tosyloxycarbamate waren zu instabil und mit *tert*-Butyl-*N*-tosyloxycarbamat konnten sie eine Insertion in die primären C-H Bindungen der *tert*-Butylgruppe beobachten. Der Versuch, die reaktiven C-H Bindungen durch Phenylgruppen oder ein Alken zu substituieren, führte zu Produktgemischen in der C-H Aminierung. Die Verwendung von 2,2,2-Trichlorethyl-*N*-tosyloxycarbamat (TrocNHOTs) erwies sich dagegen als erfolgreich.^[67] Auch primäre benzyliche C-H Bindungen, wie in Verbindung **62**, ließen sich so funktionalisieren. Um hohe Ausbeuten zu erhalten, mussten allerdings in den meisten Fällen große Überschüsse des Substrates ohne Lösungsmittel eingesetzt werden (Schema 21).

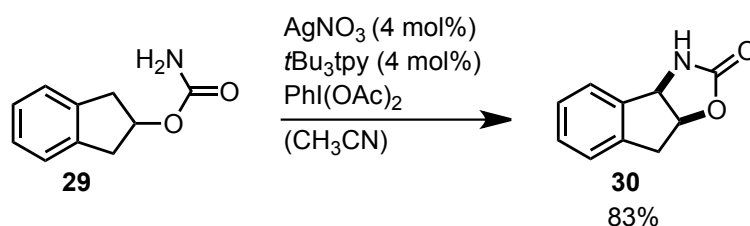


Schema 21: *N*-Tosyloxycarbamate in der intermolekularen C-H Aminierung.

Da mit einem chiralen Katalysator Stereoinduktion beobachtet wurde und bei der Reaktion mit einer *Radical Clock* keine Fragmentierung auftrat, postulierten die Autoren einen Mechanismus, der über ein Singulett-Rhodiumnitren verläuft.^[68] Der bestimmte primäre kinetische Isotopeneffekt von 5 deutet allerdings darauf hin, dass die C-H Bindung wenigstens teilweise im Übergangszustand gebrochen wird. Die Hammett-Analyse zeigte eine geringe Bevorzugung von elektronenreichen C-H Bindungen. Die Mehrzahl der Daten weist also auf einen konzertierten asynchronen Übergangszustand, an dem ein Rhodiumnitren beteiligt ist, hin.

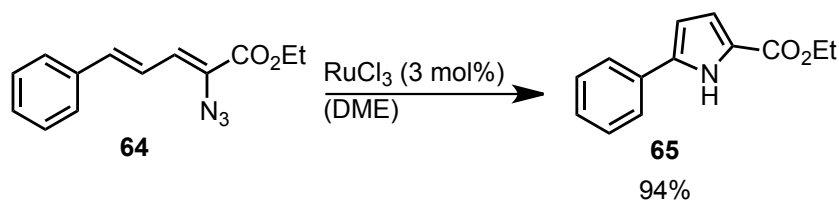
2.2 Intramolekulare C-H Aminierungen

Basierend auf *Breslows* Pionierarbeiten und auf der *Du Bois* Methodik zur *in situ* Bildung von Iminoiodanen wurden zahlreiche synthetisch anwendbare intramolekulare C-H Insertionen entwickelt.^[69] Als Substrate haben sich Sulfamate und Carbamate etabliert. Mit ersteren werden bevorzugt Sechsringe gebildet, letztere reagieren ausschließlich zu Fünfringen. Analog zur intermolekularen C-H Aminierung sind Rhodiumkomplexe die am häufigsten verwendeten und die effizientesten Katalysatoren. Es existieren wenige Beispiele, in denen andere Übergangsmetallkomplexe als Katalysatoren fungieren. So ist z. B. ein Silberkomplex, der *in situ* aus AgNO_3 und 4,4',4''-Tri-*tert*-butyl-2,2':6',2''-terpyridin (*t*Bu₃tpy) gebildet wird in der Lage, die C-H Insertion von Carbamaten, wie z. B. **29** und Sulfamaten effizient zu katalysieren (Schema 22).^[70]



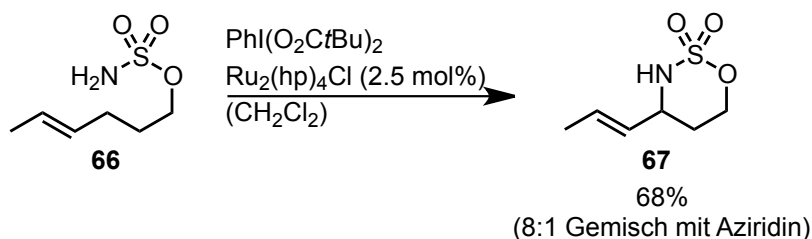
Schema 22: Silber-katalysierte intramolekulare C-H Aminierung.

Für die intramolekulare C-H Aminierung von Aryl- und Vinylaziden (z. B. **64**) erwies sich RuCl_3 als geeigneter Katalysator.^[71] Carbazole, Indole und Pyrrole, wie z. B. **65**, ließen sich so mit überwiegend hohen Ausbeuten (70-96%) herstellen (Schema 23).



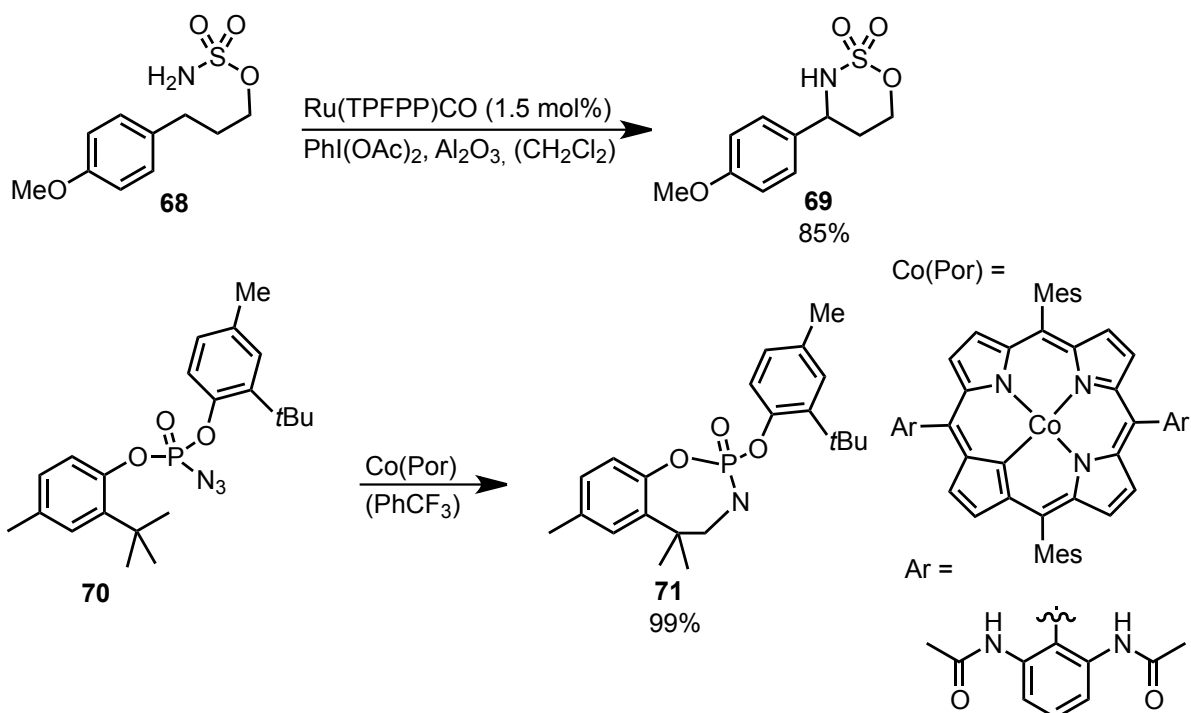
Schema 23: RuCl_3 -katalysierte intramolekulare C-H Aminierung von Vinylazid **64**.

Du Bois konnte zeigen, dass der Dirutheniumkomplex $\text{Ru}_2(\text{hp})_4\text{Cl}$ [Tetrakis(2-oxopyridinato)diruthenium(II,III)chlorid] selektiv die Insertion in allylische C-H Bindungen katalysiert (Schema 24). Im Gegensatz dazu wird bei der analogen Rh(II)-katalysierten Reaktion bevorzugt das Aziridinprodukt gebildet.^[72] Als Mechanismus wurde basierend auf DFT-Rechnungen, Hammett-Analyse und experimentellen Daten ein radikalischer H-Abstraktions/Rekombinationsmechanismus mit einer kurzlebigen Diradikalspezies postuliert.



Schema 24: Ruthenium-katalysierte intramolekulare C-H Aminierung des allylischen Sulfamatesters **66**.

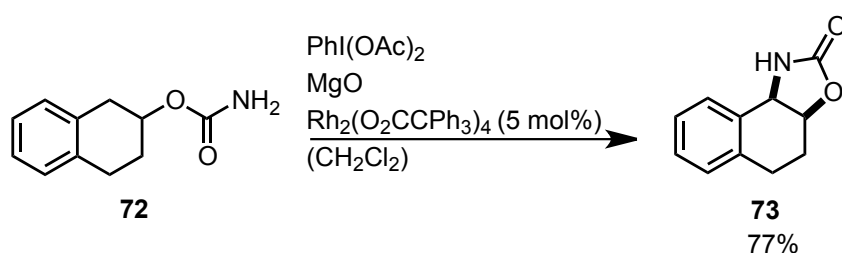
Che berichtete, dass Rutheniumporphyrine wie z. B. $\text{Ru}(\text{TPFPP})(\text{CO})$ analog zur intermolekularen auch die intramolekulare Reaktion von Sulfamaten wie **68** erfolgreich katalysieren können. Unter optimierten Bedingungen wurde $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ als Oxidans verwendet und Al_2O_3 als Additiv zugesetzt (Schema 25).^[73] Mangan-Salen-Komplexe (vgl. Abbildung 2) können unter den gleichen Bedingungen als Katalysator eingesetzt werden.^[74] Als effektive Katalysatoren für die Umsetzung von Sulfamoyl-, Phosphoryl- (z. B. **70**) und Arylsulfonylaziden zu den entsprechenden Insertionsprodukten erwiesen sich Cobaltporphyrine (Schema 25).^[75-77]



Schema 25: Ru- und Co-Porphyrin-katalysierte intramolekulare C-H Aminierung.

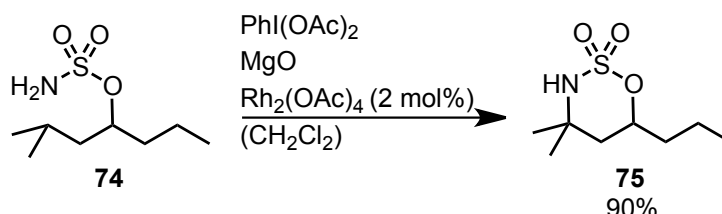
In Analogie zu der intermolekularen C-H Aminierung (Schema 11), kann auch die intramolekulare Variante durch $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ katalysiert werden. Verschiedene aliphatische und benzyliche Carbamate sowie Sulfamate lassen sich mit PhIO als Oxidans und dem kommerziell erhältlichen Kupferkomplex in moderaten Ausbeuten zu den entsprechenden Produkten umsetzen.^[78]

Du Bois entwickelte ein Protokoll für die Rhodiumcarboxylat-katalysierte intramolekulare Aminierung von Sulfamaten und Carbamaten.^[38,79-82] Die Zugabe von MgO, zum Abfangen der entstehenden Essigsäure, erwies sich als notwendig, da sonst die Katalysatoraktivität reduziert wurde. Die Insertion verlief im Fall der Carbamate bevorzugt in allylische und benzyliche Zentren, eine Insertion in tertiäre und sekundäre Bindungen war aber auch möglich. Ausgehend von cyclischen Substraten wie **72** wurde fast ausschließlich das entsprechende *cis*-Oxazolidinon **73** gebildet (Schema 26).



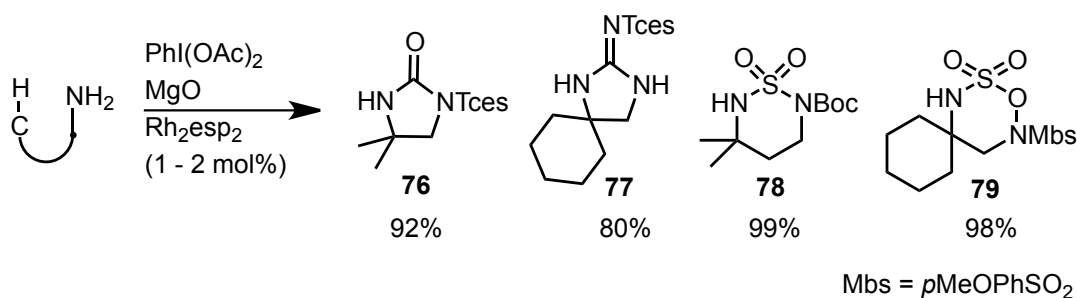
Schema 26: Rhodium-katalysierte intramolekulare C-H Aminierung eines Carbamats.

Sulfamate wiesen eine höhere Reaktivität auf, so war der Einsatz von 2 mol% des Katalysators hier ausreichend, im Gegensatz zu 5 mol% im Fall der Carbamate. Die höchsten Ausbeuten wurden bei der Insertion von Sulfamaten in α -Position zu einem Ether sowie in tertiäre (wie in **74**) und benzyliche C-H Bindungen erhalten (Schema 27).^[81]



Schema 27: Rhodium-katalysierte intramolekulare C-H Aminierung eines Sulfamats.

Durch den Einsatz eines chiralen Substrates konnte sowohl für die Carbamate als auch für die Sulfamate gezeigt werden, dass die C-H Aminierung stereospezifisch verläuft. Wie auch bei der intermolekularen C-H Insertion, erwies sich der Rh_2esp_2 -Komplex (**50**) als effektiver Katalysator.^[61] Die Verwendung von Rh_2esp_2 (**50**) ermöglichte *Du Bois* die Substratpalette erfolgreich auf Harnstoffderivate **76**, Guanidine **77**, Sulfamide **78** und auf von Hydroxylamin-abgeleitete Sulfamate **79** zu erweitern (Schema 28).^[83-85]

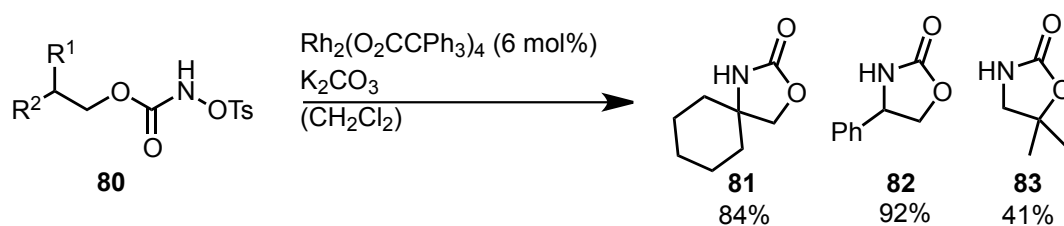


Schema 28: Bildung verschiedener Heterocyclen durch eine Rh_2esp_2 -katalysierte intramolekulare C-H Insertion.

Die Insertionsprodukte sind nützliche synthetische Zwischenstufen, so stellen z. B. die Verbindungen **78** und **79** geschützte 1,3-Diamine und 1,2-Diamine dar, die leicht zu den entsprechenden monogeschützten Diaminen geöffnet werden können.^[84,85]

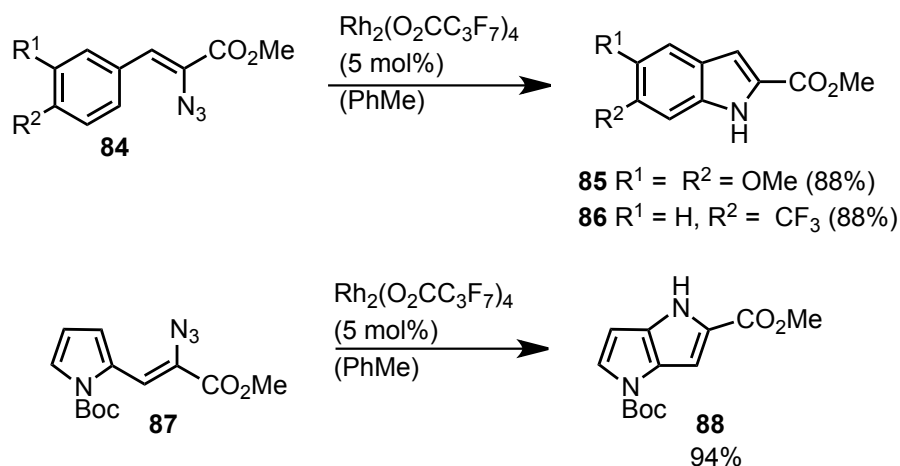
Lebel entwickelte eine intramolekulare Insertion von *N*-Tosyloxycarbamaten zu den entsprechenden Oxazolidinonen, in Analogie zu ihrer Methodik für die intermolekulare Reaktion (vgl. Schema 21).^[66] Als Katalysator lieferte $\text{Rh}_2(\text{O}_2\text{CCPh}_3)_4$ die höchsten Ausbeuten. Die Zugabe von K_2CO_3 als Base erwies sich auch für die

intramolekulare Aminierung als notwendig zur Bildung des Rhodiumnitrens. Bevorzugt fand die Insertion in tertiäre und benzyliche Positionen, sowie in α -Position zu einem Ether statt. Es war allerdings auch möglich, sekundäre und primäre C-H Bindungen zu funktionalisieren (Schema 29).^[68] Anhand eines chiralen Substrates konnte die Stereospezifität der Reaktion nachgewiesen werden, die Insertion verlief unter Retention der Konfiguration.



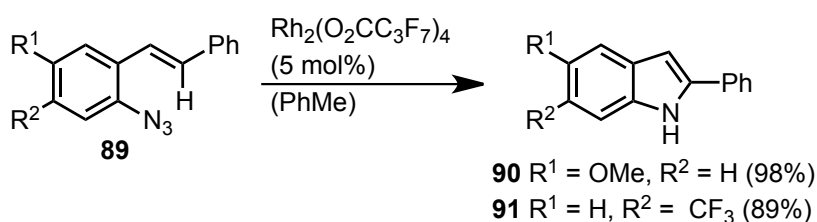
Schema 29: Intramolekulare C-H Aminierung von *N*-Tosylloxycarbamaten.

Eine der seltenen Methoden zur Aminierung von sp^2 C-H Bindungen stammt von *Driver*.^[86] Ausgehend von Vinylaziden wie **84** und **87** gelang es ihm, Rhodiumcarboxylat-katalysiert substituierte Indole wie **85**, **86** und andere *N*-Heterocyclen herzustellen (Schema 30). Als effektivster Katalysator erwies sich das elektronendefiziente Rhodiumperfluorbutyrat $\text{Rh}_2(\text{O}_2\text{CCF}_7)_4$. Die Reaktion toleriert elektronenziehende und elektronenspendende Substituenten am Aromaten. Postuliert wurde ein Mechanismus, der über eine elektrophile aromatische Substitution des intermediär gebildeten Rhodium-Nitrens verläuft. Die Annahme wurde durch das Nichtvorhandensein eines primären kinetischen Isotopeneffekts gestützt.



Schema 30: Intramolekulare C-H Insertion mit Vinylaziden **84** und **87**.

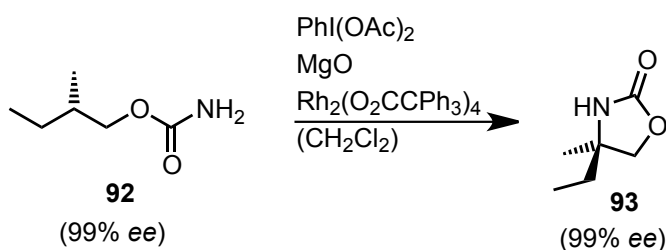
In einer folgenden Publikation konnte *Driver* zeigen, dass eine Insertion auch ausgehend von Arylaziden **89** in vinyliche C-H Bindungen erfolgt.^[87] Das Ausgangsmaterial ist leichter in einer größeren Breite zugänglich als die Vinylazide. So lassen sich unterschiedlich substituierte Arylazide durch Suzuki-Kupplung von 2-Bromanilinen und anschließendem Diazotransfer aus kommerziellen Quellen herstellen. Die C-H Aminierung toleriert verschiedene Substituenten am Aromaten, ein Arylsubstituent am Insertionszentrum erwies sich allerdings als notwendig (Schema 31).



Schema 31: Intramolekulare C-H Insertion mit Arylaziden **89**.

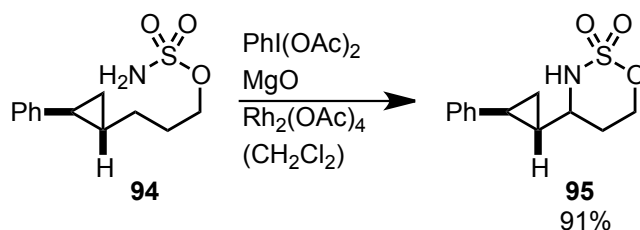
2.3 Untersuchungen zum Mechanismus der Rhodium-katalysierten C-H Aminierung

Du Bois führte ausführliche Studien zur intramolekularen C-H Aminierung durch, die ein relativ klares Bild des Mechanismus lieferten.^[44,60] Die intramolekularen Aminierungen tertiärer C-H Bindungen optisch aktiver Substrate, wie Carbamat **92**, unter Retention der Konfiguration, deuten sehr stark auf eine konzertierte einstufige Insertion hin (Schema 32).^[38] Würde die Reaktion über einen zweistufigen radikalischen Mechanismus verlaufen, wäre zu erwarten, dass der Enantiomerenüberschuss (*ee*) des Substrates nicht mit dem des Produktes übereinstimmt.



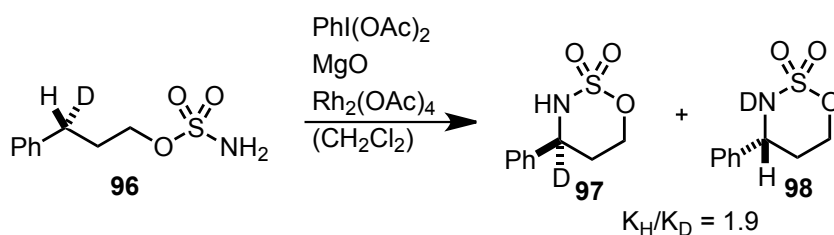
Schema 32: Intramolekulare C-H Insertion des optisch aktiven Carbamats **92** unter Retention der Konfiguration.

Die Reaktion mit dem *Radical Clock* Substrat **94** lieferte das Insertionsprodukt **95** in 91% Ausbeute. Eine Ringöffnung, die im Fall eines radikalischen Mechanismus auftreten sollte, wurde nicht beobachtet (Schema 33).



Schema 33: C-H Aminierung mit einem *Radical Clock* Substrat.

Die Bestimmung des primären kinetischen Isotopeneffekts (KIE) anhand des monodeuterierten Sulfamats **96** ergab einen Wert von 1.9 \pm 0.2. Der Wert ist in guter Übereinstimmung mit der Rhodium-katalysierten Carbeninsertion, für die der KIE zwischen 1.2 und 2.1 liegt. Für die Carbeninsertion ist ein konzertierter asynchroner Mechanismus allgemein anerkannt.^[88]

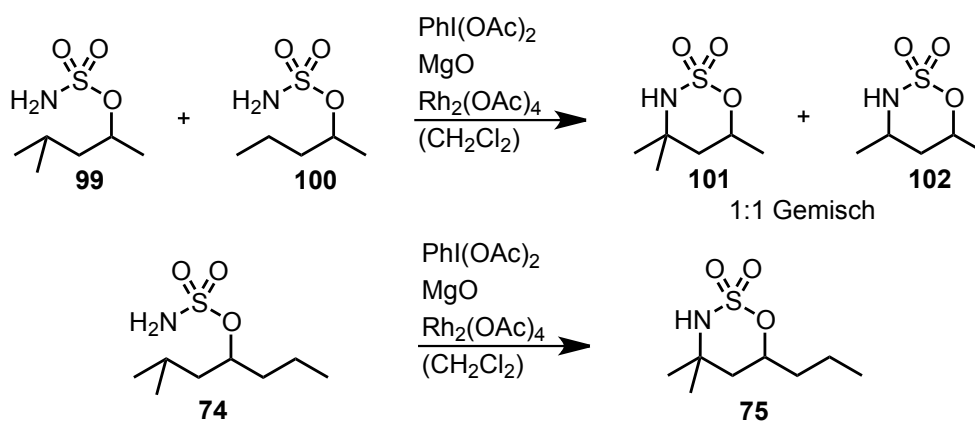


Schema 34: Bestimmung des KIE.

Hammett-Analysen ergaben einen ρ Wert von $-0,8$. Der kleine negative Wert für ρ deutet auf einen Übergangszustand hin, indem eine leichte Ladungstrennung vorliegt. Dieses Ergebnis stimmt mit einer konzertierten asynchronen Nitreninsertion überein. Weiterhin lässt die Induktion von Stereoselektivität mit chiralen Rhodium-Katalysatoren darauf schließen, dass der Katalysator an dem Insertionsschritt direkt beteiligt ist.^[89]

Bisher war es nicht möglich Iminoiodane als Intermediate der C-H Aminierung mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie nachzuweisen. Kontrollexperimente und die Pionierstudien von Müller haben jedoch gezeigt, dass Iminoiodane in der Lage sind, Rhodium-katalysiert in C-H Bindungen zu insertieren. Es wird daher angenommen, dass der Mechanismus mit der Bildung eines Iminoiodans aus dem Iodoxidans und der Nitrenquelle beginnt, es sich hierbei aber um ein Gleichgewicht handelt, das stark auf der Seite der Edukte liegt. Um ein genaueres Bild über die Kinetik der

intramolekularen C-H Insertion zu bekommen, wurde die C-H Aminierung mit einem Gemisch von Sulfamat **99** und **100** mit der Reaktion von Sulfamat **74** verglichen. Im ersten Fall wird ein 1:1 Gemisch der Produkte aus der Insertion in eine tertiäre C-H Bindung (vgl. **101**) und in eine sekundäre Bindung (vgl. **102**) erhalten. Wohingegen die Reaktion von Sulfmat **74**, bei dem die Selektivität zwischen sekundären und tertiären C-H Bindungen innerhalb eines Moleküls bestimmt wird, nur das Produkt **75** aus der Insertion in die tertiäre C-H Bindung lieferte (Schema 35). Dieses Vergleichsexperiment zeigte klar, dass die Insertion nicht der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist, sondern dieser vorher stattfinden muss. Es wird daher angenommen, dass die Bildung des Iminoiodans aus dem Oxidans und der Nitrenquelle geschwindigkeitsbestimmend ist.

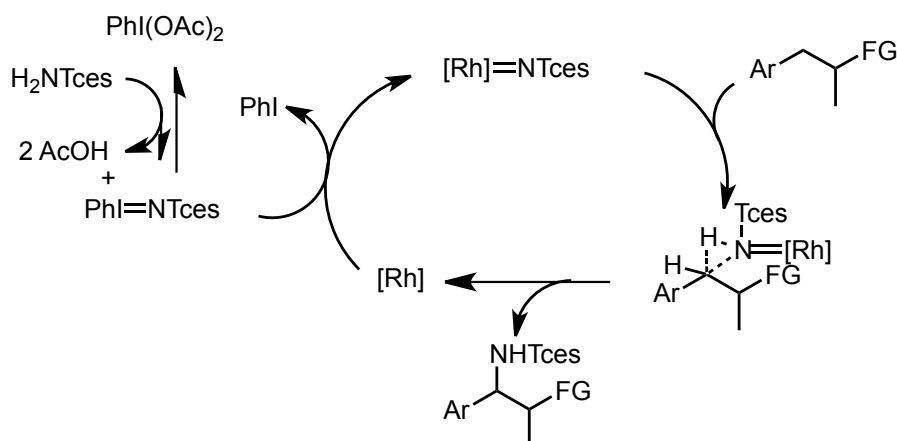


Schema 35: Vergleichsexperiment zur Untersuchung der Kinetik der C-H Aminierung.

Die gesamten Daten weisen auf einen Mechanismus hin, der eine konzertierte asynchrone Insertion eines Singulett Rhodium-Nitrens in eine C-H Bindung beinhaltet. DFT-Rechnungen zur intramolekularen C-H Aminierung von Carbamaten bestätigen diese Annahme.^[43]

Analoge Studien zu der intermolekularen Reaktion wurden von *Müller*^[33], *Dauban*^[42] und *Du Bois*^[64] durchgeführt. Auch hier weisen Hammett-Analysen, die Reaktionen von *Radikal Clock* Substraten, die Stereospezifität der Reaktion und die Tatsache, dass mit chiralen Rhodium-Katalysatoren Stereoselektivität induziert werden kann, auf eine konzertierte Insertion einer Singulett Rhodium-Nitrenspezies hin (Schema 36). Die Messungen des KIE der intermolekularen Reaktion von *Müller* und *Dauban* lieferten allerdings vergleichsweise hohe Werte, zwischen 3.5 und 4.5. Ein radikalischer Reaktionsweg, der eine H-Abstraktion beinhaltet, kann daher nicht komplett ausgeschlossen werden. Tatsächlich können gerade wenn die

Substratkonzentration gering ist, oder das Substrat nicht sehr reaktiv gegenüber dem Nitren ist, Nebenprodukte aus einem radikalischen Reaktionsweg isoliert werden.^[64,90] Um ein exaktes Bild über die intermolekulare C-H Aminierung zu erhalten sind daher noch weitere Studien notwendig.

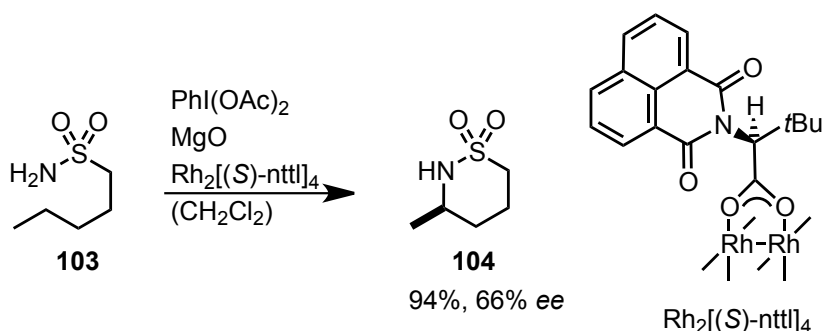


Schema 36. Postulierter Mechanismus für die intermolekulare Rhodium-katalysierte C-H Aminierung.

2.4 Stereoselektive C-H Aminierungen

Enantioselektive C-H Aminierungen^[91,92]

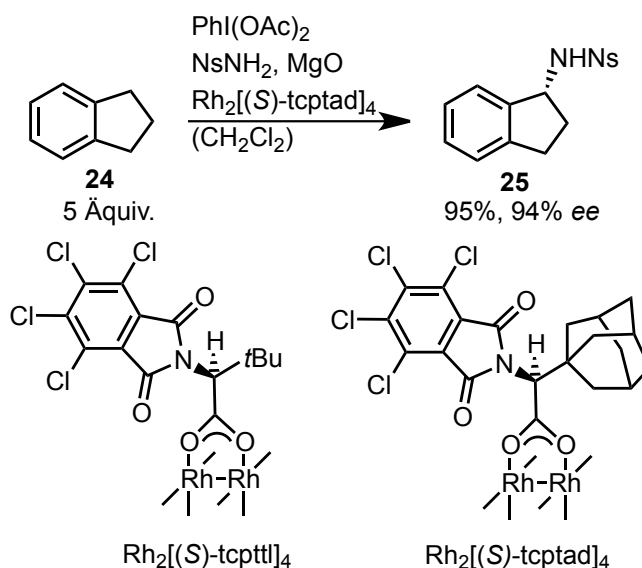
In Anschluss zu seiner Pionierarbeit,^[33] über die erste enantioselektive C-H Aminierung, berichtet *Müller* 2004 von einem neuen Katalysator $\{\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4\}$, der in der Lage ist, intramolekulare C-H Aminierungen von Sulfamaten, wie z. B. **103** und Sulfonamiden mit *ee*-Werten im Bereich von 50-66% zu katalysieren (Schema 37).^[93,94]



Schema 37: Enantioselektive intramolekulare C-H Aminierung.

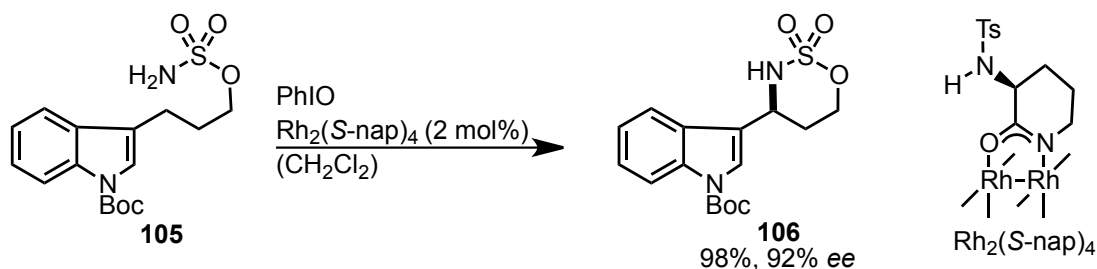
Hashimoto entwickelte den Rhodiumkomplex $\text{Rh}_2[(S)\text{-tcpttl}]_4$ (Schema 38), mit ihm gelang die intermolekulare Aminierung von Indan (**24**) mit 70% *ee*. *Davies* variierte den Katalysator, indem er die *tert*-Butylgruppe des $\text{Rh}_2[(S)\text{-tcpttl}]_4$ gegen einen

Adamantanrest ersetzt. Mit dem so erhaltenen Rhodiumkomplex $\{\text{Rh}_2[(S)\text{-tcptad}]_4\}$ als Katalysator verbesserte *Davies* die Enantioselectivität der C-H Aminierung von Indan (**24**) auf 94% ee (Schema 38).^[95]



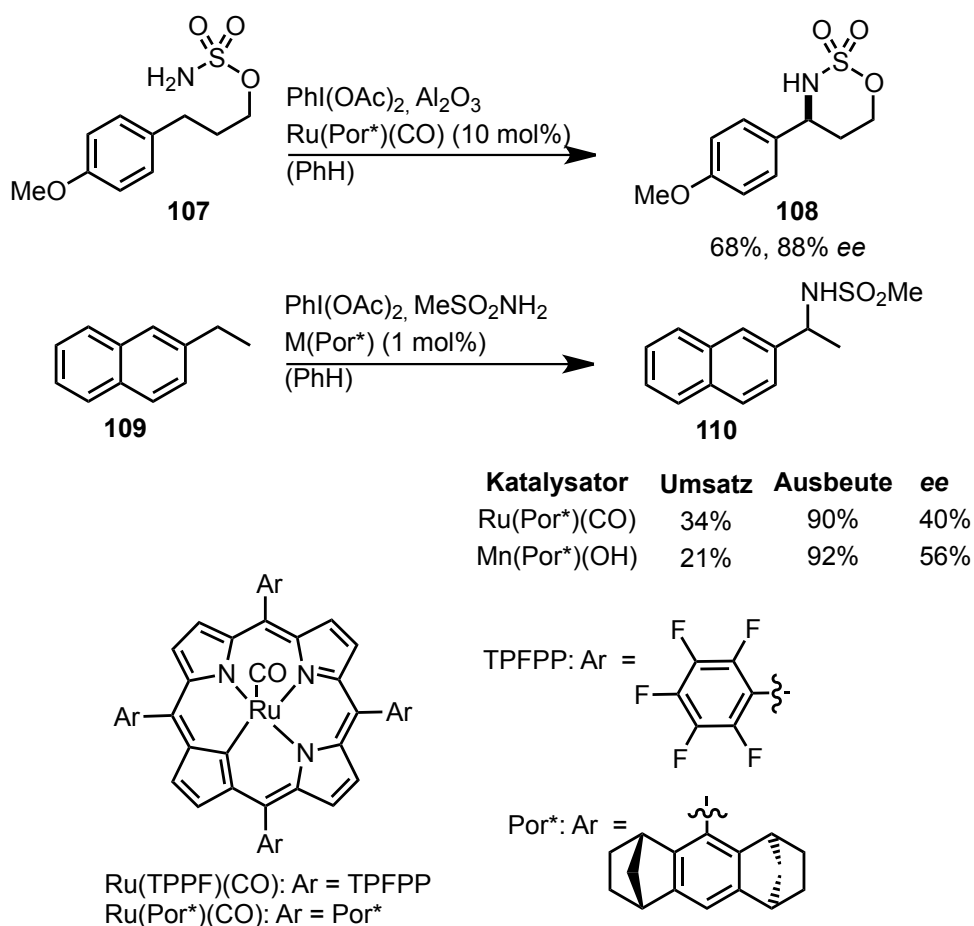
Schema 38: Enantioselective intermolekulare C-H Aminierung von Indan (**24**).

Davies konnte zeigen, dass $\text{Rh}_2[(S)\text{-tcpttl}]_4$ als Katalysator für enantioselective Aminierungen unter den von *Lebel*^[66] (vgl. Schema 29) entwickelten Bedingungen geeignet ist. Er setzte katalysiert durch $\text{Rh}_2[(S)\text{-tcpttl}]_4$ verschiedene *N*-Tosyloxycarbamate intramolekular mit hohen ee-Werten, überwiegend im Bereich von 80% ee, zu den entsprechenden Oxazolidinonen um. *Lebel* erreichte in der intermolekularen Aminierung von Indan (**24**) mit TrocNHOTs als Stickstoffquelle und $\text{Rh}_2[(S)\text{-tcpttl}]_4$ nur 7% ee. Ein besseres Ergebnis lieferte $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ mit 15% ee.^[67] *Du Bois* entwickelte einen chiralen Rhodium-Carboxamidat-Komplex $\{\text{Rh}_2[(S)\text{-nap}]_4\}$. Mit diesem Katalysator erreichte er in der benzyliischen und allyliischen intramolekularen C-H Aminierung von Sulfamaten, wie z. B. **105** ee-Werte bis zu 99% (Schema 39).^[89] Mit Rhodium-Carboxylat-Komplexen konnten bisher keine vergleichbar hohen ee-Werte erreicht werden.



Schema 39: Enantioselective intramolekulare C-H Aminierung katalysiert durch $\text{Rh}_2[(S)\text{-nap}]_4$.

Che entwickelte eine chirale Variante zu seinen Mangan- und Rutheniumporphyrinen [Mn(TPFPP)(OH), Ru(TPFPP)(CO)] durch Austausch der Pentafluorphenylreste gegen den chiralen Por*-Substituenten. Mit Ru(Por*)(CO) ließen sich intramolekulare benzyliche C-H Aminierungen von Sulfamaten, wie z. B. **107**, mit ee-Werten zwischen 77% und 88% katalysieren (Schema 40).^[96,97] Die Reaktivität des chiralen Rutheniumporphyrins war geringer als die von Ru(TPFPP)(CO). Die Erhöhung der Katalysatormenge von 1.5 mol% auf 10 mol% war daher notwendig. Die asymmetrische intermolekulare Aminierung von 2-Ethyl-naphthalin (**109**) mit den beiden chiralen Metallporphyrinen verlief mit deutlich geringeren Umsätzen (21-34%) und ee-Werten (40-56%).^[98]



Schema 40: Enantioselektive intramolekulare und intermolekulare C-H Aminierung katalysiert durch chirale Ru- und Mn-Porphyrinkomplexe.

Katsuki berichtete, dass chirale Mn(Salen)-Komplexe in der Lage sind, die asymmetrische intermolekulare Insertion von PhI=NTs (**31**) in benzyliche und allylische C-H Bindungen zu katalysieren. Die höchsten Ausbeuten und Enantioselektivitäten wurden mit dem kationischen Mn(Salen)-Komplexen **112**

erreicht (Abbildung 2). Der vergleichbare Mn(Salen)-Komplex **111** zeigte eine geringere Reaktivität und lieferte niedrigere *ee*-Werte. Bei der Umsetzung von Tetralin (**47**) mit PhI=NTs (**31**) katalysiert durch den Mn(Salen)-Komplex **112** wurde das Produkt in 67% Ausbeute mit 77% *ee* gebildet.^[74] Der chirale Ru(pybox)Br₂-Komplex **113** (Abbildung 2) liefert in Kombination mit AgOTf hohe Enantioselektivitäten in intramolekularen benzylichen und allylichen C-H Aminierungen von Sulfamaten. Die Anwesenheit des Silbertriflats erlaubt durch die Abstraktion eines Bromids die Bildung eines kationischen Komplexes. Die stärkere Elektrophilie des kationischen Katalysators ist verantwortlich für die höhere Aktivität im Vergleich zu dem entsprechenden neutralen Ru-Komplex. Intramolekulare C-H Aminierungen unter den von *Du Bois* beschriebenen Bedingungen^[38] mit **113**/AgOTf als Katalysator lieferten zwischen 75% und 92% *ee* mit Ausbeuten von 42-71%.^[99]

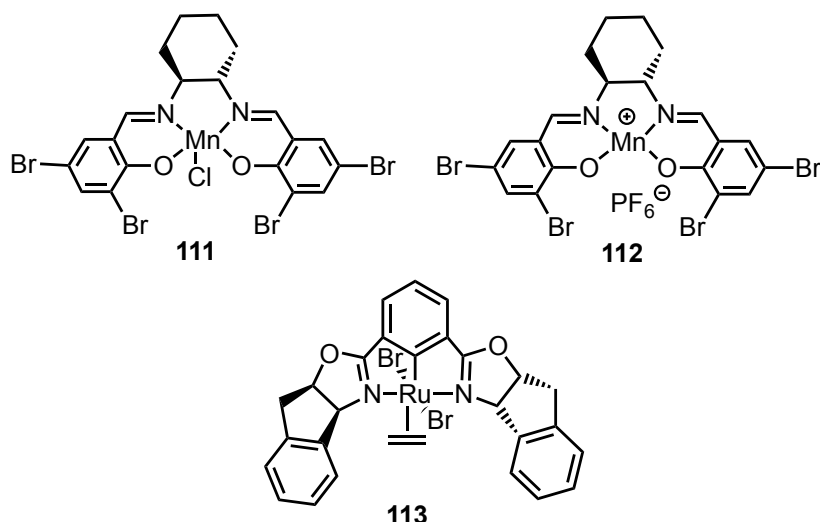
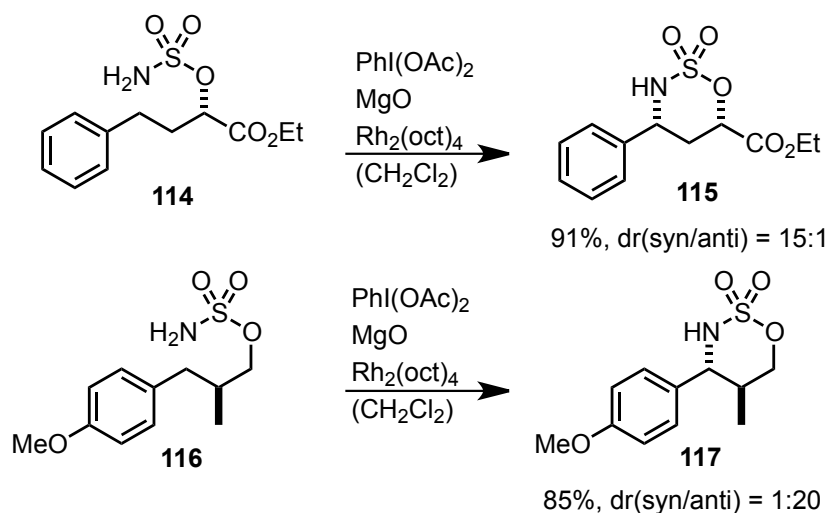


Abbildung 2: Chirale Katalysatoren für die C-H Aminierung.

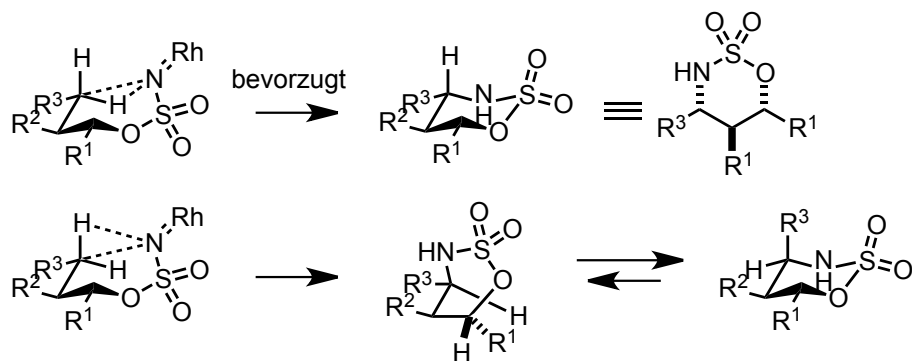
Diastereoselektive C-H Aminierung

Die erste diastereoselektive C-H Aminierung ausgehend von chiralen Sulfamaten wurde von *Du Bois* publiziert. Er konnte zeigen, dass α,γ -substituierte Sulfamate wie **114** in der intramolekularen C-H Aminierung bevorzugt *syn*-Produkte **115** liefern, wohingegen die Insertion β,γ -substituierter Sulfamate wie **116** vorwiegend *anti*-Produkte **117** ergibt (Schema 41).^[100] Die Selektivität konnte durch die Größe der Substituenten beeinflusst werden.



Schema 41: Diastereoselektive intramolekulare C-H Aminierungen.

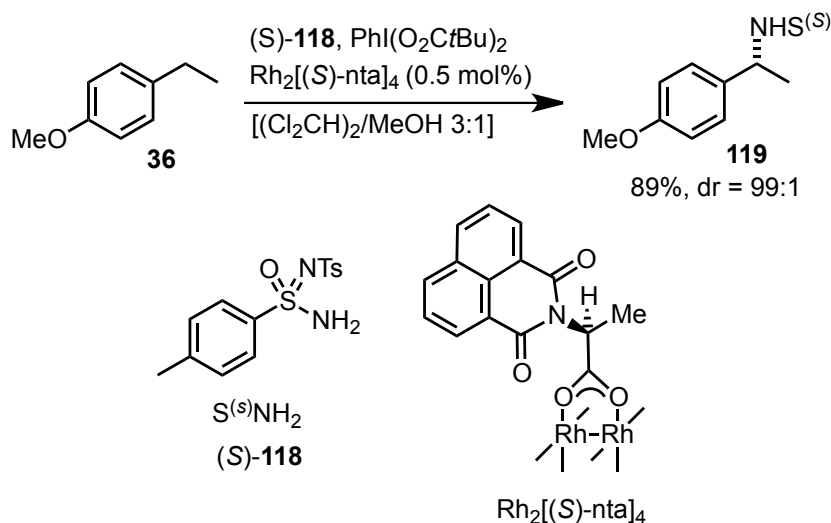
Zur Erklärung wurde ein stereochemisches Modell formuliert. In einer sesselartigen Anordnung mit allen Substituenten in pseudoäquatorialer Position zur Minimierung der sterischen Wechselwirkung, führt die Insertion in die äquatoriale C-H Bindung zu der beobachteten Stereoselektivität (Schema 42, oben). Eine Insertion in die axiale C-H Bindung ist benachteiligt, da sie zu einer Torsionsspannung im Produkt führen würde (Schema 42, unten).



Schema 42: Vorgeschlagenes stereochemisches Modell zur Erklärung der Diastereoselektivität.

Durch die Kombination eines chiralen Sulfonamides [(*S*)-**118**] als Nitrenvorläufer und eines chiralen Katalysators $\{\text{Rh}_2[(\text{S})\text{-nta}]_4\}$ gelang es *Müller* und *Dauban* die intermolekulare C-H Aminierung mit hoher Diastereoselektivität durchzuführen (Schema 43).^[42,101,102] Die hohe Reaktivität der Rhodium-Nitrenspezies erlaubte es, das Substrat als limitierende Komponente einzusetzen. Auch die Funktionalisierung primärer benzylicher und nicht aktivierter sekundärer Bindungen war unter diesen Bedingungen möglich. Die höchsten Ausbeuten (>80%) und Diastereoselektivitäten

(dr > 95:5) wurden bei der Insertion in sekundäre benzyliche C-H Bindungen, wie in Ethylanisol (**36**), beobachtet.



Schema 43: Diastereoselektive C-H Aminierung mit dem chiralen Nitrenvorläufer (**(S)-118**).

Lebel benutzte die Kombination eines chiralen Katalysators $\{\text{Rh}_2[(\text{S})\text{-Br-nttl}]_4\}$ und eines chiralen *N*-Tosyloxycarbamats [**(R)-120**], um die intermolekulare allylische C-H Aminierung diastereoselektiv durchzuführen (Abbildung 3).^[103] Die erreichten Ausbeuten (43-69%) und Diastereoselektivitäten (dr = 4:1-40:1) lagen unter den von *Dauban* und *Müller* beschriebenen Werten.

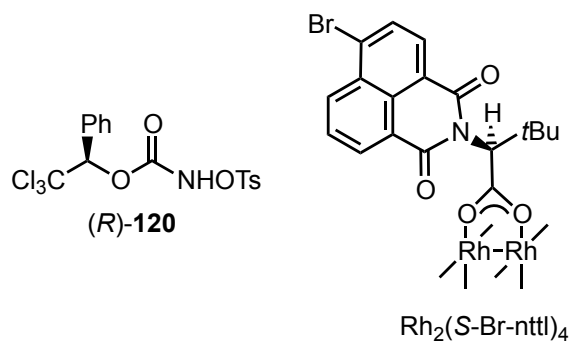
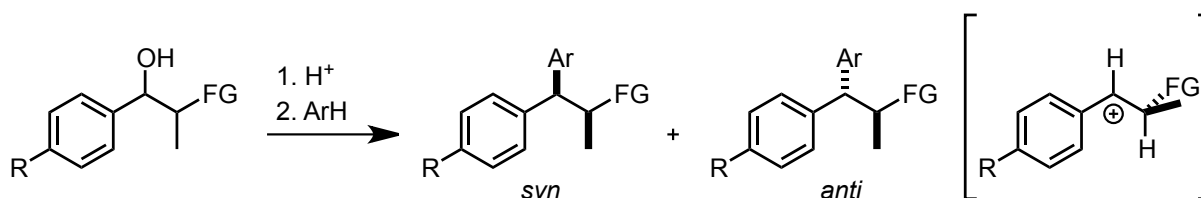


Abbildung 3: Chiraler Nitrenvorläufer und Rhodiumkomplex für die diastereoselektive C-H Aminierung.

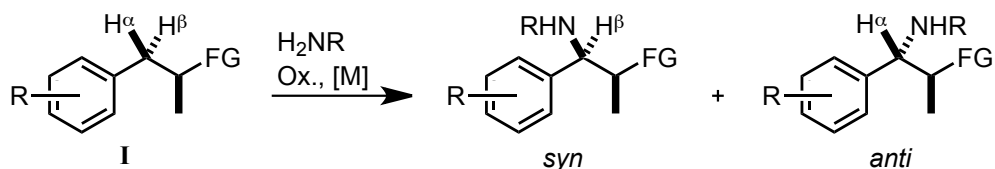
3. Aufgabenstellung

Vorarbeiten in unserem Arbeitskreis beschäftigten sich mit diastereoselektiven Reaktionen chiraler Carbokationen (Schema 44).^[104-109] Es wurden säurekatalysiert α -chirale Carbokationen erzeugt, die sich unter Differenzierung der beiden diastereotopen Seiten mit verschiedenen Nucleophilen (ArH) umsetzen ließen. Je nach Größe der funktionellen Gruppe (FG) wurde eines der beiden Diastereomere bevorzugt gebildet. Beruhend auf der 1,3-Allylspannung sollte das Carbokation die Konformation in Schema 44 annehmen. Ist die funktionelle Gruppe größer als der Methylrest, erfolgt der Angriff bevorzugt von der Seite der Methylgruppe und das *syn*-Produkt wird überwiegend gebildet. Für den Fall $FG < Me$ hingegen erfolgt der Angriff von der gegenüberliegenden Seite, und das *anti*-Diastereomer entsteht als Hauptprodukt.



Schema 44: Generelles Schema zu den diastereoselektiven Reaktionen α -chiraler Carbokationen und die Vorzugskonformation der Carbokationen.

Ziel dieser Arbeit war die Klärung der Frage, ob eine Differenzierung diastereotoper Gruppen in analoger Weise möglich ist.^[110] Anhand von Substraten des Typs I, sollte untersucht werden, ob in der intermolekularen C-H Aminierung zwischen den beiden diastereotopen H-Atomen H^{α} und H^{β} durch die sterischen und elektronischen Eigenschaften der Substituenten (FG) am benachbarten stereogenen Zentrum unterschieden werden kann. Eines der beiden möglichen Produkte, das *syn*- oder das *anti*-Produkt, würde in diesem Fall bevorzugt gebildet werden. Die Relativkonfigurationen der gebildeten Produkte sollten mit geeigneten Methoden bestimmt werden. Es war geplant, verschiedene funktionelle Gruppen auf ihren stereoselektiven Einfluss in der C-H Aminierung zu untersuchen (Schema 45).



Schema 45: Generelle Struktur der Substrate **I** und die beiden möglichen Produkte der C-H Aminierung.

Ziel der Arbeit war es nicht, ein erfolgreiches Protokoll für die C-H Aminierung zu entwickeln oder bestehende Methoden zu optimieren, vielmehr sollte auf ein bereits etabliertes System zurückgegriffen werden.

Im Anschluss an die Studien zur acyclischen Diastereotop-Differenzierung in der C-H Aminierung, sollte anhand von Substraten des Typs **II** die cyclische Stereokontrolle der Reaktion näher untersucht werden.

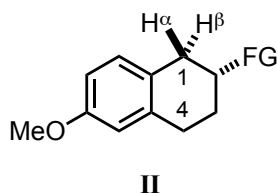
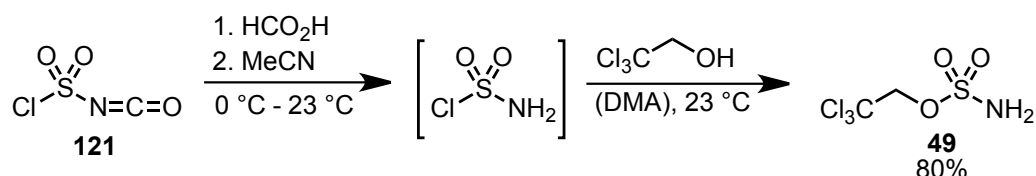


Abbildung 4: Generelle Struktur der Substrate des Typs **II**, zur Untersuchung der cyclischen Diastereotop-Differenzierung in der C-H Aminierung.

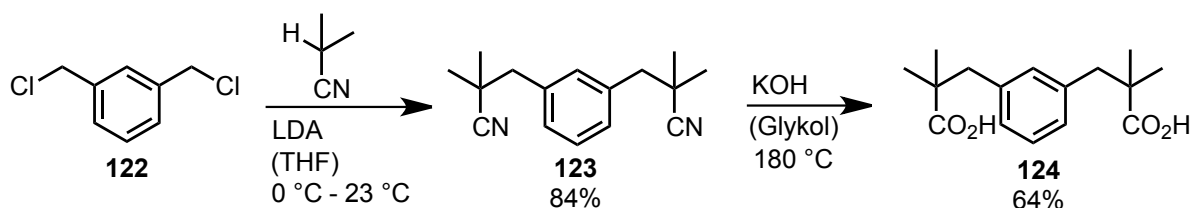
4. Synthesen der Reagenzien

Die Synthesen der Reagenzien erfolgten nach den von *Du Bois* beschriebenen Methoden. Der Nitrenvorläufer **49** wurde durch Umsetzung von Chlorsulfonyl-isocyanat (**121**) mit Ameisensäure und anschließende Substitution des Chlorids mit Trichlorethanol erhalten (Schema 46).^[111]



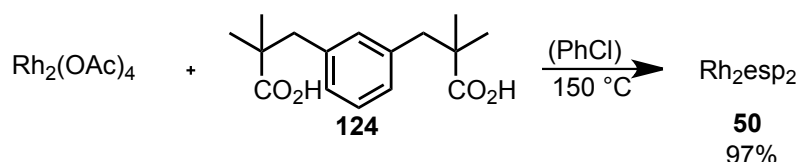
Schema 46: Synthese des Nitrenvorläufers **49**.

Der Ligand des Rh_2esp_2 -Komplexes wurde über zwei Stufen aus *m*-Dichlorxylo (**122**) hergestellt. Zunächst wurden die Chloride mit deprotoniertem Isobutylnitril substituiert. Anschließend wurde das gebildete Dinitril **123** mit Kaliumhydroxid bei hoher Temperatur zur Dicarbonsäure **124** hydrolysiert (Schema 47).^[61]



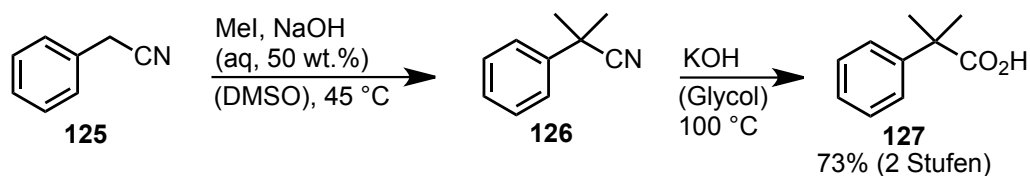
Schema 47: Synthese der Dicarbonsäure **124** aus *m*-Dichlorxylo (**122**).

Die Umsetzung der Dicarbonsäure **124** mit $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ erfolgte in Chlorbenzol bei 150 °C. Die entstehende Essigsäure wurde mit dem Lösungsmittel während der Reaktion abdestilliert (Schema 48). Der Rh_2esp_2 -Komplex (**50**) wurde so in einer hohen Ausbeute von 97% erhalten.



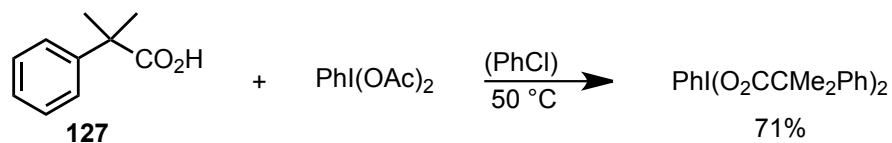
Schema 48: Synthese des Rh_2esp_2 -Komplexes (**50**) durch Ligandenaustausch aus $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.

Für die Herstellung des von *Du Bois* entwickelten Iodoxidans $\text{PhI}(\text{O}_2\text{CCMe}_2\text{Ph})_2$ wurde zunächst die Carbonsäure **127** aus Benzylcyanid (**125**) synthetisiert. Dazu wurde **125** mit Methyljodid zweifach methyliert und dann wurde die Cyanogruppe unter basischen Bedingungen zur Säure **127** hydrolysiert (Schema 49).^[65]



Schema 49: Synthese der Carbonsäure **127** aus Benzylcyanid (**125**).

Die Umsetzung der Carbonsäure **127** mit $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ erfolgte in Chlorbenzol bei 50 °C am Rotationsverdampfer. Das Lösungsmittel wurde zusammen mit Essigsäure während der Reaktion unter vermindertem Druck abdestilliert und das Oxidans wurde in 74% Ausbeute erhalten (Schema 50).

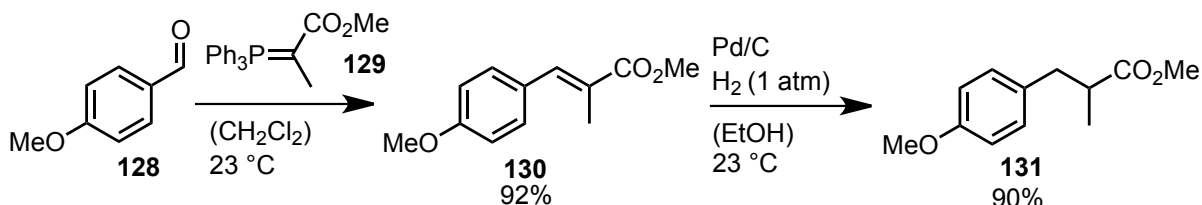


Schema 50: Synthese von $\text{PhI}(\text{O}_2\text{CCMe}_2\text{Ph})_2$ aus $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ und der Carbonsäure **127**.

5. C-H Aminierung unter acyclischer Stereokontrolle

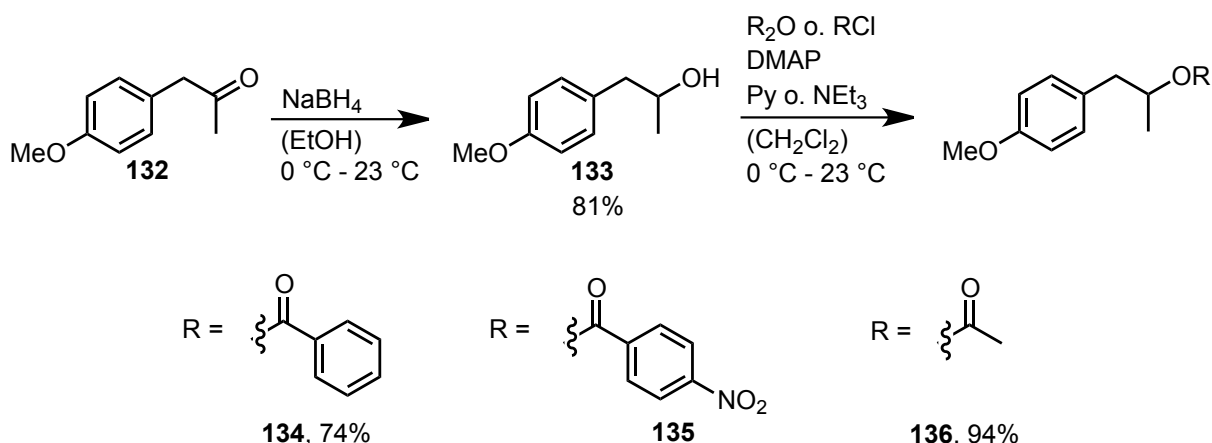
5.1 Substratsynthesen

Zunächst wurden Substrate mit einem *p*-Methoxyphenylgrundgerüst und unterschiedlichen Substituenten (FG) am stereogenen Zentrum in α -Position zu der benzylichen Methylengruppe synthetisiert. Durch den *para*-Methoxy-Substituenten am Aromaten sollte die Elektronendichte der benzylichen C-H Bindungen erhöht werden, da sich elektronenreiche C-H Bindungen besonders effizient aminieren lassen.^[33,42,64] Der Methylester **131** wurde durch Wittig-Reaktion von Anisaldehyd (**128**) mit dem Phosphorylid^[112] **129** und anschließende Hydrierung^[113] erhalten (Schema 51).



Schema 51: Synthese des Methylesters **120** ausgehend von Anisaldehyd (**128**).

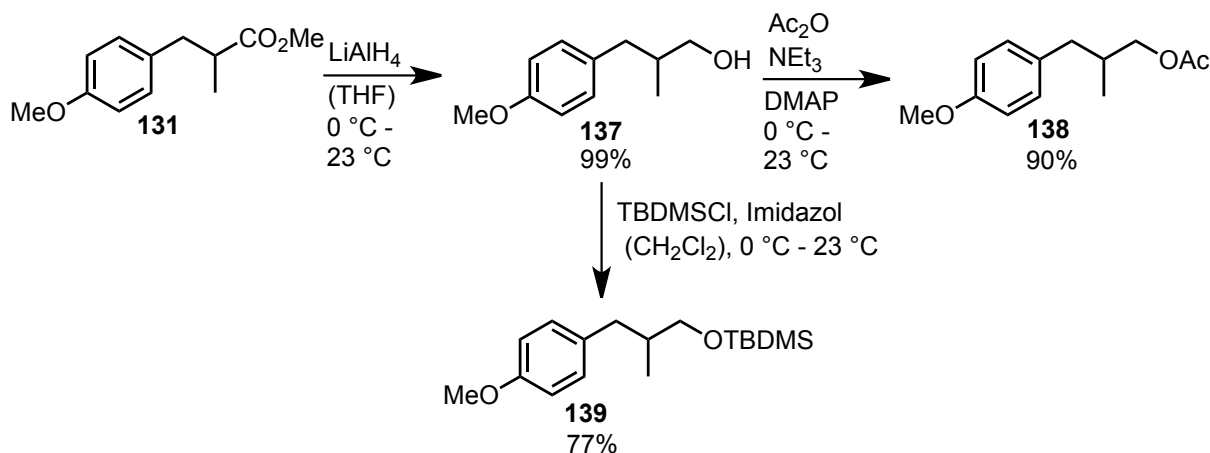
Durch Reduktion von 4-Methoxyphenylaceton (**132**) und nachfolgende Umsetzung mit dem entsprechenden Säurechlorid oder dem Säureanhydrid in Gegenwart von 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) und Triethylamin, bzw. Pyridin als Base wurden die geschützten sekundären Alkohole **134**, **135** und **136** synthetisiert (Schema 52).^[114]



Schema 52: Synthese der Substrate abgeleitet von dem sekundären Alkohol **133**.

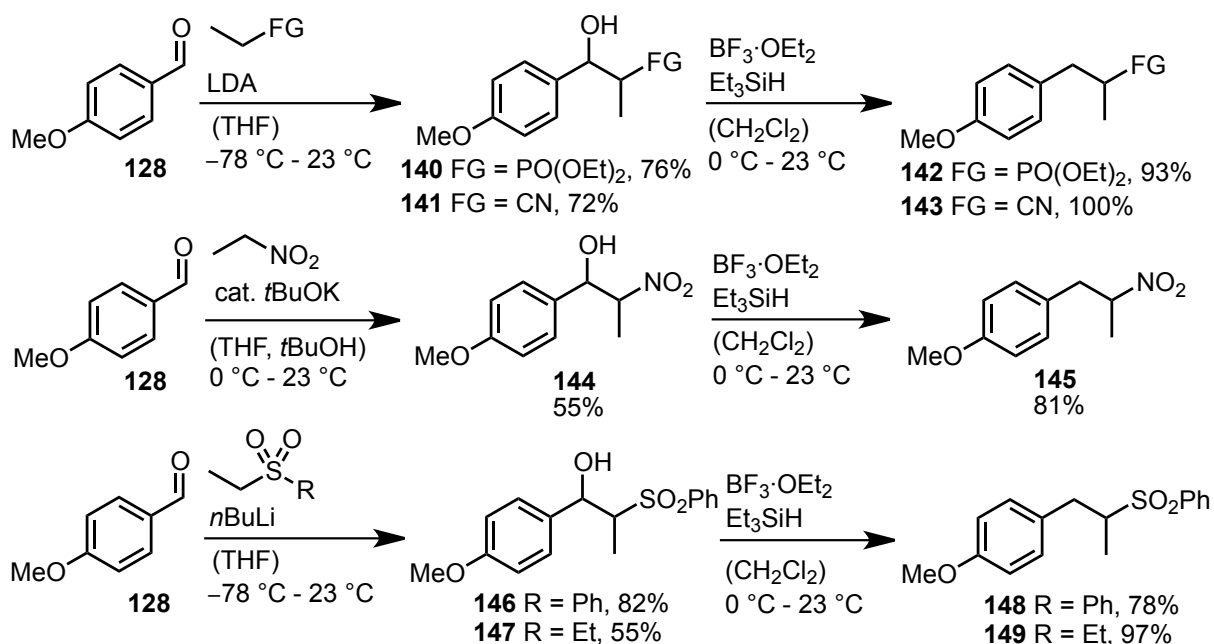
Reduktion des Methylesters **131** mit Lithiumaluminiumhydrid führte zu dem primären Alkohol **137**. Dieser wurde durch Acylierung mit Acetanhydrid in Verbindung **138**

überführt. Die Schützung des Alkohols **137** mit TBDMSCl und Imidazol ergab Verbindung **139** (Schema 53).



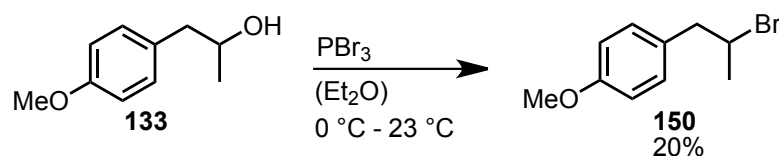
Schema 53: Synthese der Substrate abgeleitet von dem primären Alkohol **137**.

Die Substrate mit FG = PO(OEt)₂, CN **142** und **143** wurden durch Deprotonierung von Propionitril oder Diethylethylphosphonat mit LDA und anschließende Addition an Anisaldehyd (**128**) hergestellt (Schema 54).^[109] Die Reduktion der Alkohole **140** und **141** erfolgte mit Et₃SiH und BF₃·Et₂O.^[115] Die Synthese der Nitroverbindung **145** erfolgte über eine *Henry*-Reaktion^[116] und folgender Reduktion des Alkohols **144** analog zu den Alkoholen **140** und **141**. Durch Deprotonierung von Ethylphenylsulfon und Ethylsulfon mit *n*-Butyllithium und Addition an Anisaldehyd (**128**) wurden die Alkohole **146** und **147** erhalten. Die zuvor beschriebene Reduktion lieferte die Sulfone **148** und **149**.



Schema 54: Synthese der Substrate **142**, **143**, **145**, **148** und **149**.

Die Synthese des Bromids **150** erfolgte in geringer Ausbeute durch Umsetzung des Alkohols **133** mit Phosphortribromid (Schema 55).^[117]



Schema 55: Synthese des Bromids **150**.

5.2 Diastereoselektive C-H Aminierungen

Die Durchführung der C-H Aminierung erfolgte nach einem von *Du Bois* entwickelten Protokoll, da es sich als sehr effizient in der intermolekularen C-H Insertion erwiesen hat.^[61] Als Nitrenquelle wurde H_2NTces (**49**) verwendet, als Katalysator diente Rh_2esp_2 (**50**) und als Lösungsmittel Benzol. Die Reaktionen wurden 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann durch die Zugabe von CH_2Cl_2 und 0.5 M Thioharnstofflösung abgebrochen. Um hohe Ausbeuten zu erhalten, erwies sich nach Studien von *Pavel Herrmann* der Einsatz des Substrates in einem Überschuss von zwei Äquivalenten als notwendig. Ebenso war es wichtig, dass das Oxidans in mehreren Portionen alle 20 Minuten über einen Zeitraum von zwei Stunden zu einer Lösung des Substrates, des Katalysators **50** und des Nitrenvorläufers **49** in Benzol gegeben wurden. Eine schnellere Zugabe führte zu verminderten Ausbeuten.

Die Ergebnisse der C-H Aminierung für die in Abschnitt 5.1 beschriebenen Substrate sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

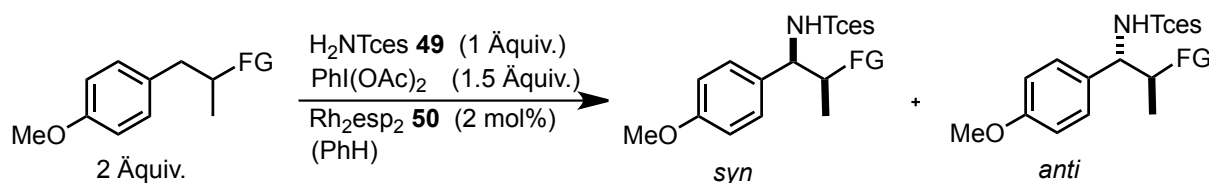


Tabelle 1: Diastereoselektive C-H Aminierung mit acyclischen Substraten.

Eintrag	Substrat	FG	Produkt	Ausbeute	dr ^[a]
1	150	Br	151	89%	≥95:5 (<i>syn/anti</i>)
2	142	PO(OEt) ₂	152	65%	≥95:5 (<i>syn/anti</i>)
3	148	SO ₂ Ph	153	56%	≥95:5 (<i>syn/anti</i>)
4	134	OCOPh	154	25%	≥95:5
5	135	OCOPNO ₂ Ph	155	21%	≥95:5
6	145	NO ₂	156	63%	91:9 (<i>syn/anti</i>)
7	136	OAc	157	40%	86:14 (<i>syn/anti</i>)
8	131	CO ₂ Me	158	81%	82:18 (<i>syn/anti</i>)
9	143	CN	159	86%	80:20 (<i>syn/anti</i>)
10	149	SO ₂ Et	160	65%	68:32 (<i>syn/anti</i>)
11	139	CH ₂ OTBDMS	161	44%	62:38
12	138	CH ₂ OAc	162	70%	60:40

[a] Das Diastereomerenverhältnis wurde durch Integration geeigneter Signale aus dem ¹H-NMR-Spektrum des gereinigten Produktes bestimmt.

Die Reaktion verlief in den meisten Fällen mit vollständigem Umsatz. Nur in drei Fällen (Einträge 4, 5, 7) konnte H₂NTces (**49**) reisoliert werden. Die niedrigen Ausbeuten für diese C-H Insertionen lassen sich auf die unvollständige Umsetzung und Trennprobleme von Produkt und H₂NTces (**49**) zurückführen. Die C-H Aminierungsprodukte wurden überwiegend mit hoher Diastereoselektivität (Einträge 1-9), in einigen Fällen sogar mit exzellenter Diastereoselektivität (dr ≥ 95:5, Einträge 1-7) gebildet. Die Ausbeuten der C-H Aminierung variierten sehr stark und scheinen sowohl von den elektronischen als auch von den sterischen Eigenschaften der funktionellen Gruppe (FG) abzuhängen. Die besten Ergebnisse lieferten das Nitril **143**, der Ester **131** und das Bromid **150**. Die Ausbeuten für die Umsetzung des Phenylsulfons **148** und des Phosphonats **142** waren nur mittelmäßig (56%, 65%), die Diastereoselektivität hingegen exzellent (dr ≥ 95:5). Verwunderlich ist, dass die Selektivität der Reaktion für das Ethylsulfon **149** sehr viel geringer war, als für das Phenylsulfon **148**. Die C-H Aminierung mit den vom sekundären Alkohol **133**

abgeleiteten Substraten verlief nur mit geringer Ausbeute (Einträge 4, 5, 7). Der Versuch, die Effizienz der Reaktion mit dem Acetat **136** durch Variation der Reaktionsbedingungen zu erhöhen brachte keinen Erfolg. Die Verwendung von $\text{PhI}(\text{OCCMe}_2\text{Ph})_2$ als Oxidans und dessen Zugabe als Lösung in Benzol über mehrere Stunden brachte keine Verbesserung. Sowohl die Verlängerung der Reaktionszeit auf drei Tage, als auch die Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 40 °C hatte keinen Einfluss auf die Ausbeute. Überraschenderweise wurde auch bei Erhöhung der eingesetzten Substratmenge auf drei oder vier Äquivalente die Ausbeute nicht verbessert.

Wurden sekundäre Alkohole ohne Akzeptorsubstituent am Sauerstoff (FG = OH, OMe, OTMS, OTIPS) als Substrate eingesetzt, konnten keine Produkte isoliert werden.

Der Einsatz primärer geschützter Alkohole (Einträge 11 und 12) verbesserte zwar die Ausbeute, verschlechterte aber die Selektivität der Reaktion. Bei Verwendung eines tertiären geschützten Alkohols (FG = $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OAc}$) konnte keine C-H Insertion beobachtet werden.

5.3 Bestimmung der Relativkonfiguration

Die Relativkonfiguration der Insertionsprodukte **151-153**, **156-158** wurde mittels Röntgenkristallstrukturanalyse bestimmt. Um sicher zu gehen, dass der Kristall vom Hauptdiastereomer der C-H Aminierung stammt, wurde das ^1H -NMR-Spektrum des gemessenen Kristalls mit dem ^1H -NMR-Spektrum der Produkte der C-H Aminierung verglichen. In allen Fällen konnte eindeutig das *syn*-Produkt als Hauptdiastereomer identifiziert werden (Abbildung 5).

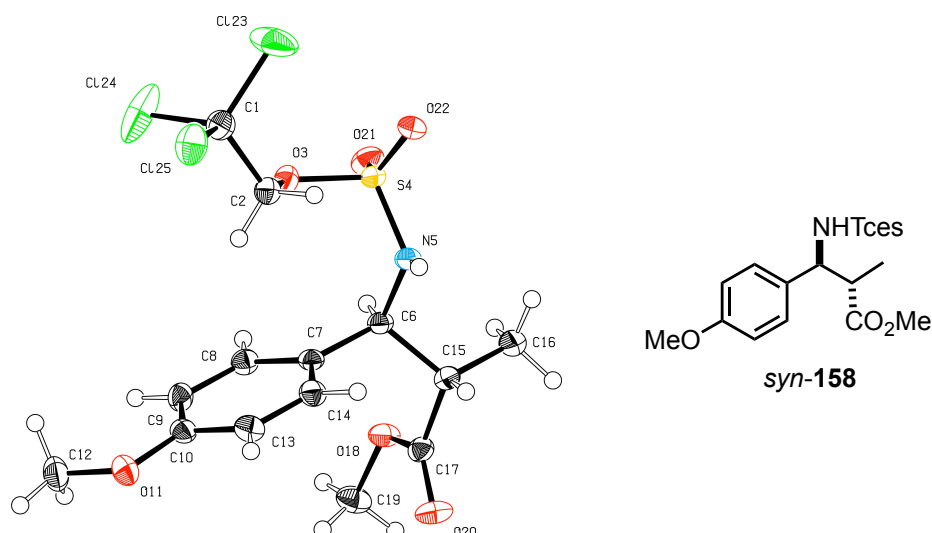
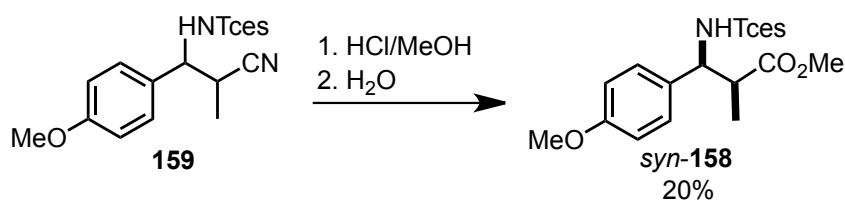


Abbildung 5: Röntgenkristallstruktur des Methylesters **syn-158**.

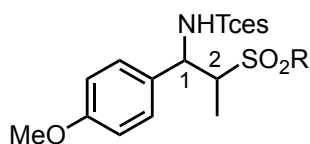
Das Hauptdiastereomer des Nitrils **159** aus der C-H Aminierung wurde durch eine *Pinner*-Reaktion in den Methylester **158** überführt (Schema 56). Die NMR-Spektren stimmten mit denen des Hauptdiastereomers des Methylesters **158** aus der C-H Aminierung, für das eine *syn*-Konfiguration nachgewiesen wurde, überein.



Schema 56: Überführung des Nitrils **159** in den Ester **158** zum Nachweis der Relativkonfiguration.

Ein Vergleich der Kopplungskonstanten (3J) von H-1 und H-2 der beiden Diastereomere des Ethylsulfons **160** mit der entsprechenden Kopplungskonstante von dem Phenylsulfon **syn-153** zeigt, dass auch in diesem Fall das *syn*-Produkt bevorzugt gebildet wurde (Tabelle 2).

Tabelle 2: Vergleich der Kopplungskonstanten zwischen H-1 und H-2 für **syn-153** und **160**.

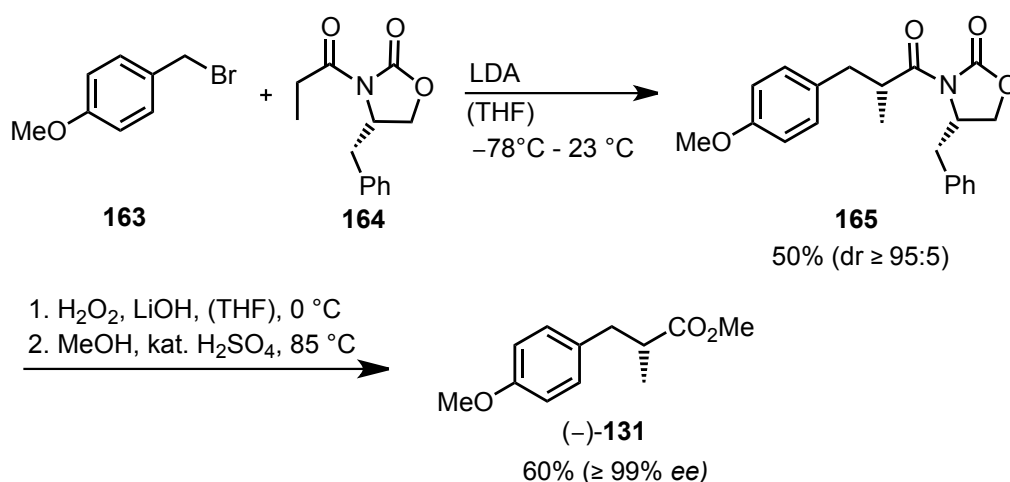


Eintrag	R	Produkt	$^3J_{H1-H2}$
1	Ph	syn-153	3.2 Hz
2	Et	syn-160	3.7 Hz
3	Et	anti-160	≈ 6.7 Hz

Auf die Bestimmung der Relativkonfigurationen der Insertionsprodukte **154**, **155**, **161** und **162** wurde aufgrund der geringen Ausbeute, bzw. der geringen Selektivität verzichtet.

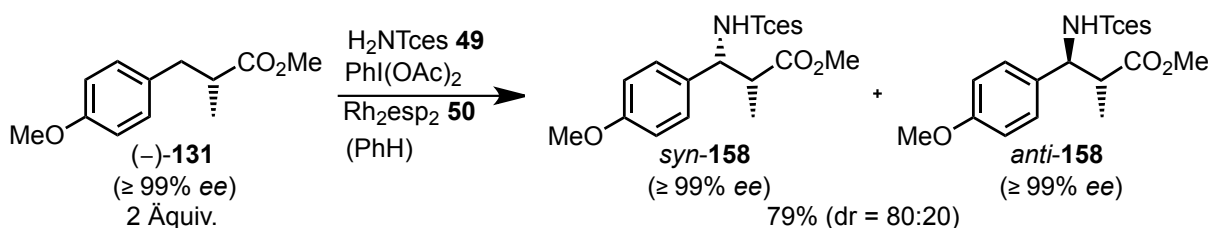
5.4 Einsatz eines enantiomerenreinen Substrates

Durch den Einsatz eines enantiomerenreinen Substrates sollte nachgewiesen werden, dass die C-H Aminierung ohne Racemisierung verläuft. Der Methylester (-)-**131** wurde durch eine *Evans*-Auxiliar-kontrollierte^[118] Alkylierung hergestellt (Schema 57).^[119] Nur ein Diastereomer des Zwischenproduktes **165** wurde laut ¹H-NMR-Spektrum gebildet. Die Abspaltung des Auxiliars erfolgte oxidativ mit H₂O₂ und LiOH. Die entstandene Carbonsäure wurde ohne Isolation direkt zum Methylester **131** verestert. Chirale GC-Messungen bestätigten die Enantiomerenreinheit von Verbindung (-)-**131**.



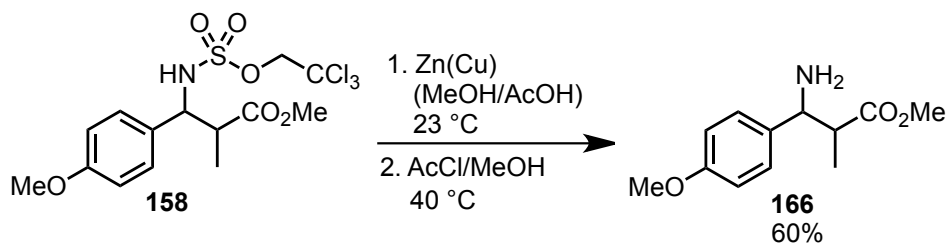
Schema 57: *Evans*-Auxiliar-vermittelte Alkylierung zur Synthese des enantiomerenreinen Substrates (-)-**131**.

Die C-H Aminierung des Esters (-)-**131** wurde unter den gleichen Bedingungen wie für das Racemat von **131** durchgeführt (Schema 58). Die Ausbeute und das Diastereomerenverhältnis des Produktes **158** stimmten mit dem Produkt aus der Reaktion des Racemats **131** überein (vgl. Tabelle 1, Eintrag 8).



Schema 58: C-H Aminierung mit dem enantiomerenreinen Substrat (-)-**131**.

Nach der Abspaltung der Tces-Schutzgruppe durch Reduktion mit Zn/Cu-Paar und anschließender Verseifung mit methanolischer HCl (hergestellt aus MeOH und AcCl, Schema 59),^[64] konnte mittels chiraler HPLC-Messungen gezeigt werden, dass beide Diastereomere den gleichen Enantiomerenüberschuss (ee) haben wie das Ausgangsmaterial (-)-**131** ($\geq 99\%$ ee) (Abbildung 6).



Schema 59: Reduktive Abspaltung der Tces-Schutzgruppe.

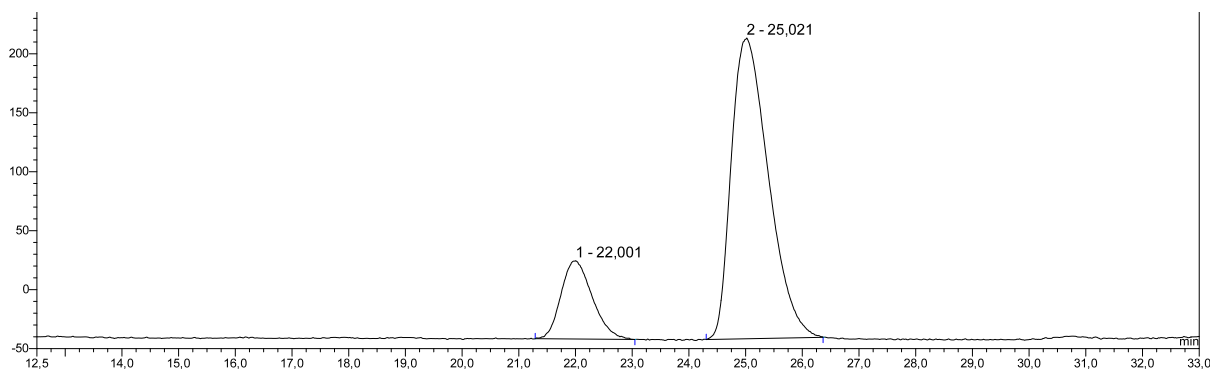
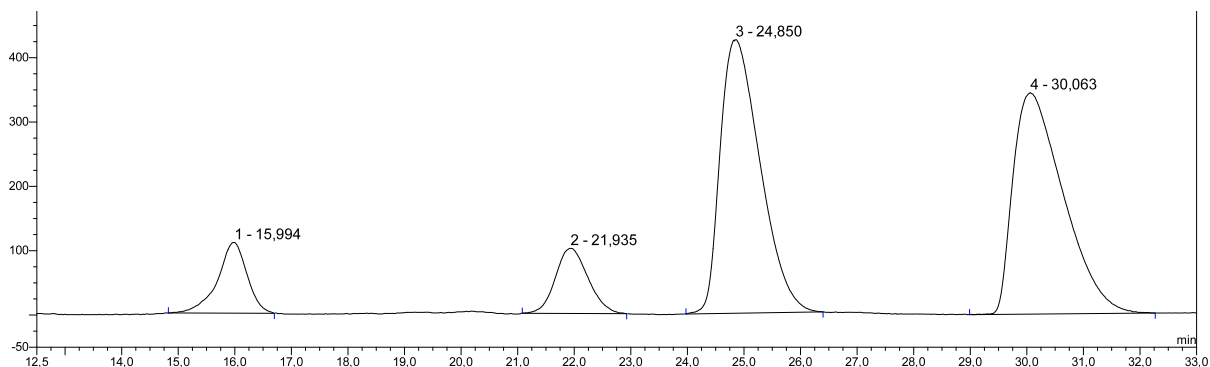


Abbildung 6: HPLC-Spuren der beiden racemischen Diastereomere *syn*-**158**, *anti*-**158** (oben) und der enantiomerenreinen Diastereomere *syn*-**158**, *anti*-**158** (unten).

5.5 Variation der Substituenten am Aromaten

Um den Einfluss des *para*-Substituenten am Aromaten auf die Diastereoselektivität zu untersuchen, wurden Methylester mit unterschiedlichen aromatischen Substituenten hergestellt. Die Synthesen erfolgten analog zu dem Methylester **131** (Schema 51), die Ausbeuten sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

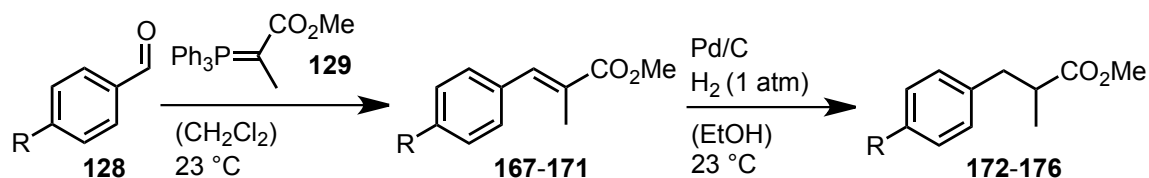


Tabelle 3: Synthese der Methylester mit unterschiedlichen *para*-Substituenten am Aromaten.

Eintrag	R	Produkt	Ausbeute	Produkt	Ausbeute
1	O <i>t</i> Bu	167	53%	172	96%
2	NHAc	168	58%	173	93%
3	H	169	81%	174	84%
4	OAc	170	42%	175	47%
5	Me	171	65%	176	98%

Die C-H Insertion unter den in Kapitel 5.2 genannten Bedingungen führte in allen Fällen zu einem geringen Umsatz, hinzu kamen Probleme bei der Isolation. Durch die Verwendung von $\text{PhI}(\text{O}_2\text{CCMe}_2\text{Ph})_2$ als Oxidans konnte der Umsatz gesteigert werden und die Isolation der Produkte war möglich (Tabelle 4)

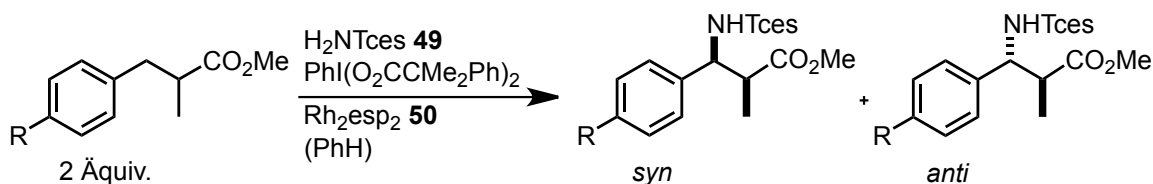


Tabelle 4: C-H Aminierung unter Variation des *para*-Substituenten.

Eintrag	Substrat	R	Produkt	Ausbeute	dr ^[a]
1	172	<i>Ot</i> Bu	177	65%	76:24
2	173	NHAc	178	50%	78:22
3	174	H	179	43%	78:22
4	175	OAc	180	40%	81:19
5	176	Me	181	24%	80:20

[a] Das Diastereomerenverhältnis wurde durch Integration geeigneter Signale aus dem ¹H-NMR-Spektrum des gereinigten Produktes bestimmt.

Im Fall des *N*-Acetanilids **173** wurde PhI(O₂CCMe₂Ph)₂ als 1 M Lösung in Benzol mit einer Spritzenpumpe über einen Zeitraum von drei Stunden zugegeben. Die Diastereoselektivität wurde durch die Variation der Substituenten nicht beeinflusst. Das Diastereomerenverhältnis der Aminierungsprodukte in Tabelle 4 weicht nur geringfügig von dem des Methylesters **158** (dr = 82:18) ab. Eine Aussage über die Relativkonfiguration basierend auf dem Vergleich der Kopplungskonstanten des ¹H-NMR-Spektrums war leider nicht möglich, da sich die Kopplungskonstanten der jeweiligen Diastereomere nicht signifikant unterscheiden. Die Ausbeuten waren mit 40-65% zufriedenstellend (Einträge 1-5), nur für den *p*-Methylphenyl-substituierten Methyl ester **176** wurde das Produkt **181** in geringer Ausbeute (25%) gebildet (Eintrag 5). Die Ergebnisse stimmen mit den Berichten von Müller und Du Bois überein, dass die Nitreninsertion bevorzugt in elektronenreiche C-H Bindungen stattfindet.^[33,44] So führte auch der Einsatz eines Methyl esters mit *para*-akzeptorsubstituiertem Phenylrest **182** nicht zur Produktbildung (Abbildung 7). Die Verwendung eines stark elektronenreichen Methyl esters mit einem 3,4,5-Trimethoxy-substituiertem Phenylring **183** erwies sich allerdings ebenfalls als nicht erfolgreich. Ausschließlich Zersetzungsprodukte wurden nach der Reaktion isoliert. Mit Substrat **184**, welches einen Methoxy-Substituenten in *ortho*-Position des Aromaten aufweist, wurde kein Umsatz beobachtet. Sterische Faktoren könnten hierfür der Grund sein.

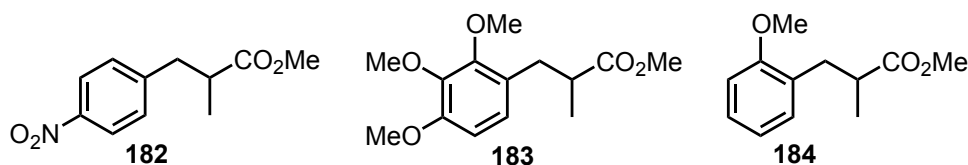


Abbildung 7: Methylester **182-184** mit denen keine C-H Insertion beobachtet wurde.

Eine analoge Studie wurde mit Brom als funktioneller Gruppe durchgeführt, da das *p*-Methoxyphenyl-substituierte Bromid **151** mit exzellenter Diastereoselektivität ($\geq 95:5$) und in hoher Ausbeute (89%) gebildet wurde (vgl. Tabelle 1, Eintrag 1). Die in Tabelle 5 zusammengefassten Bromide wurden nach der für Bromid **150** beschriebenen Methode (vgl. Schema 55) aus den entsprechenden Alkoholen synthetisiert.^[117] Die Bromierung erfolgte in allen Fällen mit niedriger Ausbeute.

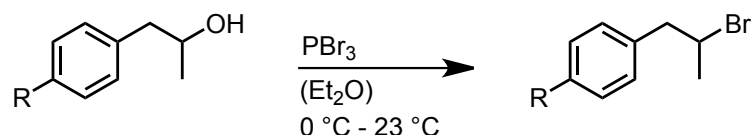
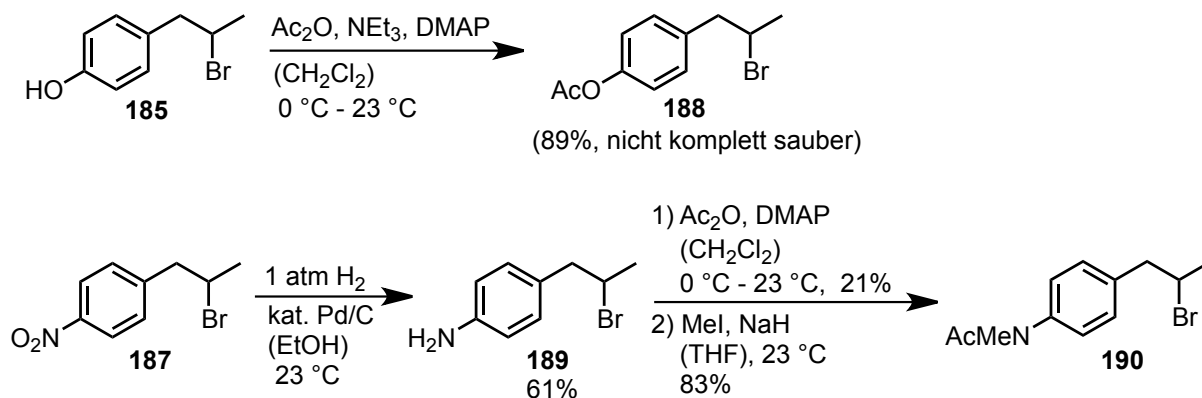


Tabelle 5: Synthese der Bromide mit unterschiedlichen *para*-Substituenten am Aromaten.

Eintrag	R	Produkt	Ausbeute
1	OH	185	23%
2	H	186	13%
3	NO ₂	187	21%

Der *p*-Hydroxysubstituent vom Bromid **185** wurde mit Acetanhydrid in Gegenwart von Triethylamin und DMAP acetyliert. Das Acetat **188** war mit einer unbekanntem Verbindung leicht verunreinigt, die durch mehrfache Chromatographie nicht komplett abgetrennt werden konnte. Da das Substrat in der C-H Aminierung in einem zweifachen Überschuss in Bezug auf den Nitrenvorläufer **49** eingesetzt wird, sollte die Verunreinigung jedoch keinen großen Einfluss auf die Reaktion haben. Durch Reduktion mit H₂ und Pd/C, anschließende Acetylierung und Methylierung wurde Verbindung **187** in das *N*-Methylacetanilid **190** überführt (Schema 60).



Schema 60: Synthese der Bromide **188** und **190**.

Die C-H Aminierung mit den Bromiden **186-188** und **190** wurde nach den in Kapitel 5.2 beschriebenen Bedingungen durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

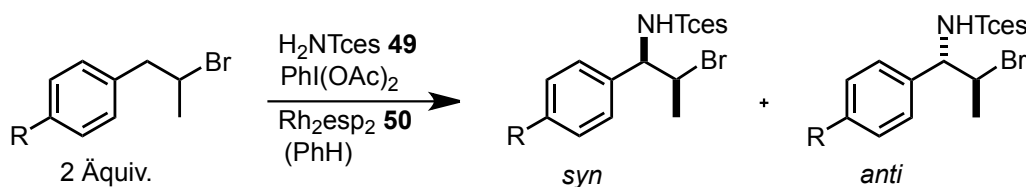


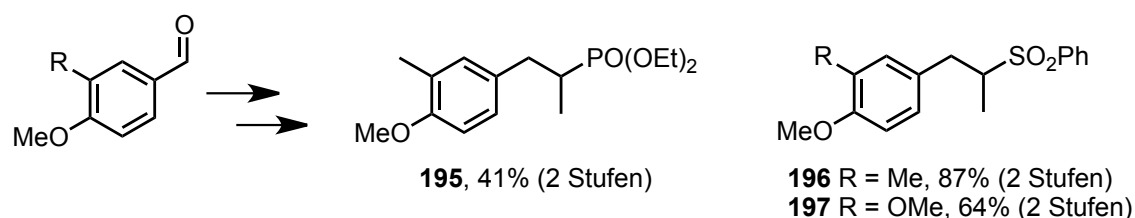
Tabelle 6: C-H Aminierung mit den Bromiden **186-188**, **190** unter Variation des *para*-Substituenten.

Eintrag	Substrat	R	Produkt	Ausbeute	dr ^[a]
1	186	H	191	23%	≥95:5
2	187	NO ₂	192	7%	≥95:5
3	188	OAc	193	38%	≥95:5
4	190	NMeAc ^[b]	194	20%	≥95:5

[a] Das Diastereomerenverhältnis wurde durch Integration geeigneter Signale aus dem ¹H-NMR-Spektrum des gereinigten Produktes bestimmt. [b] PhI(O₂CCMe₂Ph)₂ wurde als Oxidans verwendet.

Unabhängig von dem *para*-Substituenten am Aromaten wurde in der C-H Aminierung der Bromide **186-188** und **190** nur ein Diastereomer erhalten. Die Ausbeuten wurden allerdings stark durch die Variation des Aromaten beeinflusst und liegen deutlich unter den 89%, mit denen das *p*-Methoxyphenyl-substituierte Insertionsprodukt **151** erhalten wurde. Auch der Einsatz von PhI(O₂CCMe₂Ph)₂ brachte für die Substrate **186** und **187** keine Verbesserung. Die niedrige Ausbeute für das *N*-Methylacetanilid **194** ist unter anderem auf Isolationsprobleme zurückzuführen. Nach der chromatographischen Reinigung enthielt dieses noch eine nicht identifizierbare Verunreinigung, die sich nur durch Umkristallisieren abtrennen ließ.

Um die Substratbreite der C-H Aminierung zu erweitern, wurden ausgehend von dem Phosphonat **142** und dem Sulfon **148**, die beide nur ein Diastereomer in der C-H Aminierung lieferten, weitere Substrate **195-196** mit einem zusätzlichen Substituenten am Aromaten synthetisiert. Die Synthese erfolgte wie für die Substrate **142** und **148** beschrieben (vgl. Schema 54) über zwei Stufen aus dem entsprechenden Aldehyd (Schema 61).



Schema 61: Synthese weiterer von **142** oder **148** abgeleiteter Substrate.

Die C-H Aminierung erfolgte unter den zuvor beschriebenen Bedingungen und die Ergebnisse sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

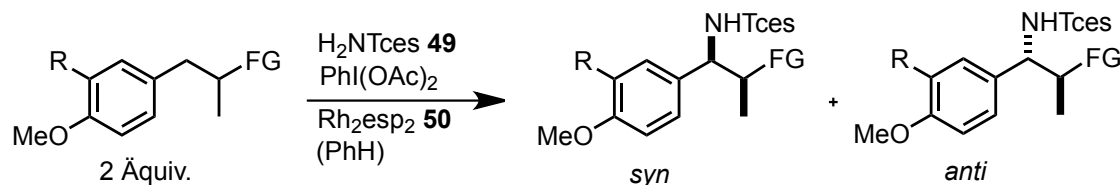


Tabelle 7: C-H Aminierung mit dem Phosphonat **195** und den Sulfonen **196,197**.

Eintrag	Substrat	FG	R	Produkt	Ausbeute	dr ^[a]
1	195	PO(OEt) ₂	Me	198	60%	≥95:5
2	196	SO ₂ Ph	Me	199	59%	≥95:5
3	197	SO ₂ Ph	OMe	200	43%	≥95:5

[a] Das Diastereomerenverhältnis wurde durch Integration geeigneter Signale aus dem ¹H-NMR-Spektrum des gereinigten Produktes bestimmt.

Die Ausbeuten der C-H Aminierung im Falle des Phosphonats **195** und des Sulfons **196** (Eintrag 1 und 2) wichen nur geringfügig von den Ausbeuten, die mit Phosphonat **142** und Sulfon **148** erreicht wurden, ab. Durch die schlechte Löslichkeit des Substrates **197** in Benzol musste die Reaktion mit einer stärkeren Verdünnung durchgeführt werden. Dies könnte ein Grund für die geringe Ausbeute der Aminierung sein (Eintrag 3).

5.6 Variation des Alkylrestes

Durch Variation des Alkylrestes am stereogenen Zentrum des Methylesters **131** wurde dessen Einfluss auf die Diastereoselektivität der C-H Aminierung untersucht. Die Methylester **193-195** wurden durch Addition des jeweiligen deprotonierten Alkylesters an Anisaldehyd (**128**) und anschließende Reduktion mit Et_3SiH und $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ hergestellt (Tabelle 8).

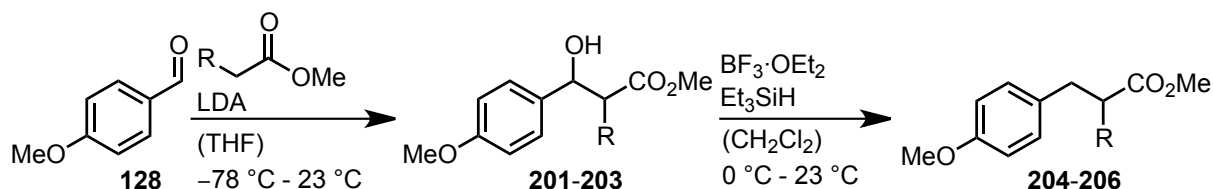


Tabelle 8: Synthese der Methylester mit unterschiedlichen Alkylresten.

Eintrag	R	Produkt	Ausbeute	Produkt	Ausbeute
1	Et	201	80%	204	93%
2	<i>i</i> Pr	202	82%	205	75%
3	<i>t</i> Bu	203	80%	206	79%

Die drei Substrate wurden in guten Ausbeuten erhalten. Die Umsetzung in der C-H Aminierung erfolgte nach den in Kapitel 5.2 beschriebenen Bedingungen. Tabelle 9 gibt eine Übersicht über die Ergebnisse.

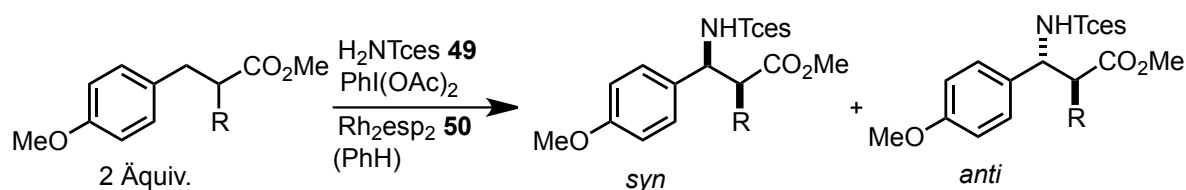


Tabelle 9: C-H Aminierung mit Methylestern **131**, **204-206** unter Variation des Alkylrestes.

Eintrag	Substrat	R	Produkt	Ausbeute	dr ^[a]
1	131	Me	158	81%	82:18 (<i>syn/anti</i>)
2	204	Et	207	81%	70:30
3	205	<i>i</i> Pr	208	62%	65:35 (<i>syn/anti</i>)
4	206	<i>t</i> Bu	209	30%	≥95:5 (<i>syn/anti</i>)

[a] Das Diastereomerenverhältnis wurde durch Integration geeigneter Signale aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des gereinigten Produktes bestimmt.

Wie zu erwarten, nahm die Ausbeute der C-H Aminierung mit zunehmendem sterischen Anspruch des Alkylrestes ab. Die Abnahme der Selektivität der C-H

Aminierung mit zunehmender Größe des Alkylrestes für die Substrate **204** und **205** mit R = Et und R = *i*Pr (Einträge 2, 3) und die im Gegensatz dazu hohe Selektivität für das Substrat **206** mit der großen *t*-Butylgruppe sind allerdings nicht komplett nachzuvollziehen. Mittels Röntgenstrukturanalyse vom Methylester **209** konnte ausgeschlossen werden, dass sich die Diastereoselektivität zu Gunsten des *anti*-Produktes ändert. Das gebildete Produkt **209** besitzt *syn*-Konfiguration (Abbildung 8).

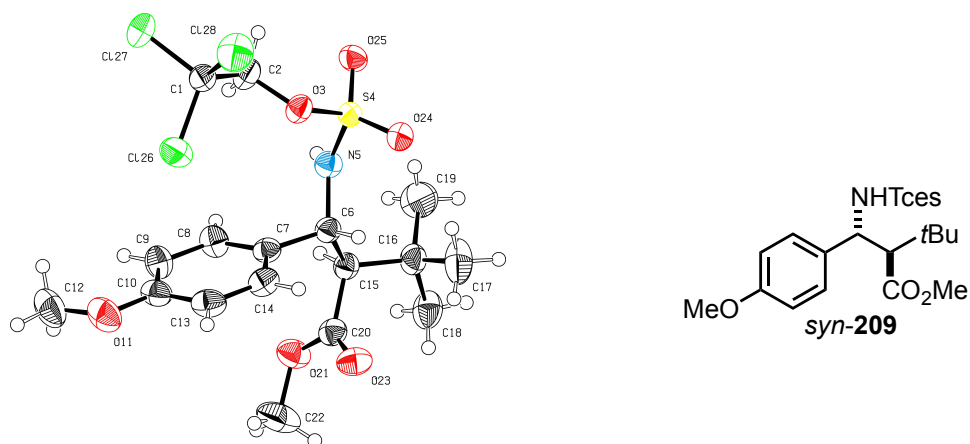
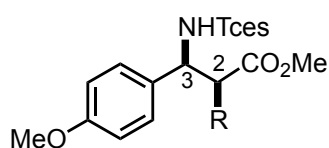


Abbildung 8: Röntgenkristallstruktur des Methylesters *syn*-**209**.

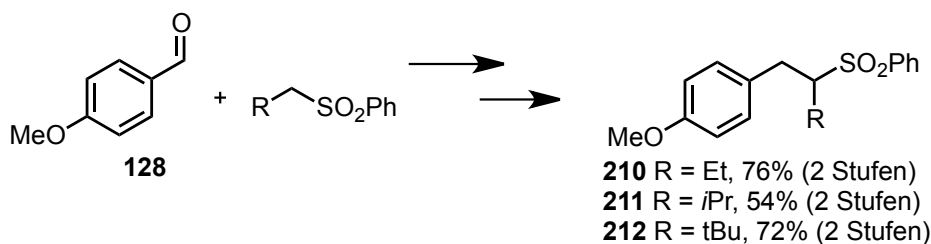
Der Vergleich der Kopplungskonstanten (3J) von H-2 und H-3 der beiden Diastereomere des Methylesters **208** mit R = *i*Pr mit der entsprechenden Kopplungskonstante von *syn*-**209** zeigt, dass vermutlich *syn*-**208** das Hauptprodukt ist.

Tabelle 10: Vergleich der Kopplungskonstanten von H-2 und H-3 für *syn*-**209** und **208**.



Eintrag	R	Produkt	$^3J_{\text{H2-H3}}$
1	<i>t</i> Bu	<i>syn</i> - 209	9.9 Hz
2	<i>i</i> Pr	<i>syn</i> - 208	9.4 Hz
3	<i>i</i> Pr	<i>anti</i> - 208	4.0 Hz

Aufgrund dieser nicht ganz schlüssigen Ergebnisse wurden abgeleitet vom Sulfon **148** weitere Substrate mit unterschiedlichen Alkylresten hergestellt. Die Synthesen erfolgten analog zu Verbindung **148** ausgehend von Anisaldehyd (**128**) und dem entsprechenden Phenylsulfon (Schema 62).



Schema 62: Synthese der Sulfone mit unterschiedlichen Alkylresten.

Die Aminierung der Sulfone erfolgte wie in Kapitel 5.2 beschrieben. Die Ergebnisse der C-H Insertionen sind in Tabelle 11 dargestellt.

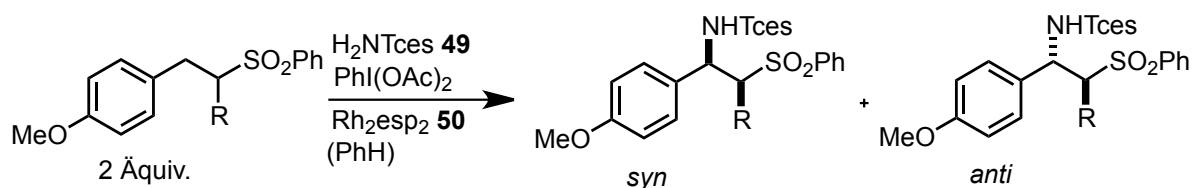


Tabelle 11: C-H Aminierung mit Sulfonen unter Variation des Alkylrestes.

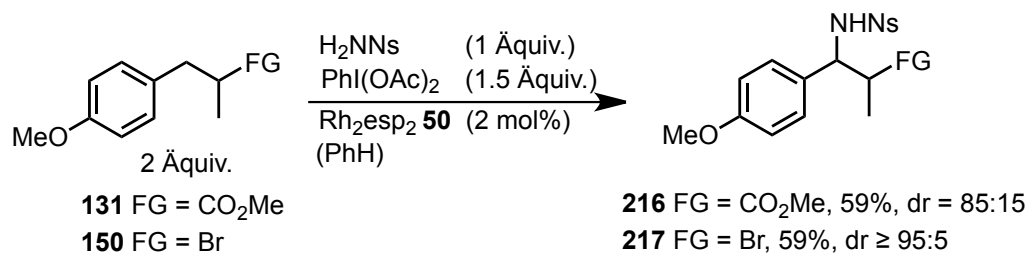
Eintrag	Substrat	R	Produkt	Ausbeute	dr ^[a]
1	148	Me	153	56%	≥95:5 (<i>syn/anti</i>)
2	210	Et	213	58%	≥95:5 (<i>syn/anti</i>)
3	211	<i>i</i> Pr	214	29%	≥95:5 (<i>syn/anti</i>)
4	212	<i>t</i> Bu	215	-	-

[a] Das Diastereomenverhältnis wurde durch Integration geeigneter Signale aus dem ¹H-NMR-Spektrum des gereinigten Produktes bestimmt.

Die Ausbeute für das Insertionsprodukt **213** mit R = Et ist vergleichbar mit der von Produkt **153**. Mit der weiteren Vergrößerung des Alkylrestes (Eintrag 3) nahm die Ausbeute stark ab, mit R = *t*Bu konnte schließlich keine Insertion mehr beobachtet werden (Eintrag 4). Die Relativkonfiguration der Insertionsprodukte *syn*-**213** und *syn*-**214** konnte durch Vergleich der Kopplungskonstanten von H-1 und H-2 [³J = 3.3 Hz (**213**), 4.0 Hz (**214**)] mit der entsprechenden Kopplungskonstante von *syn*-**153** (³J = 3.2 Hz) bestimmt werden. Für den Fall der Sulfone konnte kein Einfluss des Alkylrestes auf die Diastereoselektivität der C-H Aminierung festgestellt werden. Die entsprechenden Insertionsprodukte **153**, **213**, **214** wurden unabhängig von R mit exzellenter Diastereoselektivität (dr ≥ 95:5) gebildet.

5.7 Verwendung anderer Nitrenvorläufer

Um auszuschließen, dass die Schutzgruppe des Nitrenvorläufers einen Einfluss auf die Diastereoselektivität der C-H Aminierung hat, wurde die Reaktion mit *p*-Nitrosulfonylamin (H_2NNs)^[95] unter sonst identischen Bedingungen durchgeführt (Schema 63).



Schema 63: C-H-Aminierung von Methylester **131** und Bromid **150** mit H_2NNs als Nitrenvorläufer.

Die Diastereoselektivitäten der Insertion mit H_2NNs (dr = 85:15) und die der Insertion mit H_2NTces (**49**, dr = 82:18) in den Methylester **131** wichen nur sehr geringfügig voneinander ab. Die Ausbeute war mit H_2NNs als Nitrenvorläufer um etwa 20% schlechter als bei der Verwendung von H_2NTces (**49**). In Übereinstimmung mit dem Ergebnis aus der C-H Aminierung des Bromids **150** mit H_2NTces (**49**) wurde mit H_2NNs nur ein Diastereomer vom Insertionsprodukt **217** gebildet, allerdings mit einer um 30% geringeren Ausbeute.

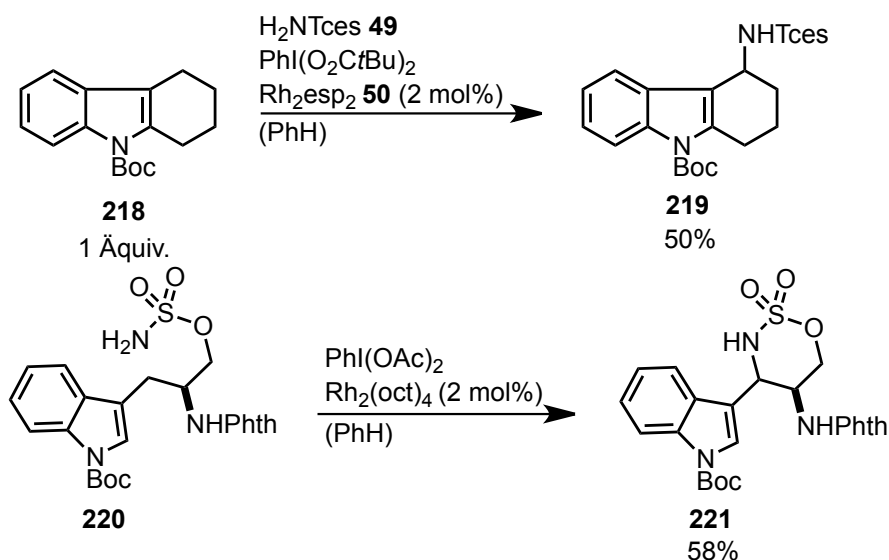
Die Verwendung von $\text{PhI}=\text{NTs}$ (**31**) mit Mn- und Ru-Katalysatoren erwies sich als erfolgreich in der intermolekularen C-H Aminierung.^[37,39,40] Es wurde auch gezeigt, dass H_2NTs in Verbindung mit Rh_2esp_2 als Nitrenquelle fungieren kann, wenn auch mit geringerer Effizienz als H_2NTces (**49**).^[64] Aus diesem Grund wurde H_2NTs als Nitrenvorläufer unter sonst gleichbleibenden Bedingungen in der C-H Aminierung des Nitrils **143** eingesetzt. Es konnte allerdings kein Produkt isoliert werden.

Der Versuch, die Reaktionsbedingungen unter Verwendung von $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ in Kombination mit H_2NNs als Nitrenvorläufer noch weiter zu variieren, um einen Einfluss des Katalysators auf die Selektivität der C-H Aminierung auszuschließen, war ebenfalls nicht erfolgreich. Der Umsatz war zu gering, um das Insertionsprodukt sauber isolieren zu können und Aussagen über das Diastereomerenverhältnis machen zu können. Da H_2NNs nur sehr schlecht in Benzol löslich ist, wurde die Reaktion in CH_2Cl_2 wiederholt. Die Reaktion verlief allerdings in noch geringerer Ausbeute. Dieses Ergebnis stimmt mit der Beobachtung von *Du Bois* überein, dass

die intermolekulare C-H Aminierung um etwa 2.5 mal schneller in Benzol verläuft als in CH_2Cl_2 . Er konnte auch zeigen, dass CH_2Cl_2 unter den Bedingungen der C-H Aminierung oxidiert wird und es zur Bildung einer katalytisch inaktiven $\text{Rh}^{2+}/\text{Rh}^{3+}$ Spezies ($\text{Rh}_2\text{esp}_2\text{Cl}$) kommt.^[64]

5.8 Einsatz heterocyclischer Substrate

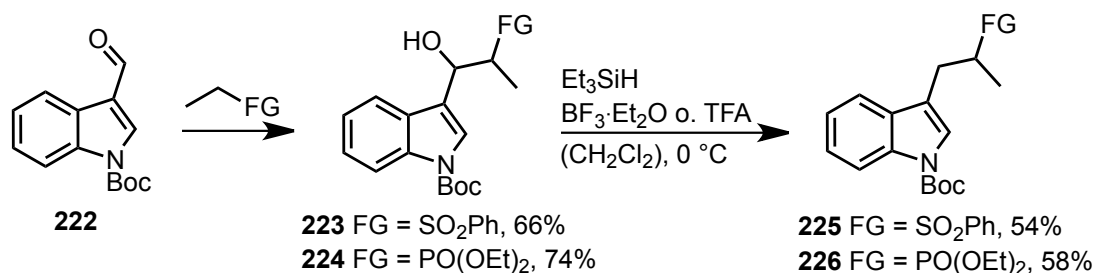
Um die synthetische Anwendbarkeit der Methodik zu steigern, wurde die Substratbreite auf heterocyclische Verbindungen erweitert. Beispiele in der Literatur zeigen, dass das Boc-geschützte Indolgerüst unter den Bedingungen der C-H Aminierung toleriert wird (Schema 64).^[64,82]



Schema 64: Literaturbekannte C-H Aminierungen mit *N*-Boc-geschützten Indolderivaten **218**, **220**.

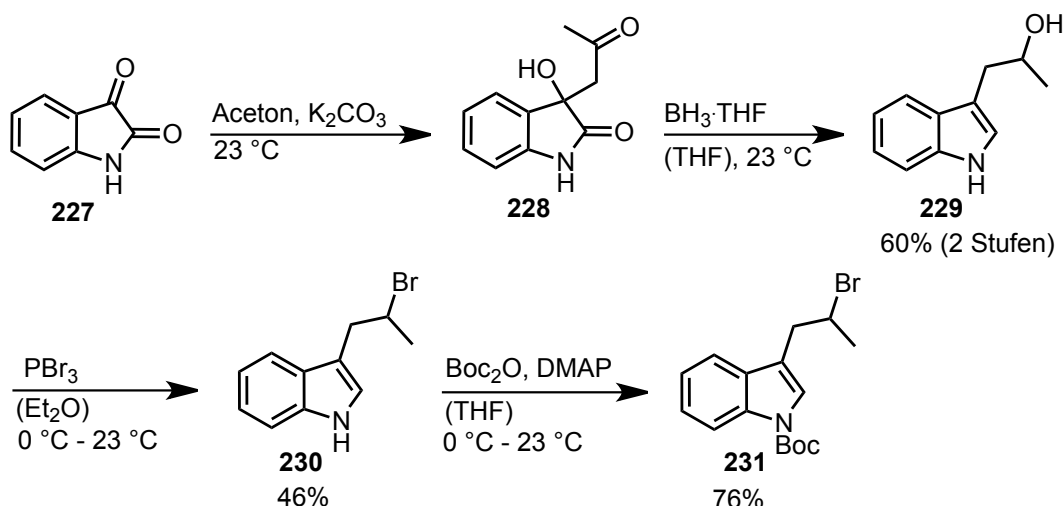
Abgeleitet von den *p*-Methoxy-substituierten Substraten **142**, **148** und **150**, die sehr gute Selektivitäten und Ausbeuten lieferten, wurden die Indole **225**, **226** und **231** hergestellt. Analog zu dem Phosphonat **142** und dem Sulfon **148** erfolgte zunächst die Addition von Diethylethylphosphonat oder Ethylphenylsulfon an den *N*-Boc-geschützten Indolcarbaldehyd **222**. Die Reduktion der Alkohole mit Et_3SiH und $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ erwies sich als schwierig, da die Boc-Gruppe unter den sauren Reaktionsbedingungen labil war. Unter Einhaltung einer Reaktionstemperatur von 0°C und genauer Kontrolle des Fortschritts der Reaktion war es möglich, Phosphonat **226** in 58% zu isolieren. Bei zu langer Reaktionsdauer oder erhöhter Reaktionstemperatur wurde ein Gemisch aus dem entschützten Alkohol, dem Phosphonat **226** und dem entschützten Produkt isoliert. Die Reduktion zum Sulfon

225 ließ sich mit Et_3SiH in Gegenwart von Trifluoressigsäure realisieren. Auch hier waren eine niedrige Temperatur und eine kurze Reaktionsdauer entscheidend für den Erfolg der Reaktion (Schema 65).



Schema 65: Synthese der *N*-Boc-geschützten Indolderivate **225** und **226**.

Die Synthese des Bromids **231** ist in Schema 66 dargestellt. Isatin (**227**) wurde in einer Aldolreaktion mit Aceton umgesetzt und dann mit $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ zu dem Alkohol **229** reduziert.^[120] Die Bromierung mit PBr_3 und die anschließende Schützung mit Di-*tert*-butyldicarbonat (Boc_2O) lieferte das Bromid **231**.



Schema 66: Synthese des Bromids **231**.

Die C-H Aminierung wurde unter den in Kapitel 5.2 beschriebenen Bedingungen mit PhI(OAc)_2 und $\text{PhI(O}_2\text{CCMe}_2\text{Ph)}_2$ als Oxidans durchgeführt. Die Ergebnisse der C-H Aminierung der Indole **225**, **226** und **231** sind in Tabelle 12 zusammengefasst.

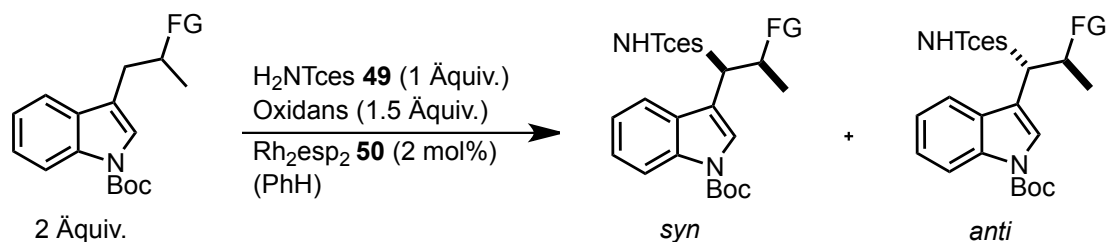


Tabelle 12: C-H Aminierung der Indolderivate **225**, **226** und **231**.

Eintrag	Substrat	R	Produkt	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$ ^[a]	$\text{PhI}(\text{O}_2\text{CCMe}_2\text{Ph})_2$
1	225	SO_2Ph	232	45% (dr $\geq 95:5$)	68% (dr $\geq 95:5$) ^[a]
2	226	$\text{PO}(\text{OEt})_2$	233	66% (dr $\geq 95:5$)	62% (dr $\geq 95:5$) ^[a]
3	231	Br	234	34% (dr $\geq 95:5$)	-

[a] Das Diastereomerenverhältnis wurde durch Integration geeigneter Signale aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des gereinigten Produktes bestimmt.

Die Ausbeuten des Sulfons **232** und des Phosphonats **233**, die mit dem Einsatz von $\text{PhI}(\text{O}_2\text{CCMe}_2\text{Ph})_2$ als Oxidans erreicht wurden, sind sehr gut. Die Umsetzung des Bromids **231** in der C-H Aminierung verlief dagegen weniger erfolgreich. Die Verwendung von $\text{PhI}(\text{O}_2\text{CCMe}_2\text{Ph})_2$ führte hier zu erheblichen Isolationsproblemen und es war nicht möglich, das Produkt **234** sauber von dem Oxidans abzutrennen. Im Hinblick auf die hohe Ausbeute des *p*-Methoxy-substituierten Bromids **151** ist das schlechte Ergebnis im Falle des Bromids **234** nicht nachzuvollziehen.

Tobias Helbich untersuchte im Rahmen seiner Bachelorarbeit die intermolekulare C-H Aminierung weiterer geschützter Indolderivate **235-237**.^[121] Es stellte sich heraus, dass eine intermolekulare Nitreninsertion unter den verwendeten Bedingungen nur in die Boc-geschützten Indole **225**, **226**, **231** möglich ist. Auch das Furan **238** ließ sich nicht zu dem entsprechenden Aminierungsprodukt umsetzen. In diesem Fall scheint aber vor allem die mangelnde Stabilität von Verbindung **238** die Ursache zu sein. Eine C-H Aminierung des Pyrrols **239** war ebenfalls nicht möglich, lediglich Spuren des Aminierungsproduktes waren im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sichtbar (Abbildung 9).

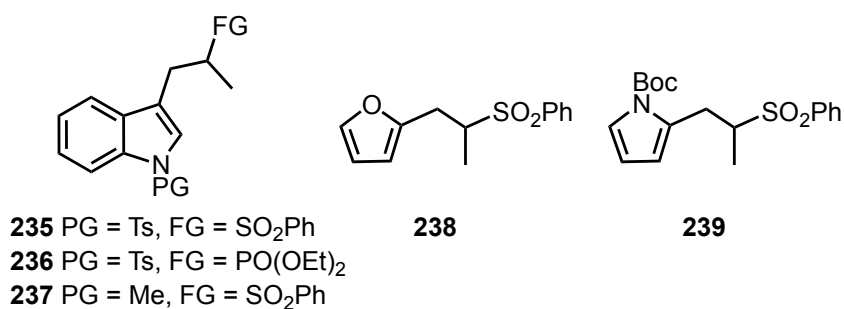
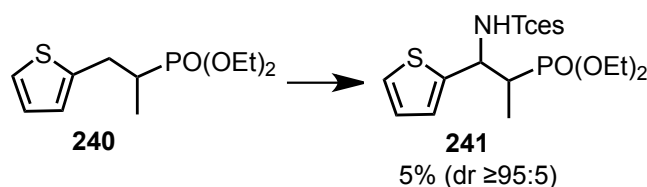


Abbildung 9: Heterocyclische Verbindungen, die nicht erfolgreich in einer C-H Aminierung umgesetzt werden konnten.

Ausgehend von dem Thiophen **240** konnte das Insertionsprodukt **241** in nur 5% Ausbeute isoliert werden (Schema 67). Mit dem entsprechenden Sulfon konnte kein Produkt aus der C-H Aminierung isoliert werden.



Schema 67: C-H Aminierung des Thiophens **240**.

5.9 Deuterierungsexperimente

Die Ursachen für die Stereoselektivität der C-H Aminierung, wurden anhand von Deuterierungsexperimenten weiter untersucht. Es wurde zunächst angenommen, dass im Übergangszustand der C-H Insertion die partielle positive Ladung am C-Atom des Insertionszentrums durch Hyperkonjugation des σ -Orbitals der C-H Bindung am benachbarten stereogenen Zentrum stabilisiert wird. Bevorzugt sollte dann die Insertion in die C-H Bindung stattfinden, die ausgehend von einer gestaffelten Konformation der Substrate antiperiplanar zu der C-H Bindung am stereogenen Zentrum angeordnet ist. In den beiden Konformeren **I'** und **I''** ist jeweils eine C-H Bindung der benzyllischen Methylengruppe antiperiplanar zu der C-H Bindung in α -Position angeordnet (Abbildung 10). Konformation **I'** führt zur Bildung des beobachteten *syn*-Aminierungsprodukt.

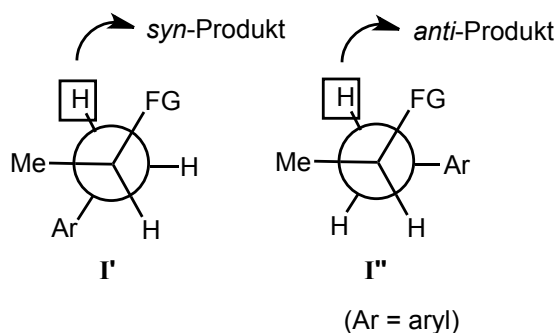
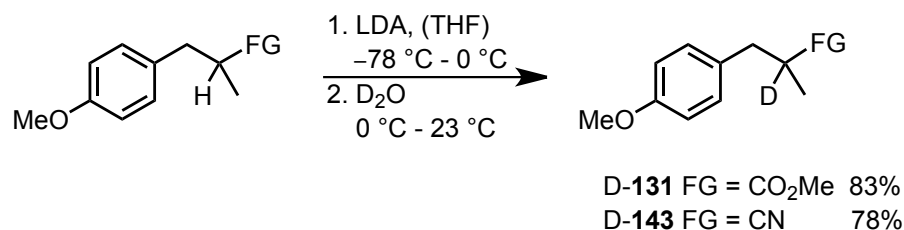


Abbildung 10: Mögliche gestaffelte Konformere des Substrates mit antiperiplanarer Anordnung der C-H Bindungen.

Sekundäre β -Isotopeneffekte (k_H/k_D) sind überwiegend durch Hyperkonjugation unter Beteiligung der C-H, bzw. C-D Bindung im Übergangszustand begründet. Je stärker der Carbokationencharakter des Übergangszustandes ist, umso größer ist auch der sekundäre Isotopeneffekt. Durch Hyperkonjugation wird die C-H, bzw. die C-D Bindung geschwächt und die jeweilige Schwingungsenergie verringert. Da die Bindung des Deuteriums zum Kohlenstoff stärker ist als die des Wasserstoffs, nimmt eine C-D Bindung in geringerem Ausmaß an Hyperkonjugation teil. Für Reaktionen, bei denen Hyperkonjugation eine Rolle spielt, ist daher ein sekundärer Isotopeneffekt ($k_H/k_D > 1$) zu erwarten.^[122] In der Regel sind solche sekundären β -Isotopeneffekte allerdings sehr klein ($k_H/k_D < 1.5$).

Die Deuterierung des Methylesters **131** und des Nitrils **143** erfolgte durch Deprotonierung mit LDA und anschließende Zugabe von D_2O (Schema 68).



Schema 68: Deuterierung der Substrate **131** und **143**.

Es wurde jeweils ein Äquivalent des Substrates **131**, **143** und ein Äquivalent des entsprechenden deuterierten Substrates D-**131**, D-**143** mit einem Äquivalent des Nitrenvorläufers **49** in der C-H Aminierung umgesetzt (Tabelle 13). Treten im Übergangszustand Hyperkonjugationseffekte auf, so ist zu erwarten, dass das jeweilige undeuterierte Substrat bevorzugt umgesetzt wird.

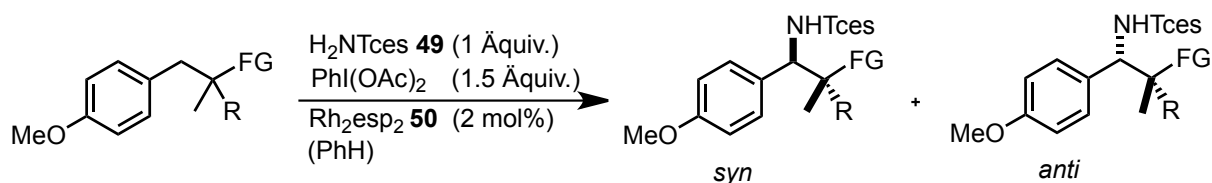


Tabelle 13: C-H Aminierung mit einem 1:1 Gemisch aus undeutertem und deutertem Substrat.

Eintrag	Substrat je 1 Äquiv. R = H, R = D	FG	Ausbeute	dr ^[a]	H/D ^[b]
1	131/D-131	CO ₂ Me	72%	79:21	1:1
2	143/D-143	CN	78%	86:14	1:1

[a] Das Diastereomerenverhältnis wurde durch Integration geeigneter Signale aus dem ¹H-NMR-Spektrum des gereinigten Produktes bestimmt. [b] Das Verhältnis des deuterierten zum undeuterten Produkt wurde mittels ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt.

In beiden Fällen entstand ein 1:1 Gemisch des deuterierten und des undeuterten Produktes. Der Einfluss des Deuteriums auf die Diastereoselektivität wurde in separaten Experimenten untersucht. Es wurden ausschließlich zwei Äquivalente des deuterierten Substrates **D-131**, und **D-143** in der C-H Aminierung umgesetzt. Wäre die Diastereoselektivität der C-H Aminierung auf Hyperkonjugation im Übergangszustand zurückzuführen, sollte bei den deuterierten Verbindungen **D-131** und **D-143** aus den oben genannten Gründen eine schlechtere Diastereoselektivität beobachtet werden

Tabelle 14: Vergleich der C-H Aminierung von den deuterierten und den undeuterten Substraten.

Eintrag	Substrat	FG	R = D ^[a]	R = H ^[a]
1	131	CO ₂ Me	72%, dr = 80:20	76%, dr = 80:20
2	143	CN	82%, dr = 86:14	78%, dr = 86:14

[a] Das Diastereomerenverhältnis wurde durch Integration geeigneter Signale aus dem ¹H-NMR-Spektrum des gereinigten Produktes bestimmt.

Die Selektivitäten stimmten mit den parallel durchgeführten Umsetzungen der undeuterten Verbindungen überein. Auch die Ausbeuten variierten nicht nennenswert. Es ist möglich, dass während des Übergangszustandes keine Hyperkonjugation stattfindet und daher kein sekundärer Isotopeneffekt festgestellt wurde, ebenso könnte dieser aber auch zu klein sein, um mit der verwendeten Methodik nachgewiesen zu werden. Da es keine Vergleichswerte in der Literatur gibt, kann die Ursache für den fehlenden messbaren Effekt nicht festgestellt werden. Auch

wenn Hyperkonjugation im Übergangszustand für die Stereoselektivität eine Rolle spielt, ist unklar, warum Konformation **I'** gegenüber **I''** bevorzugt sein sollte.

5.10 DFT-Rechnungen

Um ein genaueres Bild über die C-H Insertion zu erlangen, wurden DFT-Rechnungen von *Stefan Huber* durchgeführt.^[123]

Mechanistische Studien und Berechnungen führten zu der Annahme, dass die Rhodium-katalysierte Nitreninsertion, analog zur Carbeninsertion über einen konzertierten asynchronen Übergangszustand verläuft (Abbildung 11).^[33,44,64]

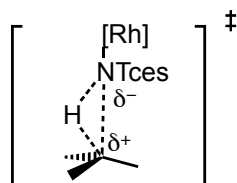


Abbildung 11: Asynchroner Übergangszustand der C-H Insertion.

Das C-Atom am Insertionszentrum besitzt im Übergangszustand eine partielle positive Ladung, der Stickstoff eine negative. In Abbildung 10 wurden nur die Konformationen in Betracht gezogen, für die eine Insertion in eine C-H Bindung stattfinden kann, die antiperiplanar zu der C-H Bindung des stereogenen Zentrums angeordnet ist. Für die DFT-Rechnungen wurde auch die dritte Möglichkeit (**I'''**) beachtet (Abbildung 12). Eine C-H Insertion in die C-H Bindungen mit den H-Atomen, die durch ein Quadrat markiert sind, führt zur Bildung der *anti*-Produkte, die Insertion in die Bindungen mit den eingekreisten H-Atomen zur Bildung der *syn*-Produkte. Zieht man eine mögliche Abstoßung zwischen dem negativ geladenen Stickstoffatom der Nitrenspezies und der funktionellen Gruppe FG in Betracht, so sollte die Abstoßung in *syn-I''* und *anti-I'''* minimiert sein und diese Konformationen sollte daher im Übergangszustand bevorzugt werden.

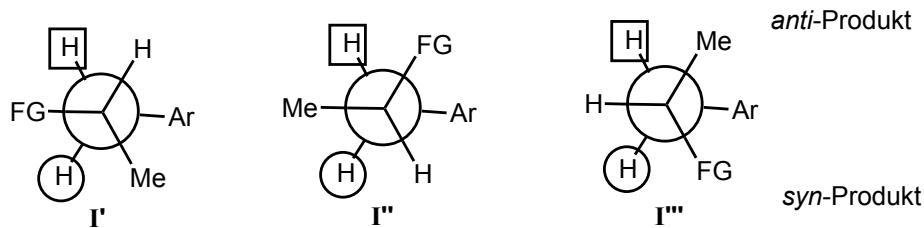


Abbildung 12: Mögliche Konformationen des Substrates in gestaffelter Form.

DFT-Rechnungen von *Che* und Mitarbeitern zur intramolekularen C-H Insertion von Carbamaten ergaben, dass höchstwahrscheinlich ein Rh-Nitren als aktives Intermediat in die C-H Bindung insertiert.^[43] Nach ihren Berechnungen liegen Singulett- und Triplett-Nitren energetisch nah zusammen, d.h. beide könnten in gleichen Konzentrationen unter den Reaktionsbedingungen vorliegen. Freie Nitrene (NR) sind, wenn R kein π -Elektronendonator ist, im Triplettzustand stabiler als im Singulettzustand. Handelt es sich dagegen bei R um einen guten π -Elektronendonator könnte das Singulett-Nitren die stabilere Spezies sein. In dem untersuchten Fall gehen die Autoren davon aus, dass durch die π -Wechselwirkungen des Metalls mit dem Stickstoffatom des Nitrens die Singulett-Spezies stabilisiert werden kann. Sie untersuchten die Reaktionswege von Triplett- und Singulett-Nitrenen in primäre, sekundäre und tertiäre C-H Bindungen und kamen hierbei zu dem Ergebnis, dass die konzertierte Insertion eines Singulett-Nitrenoids gegenüber einem stufenweisen radikalischen H-Abstraktions-Rekombinationsmechanismus durch ein Triplett-Nitrenoid energetisch bevorzugt ist. Sie konnten bestätigen, dass der Übergangszustand eine trigonale Struktur besitzt und dass die Hydridübertragung und die Bildung der C-N Bindung konzertiert stattfinden. Sie führten weitere Berechnungen zur Regioselektivität der C-H Aminierung durch. Das Ergebnis, dass die konzertierte Singulett-Nitreninsertion bevorzugt in tertiäre C-H Bindungen stattfindet, stimmte gut mit den experimentellen Befunden für die intramolekulare Carbamatinsertion überein.^[79]

S. Huber führte seine Rechnungen zu der intermolekularen C-H Aminierung mit Sulfamaten an einem leicht von den experimentellen Bedingungen abweichenden Modell durch. Der Methoxyphenylrest des Substrates wurde durch einen Phenylrest ausgetauscht, die Liganden des Katalysators wurden gegen Formiat-Liganden ersetzt. Als funktionelle Gruppe des Substrates wurde die Nitrogruppe verwendet. Für die drei möglichen gestaffelten Konformationen **I'**-**I'''** des Substrates (Abbildung 12) wurden alle Übergangszustände bestimmt. Im Gegensatz zu den Befunden von

Che, konnte kein Übergangszustand gefunden werden, der einer konzertierten Insertion einer Singulett-Nitrenspezies entspricht. Hingegen wurde aber ein Singulett-Übergangszustand gefunden, der einen Hydridtransfer von dem Substrat auf den Stickstoff des Nitrens und anschließende Rekombination beinhaltet. Allerdings ist der energetisch günstigste Übergangszustand dieser Art (*syn-I''*) weniger bevorzugt als der entsprechende Triplett-Übergangszustand. Der Vergleich der sechs möglichen Triplett-Übergangszustände ergab, dass $TS_{syn-I''}$ sowohl die niedrigste relative freie Energie, als auch die geringste Aktivierungsbarriere hat. Die drei Übergangszustände ($TS_{trans-I'}$, $TS_{trans-I''}$, $TS_{trans-I'''}$) die zur Bildung des *anti*-Produktes führen liegen energetisch um mindestens 14 kJ/mol höher und besitzen Aktivierungsbarrieren, die mindestens um 67 kJ/mol größer sind. Die zwei alternativen Übergangszustände ($TS_{syn-I'}$, $TS_{syn-I'''}$), die zur Bildung des *syn*-Produktes führen, besitzen eine um 47 kJ/mol ($TS_{syn-I'}$) und 16 kJ/mol ($TS_{syn-I'''}$) höhere freie Energie und höhere Aktivierungsbarrieren (mindestens 69 kJ/mol).

Die Wasserstoffabstraktion in $TS_{syn-I''}$ verläuft über eine nahezu lineare C-H-N Anordnung. Der C-H Bindungsabstand des Substrates ist von 1.1 Å auf 1.3 Å vergrößert und der N-H Abstand beträgt 1.4 Å. Der Rh-N-S Winkel verkleinert sich von 133° im Nitrenoid auf 128° im Übergangszustand. Auch die C-C Bindung zwischen Insertionszentrum und Phenylrest verkleinert sich. Zusätzlich scheint das Substrat schon einen gewissen Grad an Planarität zu besitzen, wie ein Winkel von 345° zwischen den drei Substituenten am C-Atom des Insertionszentrums andeutet, im freien Substrat beträgt dieser 330°.

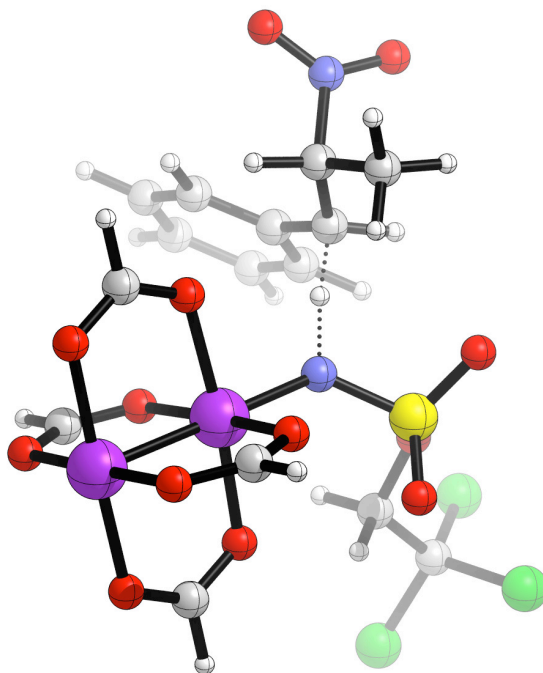


Abbildung 13: Bevorzugter Übergangszustand TS_{syn-1} . lila = Rh, gelb = S, grün = Cl, blau = N, rot = O, grau = C, weiß = H.^[a]

Die von *S. Huber* ebenfalls durchgeführte Analyse der Ladungsdichte zeigte, dass das Stickstoffatom des Nitrenoids, analog zu dem konzertierten Singulett-Mechanismus negativ geladen ist, wohingegen das Substrat nach der H-Abstraktion nahezu neutral ist.

Er kommt zu dem Schluss, dass sowohl sterische als auch elektronische Gründe für die energetische Begünstigung von TS_{syn-1} verantwortlich sind. So sind die Übergangszustände TS_{syn-1} und TS_{anti-1} im Vergleich zu den anderen Übergangszuständen sterisch am ungünstigsten, da hier sowohl die funktionelle Gruppe (FG) als auch die Methylgruppe am Substrat in Richtung des Nitrenoids angeordnet sind. Um den Einfluss elektronischer Effekte auf die Stabilität von TS_{syn-1} zu untersuchen, wurde die Geometrie des Substratteils aus dem Übergangszustand betrachtet und die relative Stabilität der entsprechenden Radikalspezies bestimmt. Das TS_{syn-1} zugehörige Radikal ist eindeutig stabiler als die der übrigen Übergangszustände. Folglich sind auch elektronische Effekte für die Stabilisierung von TS_{syn-1} verantwortlich.

[a] Die Abbildung wurde von *S. Huber* mit CYLview angefertigt.

Die Annahme, dass die funktionelle Gruppe antiperiplanar zu dem H-Atom steht, das abstrahiert wird, um die Wechselwirkung zu dem Nitrenoid zu minimieren, und die Ergebnisse der Berechnungen, die eine klare Bevorzugung von TS_{syn-1} zeigten, stimmen sehr gut mit den experimentellen Ergebnissen der bevorzugten Bildung des *syn*-Produktes überein.

6. C-H Aminierung unter cyclischer Stereokontrolle

6.1 Einleitung

Im Folgenden wurde untersucht, wie sich die Diastereoselektivität bei der C-H Aminierung cyclischer Substrate des Typs **II** verhält.

Verschiedene Substrate des Typs **II** sollten synthetisiert werden. Der Methoxy-Substituent in 6-Position wurde gewählt, um die Regioselektivität der Reaktion zu Gunsten der benzylicischen Position, benachbart zur funktionellen Gruppe, zu lenken.

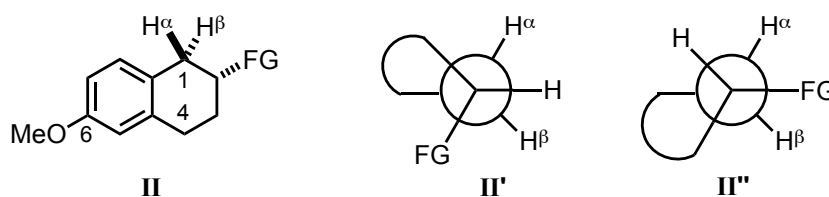
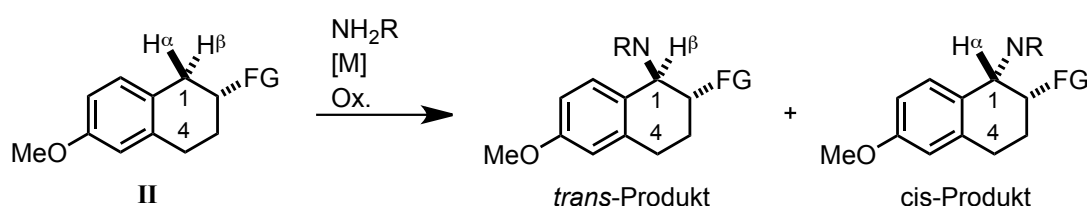


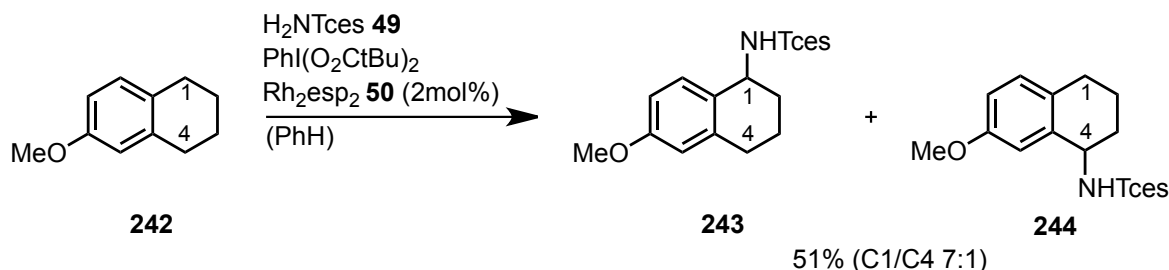
Abbildung 14: Cyclisches Substrat **II** für die C-H Aminierung, sowie mögliche Konformationen **II'** und **II''**.

Die Substrate sollten die beiden Konformationen (**II'** und **II''**) einnehmen können. Anhand des gebildeten Produktes sollte leicht unterschieden werden können, ob die Insertion *anti* zu der funktionellen Gruppe, an H^α , oder *anti* zu dem Wasserstoffatom am stereogenen Zentrum, an H^β , erfolgte (Abbildung 14). Der Angriff auf das α -Wasserstoffatom führt zur Bildung des *trans*-Produktes, wohingegen eine Insertion in die Bindung des β -Wasserstoffatoms das *cis*-Produkt liefert (Schema 69).



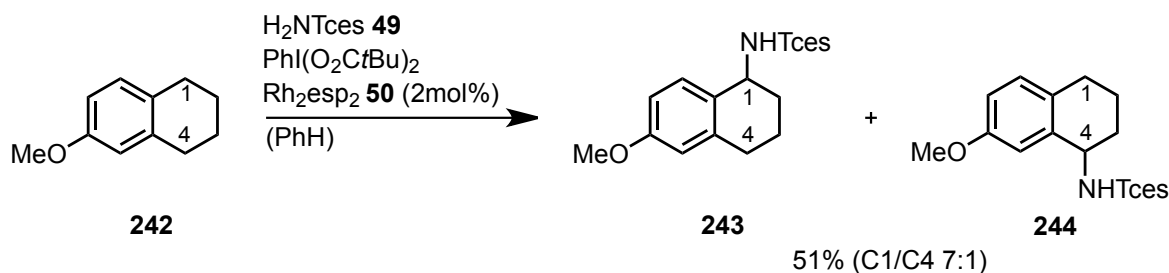
Schema 69: C-H Aminierung mit Substraten des Typs **II**.

Du Bois führte die intermolekulare C-H Aminierung mit dem unfunktionierten Tetralin **242** durch.^[64] Wie für ein elektrophiles Nitrenoid zu erwarten, beobachtete er eine bevorzugte Insertion in die elektronenreicheren benzylicischen C-H Bindungen der Position 1. Das C1- und das C4-Insertionsprodukt, **243** und **244**, wurden im Verhältnis 7:1 isoliert (Schema 70).



Schema 70: C-H Aminierung mit Tetralin **242**.

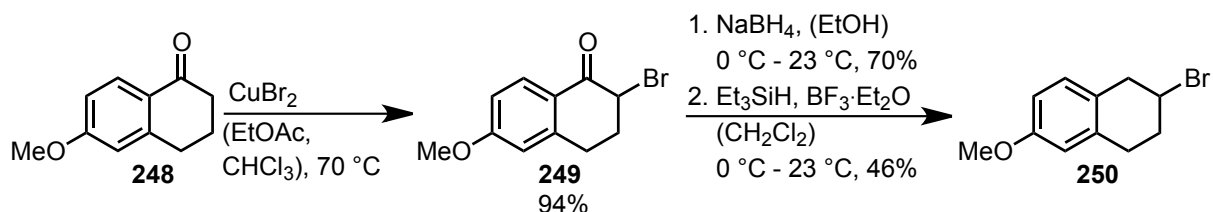
Mit dem Tetralin **245**, in dem sich die beiden benzylicchen Positionen elektronisch nicht sehr stark unterscheiden, spielen sterische Effekte eine Rolle. So wurde ausschließlich eine Insertion in die leichter zugänglichen C-H Bindungen der 4-Position beobachtet (Schema 71). Sterische Gründe scheinen auch für die Diastereoselektivität verantwortlich zu sein. Das *trans*- und das *cis*-Diastereomer wurden in einem 6:1 (*trans/cis*) Verhältnis gebildet.



Schema 71: Diastereoselektive C-H Aminierung des Tetralins **245**.

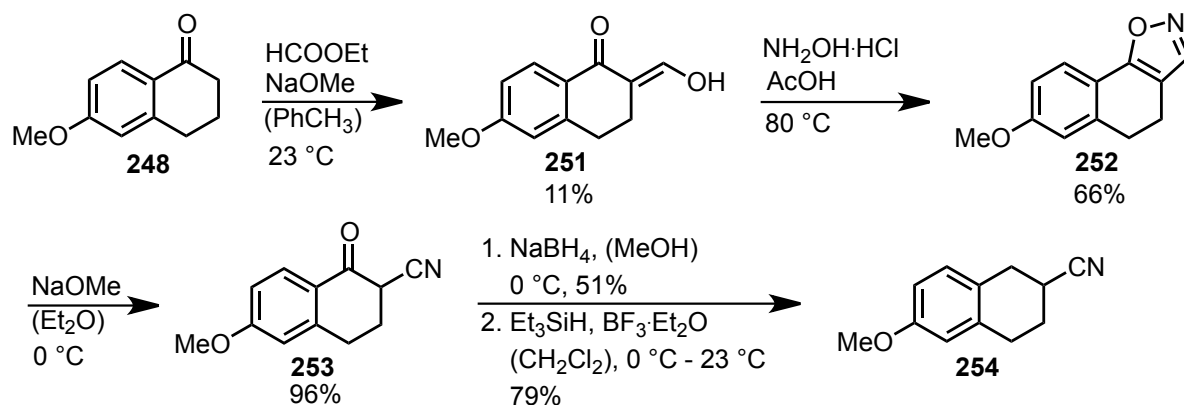
6.2 Substratsynthesen

Die Synthesen der Substrate des Typs **II** erfolgten ausgehend von 6-Methoxytetralon (**248**). So wurde 6-Methoxytetralon (**248**) durch Bromierung mit CuBr_2 zu dem α -Bromketon **249** umgesetzt.^[124] Die Reduktion der Ketogruppe wurde über zwei Stufen durchgeführt, da eine einstufige *Wolff-Kishner*-Reaktion mit Hydrazin und KOH das Bromid **250** in nur sehr geringer Ausbeute lieferte.^[125] Zunächst erfolgte die Reduktion mit NaBH_4 zu dem entsprechenden Alkohol, dann wurde dieser mit Et_3SiH und $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ zu dem Bromid **250** umgesetzt. Der zweite Schritt verlief nur in mäßiger Ausbeute (Schema 72).



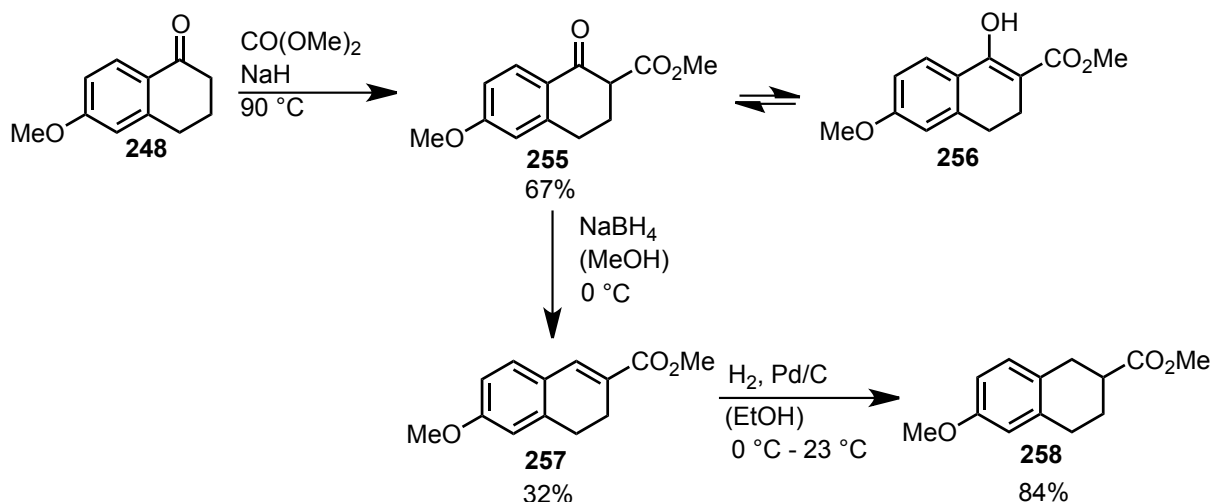
Schema 72: Synthese des Bromids **250** ausgehend von 6-Methoxytetralon (**248**).

Die Synthese des Cyanids **254** begann mit einer *Claisen*-Kondensation von 6-Methoxytetralon (**248**) und Ethylformiat. Das nur in geringen Ausbeuten erhaltene Enol **251** wurde mit Hydroxylamin weiter zu dem Isoxazol **252** umgesetzt. Durch Behandlung mit Natriummethanolat wurde das Isoxazol **252** in das α -Ketonitril **253** überführt.^[126] Die Reduktion der Ketogruppe erfolgte analog zum Bromid **250** zweistufig (Schema 73).



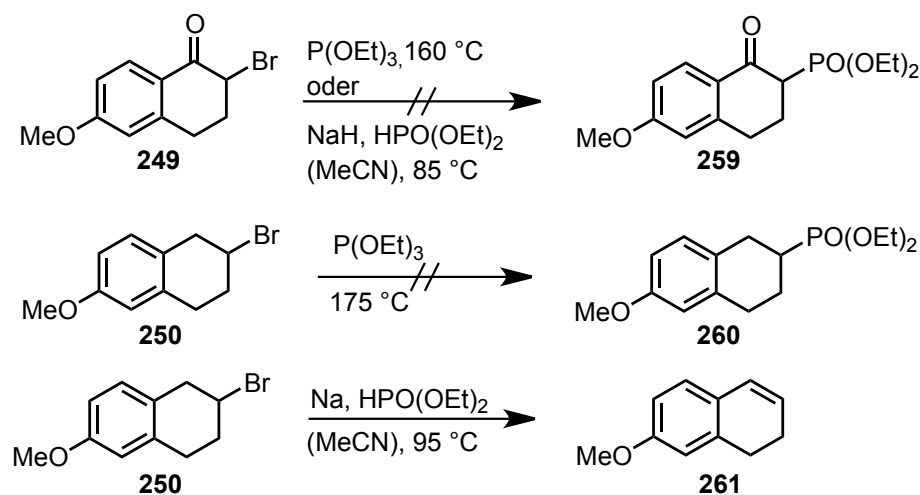
Schema 73: Synthese des Nitrils **254** aus 6-Methoxytetralon (**248**).

Die Synthese des Esters **258** begann mit einer Kondensation von **248** und Dimethylcarbonat. Im NMR-Spektrum war zu erkennen, dass der gebildete Ketoester **255** im Gleichgewicht mit dem entsprechenden Enolester **256** stand.^[127] Die folgende Reduktion mit NaBH_4 zog eine Eliminierung zu dem ungesättigten Ester **257** nach sich. Der Ester **258** wurde durch Hydrierung von **257** mit Wasserstoff und Pd/C in 84% Ausbeute erhalten (Schema 74).



Schema 74: Synthese des Esters **258**.

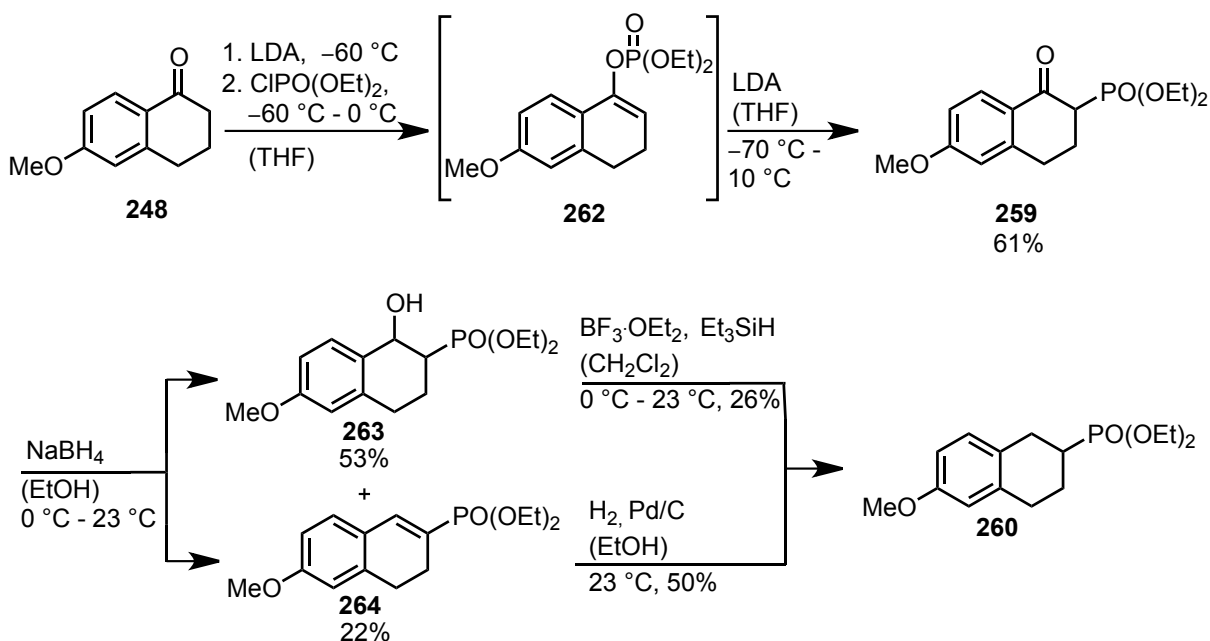
Es wurde zunächst versucht, das Phosphonat **260** über eine nucleophile Substitution herzustellen. Eine *Michaelis-Arbusov*-Reaktion mit Triethylphosphit ausgehend von den Bromiden **249** und **250** führte allerdings nicht zu dem gewünschten Produkt.^[128] Auch eine *Michaelis-Becker*-Reaktion mit dem Bromid **249**, Diethylphosphit und NaH als Base war nicht erfolgreich, es wurde ausschließlich das Ausgangsmaterial reisoliert.^[129] Die Umsetzung des Bromids **250** mit Diethylphosphit und Natrium als Base lieferte das Eliminierungsprodukt **261** (Schema 75).^[121,129]



Schema 75: Versuchte Synthesen des Phosphonats **260** über eine Substitution des Bromids

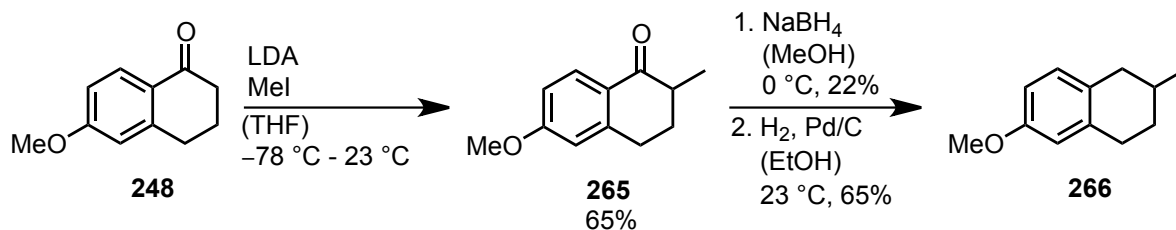
Es gelang schließlich das Phosphonat **260** durch die Verwendung des elektrophilen Phosphorreagenz $\text{ClPO}(\text{OEt})_2$ herzustellen. Die Umsetzung des Enolats von 6-Methoxytetralon (**248**) mit Diethylchlorphosphat [$\text{ClPO}(\text{OEt})_2$] führte zunächst zur Bildung des Enolphosphats **262**. Die Deprotonierung mit LDA führte zu einer 1,3-Migration des Phosphors zum gewünschten Phosphonat **259**. Die Triebkraft ist hier

die Bildung des stabileren Ketophosphonat-Anions aus dem weniger stabilen Enolphosphat-Anion.^[130] Die Synthese des Ketophosphonats **259** ausgehend von 6-Methoxytetralon (**248**) wurde als Eintopfverfahren durchgeführt, ohne Isolierung des Enolphosphats **262**.^[121,131] Die nachfolgende Reduktion der Ketogruppe mit NaBH_4 führte zur Bildung eines Gemisches aus dem Hydroxyphosphonat **263** und dem ungesättigten Phosphonat **264**. Ersteres wurde mit Et_3SiH und $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ und letzteres durch Hydrierung zu Verbindung **260** umgesetzt (Schema 76). Nach der Reduktion des Alkohols **263** wurde neben dem gewünschten Produkt **260** auch das ungesättigte Phosphonat **264** isoliert. Bei der Wiederholung der Synthese wurde daher aus praktischen Gründen auf die Trennung von Verbindung **263** und **264** verzichtet und das Gemisch zunächst mit Et_3SiH und $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ behandelt und anschließend hydriert.



Schema 76: Synthese des Phosphonats **260** über Umlagerung des Enolphosphats **262**.

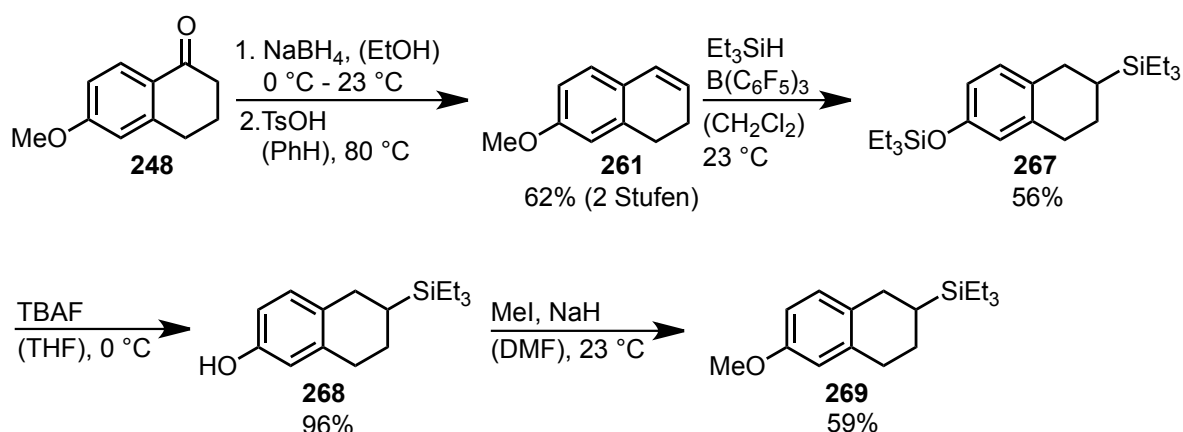
Das methylsubstituierte Tetralin **266** wurde ebenfalls ausgehend von 6-Methoxytetralon (**248**) hergestellt.^[132] Zunächst wurde in α -Position zur Ketogruppe mit MeI und LDA methyliert. Die anschließende Reduktion der Ketogruppe mit NaBH_4 zog eine Eliminierung nach sich. Die ungesättigte Verbindung wurde nur in einer geringen Ausbeute von 22% isoliert. Die Hydrierung mit Pd/C als Katalysator lieferte Tetralin **266** in 65% Ausbeute (Schema 77).



Schema 77: Synthese des methylierten Tetralins **266**.

Aufgrund der schlechten Ausbeute für die Reduktion des Ketons mit NaBH_4 , wurde versucht, das Keton **265** direkt zu Verbindung **266** umzusetzen. Allerdings konnte mit einem Gemisch aus konzentrierter Schwefelsäure und Essigsäure als Lösungsmittel bei einem Druck von 5 bar H_2 mit Pd/C als Katalysator auch nach drei Tagen kein Umsatz beobachtet werden.

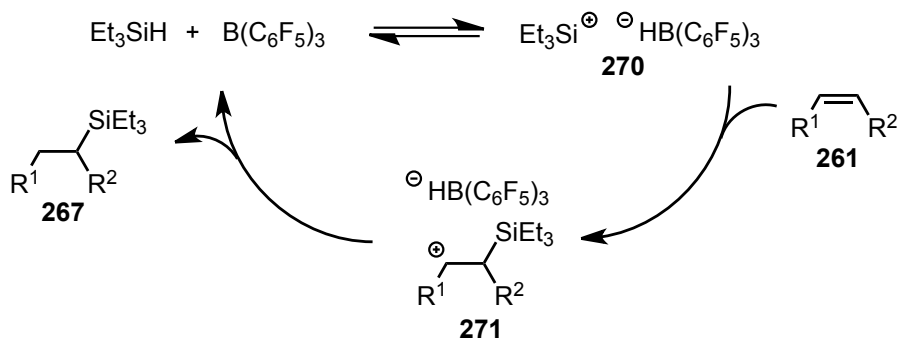
Die Synthese des Triethylsilyl-substituierten cyclischen Substrates **269** erfolgte durch eine Hydrosilylierung. Zunächst wurde die Ketogruppe des 6-Methoxytetralons (**248**) mit NaBH_4 zum Alkohol reduziert, anschließend wurde die OH-Gruppe unter sauren Bedingungen eliminiert. Die Doppelbindung von Verbindung **261** wurde -katalysiert durch $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ mit Triethylsilan hydrosilyliert.^[133] Als unerwünschte Nebenreaktion kam es zur Substitution der Methylgruppe des aromatischen *p*-Methoxy-Substituenten gegen eine Triethylsilylgruppe. Der Silylether **267** wurde durch Behandlung mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) in Verbindung **268** überführt, anschließend wurde durch Methylierung der Hydroxygruppe des Aromaten mit MeI und Natriumhydrid als Base das gewünschte Produkt **269** erhalten (Schema 78).



Schema 78: Synthese des cyclischen Substrates **269**.

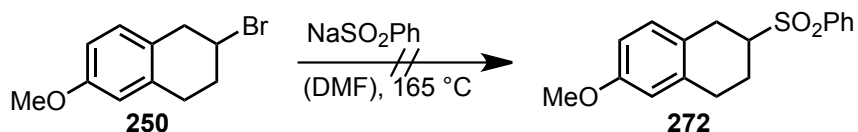
Der Mechanismus der Hydrosilylierung beginnt mit der Bildung des Komplexes **270** aus Et_3SiH und $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$. Es folgt die Addition des Silylkations an die Doppelbindung des Substrates **261**. Die Regioselektivität der Reaktion ist durch die Stabilisierung

der positiven Ladung in der benzylicen Position des Komplexes **271** bedingt. Die Übertragung des Bor-gebundenen Hydrids führt zur Bildung des Produktes **267** und zur Regenerierung des Katalysators (Schema 79).



Schema 79: Mechanismus der Hydrosilylierung.

Der Versuch, ein cyclisches Substrat mit einer Phenylsulfongruppe **272** herzustellen, scheiterte. Wie schon bei der Synthese des Phosphonats **260** beobachtet wurde (vgl. Schema 75), war es nicht möglich das Bromid in Verbindung **250** nucleophil zu substituieren (Schema 80).



Schema 80: Gescheiterte Synthese des Sulfons **272**.

6.3 Diastereoselektive C-H Aminierungen

Die C-H Aminierung der cyclischen Substrate erfolgte unter den gleichen Bedingungen wie für die acyclischen Substrate beschrieben. Ziel der Experimente war es vor allem, die Diastereoselektivität der C1-Insertionsprodukte zu untersuchen. Die Ergebnisse der Reaktionen sind in Tabelle 15 zusammengefasst.

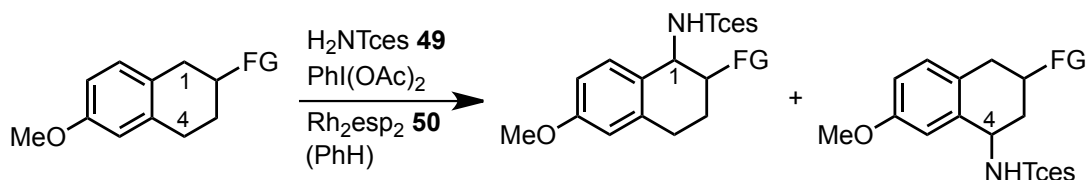


Tabelle 15: C-H Aminierung der Tetralin-Substrate.

Eintrag	Substrat	FG	Aus- beute	rr ^[a]	C1- Produkt	dr ^[b] (C1)	C4-Produkt (dr) ^[b]
1	250	Br	74%	>95:5	273	≥95:5	274 (-)
2	254	CN	66%	83:17	275	95:5	276 (80:20)
3	258	CO ₂ Me	70%	57:43	277	95:5	278 (88:12)
4	260	PO(OEt) ₂	58%	20:80	279	90:10	280 (≥95:5)
5	266	Me	57%	80:20	281	65:35	282 (≥95:5)
6	269	SiEt ₃	20%	>5:95	283	-	284 (≥95:5)

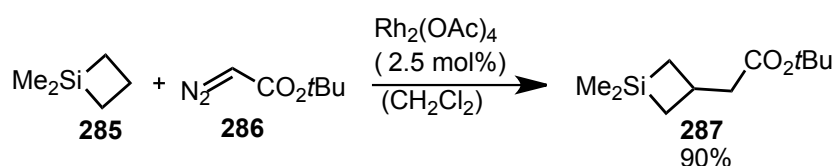
[a] Das Regioisomerenverhältnis (rr = C1/C4) wurde aus dem ¹H-NMR-Spektrum bestimmt. [b] Das Diastereomerenverhältnis wurde durch Integration geeigneter Signale aus dem ¹H-NMR-Spektrum des gereinigten Produktes bestimmt.

Das Bromid **250** lieferte das beste Ergebnis in der C-H Aminierung. Es wurde ausschließlich das C1-Produkt **273** gebildet, mit einer Ausbeute von 74% und in exzellenter Diastereoselektivität (dr ≥ 95:5). Die C-H Aminierung der übrigen Substrate lieferte Gemische der C1- und C4-Insertionsprodukte, das Verhältnis der Regioisomere variierte mit der funktionellen Gruppe (Einträge 2-6). Die beobachtete Diastereoselektivität war in den meisten Fällen sowohl für das C1- als auch für das C4-Produkt hoch (Einträge 1-4). Bei der C-H Aminierung des Nitrils **254** wurde ein Gemisch (rr = 83:17) aus den Insertionsprodukten **275** und **276** erhalten, das sich säulenchromatographisch nicht trennen ließ. Das C1-Produkt **275** wurde mit exzellenter Diastereoselektivität (dr = 95:5) gebildet. Der Methylester **258** lieferte die Regioisomere **277** und **278** im Verhältnis 57:43, ebenfalls in sehr guter Diastereoselektivität. Die beiden Produkte ließen sich säulenchromatographisch teilweise trennen. Hingegen war es nicht möglich, die Insertionsprodukte **279** und

280 des Phosphonats komplett voneinander und vom Substrat **260** zu trennen. Zusätzlich zu der angegebenen Ausbeute von 58% an sauber isoliertem Regioisomerenmisch (Eintrag 4) wurde noch eine Mischfraktion aus dem C4-Insertionsprodukt **280** und dem Edukt **260** isoliert, welche noch etwa 31% der Gesamtausbeute von dem C4-Produkt enthielt. Die Regioisomere **279** und **280** wurden also ursprünglich in einem Verhältnis von etwa 13:87 gebildet. Aus dem Roh-¹H-NMR-Spektrum ließ sich das Regioisomerenverhältnis nicht exakt bestimmen, da die Signale der beiden Produkte **279**, **280** und des Eduktes **260** überlagerten.

Das methylierte Tetralin **266** lieferte zwar eine relativ gute Regioselektivität in der C-H Aminierung (rr = 80:20), das C1-Insertionsprodukt **281** wurde aber nur mit einer schlechten Diastereoselektivität gebildet (dr = 65:35). Die Insertion in die C4-H Bindung fand dagegen mit einer exzellenten Diastereoselektivität statt (Eintrag 5). Als Nebenprodukt der Reaktion wurde das α -Methylketon **265** (13%) isoliert.

Mit dem Triethylsilyl-substituierten Tetralin **269** sollte untersucht werden, ob der β -Silyleffekt Einfluss auf das Ergebnis der C-H Aminierung hat. Für die Rhodium-katalysierte Carbenoidinsertion zeigte sich, dass die Insertion bevorzugt und mit hohen Ausbeuten in β -Position zu der Silylgruppe stattfindet (Schema 81). Begründet wurde die Regioselektivität mit der Fähigkeit der Silylgruppe durch (σ - π) Konjugation der Si-C Bindung die positive Ladung am Kohlenstoff des Insertionszentrums zu stabilisieren.^[134]



Schema 81: Rhodium-katalysierte Carbenoidinsertion in β -Position zur Silylgruppe.

Ein ähnlicher Effekt wurde für die Rhodium-katalysierte Nitrenoidinsertion erwartet. Mit dem Triethylsilyl-substituierten Substrat **269** konnte jedoch bei der C-H Aminierung kein C1-Insertionsprodukt **283** isoliert werden. Lediglich das C4-Aminierungsprodukt **284** wurde in geringen 20% Ausbeute erhalten und 37% des Sulfamats **49** wurden reisoliert. Anscheinend ist der sterische Anspruch der Triethylsilylgruppe in **269** zu groß um eine Insertion des Rhodiumnitrens in die benachbarte Position zuzulassen.

6.4 Bestimmung der Relativkonfiguration

Die Relativkonfigurationen des C1- und des C4-Insertionsproduktes **275** und **276** des Nitrils **254** konnten mittels Röntgenkristallstrukturanalyse bestimmt werden (Abbildung 15, Abbildung 16). Im Hauptdiastereomer beider Regioisomere sind die HNTces-Gruppe und die Cyanogruppe *trans* zueinander angeordnet.

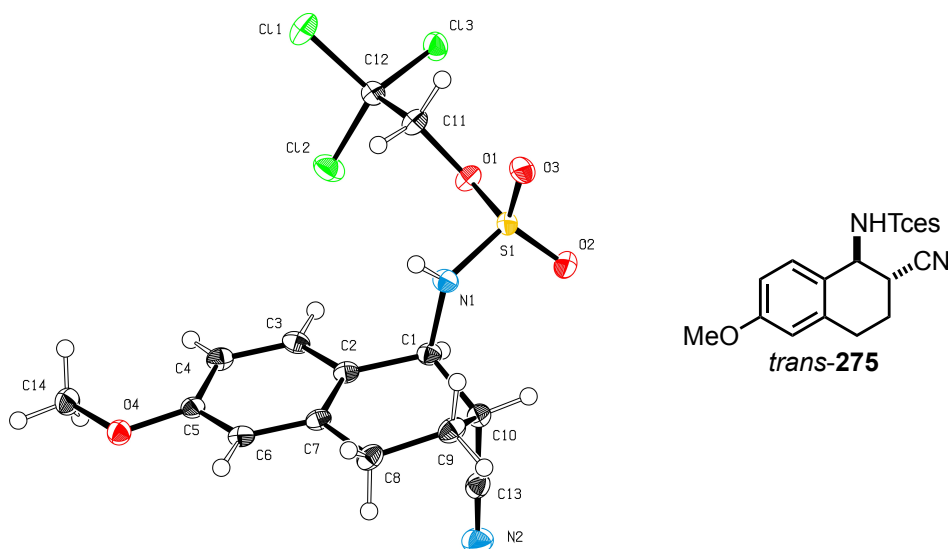


Abbildung 15: Röntgenkristallstruktur vom Nitril *trans*-**275**.

Auffällig an der Konformation des Nitrils *trans*-**275** ist die Anordnung des Sulfamatrestes und der Cyanogruppe in axialer Position. Die kleine Kopplungskonstante ($^3J = 3.3$ Hz) von H-1 und H-2 weist darauf hin, dass die beiden Substituenten auch in Lösung antiperiplanar zueinander stehen. Aus der Röntgenkristallstruktur des C4-Insertionsproduktes **276** ist zu erkennen, dass hier die HNTces-Gruppe ebenfalls axial angeordnet ist und sich die Cyanogruppe in äquatorialer Position befindet (Abbildung 16).

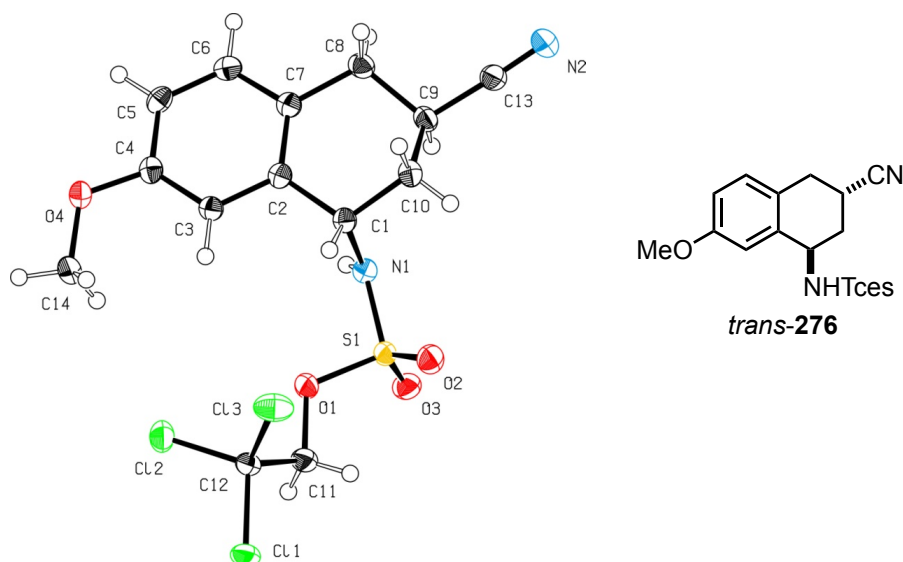
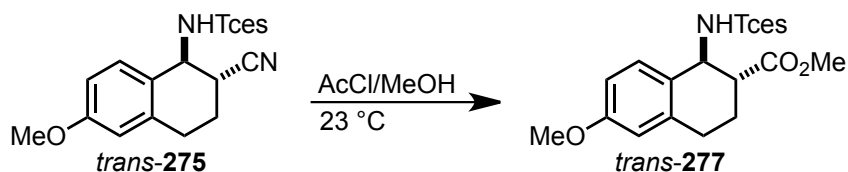


Abbildung 16: Röntgenkristallstruktur vom Nitril *trans*-276.

Das C1-Insertionsprodukt des Nitrils *trans*-275 wurde durch eine *Pinner*-Reaktion in den Methylester *trans*-277 überführt (Schema 82). Unter den verwendeten Reaktionsbedingungen kam es allerdings auch zur Eliminierung von H_2NTces (**49**). Es war nicht möglich, dass nur in geringer Menge gebildete Produkt *trans*-277 von dem Sulfamat **49** abzutrennen. Es ließ sich aber, basierend auf dem Vergleich der NMR-Daten, eindeutig feststellen, dass der Methylester *trans*-277 aus der *Pinner*-Reaktion mit dem Produkt **277** aus der C-H Aminierung identisch ist. Somit konnte auch für das C1-Insertionsprodukt des Esters **277** die *trans*-Konfiguration verifiziert werden.



Schema 82: Alternative Synthese des Methylesters *trans*-277 durch eine *Pinner*-Reaktion aus dem Nitril *trans*-275.

Die Kopplungskonstante der beiden Protonen H-1 und H-2 beträgt $^3J = 4.9$ Hz und ist analog zu der entsprechenden Kopplungskonstante des Nitrils *trans*-275 für *trans*-substituierte Tetraline ungewöhnlich klein. Vom C4-Insertionsprodukt des Methylesters **278** konnte wieder anhand einer Röntgenkristallstruktur das *trans*-Diastereomer als Hauptprodukt identifiziert werden (Abbildung 17). Auch hier ist die axiale Anordnung der HNTces-Gruppe auffällig. Die Estergruppe steht analog zum Nitril **276** in äquatorialer Position.

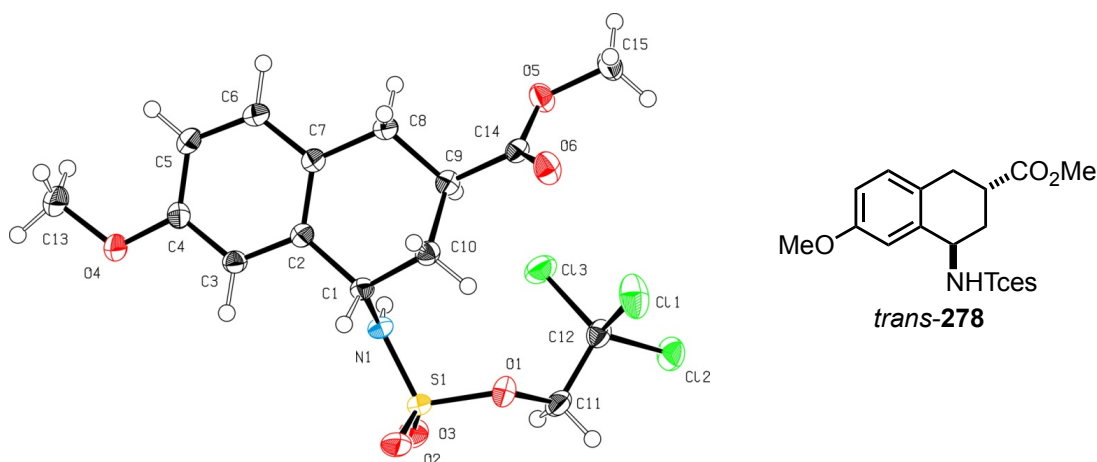
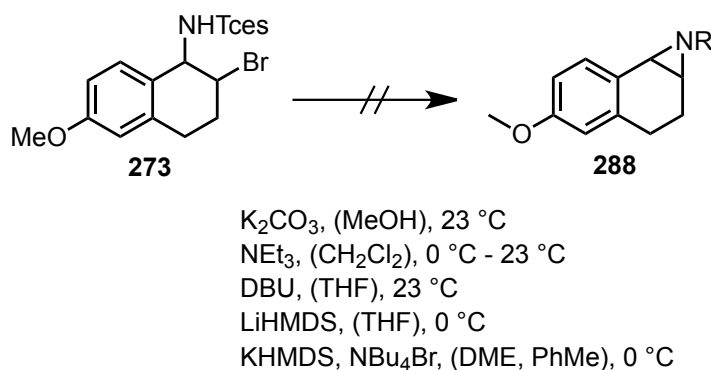


Abbildung 17: Röntgenkristallstruktur vom Ester *trans*-**278**.

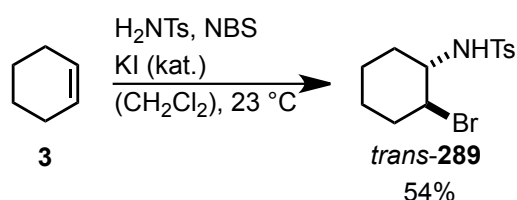
Die Kopplungskonstante der Protonen am C1- und C2-Atom des Bromids **273** hat einen ähnlich kleinen Wert ($^3J = 2.7$ Hz), wie die des Nitrils *trans*-**275** ($^3J = 3.3$ Hz). Dieser Vergleich deutet sehr stark darauf hin, dass auch das Bromid **273** mit einer antiperiplanaren Anordnung der beiden Substituenten in der *trans*-Konfiguration vorliegt. Um diese Annahme zu bestätigen, wurde versucht, das Bromid **273** in das entsprechende Aziridin **288** zu überführen (Schema 83). Die Bildung des Aziridins sollte nur möglich sein, wenn der Sulfamatrest und das Bromid *trans* zueinander stehen.



Schema 83: Versuchte Überführung des Bromids **273** in das Aziridin **288**.

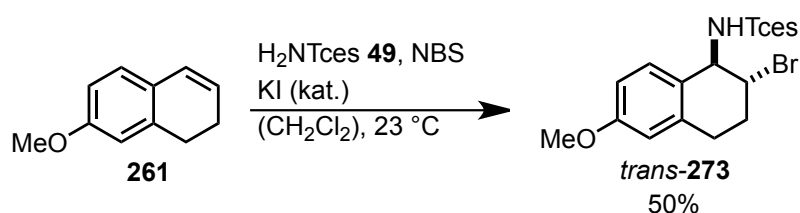
Für die Reaktion wurden unterschiedliche Basen eingesetzt.^[135-141] Unter keiner der verwendeten Bedingungen war es möglich, das Aziridin **288** zu isolieren. Ebenso konnte in keinem Fall das Edukt **273** reisoliert werden. Vielmehr wurden nicht trennbare Gemische nicht identifizierbarer Verbindungen erhalten. Es wurde dann versucht, das Bromid **273** zunächst zu entschützen und dann in das Aziridin **288** zu überführen. Dieses Vorhaben scheiterte aber bereits daran, dass eine reduktive Entschützung der Tces-Gruppe in Gegenwart des Bromids nicht möglich war. Die

nicht stattfindende Aziridinbildung könnte sowohl auf eine *cis*-Konfiguration des Bromids **273**, als auch auf dessen Labilität unter den verwendeten Reaktionsbedingungen zurückzuführen sein. Die Relativkonfiguration wurde schließlich über eine alternative Synthese des Bromids *trans*-**273** durch eine Aminobromierung nachgewiesen. Die stereospezifische *anti*-Aminobromierung von Alkenen mit H₂NTs und NBS als Bromquelle ist literaturbekannt.^[142-144] So lässt sich z. B. Cyclohexen (**3**) katalysiert durch KI aminobromieren (Schema 84).^[142] Die Relativkonfiguration des Produktes *trans*-**289** wurde von den Autoren mittels Röntgenkristallstrukturanalyse nachgewiesen. Interessant ist, dass auch bei Verbindung *trans*-**289**, wie für das Nitril **275** beobachtet, das Bromid und die TsNH₂-Gruppe in axialer Position standen.



Schema 84: Stereospezifische *anti*-Aminobromierung von Cyclohexen (**3**).

Die Aminobromierung von Verbindung **261** wurde mit katalytischen Mengen KI, NBS als Bromquelle und dem Sulfamat **49** durchgeführt (Schema 85). Das Produkt *trans*-**273** wurde in 50% Ausbeute und als einziges Diastereomer erhalten. Die NMR-Daten und der Schmelzpunkt des Hauptdiastereomers aus der C-H Aminierung des Bromids **250** stimmen vollkommen mit dem Produkt *trans*-**273** aus der Aminobromierung überein.



Schema 85: Alternative Synthese des Bromids *trans*-**273** durch eine Aminobromierung von Verbindung **261**.

6.5 Interpretation der Ergebnisse

Durch die Bestimmung der Relativkonfigurationen von dem Bromid *trans*-**273**, dem Nitril *trans*-**275** und dem Ester *trans*-**277** wurde eindeutig gezeigt, dass die C-H Insertion in die C-H^α-Bindung stattfindet. Es ist sehr wahrscheinlich, dass die Aminierungen über die Konformation **II'** erfolgten, in der die funktionelle Gruppe und das angegriffene Wasserstoffatom antiperiplanar zueinander stehen (vgl. Abbildung 14). Die funktionelle Gruppe nimmt in Konformation **II'** eine axiale Position ein und die Insertion findet in die C-H Bindung des axialen H-Atoms statt. Die schlechte Diastereoselektivität für das Substrat mit FG = Me scheint durch die verminderte Abstoßung zwischen der Methylgruppe und dem Rhodiumnitren bedingt zu sein. Die Konformationen **II'** und **II''** unterscheiden sich in diesem Fall nicht sehr stark und eine C-H Aminierung ist in beiden Fällen möglich.

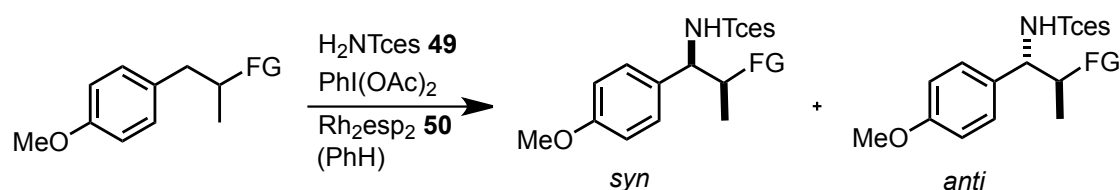
Mit zunehmender Größe von FG wird die axiale Anordnung ungünstiger und die Konformation **II''** mit FG in äquatorialer Anordnung sollte bevorzugt werden. Da für die Substrate mit großen Substituenten (FG = PO(OEt)₂, SiEt₃) eine Insertion in die C1-H Bindung nur in geringer Ausbeute oder gar nicht beobachtet wurde, ist es unwahrscheinlich, dass eine Reaktion über Konformation **II''** stattfinden kann.

Auch für die C4-Insertionsprodukte scheint die Diastereoselektivität aus einer Insertion in die axiale C-H Bindung zu resultieren, mit der funktionellen Gruppe in äquatorialer Position, wie aus den Röntgenkristallstrukturen des Nitrils *trans*-**276** und des Esters *trans*-**278** ersichtlich wird.

7. Zusammenfassung und Ausblick

7.1 Zusammenfassung

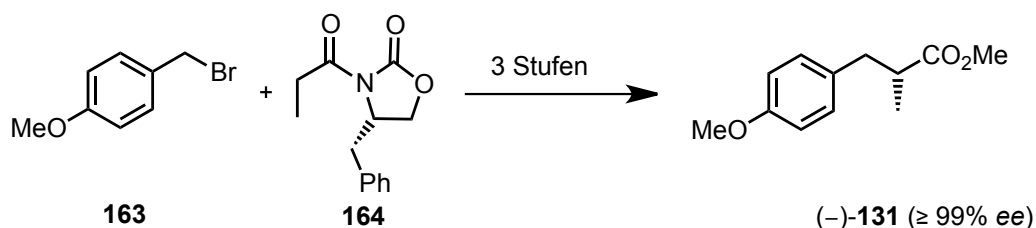
In dieser Arbeit wurde untersucht, inwiefern es möglich ist, zwischen diastereotopen H-Atomen benzylicher Methylengruppen in der Rhodium-katalysierten C-H Aminierung zu differenzieren. Unter Verwendung etablierter Bedingungen für die C-H Aminierung konnte anhand von Substraten mit unterschiedlichen Substituenten (FG) am stereogenen Zentrum gezeigt werden, dass eine Nitreninsertion mit hoher Diastereoselektivität möglich ist (Schema 86).



Schema 86: Diastereoselektive intermolekulare C-H Aminierung.

Die besten Ergebnisse bezüglich Selektivität ($dr \geq 95:5$) und Ausbeute (56-89%) wurden mit den Substraten **150** (FG = Br), **142** [FG = PO(OEt)₂] und **148** (FG = SO₂Ph) erhalten. Ferner lieferten der Methyl ester **131** (FG = CO₂Me, 81%, $dr = 82:18$) und das Nitril **143** (FG = CN, 86%, $dr = 80:20$) gute Ergebnisse. Für eine Reihe der Insertionsprodukte konnte die *syn*-Konfiguration des Hauptdiastereomers durch Röntgenkristallstrukturanalyse bestimmt werden.

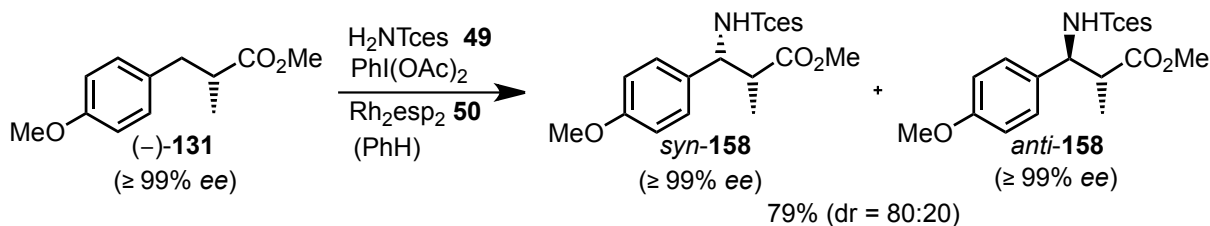
Durch eine *Evans*-Auxiliar-vermittelte Alkylierung gelang es, den Methyl ester (–)-**131** enantiomerenrein herzustellen (Schema 87).



Schema 87: Synthese des enantiomerenreinen Methyl esters (–)-**131** über eine Auxiliar-vermittelte Alkylierung des Bromids **163**.

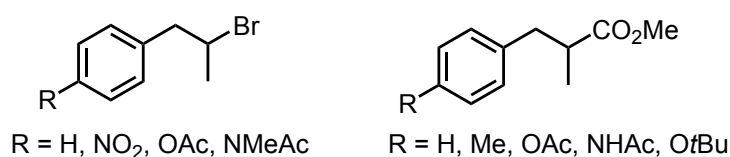
Anhand der C-H Aminierung des enantiomerenreinen Methyl esters (–)-**131** konnte gezeigt werden, dass die Reaktion ohne Racemisierung verläuft. Die beiden gebildeten Diastereomere besaßen denselben Enantiomerenüberschuss wie das Ausgangsmaterial (–)-**131**. Bezüglich Ausbeute und Diastereomerenverhältnis des

Produktes verlief die C-H Aminierung vollkommen identisch zu der des Racemats **131**.



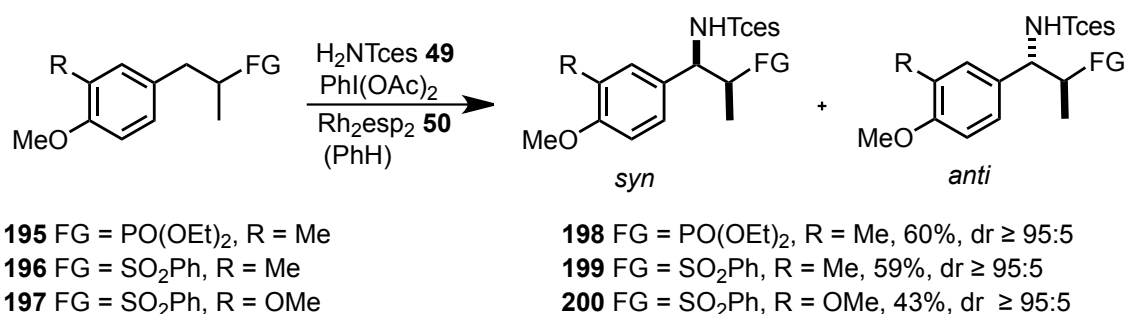
Schema 88: C-H Aminierung des enantiomerenreinen Substrates (-)-**131**.

Abgeleitet von dem Methylester **131** und dem Bromid **150** wurden weitere Substrate mit unterschiedlich *para*-substituierten Aromaten hergestellt. Es konnte gezeigt werden, dass der *para*-Substituent keinen Einfluss auf die Diastereoselektivität der C-H Aminierung hat. Die Ausbeuten waren allerdings deutlich schlechter als die des Methylesters **131** und des Bromids **150**. Hinsichtlich der bevorzugten Insertion in elektronenreiche C-H Bindungen, war dies aber auch zu erwarten.



Schema 89: Substrate mit FG = Br, CO₂Me und unterschiedlich *para*-substituierten Aromaten.

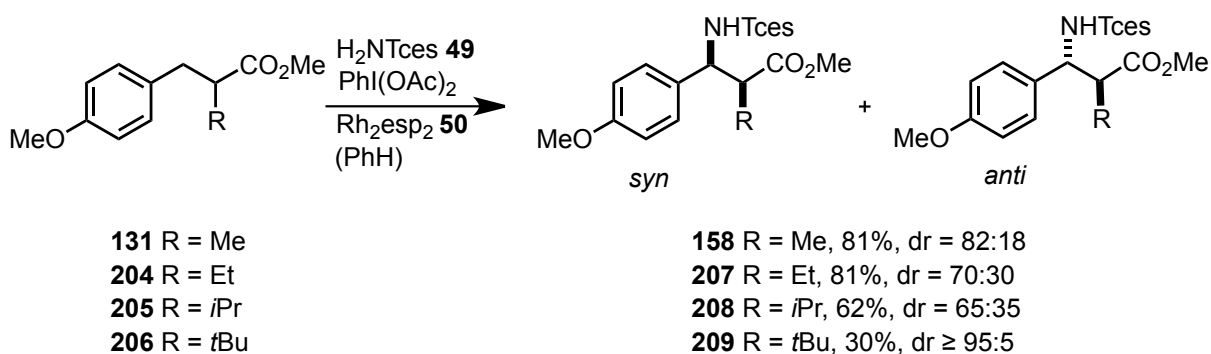
Die C-H Aminierungen des Phosphonats **195** und des Sulfons **196** mit einem 3-Methyl-4-methoxyphenylrest verliefen analog zu Phosphonat **142** und Sulfon **148** mit hohen Ausbeuten und exzellenten Diastereoselektivitäten (dr \geq 95:5, Schema 90).



Schema 90: C-H Aminierung mit dem Phosphonat **195** und den Sulfonen **196** und **197**.

Die C-H Aminierung des Sulfons **197** mit einem 3,4-Dimethoxy-substituierten Aromaten erfolgte ebenfalls mit exzellenter Diastereoselektivität, jedoch mit einer deutlich geringeren Ausbeute (Schema 90).

In weiteren Experimenten wurde der Einfluss des Alkylrestes auf die Diastereoselektivität der C-H Aminierung untersucht. Ausgehend vom Methylester **131** wurden die Substrate **204-206** mit unterschiedlichen Alkylresten (R) hergestellt. Die C-H Aminierungen mit den Methylestern **204-206** zeigten, dass der Alkylrest einen Einfluss auf das Diastereomerenverhältnis des Aminierungsproduktes hat. Die Ergebnisse lieferten jedoch kein klares Bild. Zunächst nahm die Diastereoselektivität der Reaktion mit zunehmender Größe des Alkylrestes ab. Diese Beobachtung stimmt gut mit der durch DFT-Rechnungen ermittelten bevorzugten Konformation *syn-I*'' des Substrates im Übergangszustand überein (vgl. Abbildung 19). Der Alkylrest steht in Konformation *syn-I*'' bei der Insertion in die Richtung des Nitrenoids. Durch zunehmenden sterischen Anspruch des Alkylrestes sollte der Übergangszustand energetisch ungünstiger werden und eine sinkende Selektivität der Reaktion bewirken. Überraschend war, dass für das Substrat mit dem größten Alkylrest (R = *t*Bu) **206** die höchste Selektivität beobachtet wurde. Anhand einer Röntgenkristallstrukturanalyse konnte für den Ester **209** eine *syn*-Konfiguration nachgewiesen werden (vgl. Abbildung 8).



Schema 91: C-H Aminierung von Methylestern **131**, **204-206** unter Variation des Alkylrestes.

Aufgrund der unklaren Ergebnisse mit den Methylestern **131** und **204-206** wurde ausgehend von dem Sulfon **148** in analoger Weise der Alkylrest variiert. Die C-H Aminierungen mit den Sulfonen **210-212** waren allerdings nicht sehr aussagekräftig. Die Selektivität war für die Substrate **210** und **211** mit R = Et und R = *i*Pr unverändert hoch (dr ≥ 95:5). Die Ausbeute der Aminierungsprodukte hingegen nahm für **211** (R = *i*Pr) stark ab, sodass für das Sulfon **212** mit R = *t*Bu keine C-H Aminierung mehr beobachtet wurde.

Anhand der Verwendung von H₂NNs als Nitrenvorläufer unter sonst gleichbleibenden Reaktionsbedingungen, konnte mit dem Bromid **150** und dem Methylester **131**

gezeigt werden, dass die Diastereoselektivität unabhängig von der Nitrenquelle ist (Abbildung 18).

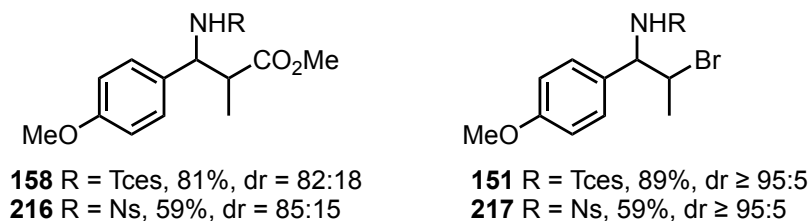
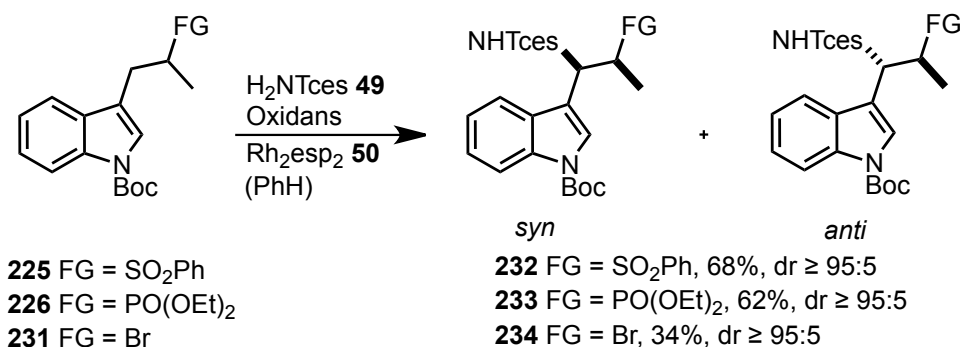


Abbildung 18: Vergleich der C-H Aminierungen des Bromids **150** und des Methylesters **131** mit verschiedenen Nitrenvorläufern.

Die Substratpalette der diastereoselektiven C-H Aminierung konnte erfolgreich auf die Boc-geschützten Indolderivate **225**, **226** und **231** erweitert werden. Die beiden Substrate mit FG = SO₂Ph **225** und FG = PO(OEt)₂ **226** lieferten sehr gute Ergebnisse unter Verwendung von PhI(O₂CCMe₂Ph)₂ als Oxidans. Das Aminierungsprodukt des Bromids **234** wurde dagegen nur in mäßiger Ausbeute gebildet (Schema 92).



Schema 92: C-H Aminierung der N-Boc-geschützten Indolderivate **225**, **226** und **231**.

Deuterierungsexperimente zur Bestimmung des sekundären β -Isotopeneffekts wiesen darauf hin, dass Hyperkonjugation für die Stabilisierung des Übergangszustandes der C-H Aminierung keine Rolle spielt. Ein detailliertes Bild über den Ursprung der Diastereoselektivität lieferten die von S. Huber durchgeführten DFT-Rechnungen. Eine energetische Bevorzugung des Triplett-Übergangszustandes mit Konformation *syn-I''* wurde festgestellt (Abbildung 19). Dies ließ sich sowohl auf sterische als auch auf elektronische Faktoren zurückführen. Die Ergebnisse der DFT-Rechnungen stehen in guter Übereinstimmung mit den experimentellen Befunden.

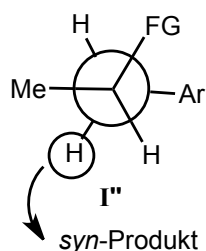
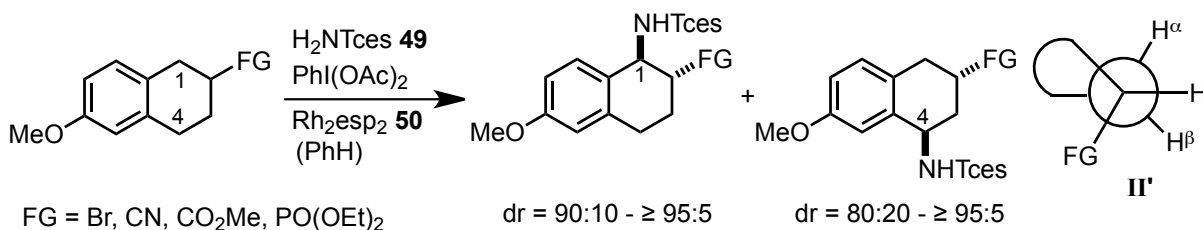


Abbildung 19: Bevorzugte Konformation **I''** des Übergangszustandes.

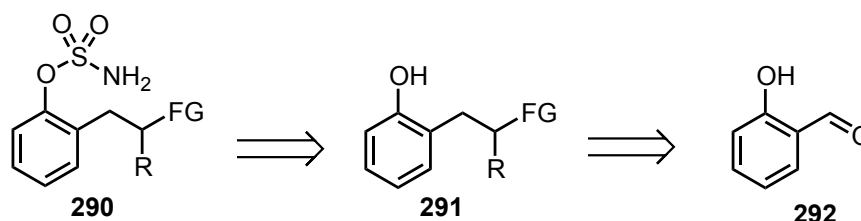
Der Einsatz von Substraten mit einem Tetralinrundgerüst zeigte, dass auch die cyclische Differenzierung diastereotoper benzyllischer H-Atome in der C-H Aminierung möglich ist. Die Insertionen in die C-H Bindungen der Position 1 verliefen überwiegend mit sehr guter Diastereoselektivität (Schema 93). Die Regioselektivität (C1/C4) variierte abhängig von der Größe des Substituenten (FG). Auch die Insertion in die C4-H Bindungen verlief mit hoher Diastereoselektivität. Es gelang, die Relativkonfiguration der C1-Aminierungsprodukte **273** (FG = Br), **275** (FG = CN), **277** (FG = CO₂Me) und der C4-Aminierungsprodukte **276** (FG = CN), **278** (FG = CO₂Me) aufzuklären. Sowohl die C1- als auch die C4-Produkte wurden bevorzugt mit *trans*-Konfiguration gebildet. Die hohe Diastereoselektivität wurde auf die Bevorzugung der Konformation **II'** zurückgeführt, in welcher der Substituent (FG) und das angegriffene H-Atom, analog zu *syn-I''*, antiperiplanar zueinander angeordnet sind. Der Substituent steht in axialer Anordnung und die Insertion des Nitrens erfolgt ebenfalls in axialer Position. Mit zunehmender Größe von FG [FG = PO(OEt)₂, SiEt₃] wird die Konformation energetisch ungünstiger und die Insertion findet zunehmend in die C4-H Bindung statt. Auch hier resultiert die Diastereoselektivität aus einem axialen Angriff des Nitrens.



Schema 93: Diastereoselektive C-H Aminierung der cyclischen Substrate.

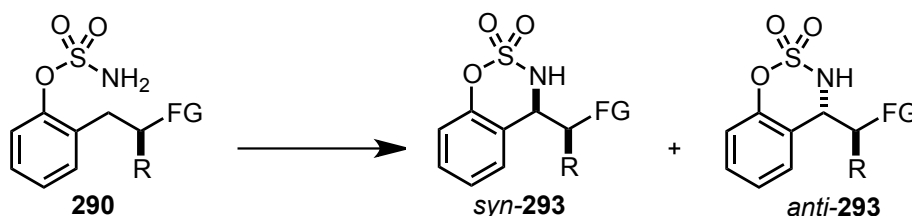
7.2 Ausblick

Die entwickelte Methodik für die diastereoselektive Durchführung der intermolekularen C-H Aminierungen könnte auf die entsprechenden intramolekularen Aminierungen übertragen werden. Die Sulfamate **290** sind leicht durch Umsetzung der entsprechenden Alkohole **291** mit Chlorsulfonylisocyanat und Ameisensäure zugänglich.^[79] Die Alkohole **291** sollten aus Salicylaldehyd (**292**), entsprechend der Synthese der Substrate **I**, durch eine aldolartige Reaktion oder eine *Wittig*-Reaktion herzustellen sein.



Schema 94: Mögliche Synthese von Substraten für die intramolekulare C-H Aminierung.

Sollte die intramolekulare C-H Aminierung über die gleiche Vorzugskonformation ablaufen, wie die intermolekulare Reaktion, so würde das *syn*-Diastereomer *syn*-**293** bevorzugt gebildet werden.



Schema 95: Diastereoselektive C-H Aminierung ausgehend von den Substraten **290**.

II. Experimenteller Teil

1. Allgemeine Methoden

1.1 Lösungsmittel, Reagenzien und Arbeitsweisen

Reaktionen mit luft- und feuchtigkeitsempfindlichen Reagenzien wurden unter Argon mit trockenen Lösungsmitteln in ausgeheizten Apparaturen durchgeführt.

Tetrahydrofuran, Dichlormethan und Diethylether wurden aus einer MB-SPS 800 Apparatur der Firma MBraun entnommen, die mit Argon als Inertgas betrieben wurde. Zur Entfernung des Restwassergehalts wurden die Lösungsmittel vor Entnahme durch folgende Reinigungssäulen geleitet:

Dichlormethan:	2 × MB-KOL-M Typ 2 (Molekularsieb 3Å)
Diethylether:	2 × MB-KOL-A (Aluminiumoxid)
Tetrahydrofuran:	2 × MB-KOL-A (Aluminiumoxid)

Die folgenden trockenen Lösungsmittel wurden von den Firmen *Fluka*, *Acros* oder *Sigma-Aldrich* bezogen und in der angegebenen Spezifikation ohne weitere Trocknung eingesetzt: Acetonitril puriss. (maximal 0.01% Wasser), *N,N*-Dimethylformamid puriss. (maximal 0.01% Wasser), Methanol puriss. (maximal 0.01% Wasser), Pyridin puriss. (maximal 0.01% Wasser), Toluol (maximal 0.01% Wasser), Benzol puriss (maximal 0.01% Wasser).

Alle weiteren hier aufgeführten Lösungsmittel und Reagenzien wurden nach Standardverfahren getrocknet und unter Argon-Atmosphäre aufbewahrt:

Diisopropylethylamin (*i*-Pr₂NEt): Trocknung durch Erhitzen unter Rückfluss über CaH₂ und anschließende Destillation.

Triethylamin (NEt₃): Trocknung durch Erhitzen unter Rückfluss über CaH₂ und anschließende Destillation.

Lösungsmittel für die Flash- und Dünnschichtchromatographie, sowie für den Einsatz in feuchtigkeitsunempfindlichen Reaktionen [Dichlormethan (CH₂Cl₂), Diethylether (Et₂O), Essigsäureethylester (EtOAc), Hexan (Hex), Methanol (MeOH), *n*-Pentan (Pe), Petrolether (PeE)] wurden nach einfacher Destillation verwendet.

Säulenchromatographische Trennungen wurden unter mittlerem Druck mit Kieselgel der Firma Merck (230-400 mesh ASTM, Kieselgel 60, Korngröße: 40 - 63 μm) durchgeführt. Das jeweils verwendete Eluentenverhältnis ist in den Versuchsbeschreibungen angegeben.

Prozentangaben beziehen sich, wenn nicht anders angegeben, auf Massenprozent. Bei gesättigten Lösungen oder Lösungen deren Gehalt in Prozent angegeben ist, handelt es sich, wenn nicht anders erwähnt, um wässrige Lösungen.

Als Kühlmedien dienten Eiswasser, Eiswasser/Kochsalz-Mischungen (bis ca. $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$) und Aceton/Trockeneismischungen ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Als Heizbäder wurden Paraffinölbäder verwendet, deren Temperaturen mittels Kontaktthermometer überwacht wurden.

Messungen von pH-Werten erfolgten mit Universalindikatorpapier (pH 1-14) der Firma *Merck*.

1.2 Analytische Methoden

Dünnschichtchromatographie

Qualitative Dünnschichtchromatographie (DC) wurde mit Fertigplatten der Firma Merck mit Fluoreszenzindikator (Glas, 0.25 mm Kieselgel 60, F₂₅₄) durchgeführt. Die Detektion erfolgte durch Fluoreszenzdetektion im UV-Licht der Wellenlänge $\lambda = 254\text{ nm}$ [UV], oder durch Eintauchen der DC-Platten in die unten angegebene Färbelösung und anschließende Wärmebehandlung mit einem Heißluftgebläse (ca. $650\text{ }^{\circ}\text{C}$).

-Cerammoniummolybdat-Lösung [CAM]: 10.0 g Cer(IV)sulfat, 25.0 g Ammoniumheptamolybdat und 100 mL konz. H_2SO_4 in 900 mL Wasser

Schmelzpunkte (Smp.)

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Kofler-Heiztischmikroskop der Firma Reichert gemessen und sind nicht korrigiert.

Gaschromatographie (GC)

Die chiralen gaschromatographischen Messungen wurden an einem Agilent 6890N Gaschromatographen mit einer chiralen HP Säule durchgeführt [HP-chiral, 20% permethyliertes β -Cyclodextrin (2,3-Dimethyl-6-TBDMS- β -cyclodextrin)].

Temperaturprogramm: 1 min 60 °C, 20 °C/min bis 123 °C, 125 min 123 °C, 30 °C/min bis 220 °C, 4 min 220 °C.

Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC)

Als chirale stationäre Phase wurde folgende Säule verwendet: Daicel Chiralcel OJ-H (250 x 4.6 mm). Als mobile Phase diente Hexan/*iso*-Propanol 9:1. Die Fließgeschwindigkeit betrug 1 mL/min. Es wurden folgende technische Komponenten verwendet: Pumpe P580 A, Säulenofen STH 585, Probengeber ASI-100 und Diodenfelddetektor UVD 340 U der Firma Dionex.

Drehwerte

Die optischen Drehwerte wurden mit einem Polarimeter 241 MC der Firma Perkin-Elmer bei $\lambda = 589$ nm (Na_D -Linie) bei 20 °C gemessen. Die Länge (l) der Küvette betrug 1 dm. Lösungsmittel und Konzentration c (in g/l) sind jeweils angegeben. Der spezifische Drehwert $[\alpha]_D^{20}$ wurde nach der *Drude*-Gleichung aus dem gemessenen optischen Drehwert α bestimmt, die Angabe erfolgt in 10^{-1} grad $\text{cm}^2 \text{g}^{-1}$:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot c} \quad (\text{Konzentration } c \text{ hier in g/100 ml}).$$

Infrarotspektroskopie (IR)

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).

Kernresonanzspektroskopie (NMR)

Die Messung von NMR-Spektren erfolgte an den Geräten AV-250 (250 MHz), AV-360 (360 MHz) und AV-500 (500 MHz) der Firma Bruker bei Raumtemperatur. Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm angegeben und auf die Restprotonensignale des verwendeten Lösungsmittels kalibriert:

CDCl_3 : $\delta (^1\text{H}) = 7.26 \text{ ppm}$, $\delta (^{13}\text{C}) = 77.0 \text{ ppm}$;

DMSO-d_6 : $\delta (^1\text{H}) = 2.50 \text{ ppm}$, $\delta (^{13}\text{C}) = 39.5 \text{ ppm}$;

Für die Signalmultiplizitäten werden folgende Abkürzungen verwendet: br. s (breites Signal), d (Dublett), m (Multiplett), q (Quartett), s (Singulett), quint (Quintett), sept (Septett), t (Triplett), *virt.* (virtuell). Eine Multiplizität wird hierbei als „virtuell“ bezeichnet, wenn es 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}C -NMR-Signale wurde mittels 135-DEPT-Spektren bestimmt. Die Signalzuordnung erfolgte mittels HMQC- (oder HSQC-), COSY- und HMBC-2D-NMR-Experimenten.

Die Angabe des Verhältnisses von Produktgemischen (Diastereomerenverhältnis *dr*, Regioisomerenverhältnis *rr*) bezieht sich jeweils auf die Integrale eindeutig identifizierbarer Signale im ^1H -NMR des Gemischs.

Massenspektrometrie

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 zur Verwendung. Im Gegensatz zur EI-MS sind die relativen Signalintensitäten bei der ESI-MS stark von der Konzentration der Probenlösung abhängig. Da diese im Einzelfall nicht exakt bestimmt wurden, wurde auf eine Angabe der Signalintensitäten bei ESI-MS Spektren verzichtet.

Röntgenkristallstrukturen

Die Messungen der Röntgenkristallstrukturen erfolgten an der Technischen Universität München durch Eberhardt Herdtweck an einem Kappa Apex II Diffraktometer der Firma Bruker. Die entsprechenden Daten zu den Röntgenkristallstrukturen wurden publiziert oder zur Publikation eingereicht.^[123,145]

2. Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 1: Wittig-Reaktion zur Herstellung der ungesättigten Methylester

Zu einer Lösung des Aldehyds (36.7 mmol) in Dichlormethan (150 mL) wurde 1-Carbomethoxyethylidentriphenylphosphin (**129**) (15.3 g, 44.1 mmol) gegeben und bei 23 °C gerührt, bis die Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie vollständigen Umsatz anzeigte. Dann wurden etwa 2/3 des Lösungsmittels im Vakuum entfernt. Durch Zugabe von Pentan (10 mL) wurde Triphenylphosphinoxid ausgefällt und anschließend abfiltriert. Das Filtrat wurde eingeeengt und der Rückstand chromatographiert.

AAV 2: Hydrierung der ungesättigten Methylester

Eine Mischung des ungesättigten Methylesters (5.00 mmol) und Pd/C (0.25 mmol, 10% Pd auf aktivierter Kohle) in EtOH (10 mL) wurde durch dreimaliges Einfrieren (fl. N₂), Evakuieren und Auftauen entgast und dann bei 23 °C unter 1 atm H₂ (Ballon) gerührt. Nach der angegebenen Zeit wurde über Celite filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand chromatographiert.

AAV 3: Dehydroxylierung

Eine Lösung des Alkohols (4.84 mmol) in Dichlormethan (20 mL) wurde mit Et₃SiH (1.56 mL, 1.13 g, 9.68 mmol) versetzt und anschließend bei 0 °C langsam BF₃·Et₂O (1.23 mL, 1.37 g, 9.68 mmol) zugetropft. Es wurde zunächst eine Stunde bei 0 °C gerührt, dann bei 23 °C, bis die Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie vollständigen Umsatz anzeigte. Zu dem Reaktionsgemisch wurde gesättigte NaHCO₃-Lösung (10 mL) gegeben. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (10 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt chromatographisch gereinigt.

AAV 4: Synthese der Sulfone

Zu einer Lösung des Sulfons (14.7 mmol) in THF (100 mL) wurde bei -78 °C *n*-Butyllithium (6.60 mL, 16.2 mmol, 2.5 M Lösung in Hexan) getropft und 30 Minuten gerührt. Anschließend wurde der Aldehyd (16.2 mmol) zugegeben und weitere 1.5 Stunden bei -78 °C gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf 23 °C erwärmt und

gesättigte NH_4Cl -Lösung (50 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 x 50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl -Lösung (50 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt chromatographiert.

AAV 5: Bromierung

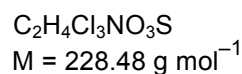
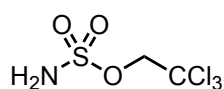
Zu einer Lösung von Phosphortribromid (582 μL , 1.68 g, 6.20 mmol) in Et_2O (10 mL) wurde bei 0 °C langsam der Alkohol (12.4 mmol) gegeben und bei 23 °C gerührt. Nach 2 Stunden wurde das Reaktionsgemisch in Eiswasser (10 mL) gegeben und die abgetrennte wässrige Phase wurde mit Et_2O (2 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (15 mL) und gesättigter NaCl -Lösung (15 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt chromatographiert.

AAV 6: CH-Aminierung

Das Substrat (500 μmol) wurde zu einer Lösung von 2,2,2-Trichlorethylsulfamat (57.1 mg, 250 μmol) und Rh_2esp_2 (3.79 mg, 5.00 μmol) in Benzol (0.75 mL) gegeben. Das Oxidans (375 μmol) wurde portionsweise über zwei Stunden zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 16 Stunden bei 23 °C gerührt. Anschließend wurde CH_2Cl_2 (2.5 mL) und gesättigte Thioharnstofflösung (2.5 mL) zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (2 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 0.5 M NaHCO_3 -Lösung (2 x 5 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde chromatographisch gereinigt.

3. Synthesen der Reagenzien

2,2,2-Trichlorethylsulfamat (**49**)^[111]



Ameisensäure (2.50 mL, 3.02 g, 65.7 mmol) wurde bei 0 °C zu Chlorsulfonyl-isocyanat (**121**) (5.70 mL, 9.30 g, 65.7 mmol) getropft. Eine starke Gasentwicklung wurde beobachtet. Zu dem fest gewordenen Reaktionsgemisch wurde Acetonitril (34 mL) gegeben. Die resultierende Lösung wurde eine Stunde bei 0 °C und dann 16 Stunden bei 23 °C gerührt. Anschließend wurde das Gemisch bei 0 °C langsam mit einer Lösung von 2,2,2-Trichlorethanol (4.19 mL, 6.54 g, 43.8 mmol) in Dimethylacetamid (34 mL) versetzt und drei Stunden bei 23 °C gerührt. Dann wurden Et₂O (50 mL) und H₂O (50 mL) zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde mit H₂O (2 x 50 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pe/EtOAc 2:1) des Rückstandes wurde der Sulfamatesters **49** (8.61 g, 37.7 mmol, 86%) als weißer Feststoff erhalten.

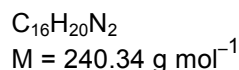
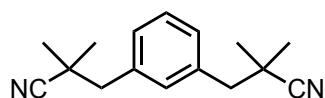
DC: $R_f = 0.17$ (Pe/EtOAc 2:1) [CAM].

¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ [ppm] = 4.70 (s, 2H, CH₂CCl₃), 5.06 (br. s, 2H, NH₂).

¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 78.9 (t, CH₂CCl₃), 93.3 (s, CH₂CCl₃).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 110 (100) [(M-CCl₃)⁺], 80 (97) [(H₂NO₂S)⁺].

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[64,111]

2,2,2',2'-Tetramethyl-3,3'-*m*-phenylendipropionitril (123)^[61]

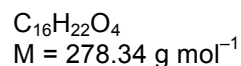
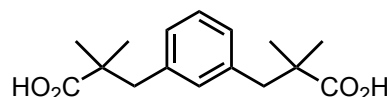
Eine Lösung von Di-*iso*-propylamin (10.5 mL, 7.59 g, 75.0 mmol) in THF (60 mL) wurde bei 0 °C langsam mit *n*-Butyllithium (31.3 mL, 73.6 mmol, 2.35 M Lösung in Hexan) versetzt und 20 Minuten gerührt. Anschließend wurde Isobutylnitril (6.73 mL, 5.18 g, 75.0 mmol) zugegeben und weitere 1.5 Stunden bei 0 °C gerührt. Dann wurde eine Lösung von α,α' -Dichlor-*m*-xylol (**122**) (5.25 g, 30.0 mmol) in 20 mL THF zu dem Reaktionsgemisch getropft und 16 Stunden bei 23 °C gerührt. Die abgetrennte organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pe/EtOAc 7:1) des Rückstandes wurde das Dinitril **123** (6.05 g, 25.2 mmol, 84%) als weißer Feststoff isoliert.

DC: $R_f = 0.27$ (Pe/EtOAc 7:1) [CAM, UV].

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ [ppm] = 1.36 (s, 12H, CH₃), 2.82 (s, 4H, CH₂), 7.18-7.23 (m, 3H, C_{ar}H), 7.29-7.35 (m, 1H, C_{ar}H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 26.7 (q, 4C, CH₃), 33.7 [s, 2C, C(CH₃)CN], 46.7 (t, 2C, CH₂), 124.8 (s, 2C, CN), 128.6 (d, C_{ar}H), 129.4 (d, 2C, C_{ar}H), 132.3 (d, C_{ar}H), 136.0 (s, 2C, C_{ar}).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[61]

2,2,2',2'-Tetramethyl-3,3'-*m*-phenyldipropionsäure (124)^[61]

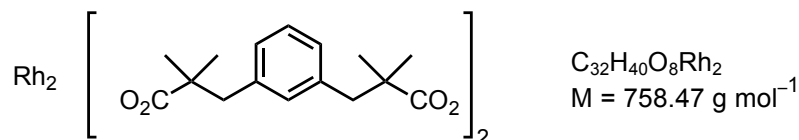
Eine Lösung des Dinitrils **123** (1.00 g, 4.16 mmol) und KOH (1.31 g, 23.3 mmol) in Ethylenglykol (6 mL) wurde für sechs Stunden bei 180 °C gerührt. Nach Abkühlen auf 23 °C wurde Dichlormethan (10 mL) und H₂O (10 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wurde gesammelt, der pH-Wert durch Zugabe von 6 M HCl auf 2 eingestellt und mit EtOAc (90 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit H₂O (2 x 30 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde aus Pe/EtOAc (1:1) umkristallisiert und die Dicarbonsäure **124** (737 mg, 2.65 mmol, 64%) als weißer Feststoff erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ [ppm] = 1.19 (s, 12H, CH₃), 2.87 (s, 4H, CH₂), 7.00-7.06 (m, 3H, C_{ar}H), 7.19 (t, ³J = 7.5 Hz, 1H, C_{ar}H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 24.7 (q, 4C, CH₃), 43.6 (t, 2C, CH₂), 45.9 [s, 2C, C(CH₃)₂CO₂], 127.8 (d, C_{ar}H), 128.8 (d, 2C, C_{ar}H), 132.2 (d, C_{ar}H), 137.4 (s, 2C, C_{ar}), 184.7 (s, 2C, COOH).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 191 (100) [(M-2 x CO₂H)⁺], 145 (25), 43 (30).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[61]

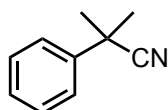
Bis[rhodium(2,2,2',2'-tetramethyl-3,3'-phenylendipropionat)] (50)^[61]

Ein Lösung von Rhodiumacetat Dimer (150 mg, 339 μmol) und der Dicarbonsäure **124** (378 mg, 1.36 mmol) in Chlorbenzol (40 mL) wurden in einer Destillationsapparatur auf 150 °C erhitzt und das Lösungsmittel vollständig abdestilliert. Nach Abkühlen auf 23 °C wurde der Rückstand in Dichlormethan (50 mL) aufgenommen, mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (3 x 20 mL) und gesättigter NaCl -Lösung (20 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Pe/EtOAc 6:1) des Rückstandes wurde der Rhodiumkomplex **50** (251 mg, 331 μmol , 98%) als grüner Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.23$ (Pe/EtOAc 6:1) [UV].

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN , 250 MHz): δ [ppm] = 0.91 (s, 24H, CH_3), 2.59 (s, 8H, CH_2), 6.85 (dd, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.7$ Hz, 4H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 6.89-6.91 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 7.07 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[61]

2-Methyl-2-phenylpropionitril (126)^[65]

Zu einer Mischung von Benzylcyanid (**125**) (14.5 mL, 14.8 g, 126 mmol) in DMSO (63 mL) wurde Methyljodid (17.3 mL, 3.93 g, 277 mmol) gegeben. Die Lösung wurde auf 45 °C erwärmt und langsam eine NaOH -Lösung (21 mL, 50 wt% in H_2O) zugetropft. Nach einer Stunde wurde das Reaktionsgemisch auf 23 °C abgekühlt und H_2O (150 mL) zugegeben. Es wurde mit Pe/EtOAc (1:1, 250 mL) extrahiert, die organische Phase über MgSO_4 getrocknet, filtriert und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mittels $^1\text{H-NMR}$ als Mischung aus dem mono- und dem dialkylierten Nitril identifiziert. Das Rohprodukt wurde in DMSO (60 mL) aufgenommen und nach beschriebener Prozedur mit Methyljodid (7 mL, 15.4 g, 108 mmol) und NaOH -Lösung (10 mL, 50 wt% in H_2O) behandelt. Das isolierte gelbe Öl enthielt ausschließlich das dialkylierte Nitril **126** und wurde nicht weiter gereinigt.

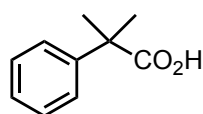
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz): δ [ppm] = 1.73 (s, 6H, CH_3), 7.29-7.34 (m, 1H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 7.37-7.42 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 7.47-7.50 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 29.3 (q, 2C, CH_3), 37.3 (s, $\text{C}(\text{CH}_3)\text{CN}$), 124.6 (s, CN), 125.1 (d, 2C, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 127.9 (d, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 129.0 (d, 2C, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 141.5 (s, C_{ar}).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 145 (25) [M^+], 130 (100), 103 (37), 51 (23), 39 (32).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[65]

2-Methyl-2-phenylpropionsäure (**127**)^[65]



$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$
 $M = 164.20 \text{ g mol}^{-1}$

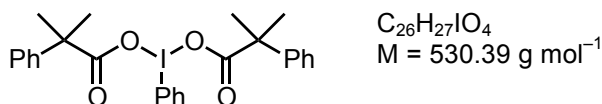
Eine Mischung von dem Nitril **126** (15.5 g, 107 mmol) und KOH (19.2 g, 342 mmol) in Ethylenglykol (25 mL) und H_2O (75 mL) wurde 96 Stunden bei 100 °C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf 23 °C abgekühlt und mit Dichlormethan (2 x 50 mL) extrahiert. Der pH-Wert der wässrigen Phase wurde durch Zugabe von konz. Salzsäure auf 1 eingestellt. Der ausgefallenen bräunliche Feststoff wurde abfiltriert, in EtOAc (200 mL) aufgenommen und mit H_2O (50 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen. Nach Trocknen über MgSO_4 und anschließender Filtration wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde aus Pentan umkristallisiert und die Carbonsäure **127** (15.0 g, 91.5 mmol, 85%) als weißer Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz): δ [ppm] = 1.64 (s, 6H, CH_3), 7.27-7.31 (m, 1H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 7.35-7.40 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 7.43-7.45 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 26.3 (q, 2C, CH_3), 46.4 [s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2$], 126.0 (d, 2C, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 127.1 (d, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 128.6 (d, 2C, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 143.9 (s, C_{ar}), 183.6 (s, COOH).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 164 (47) [M^+], 119 (100) [($\text{M}-\text{CO}_2\text{H}$) $^+$], 91 (24) [(C_7H_7) $^+$].

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[65]

Iodbenzoldi-2-methyl-2-phenylpropionat ^[65]

Eine Mischung von Iodbenzoldiacetat (1.91 g, 5.94 mmol) und der Carbonsäure **127** (2.00 g, 12.2 mmol) in Chlorbenzol (60 mL) wurden am Rotationsverdampfer auf 50 °C erhitzt und das Lösungsmittel über einen Zeitraum von 20 Minuten vollständig abdestilliert. Anschließend wurde erneut Chlorbenzol (60 mL) zu dem Rückstand gegeben und abdestilliert. Dieser Prozess wurde ein weiteres Mal wiederholt. Der Rückstand wurde aus Hexan umkristallisiert und das Produkt (2.34 g, 4.41 mmol, 74%) als weißer Feststoff erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ [ppm] = 1.51 (s, 12H, CH₃), 7.19-7.34 (m, 12H, C_{ar}H), 7.45-7.51 (m, 1H, C_{ar}H), 7.68-7.71 (m, 2H, C_{ar}H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 27.1 (q, 4C, CH₃), 46.8 [s, 2C, C(CH₃)₂CO₂], 122.4 (s, C_{ar}I), 125.8 (d, 4C, C_{ar}H), 126.5 (d, 2C, C_{ar}H), 128.3 (d, 4C, C_{ar}H), 130.6 (d, 2C, C_{ar}H), 131.3 (d, C_{ar}H), 134.1 (d, 2C, C_{ar}H), 145.4 (s, 2C, C_{ar}), 181.2 (s, 2C, COOH).

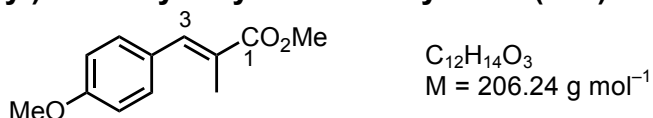
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 204 (79) [(C₆H₅I)⁺], 119 (100) [(C₉H₁₁)⁺], 91 (58) [(C₇H₇)⁺], 77 (67) [(C₆H₅)⁺].

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[65]

4. C-H Aminierung unter acyclischer Stereokontrolle

4.1. Substratsynthesen

(*E*)-3-(4-Methoxyphenyl)-2-methylacrylsäuremethylester (**130**)^[146]



Gemäß AAV 1 wurde Anisaldehyd (**128**) (4.46 mL, 5.00 g, 36.7 mmol) mit 1-Carbo-methoxyethylidientriphenylphosphin (**129**) (15.3 g, 44.1 mmol) in Dichlormethan (100 mL) 48 Stunden bei 23 °C umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pe/Et₂O 5:1) wurde der ungesättigte Ester **130** (6.95 g, 33.7 mmol, 92%) als weißer Feststoff isoliert.

DC: $R_f = 0.55$ (Pe/EtOAc 4:1) [CAM, UV].

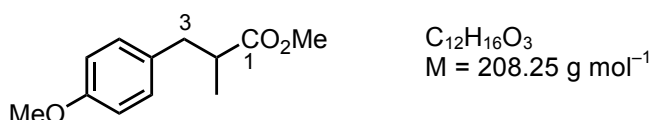
¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ [ppm] = 2.13 (d, ⁴ $J = 1.4$ Hz, 3H, CH₃), 3.81 [s, 3H, C(O)OCH₃], 3.84 (s, 3H, OCH₃), 6.91-6.94 (m, 2H, C_{ar}H), 7.37-7.40 (m, 2H, C_{ar}H), 7.65 [br. s, 1H, C(3)H].

¹³C-NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ [ppm] = 14.3 (q, CH₃), 52.1 [q, C(O)OCH₃], 55.5 (q, OCH₃), 114.0 (d, 2C, C_{ar}H), 126.2 (s, C-2), 128.6 (s, C_{ar}), 131.6 (d, 2C, C_{ar}H), 138.8 (d, C-3), 159.8 (s, C_{ar}OMe), 169.6 (s, C-1).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 206 (100) [M⁺], 175 (36), 147 (38) [(C₁₀H₁₁O)⁺], 146 (61).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[146]

3-(4-Methoxyphenyl)-2-methylpropionsäuremethylester (**131**)^[147]



Gemäß AAV 2 wurde Verbindung **130** (2.24 g, 10.9 mmol) mit Pd/C (577 mg, 543 μ mol, 10% Pd auf aktivierter Kohle) in EtOH (20 mL) 48 Stunden unter 1 atm H₂ (Ballon) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pe/EtOAc 8:1) wurde der Methylester **131** (2.04 g, 9.80 mmol, 90%) als farbloses Öl isoliert.

DC: $R_f = 0.64$ (Pe/EtOAc 4:1) [CAM, UV].

GC: $t_R = 104.7/106.4$ min.

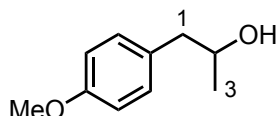
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz): δ [ppm] = 1.14 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 2.58-2.72 [m, 2H, C(2)H, C(3)HH], 2.96 [dd, $^2J = 13.1$ Hz, $^3J = 6.5$ Hz, 1H, C(3)HH], 3.64 [s, 3H, C(O)OCH₃], 3.78 (s, 3H, OCH₃), 6.80-6.84 (m, 2H, C_{ar}H), 7.05-7.09 (m, 2H, C_{ar}H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 17.1 (q, CH_3), 39.3 (t, C-3), 42.0 (d, C-2), 51.9 [q, C(O)OCH₃], 55.6 (q, OCH₃), 114.2 (d, 2C, C_{ar}H), 130.3 (d, 2C, C_{ar}H), 131.8 (s, C_{ar}), 158.5 (s, C_{ar}OMe), 177.0 (s, C-1).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 208 (12) [M^+], 122 (8), 121 (100) [($\text{C}_8\text{H}_9\text{O}$)⁺].

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[147]

1-(4-Methoxyphenyl)propan-2-ol (**133**)^[148]



$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2$
 $M = 166.22 \text{ g mol}^{-1}$

Zu einer Lösung von 4-Methoxyphenylaceton (**132**) (4.69 mL, 5.00 g, 30.5 mmol) in EtOH (60 mL) wurde bei 0 °C portionsweise NaBH_4 (1.15 g, 30.5 mmol) gegeben und 16 Stunden bei 23 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C vorsichtig mit 2 M Salzsäure (10 mL) versetzt und 15 Minuten gerührt. Anschließend wurde mit Et_2O (2 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (100 mL) und gesättigter NaCl -Lösung (100 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das Produkt **133** (4.08 g, 24.5 mmol, 81%) wurde als farbloses Öl isoliert.

DC: $R_f = 0.40$ (Pe/EtOAc 2:1) [CAM, UV].

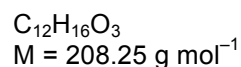
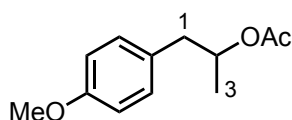
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz): δ [ppm] = 1.22 [d, $^3J = 6.2$ Hz, 3H, C(3)H₃], 1.51 (br. s, 1H, OH), 2.61 [dd, $^2J = 13.6$ Hz, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, C(1)HH], 2.73 [dd, $^2J = 13.6$ Hz, $^3J = 4.7$ Hz, 1H, C(1)HH], 3.78 (s, 3H, OMe), 3.92-4.01 [m, 1H, C(2)H], 6.83-6.87 (m, 2H, C_{ar}H), 7.10-7.14 (m, 2H, C_{ar}H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ [ppm] = 22.6 (q, C-3), 44.8 (t, C-1), 55.2 (q, OCH_3), 68.9 (d, C-2), 113.9 (d, 2C, C_{arH}), 130.3 (d, 2C, C_{arH}), 130.6 (s, C_{ar}), 158.2 (s, C_{arOMe}).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 166 (12) [M^+], 122 (53), 121 (100) [$(\text{C}_8\text{H}_9\text{O})^+$], 107 (11) [$(\text{C}_7\text{H}_7\text{O})^+$], 91 (8) [$(\text{C}_7\text{H}_7)^+$], 77 (9) [$(\text{C}_6\text{H}_5\text{O})^+$].

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[148]

1-(4-Methoxyphenyl)propan-2-ylacetat (**136**)^[149]



Eine Mischung von dem Alkohol **133** (9.47 g, 57.0 mmol), Acetanhydrid (11.9 mL, 12.8 g, 125 mmol) und Triethylamin (17.3 mL, 12.7 g, 125 mmol) wurde bei 0 °C mit 4-Dimethylaminopyridin (2.09 g, 17.1 mmol) versetzt und 16 Stunden bei 23 °C gerührt. Anschließend wurde Et_2O (20 mL) und 2 M Salzsäure (20 mL) zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Et_2O (2 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (20 mL) und gesättigter NaCl -Lösung (20 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde chromatographiert (SiO_2 , Pe/EtOAc 6:1) und das Produkt **136** (11.2 g, 53.9 mmol, 94 %) als farbloses Öl isoliert.

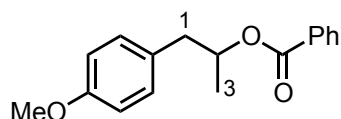
DC: $R_f = 0.83$ (Pe/EtOAc 2:1) [CAM, UV].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): δ [ppm] = 1.20 [d, $^3J = 6.3$ Hz, 3H, $\text{C}(3)\text{H}_3$], 2.00 [s, 3H, $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$], 2.68 [dd, $^2J = 13.7$ Hz, $^3J = 6.6$ Hz, 1H, $\text{C}(1)\text{HH}$], 2.73 [dd, $^2J = 13.7$ Hz, $^3J = 6.6$ Hz, 1H, $\text{C}(1)\text{HH}$], 3.79 (s, 3H, OCH_3), 5.00-5.13 [m, 1H, $\text{C}(2)\text{H}$], 6.80-6.85 (m, 2H, C_{arH}), 7.08-7.14 (m, 2H, C_{arH}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 19.4 (q, C-3), 21.4 [q, $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$], 41.5 (t, C-1), 55.4 (q, OCH_3), 71.8 (d, C-2), 113.9 (d, 2C, C_{arH}), 129.8 (s, C_{ar}), 130.5 (d, 2C, C_{arH}), 158.4 (s, C_{arOMe}), 170.7 [s, $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$].

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 148 (100) [$(\text{M}-\text{OAc})^+$], 121 (91) [$(\text{C}_8\text{H}_9\text{O})^+$], 43 (74).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[149]

1-(4-Methoxyphenyl)propan-2-ylbenzoat (134)

$C_{17}H_{18}O_3$
 $M = 270.32 \text{ g mol}^{-1}$

Eine Mischung von dem Alkohol **133** (1.00 g, 6.02 mmol), 4-Dimethylaminopyridin (220 mg, 1.80 mmol) und Pyridin (971 μL , 952 mg, 12.0 mmol) in Dichlormethan (30 mL) wurde bei 0 °C mit Benzoylchlorid (1.40 mL, 1.69 g, 12.0 mmol) versetzt und 16 Stunden bei 55 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf 23 °C abgekühlt und mit H₂O (15 mL) gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ und Filtration wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde chromatographiert (SiO₂, Pe/EtOAc 6:1) und das Produkt **134** (1.21 g, 4.48 mmol, 74 %) als farbloses Öl isoliert.

DC: $R_f = 0.53$ (Pe/EtOAc 10:1) [CAM, UV].

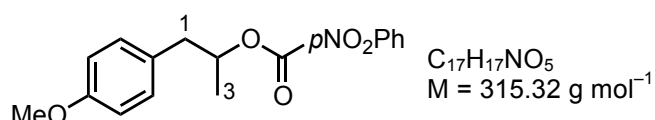
¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ [ppm] = 1.33 [d, $^3J = 6.3$ Hz, 3H, C(3)H₃], 2.84 [dd, $^2J = 13.7$ Hz, $^3J = 6.5$ Hz, 1H, C(1)HH], 3.02 [dd, $^2J = 13.7$ Hz, $^3J = 6.6$ Hz, 1H, C(1)HH], 3.78 (s, 3H, OCH₃), 5.26-5.38 [m, 1H, C(2)H], 6.80-6.86 (m, 2H, C_{ar}H), 7.14-7.20 (m, 2H, C_{ar}H), 7.40-7.46 (m, 2H, C_{ar}H), 7.52-7.58 (m, 1H, C_{ar}H), 8.00-8.05 (m, 2H, C_{ar}H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 19.6 (q, C-3), 41.6 (t, C-1), 55.4 (q, OCH₃), 72.5 (d, C-2), 113.9 (d, 2C, C_{ar}H), 128.4 (d, 2C, C_{ar}H), 129.7 (d, 2C, C_{ar}H), 129.7 (s, C_{ar}), 130.6 (d, 2C, C_{ar}H), 130.9 [s, C_{ar}C(O)OR], 132.9 (d, C_{ar}H), 158.4 (s, C_{ar}OMe), 166.2 [s, OC(O)CH₃].

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 148 (100) [(C₁₀H₁₂O)⁺], 121 (23) [(C₈H₉O)⁺], 105 (43), 77 (20) [(C₆H₅)⁺].

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₇H₁₈O₃⁺ [M⁺]: 270.1251; gefunden: 270.1253.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2934 (w, C-H), 1712 (s, C=O), 1619 (w), 1512 (s), 1454 (w, C-H), 1271 (s, C-O), 1246 (s, C-O), 1176 (m), 1109 (m), 1027 (m), 815 (w), 710 (m).

1-(4-Methoxyphenyl)propan-2-yl-4-nitrobenzoat (135)

Eine Mischung von dem Alkohol **133** (2.00 g, 12.0 mmol) und Pyridin (971 μL , 950 mg, 12.0 mmol) in Dichlormethan (100 mL) wurde bei 0 °C mit 4-Nitrobenzoylchlorid (2.23 g, 12.0 mmol) versetzt und 16 Stunden bei 55 °C gerührt. Anschließend wurde mit H_2O (50 mL) gewaschen. Nach Trocknen über MgSO_4 und Filtration wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde chromatographiert (SiO_2 , Pe/ Et_2O 6:1) und das Produkt **135** (108 mg, 343 μmol , 3%) als gelbes Öl isoliert.

DC: $R_f = 0.35$ (Pe/ Et_2O 6:1) [CAM, UV].

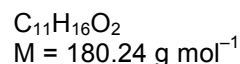
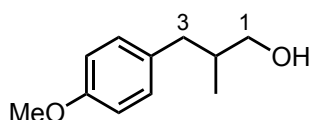
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): δ [ppm] = 1.37 [d, $^3J = 6.3 \text{ Hz}$, 3H, C(3) H_3], 2.88 [dd, $^2J = 13.9 \text{ Hz}$, $^3J = 6.4 \text{ Hz}$, 1H, C(1) HH], 3.02 [dd, $^2J = 13.9 \text{ Hz}$, $^3J = 6.7 \text{ Hz}$, 1H, C(1) HH], 3.78 (s, 3H, OCH_3), 5.29-5.39 [m, 1H, C(2) H], 6.80-6.86 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 7.11-7.18 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 8.13-8.18 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 8.25-8.30 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 19.6 (q, C-3), 41.5 (t, C-1), 55.4 (q, OCH_3), 73.7 (d, C-2), 114.0 (d, 2C, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 123.6 (d, 2C, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 129.3 (s, C_{ar}), 130.5 (d, 2C, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 130.7 (d, 2C, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 136.3 [s, $\text{C}_{\text{ar}}\text{C}(\text{O})\text{OR}$], 150.6 (s, $\text{C}_{\text{ar}}\text{NO}_2$), 158.4 (s, $\text{C}_{\text{ar}}\text{OMe}$), 164.3 [s, $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$].

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 150 (100) [$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}^+$], 135 (54).

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_5^+$ [M^+]: 315.1101; gefunden: 315.1113.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2938 (w, C-H), 1718 (s, C=O), 1511 (s), 1347 (m), 1272 (vs, C-O), 1247 (vs, C-O), 1102 (s), 1033 (m).

3-(4-Methoxyphenyl)-2-methylpropan-1-ol (137)^[150]

Zu einer Lösung des Methylesters **131** (1.00 g, 4.80 mmol) in Tetrahydrofuran (50 mL) wurde bei 0 °C portionsweise LiAlH_4 (182 mg, 4.80 mmol) gegeben und sechs Stunden bei 23 °C gerührt. Anschließend wurde gesättigte NH_4Cl -Lösung (25 mL) zugegeben und mit EtOAc (25 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt, die organische Phase wurde gesammelt und der pH-Wert der wässrigen Phase wurde mit 2 M Salzsäure auf zwei eingestellt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 x 50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (50 mL), H_2O (50 mL) und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen (50 mL). Nach Trocknen über MgSO_4 und Filtration wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt **137** (859 mg, 4.77 mmol, 99%) wurde als farbloses Öl isoliert.

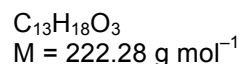
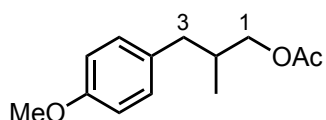
DC: $R_f = 0.48$ (Pe/EtOAc 2:1) [CAM, UV].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): δ [ppm] = 0.91 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, CH_3), 1.37 (br. s, 1H, OH), 1.81-1.99 [m, 1H, C(2)H], 2.38 [dd, $^2J = 13.6$ Hz, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, C(3)HH], 2.69 [dd, $^2J = 13.6$ Hz, $^3J = 6.4$ Hz, 1H, C(3)HH], 3.46 [dd, $^2J = 10.6$ Hz, $^3J = 5.9$ Hz, 1H, C(1)HH], 3.53 [dd, $^2J = 10.6$ Hz, $^3J = 6.0$ Hz, 1H, C(1)HH], 3.79 (s, 3H, OCH_3), 6.80-6.86 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 7.06-7.12 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ [ppm] = 16.6 (q, CH_3), 38.1 (d, C-2), 38.9 (t, C-3), 55.4 (q, OCH_3), 67.8 (t, C-1), 113.8 (d, 2C, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 130.2 (d, 2C, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 132.8 (s, C_{ar}), 158.0 (s, $\text{C}_{\text{ar}}\text{OMe}$).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 180 (17) [M^+], 121 (100) [$(\text{C}_8\text{H}_9\text{O})^+$].

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[150]

3-(4-Methoxyphenyl)-2-methylpropylacetat (138)^[151]

Eine Mischung von dem Alkohol **137** (100 mg, 555 μmol), Acetanhydrid (1.09 mL, 1.17 g, 11.5 mmol) und Triethylamin (171 μL , 123 mg, 1.22 mmol) wurde bei 0 °C mit 4-Dimethylaminopyridin (20 mg, 166 μmol) versetzt und 16 Stunden bei 23 °C gerührt. Anschließend wurde Et_2O (10 mL) und 2 M Salzsäure (5 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit Et_2O (2 x 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (10 mL) und gesättigter NaCl -Lösung (10 mL) gewaschen. Nach Trocknen über MgSO_4 und Filtration wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde chromatographiert (SiO_2 , $\text{Pe}/\text{Et}_2\text{O}$ 7:1) und das Produkt **138** (111 mg, 499 μmol , 90%) als farbloses Öl isoliert.

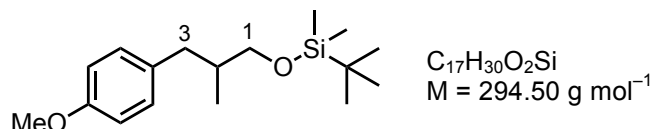
DC: $R_f = 0.28$ ($\text{Pe}/\text{Et}_2\text{O}$ 7:1) [CAM, UV].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): δ [ppm] = 0.91 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, CH_3), 2.06 [s, 3H, OC(O)CH_3], 2.40 [dd, $^2J = 13.7$ Hz, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, C(3)HH], 2.66 [dd, $^2J = 13.7$ Hz, $^3J = 6.4$ Hz, 1H, C(3)HH], 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.84-3.98 [m, 3H, C(1)H_2 , C(2)H], 6.81-6.85 (m, 2H, C_{arH}), 7.04-7.07 (m, 2H, C_{arH}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 16.8 (q, CH_3), 21.1 [q, OC(O)CH_3], 34.8 (d, C-2), 39.0 (t, C-3), 55.4 (q, OCH_3), 68.8 (t, C-1), 113.8 (d, 2C, C_{arH}), 130.1 (d, 2C, C_{arH}), 132.1 (s, C_{ar}), 158.1 (s, C_{arOMe}), 171.3 [s, OC(O)CH_3].

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 222 (9) [M^+], 163 (21), 147 (17), 121 (100) [$(\text{C}_8\text{H}_9\text{O})^+$].

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[151]

***tert*-Butyl-[3-(4-methoxyphenyl)-2-methylpropoxy]dimethylsilan (139)**

Zu einer Lösung des Alkohols **137** (300 mg, 1.66 mmol) in Dichlormethan (10 mL) wurde bei 0 °C nacheinander Imidazol (170 mg, 2.50 mmol) und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (326 mg, 2.16 mmol) gegeben. Es wurde eine Stunde bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde H₂O (40 mL) zugegeben und die abgetrennte wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt **139** (377 mg, 1.28 mmol, 77%) wurde als farbloses Öl erhalten.

DC: $R_f = 0.88$ (Pe/Et₂O 20:1) [CAM, UV].

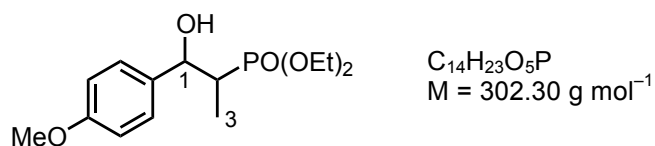
¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ [ppm] = 0.04 [s, 6H, Si(CH₃)₂], 0.84 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, CH₃), 0.91 [s, 9H, SiC(CH₃)₃], 1.77-1.90 [m, 1H, C(2)H], 2.27 [dd, ²J = 13.5 Hz, ³J = 8.3 Hz, 1H, C(3)HH], 2.73 [dd, ²J = 13.5 Hz, ³J = 5.9 Hz, 1H, C(3)HH], 3.42 [d, ³J = 6.0 Hz, 2H, C(1)H₂], 3.79 (s, 3H, OCH₃), 6.80-6.84 (m, 2H, C_{ar}H), 7.06-7.09 (m, 2H, C_{ar}H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = -5.2 [q, Si(CH₃)], -5.2 [q, Si(CH₃)], 16.6 (q, CH₃), 18.5 [s, SiC(CH₃)₃], 26.1 [q, 3C, SiC(CH₃)₃], 38.2 (d, C-2), 38.7 (t, C-3), 55.3 (q, OCH₃), 67.6 (t, C-1), 113.7 (d, 2C, C_{ar}H), 130.2 (d, 2C, C_{ar}H), 133.3 (s, C_{ar}), 157.8 (s, C_{ar}OMe).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 237 (100) [(M-*t*Bu)⁺], 205 (20), 121 (72) [(C₈H₉O)⁺], 89 (46), 75 (23).

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₃H₂₁O₂Si⁺ [(M-*t*Bu)⁺]: 237.1305; gefunden: 237.1304.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2953 (m, C-H), 1629 (w), 1512 (s), 1260 (w), 1246 (vs, C-O), 1087 (m), 1038 (w), 833 (s), 774 (m).

Diethyl-[1-hydroxy-1-(4-methoxyphenyl)propan-2-yl]phosphonat (140)^[109]

Zu Di-*iso*-propylamin (2.45 mL, 1.76 g, 17.4 mmol) in THF (50 mL) wurde bei 0 °C langsam *n*-Butyllithium (6.41 mL, 16.0 mmol, 2.5 M Lösung in Hexan) gegeben und 15 Minuten gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch auf –78 °C gekühlt und langsam mit Diethylethylphosphonat (2.18 mL, 2.23 g, 13.4 mmol) versetzt. Nach 30 Minuten wurde Anisaldehyd (**128**) (1.79 mL, 2.00 g, 14.7 mmol) zugegeben und weitere 15 Minuten bei –78 °C gerührt. Die Reaktionslösung wurde über 2.5 Stunden auf 23 °C aufgetaut und anschließend gesättigte NH₄Cl-Lösung (20 mL) und Et₂O (20 mL) zugegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (20 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, EtOAc) des Rohproduktes wurde das Produkt **140** (3.08 g, 10.2 mmol, 76%, dr = 63:37) als leicht gelblicher Feststoff isoliert.

DC: $R_f = 0.10$ (Et₂O) [CAM, UV].

Hauptdiastereomer

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ [ppm] = 1.04 [dd, ³ $J = 7.4$ Hz, ³ $J_{\text{HP}} = 18.4$ Hz, 3H, C(3)H₃], 1.33 [t, ³ $J = 7.1$ Hz, 3H, P(O)OCH₂CH₃], 1.37 [t, ³ $J = 7.1$ Hz, 3H, P(O)OCH₂CH₃], 2.10-2.21 [m, 1H, C(2)H], 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.09-4.25 [m, 4H, P(O)(OCH₂CH₃)₂], 5.25 [d, ³ $J = 9.7$ Hz, 1H, C(1)H], 6.87-6.89 (m, 2H, C_{ar}H), 7.26-7.28 (m, 2H, C_{ar}H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 6.5 (dq, ² $J_{\text{CP}} = 3.2$ Hz, C-3), 16.6 [dq, ³ $J_{\text{CP}} = 5.2$ Hz, 2C, P(O)(OCH₂CH₃)₂], 38.8 (dd, ¹ $J_{\text{CP}} = 135.5$ Hz, C-2), 55.4 (q, OCH₃), 62.1 [dt, ² $J_{\text{CP}} = 7.0$ Hz, P(O)OCH₂CH₃], 62.4 [dt, ² $J_{\text{CP}} = 7.0$ Hz, P(O)OCH₂CH₃], 70.7 (dd, ² $J_{\text{CP}} = 3.6$ Hz, C-1), 113.6 (d, 2C, C_{ar}H), 127.0 (d, 2C, C_{ar}H), 133.7 (s, C_{ar}), 158.9 (s, C_{ar}OMe).

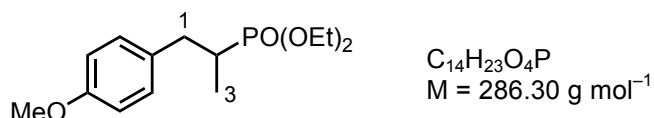
Nebendiastereomer

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ [ppm] = 0.85 [dd, ³J = 7.3 Hz, ³J_{HP} = 17.3 Hz, 3H, C(3)H₃], 1.33 [t, ³J = 7.1 Hz, 3H, P(O)OCH₂CH₃], 1.38 [t, ³J = 7.1 Hz, 3H, P(O)OCH₂CH₃], 2.10-2.21 [m, 1H, C(2)H], 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.09-4.25 [m, 4H, P(O)(OCH₂CH₃)₂], 4.66 [*virt.* t, ³J ≈ 10.0 Hz, 1H, C(1)H], 6.87-6.89 (m, 2H, C_{ar}H), 7.26-7.28 (m, 2H, C_{ar}H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 11.9 (dq, ²J_{CP} = 5.9 Hz, C-3), 16.6 [dq, ³J_{CP} = 5.6 Hz, 2C, P(O)(OCH₂CH₃)₂], 39.4 (dd, ¹J_{CP} = 134.9 Hz, C-2), 55.4 (q, OCH₃), 62.2-62.4 [m, t, 2C, P(O)(OCH₂CH₃)₂], 74.4 (dd, ²J_{CP} = 3.8 Hz, C-1), 113.9 (d, 2C, C_{ar}H), 128.2 (d, 2C, C_{ar}H), 133.9 (s, C_{ar}), 159.4 (s, C_{ar}OMe).

MS (ESI): *m/z* = 325 [(M+Na)⁺], 285 [(M-OH)⁺].

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[109]

Diethyl-[1-(4-methoxyphenyl)propan-2-yl]phosphonat (142)

Gemäß AAV 3 wurde Verbindung **140** (1.81 g, 5.99 mmol) mit Et₃SiH (1.91 mL, 1.39 g, 12.0 mmol) und BF₃·Et₂O (1.50 mL, 1.70 g, 12.0 mmol) in Dichlormethan (20 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, EtOAc) wurde das Produkt **142** (1.59 g, 5.55 mmol, 93%) als farbloses Öl erhalten.

DC: *R_f* = 0.23 (EtOAc) [CAM, UV].

¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ [ppm] = 1.05 [dd, ³J = 7.1 Hz, ³J_{HP} = 18.5 Hz, 3H, C(3)H₃], 1.33 [t, ³J = 7.1 Hz, 6H, P(O)(OCH₂CH₃)₂], 1.96-2.12 [m, 1H, C(2)H], 2.43 [ddd, ²J = 11.3 Hz, ³J = 8.4 Hz, ³J_{HP} = 13.8 Hz, 1H, C(1)HH], 3.12-3.19 [m, 1H, C(1)HH], 3.79 (s, 3H, OCH₃), 4.07-4.16 [m, 4H, P(O)(OCH₂CH₃)₂], 6.82-6.84 (m, 2H, C_{ar}H), 7.07-7.16 (m, 2H, C_{ar}H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 12.7 (dq, ²J_{CP} = 4.7 Hz, C-3), 16.7 [dq, ³J_{CP} = 5.8 Hz, 2C, P(O)(OCH₂CH₃)₂], 33.2 (dd, ¹J_{CP} = 140.0 Hz, C-2), 35.4 (dt, ²J_{CP} = 2.8 Hz, C-1), 55.5 (q, OCH₃), 61.8 [dt, ²J_{CP} = 6.9 Hz, P(O)OCH₂CH₃], 61.8 [dt,

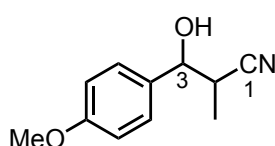
$^2J_{\text{CP}} = 6.8 \text{ Hz}$, P(O)(OCH₂CH₃), 113.9 (d, 2C, C_{ar}H), 130.1 (d, 2C, C_{ar}H), 131.6 (d, $^3J_{\text{CP}} = 17.0 \text{ Hz}$, C_{ar}), 158.3 (s, C_{ar}OMe).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 148 (100) {[M-H₂PO(OEt)₂]⁺}, 121 (15) [(C₈H₉O)⁺].

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₄H₂₃O₄P⁺ [M⁺]: 286.1328; gefunden: 286.1329.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2980 (w, C-H), 1610 (w), 1512 (s), 1261 (w), 1395 (w), 1245 (s, C-O), 1024 (vs, C-O), 953 (s), 817 (m), 793 (m), 753 (m).

3-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-2-methylpropanitril (**141**)^[152]



C₁₁H₁₃NO₂
M = 191.23 g mol⁻¹

Zu Di-*iso*-propylamin (7.76 mL, 5.59 g, 55.2 mmol) in THF (60 mL) wurde bei 0 °C langsam *n*-Butyllithium (20.4 mL, 51.0 mmol, 2.5 M Lösung in Hexan) gegeben und 15 Minuten gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch auf -78 °C gekühlt und langsam mit Propionitril (3.00 mL, 2.34 g, 42.5 mmol) versetzt. Nach 30 Minuten wurde Anisaldehyd (**128**) (5.68 mL, 6.36 g, 46.7 mmol) zugegeben und weitere 15 Minuten bei -78 °C gerührt. Die Reaktionslösung wurde über 2.5 Stunden auf 23 °C aufgetaut und anschließend gesättigte NH₄Cl-Lösung (40 mL) und Et₂O (40 mL) zugegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (40 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (40 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach chromatographischer Reinigung (SiO₂, Pe/Et₂O 1:1) des Rohproduktes wurde das Produkt **141** (5.84 g, 30.5 mmol, 72%, dr = 55:45) als gelbes Öl isoliert.

DC: $R_f = 0.35$ (Pe/Et₂O 1:1) [CAM, UV].

Hauptdiastereomer

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ [ppm] = 1.28 (d, $^3J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H, CH₃), 2.95-3.06 [m, 1H, C(2)H], 3.82 (s, 3H, OCH₃), 4.75 [dd, $^3J = 6.7 \text{ Hz}$, 3.2 Hz, 1H, C(3)H], 6.91-6.94 (m, 2H, C_{ar}H), 7.30-7.36 (m, 2H, C_{ar}H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 13.9 (q, CH₃), 31.2 (d, C-2), 55.4 (q, OCH₃), 74.3 (d, C-3), 114.2 (d, 2C, C_{ar}H), 121.1 (s, C-1), 127.8 (d, 2C, C_{ar}H), 132.0 (s, C_{ar}), 160.0 (s, C_{ar}OMe).

Nebendiastereomer

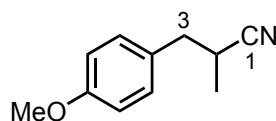
¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ [ppm] = 1.23 (d, ³J = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 2.89 [*virt.* quint, ³J ≈ 7.1 Hz, 1H, C(2)H], 3.82 (s, 3H, OCH₃), 4.68 [dd, ³J = 6.7 Hz, 3.2 Hz, 1H, C(3)H], 6.90-6.93 (m, 2H, C_{ar}H), 7.29-7.37 (m, 2H, C_{ar}H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 14.9 (q, CH₃), 34.7 (d, C-2), 55.5 (q, OCH₃), 75.0 (d, C-3), 114.3 (d, 2C, C_{ar}H), 121.4 (s, C-1), 127.7 (d, 2C, C_{ar}H), 132.3 (s, C_{ar}), 160.0 (s, C_{ar}OMe).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 137 (100) [(C₈H₉O₂)⁺], 109 (27), 45 (37).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[152]

3-(4-Methoxyphenyl)-2-methylpropannitril (143)



C₁₁H₁₃NO
M = 175.23 g mol⁻¹

Gemäß AAV 3 wurde Verbindung **141** (2.89 g, 15.1 mmol) mit Et₃SiH (4.88 mL, 3.51 g, 30.2 mmol) und BF₃·Et₂O (3.83 mL, 4.29 g, 30.2 mmol) in Dichlormethan (40 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pe/Et₂O 6:1) wurde das Produkt **143** (2.65 g, 15.1 mmol, 99%) als farbloses Öl erhalten.

DC: *R_f* = 0.17 (Pe/Et₂O 8:1) [CAM, UV].

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ [ppm] = 1.31 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, CH₃), 2.71-2.94 [m, 3H, C(2)H, C(3)H₂], 3.80 (s, 3H, OCH₃), 6.84-6.90 (m, 2H, C_{ar}H), 7.12-7.18 (m, 2H, C_{ar}H).

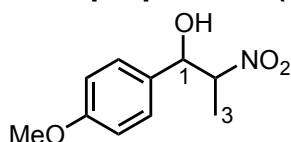
¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 17.7 (q, CH₃), 28.0 (d, C-2), 39.3 (t, C-3), 55.4 (q, OCH₃), 114.2 (d, 2C, C_{ar}H), 122.8 (s, C-1), 129.0 (s, C_{ar}), 130.2 (d, 2C, C_{ar}H), 158.9 (s, C_{ar}OMe).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 175 (17) [M⁺], 121 (100) [(C₈H₉O)⁺].

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₁H₁₃NO⁺ [M⁺]: 175.0992; gefunden: 175.0990.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2985 (w, C-H), 2935 (w, C-H), 1612 (m), 1512 (vs), 1456 (m, C-H), 1300 (m), 1245 (vs), 1178 (s), 1031 (s), 835 (m).

1-(4-Methoxyphenyl)-2-nitropropan-1-ol (144)^[153]



$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4$
 $M = 211.21 \text{ g mol}^{-1}$

Zu einer Mischung von Anisaldehyd (**128**) (4.45 mL, 5.00 g, 36.7 mmol), Nitroethan (6.26 mL, 6.54 g, 73.4 mmol), *tert*-Butanol (4 mL) und THF (4 mL) wurde bei 0 °C Kalium-*tert*-butoxyolat (206 mg, 1.84 mmol) gegeben und 16 Stunden bei 23 °C gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit Et₂O (20 mL) und H₂O (20 mL) verdünnt. Die organische Phase wurde gesammelt, mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (20 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand chromatographiert (SiO₂, Pe/Et₂O 4:1 → 6:4). Das Produkt **144** (4.28 g, 20.2 mmol, 55%, dr = 87:13) wurde als oranges Öl isoliert.

DC: $R_f = 0.14$ (Pe/Et₂O 4:1) [CAM, UV].

Hauptdiastereomer

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ [ppm] = 1.29 [d, ³ $J = 6.8$ Hz, 3H, C(3)H₃], 2.49-2.51 (m, 1H, OH), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 4.74 [dq, ³ $J = 9.2$ Hz, 6.8 Hz, 1H, C(2)H], 4.97 [dd, ³ $J = 9.2$ Hz, 2.9 Hz, 1H, C(1)H], 6.88-6.94 (m, 2H, C_{ar}H), 7.25-7.30 (m, 2H, C_{ar}H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ [ppm] = 16.6 (q, C-3), 55.5 (q, OCH₃), 76.1 (d, C-1), 88.6 (d, C-2), 114.5 (d, 2C, C_{ar}H), 128.3 (d, 2C, C_{ar}H), 130.5 (s, C_{ar}), 160.3 (s, C_{ar}OMe).

Nebendiastereomer

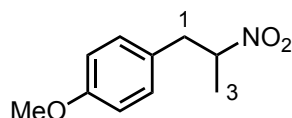
¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ [ppm] = 1.51 [d, ³ $J = 6.8$ Hz, 3H, C(3)H₃], 2.62-2.64 (m, 1H, OH), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.61-4.80 [m, 1H, C(2)H], 5.29 [*virt. t.*, ³ $J \approx 3.5$ Hz, 1H, C(1)H], 6.88-6.94 (m, 2H, C_{ar}H), 7.25-7.30 (m, 2H, C_{ar}H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ [ppm] = 12.6 (q, C-3), 55.5 (q, OCH₃), 73.9 (d, C-1), 87.7 (d, C-2), 114.3 (d, 2C, C_{ar}H), 127.4 (d, 2C, C_{ar}H), 130.6 (s, C_{ar}), 159.9 (s, C_{ar}OMe).

MS (ESI): $m/z = 194$ $[(M-OH)^+]$.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[153]

1-Methoxy-4-(2-nitropropyl)benzol (145)^[154]



$C_{10}H_{13}NO_3$
 $M = 195.22 \text{ g mol}^{-1}$

Gemäß AAV 3 wurde Verbindung **144** (4.04 g, 19.1 mmol) mit Et_3SiH (6.18 mL, 4.45 g, 38.3 mmol) und $BF_3 \cdot Et_2O$ (4.89 mL, 5.43 g, 38.3 mmol) in Dichlormethan (60 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Pe/EtOAc 10:1) wurde das Produkt **145** (3.02 g, 15.5 mmol, 81%) als gelbes Öl erhalten.

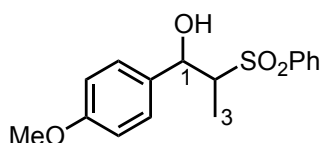
DC: $R_f = 0.32$ (Pe/EtOAc 10:1) [CAM, UV].

1H -NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): δ [ppm] = 1.53 [d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, C(3) H_3], 2.96 [dd, $^2J = 14.1$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz, 1H, C(1) HH], 3.26 [dd, $^2J = 14.1$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz, 1H, C(1) HH], 3.79 (s, 3H, OCH_3), 4.66-4.80 [m, 1H, C(2)H], 6.81-6.85 (m, 2H, $C_{ar}H$), 7.05-7.10 (m, 2H, $C_{ar}H$).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 90.6 MHz): δ [ppm] = 18.8 (q, C-3), 40.5 (t, C-1), 55.4 (q, OCH_3), 84.8 (d, C-2), 114.4 (d, 2C, $C_{ar}H$), 127.6 (s, C_{ar}), 130.2 (d, 2C, $C_{ar}H$), 159.0 (s, $C_{ar}OMe$).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 195 (19) $[M^+]$, 148 (81), 121 [(100) $[(C_8H_9O)^+]$], 91 (21) $[(C_7H_7)^+]$, 77 (17) $[(C_6H_5)^+]$.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[154]

1-(4-Methoxyphenyl)-2-phenylsulfonylpropan-1-ol (146)^[155]

C₁₆H₁₈O₄S
M = 306.38 g mol⁻¹

Gemäß AAV 4 wurde Ethylphenylsulfon (2.50 g, 14.7 mmol) mit *n*-Butyllithium (6.46 mL, 16.2 mmol, 2.5 M Lösung in Hexan) und Anisaldehyd (**128**) (1.96 mL, 2.20 g, 16.2 mmol) in THF (100 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pe/Et₂O 2:3) des Rohproduktes wurde das Produkt **146** (3.69 g, 12.0 mmol, 82%, dr = 58:42) als weißer Feststoff isoliert.

DC: *R*_f = 0.21 (Pe/Et₂O 2:3) [CAM, UV].

Hauptdiastereomer

Smp.: 90 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ [ppm] = 1.21 [d, ³*J* = 7.1 Hz, 3H, C(3)H₃], 3.18 [dq, ³*J* = 7.1 Hz, 1.3 Hz, 1H, C(2)H], 3.79 (s, 3H, OCH₃), 5.48 [br. s, 1H, C(1)H], 6.82-6.89 (m, 2H, C_{ar}H), 7.15-7.21 (m, 2H, C_{ar}H), 7.59-7.65 (m, 2H, C_{ar}H), 7.68-7.75 (m, 1H, C_{ar}H), 7.95-7.99 (m, 2H, C_{ar}H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 5.9 (q, C-3), 55.4 (q, OCH₃), 65.9 (d, C-1), 69.1 (d, C-2), 114.0 (d, 2C, C_{ar}H), 126.9 (d, 2C, C_{ar}H), 128.9 (d, 2C, C_{ar}H), 129.5 (d, 2C, C_{ar}H), 132.0 (s, C_{ar}), 134.2 (d, C_{ar}H), 137.6 (s, C_{ar}SO₂), 159.3 (s, C_{ar}OMe).

Nebendiastereomer

¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ [ppm] = 0.82 [d, ³*J* = 7.1 Hz, 3H, C(3)H₃], 3.37 [dq, ³*J* = 9.2 Hz, 7.1 Hz, 1H, C(2)H], 3.78 (s, 3H, OCH₃), 4.91 [d, ³*J* = 9.2 Hz, 1H, C(1)H], 6.83-6.87 (m, 2H, C_{ar}H), 7.20-7.23 (m, 2H, C_{ar}H), 7.58-7.63 (m, 2H, C_{ar}H), 7.68-7.72 (m, 1H, C_{ar}H), 7.94-7.98 (m, 2H, C_{ar}H).

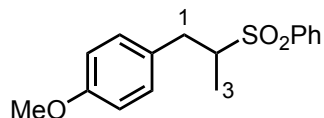
¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 13.0 (q, C-3), 55.4 (q, OCH₃), 66.3 (d, C-1), 73.5 (d, C-2), 114.1 (d, 2C, C_{ar}H), 128.3 (d, 2C, C_{ar}H), 129.1 (d, 2C, C_{ar}H), 129.4 (d, 2C, C_{ar}H), 131.9 (s, C_{ar}), 134.2 (d, C_{ar}H), 137.2 (s, C_{ar}SO₂), 159.8 (s, C_{ar}OMe).

MS (ESI): *m/z* = 329 [(M+Na)⁺], 289 [(M-OH)⁺].

HRMS (ESI): berechnet für C₁₆H₁₈NaO₄S⁺ [(M+Na)⁺]: 329.0818; gefunden: 329.0819.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3503 (br., O-H), 2963 (w, C-H), 1610 (w), 1512 (s), 1446 (m, C-H), 1302 (s, C-O), 1248 (s, C-O), 1143 (vs, C-O, S=O), 1033 (m), 738 (m).

1-Methoxy-4-(2-phenylsulfonylpropyl)benzol (**148**)



$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}$
 $M = 290.38 \text{ g mol}^{-1}$

Gemäß AAV 3 wurde Verbindung **146** (2.39 g, 7.80 mmol) mit Et_3SiH (2.52 mL, 1.81 g, 15.6 mmol) und $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1.96 mL, 2.21 g, 15.6 mmol) in Dichlormethan (30 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Pe/ Et_2O 2:1) wurde das Produkt **148** (1.76 g, 6.06 mmol, 78%) als weißer Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.28$ (Pe/ Et_2O 2:1) [CAM, UV].

Smp.: 60 °C.

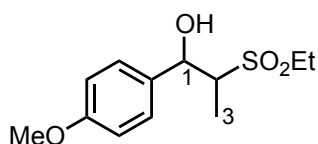
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz): δ [ppm] = 1.15 [d, $^3J = 6.9 \text{ Hz}$, 3H, C(3) H_3], 2.49 [dd, $^2J = 13.5 \text{ Hz}$, $^3J = 11.4 \text{ Hz}$, 1H, C(1) HH], 3.16-3.26 [m, 1H, C(2)H], 3.36 [dd, $^2J = 13.5 \text{ Hz}$, $^3J = 3.1 \text{ Hz}$, 1H, C(1) HH], 3.77 (s, 3H, OCH_3), 6.79-6.83 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 6.99-7.03 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 7.56-7.61 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 7.65-7.70 (m, 1H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 7.92-7.95 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 12.8 (q, C-3), 34.6 (t, C-1), 55.4 (q, OCH_3), 61.9 (d, C-2), 114.3 (d, 2C, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 129.0 (s, C_{ar}), 129.2 (d, 2C, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 129.3 (d, 2C, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 130.2 (d, 2C, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 133.8 (d, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 137.5 (s, $\text{C}_{\text{ar}}\text{SO}_2$), 156.7 (s, $\text{C}_{\text{ar}}\text{OMe}$).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 148 (100) [(M- HSO_2Ph) $^+$], 121 (23) [($\text{C}_8\text{H}_9\text{O}$) $^+$].

HRMS (EI, 70 eV) berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}^+$ [M^+]: 290.0971; gefunden: 290.0978.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3055 (w, C-H), 2926 (w, C-H), 1510 (s), 1448 (m, C-H), 1300 (s, C-O), 1242 (s, C-O), 1178 (m), 1143 (vs, C-O, S=O), 1086 (m), 1034 (m), 898 (w), 759 (m).

2-Ethylsulfonyl-1-(4-methoxyphenyl)propan-1-ol (147)^[109]

C₁₂H₁₈O₄S
M = 258.33 g mol⁻¹

Gemäß AAV 4 wurde Ethylsulfon (1.63 g, 13.4 mmol) mit *n*-Butyllithium (5.88 mL, 14.7 mmol) und Anisaldehyd (**128**) (1.79 mL, 2.00 g, 14.7 mmol) in THF (60 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pe/EtOAc 3:1) des Rohproduktes wurde das Produkt **147** (1.90 g, 7.35 mmol, 55%, dr = 63:37) als weißer Feststoff isoliert.

DC: *R*_f = 0.27/0.32 (Pe/EtOAc 1:1) [CAM, UV].

Hauptdiastereomer

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ [ppm] = 1.31 [d, ³*J* = 7.2 Hz, 3H, C(3)H₃], 1.37-1.45 (m, 3H, SO₂CH₂CH₃), 2.99-3.03 (m, 2H, SO₂CH₂CH₃), 3.09-3.37 [m, 1H, C(2)H], 3.80 (s, 3H, OCH₃), 5.56 [br. s, 1H, C(1)H], 6.89-6.91 (m, 2H, C_{ar}H), 7.27-7.29 (m, 2H, C_{ar}H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 5.9 (q, SO₂CH₂CH₃), 6.3 (q, C-3), 45.4 (t, SO₂CH₂CH₃), 55.5 (q, OCH₃), 63.7 (d, C-2), 69.7 (d, C-1), 114.1 (d, 2C, C_{ar}H), 127.0 (d, 2C, C_{ar}H), 132.3 (s, C_{ar}), 159.4 (s, C_{ar}OMe).

Nebendiastereomer

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ [ppm] = 1.04 [d, ³*J* = 7.2 Hz, 3H, C(3)H₃], 1.37-1.45 (m, 3H, SO₂CH₂CH₃), 3.09-3.37 [m, 3H, C(2)H, SO₂CH₂CH₃], 3.81 (s, 3H, OCH₃), 4.90 [d, ³*J* = 4.9 Hz, 1H, C(1)H], 6.89-6.91 (m, 2H, C_{ar}H), 7.25-7.27 (m, 2H, C_{ar}H).

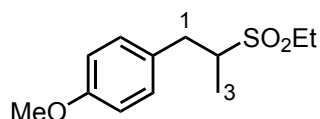
¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 6.7 (q, SO₂CH₂CH₃), 11.0 (q, C-3), 48.7 (t, SO₂CH₂CH₃), 55.5 (q, OCH₃), 62.5 (d, C-2), 74.3 (d, C-1), 114.4 (d, 2C, C_{ar}H), 128.2 (d, 2C, C_{ar}H), 132.7 (s, C_{ar}), 160.0 (s, C_{ar}OMe).

MS (ESI): *m/z* = 281 [(M+Na)⁺], 241 [(M-OH)⁺].

HRMS (ESI): berechnet für C₁₂H₁₈NaO₄S [(M+Na)⁺]: 281.0818; gefunden: 281.0818.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3442 (br., O-H), 2936 (w, C-H), 1513 (m), 1453 (w, C-H), 1282 (s, C-O), 1251 (s, C-O), 1124 (vs, S=O), 1028 (m), 819 (w), 747 (w).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[109]

2-Ethylsulfonyl-1-(4-methoxyphenyl)propan (149)

$C_{12}H_{18}O_3S$
 $M = 242.33 \text{ g mol}^{-1}$

Gemäß AAV 3 wurde Verbindung **147** (1.50 g, 5.81 mmol) mit Et_3SiH (1.88 mL, 1.35 g, 11.6 mmol) und $BF_3 \cdot Et_2O$ (1.47 mL, 1.65 g, 11.6 mmol) in Dichlormethan (20 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Pe/ Et_2O 2:1) wurde das Produkt **149** (1.36 g, 5.61 mmol, 97%) als gelbes Öl erhalten.

DC: $R_f = 0.26$ (Pe/ Et_2O 2:1) [CAM, UV].

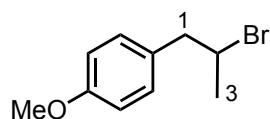
1H -NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ [ppm] = 1.32 [d, $^3J = 6.9$ Hz, 3H, C(3) H_3], 1.43 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 3H, $SO_2CH_2CH_3$), 2.68 [dd, $^2J = 13.7$ Hz, $^3J = 10.2$ Hz, 1H, C(1) HH], 2.96 (dq, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 2.6$ Hz, 2H, $SO_2CH_2CH_3$), 3.15-3.22 [m, 1H, C(2)H], 3.39 [dd, $^2J = 13.7$ Hz, $^3J = 4.0$ Hz, 1H, C(1) HH], 3.83 (s, 3H, OCH_3), 6.88-6.90 (m, 2H, $C_{ar}H$), 7.13-7.15 (m, 2H, $C_{ar}H$).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 90.6 MHz): δ [ppm] = 6.2 (q, $SO_2CH_2CH_3$), 12.7 (q, C-3), 34.3 (t, C-1), 44.7 (t, $SO_2CH_2CH_3$), 55.4 (q, OCH_3), 58.5 (d, C-2), 114.3 (d, 2C, $C_{ar}H$), 128.9 (s, C_{ar}), 130.3 (d, 2C, $C_{ar}H$), 158.8 (s, $C_{ar}OMe$).

MS (ESI): $m/z = 243$ [(M+H) $^+$].

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $C_{12}H_{18}O_3S^+$ [M^+]: 242.0971; gefunden: 242.0973.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2939 (w, C-H), 1611 (m), 1512 (s), 1456 (m), 1297 (s), 1245 (vs, C-O), 1178 (m), 1126 (vs, C-O), 1029 (s), 816 (m).

1-(2-Brompropyl)-4-methoxybenzol (150)^[156]

C₁₀H₁₃BrO
M = 229.11 g mol⁻¹

Gemäß AAV 5 wurde 1-(4-Methoxyphenyl)propan-2-ol (**133**) (2.06 g, 12.4 mmol) mit Phosphortribromid (582 μ L, 1.68 g, 6.20 mmol) in Et₂O (10 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pe/Et₂O 20:1) des Rohproduktes wurde Verbindung **150** (564 mg, 2.46 mmol, 20%) als farbloses Öl isoliert.

DC: R_f = 0.34 (Pe/Et₂O 20:1) [CAM, UV].

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ [ppm] = 1.68 [d, ³J = 6.6 Hz, 3H, C(3)H₃], 3.00 [dd, ²J = 14.1 Hz, ³J = 7.3 Hz, 1H, C(1)HH], 3.17 [dd, ²J = 14.1 Hz, ³J = 6.9 Hz, 1H, C(1)HH], 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.19-4.33 [m, 1H, C(2)H], 6.82-6.88 (m, 2H, C_{ar}H), 7.09-7.16 (m, 2H, C_{ar}H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 25.9 (q, C-3), 46.8 (t, C-1), 51.2 (d, C-2), 55.4 (q, OCH₃), 114.0 (d, 2C, C_{ar}H), 130.4 (d, 2C, C_{ar}H), 130.8 (s, C_{ar}), 158.7 (s, C_{ar}OMe).

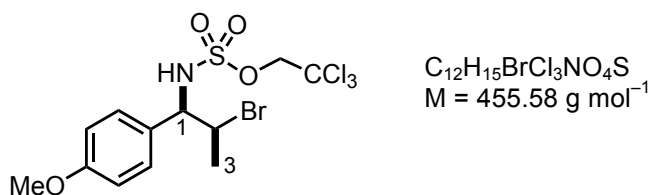
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 228 (44) [M⁺], 149 (54) [(M-Br)⁺], 121 (100) [(C₈H₉O)⁺], 91 (23) [(C₇H₇)⁺], 77 (25) [(C₆H₅)⁺].

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₀H₁₃BrO⁺ [M⁺]: 228.0144; gefunden: 228.0146.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2959 (br., C-H), 2836 (w, C-H), 1610 (m), 1510 (vs), 1444 (w), 1307 (m), 1246 (vs, C-O), 1176 (s), 1034 (s, C-O), 998 (m), 812 (m), 754 (m, C-Br).

4.2 Diastereoselektive C-H Aminierungen

2,2,2-Trichlorethyl-[2-brom-1-(4-methoxyphenyl)propyl]sulfamat (**151**)



Gemäß AAV 6 wurde Substrat **150** (150 mg, 519 μ mol) mit 2,2,2-Trichlorethylsulfamat (**49**) (59.3 mg, 260 μ mol), Rh₂esp₂ (**50**) (3.94 mg, 5.19 μ mol) und Iodbenzoldiacetat (125 mg, 390 μ mol) in Benzol (0.6 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pe/Et₂O 2:1) des Rohproduktes wurde Verbindung **151** (106 mg, 233 μ mol, 89%, dr \geq 95:5) als weißer Feststoff isoliert.

DC: $R_f = 0.21$ (Pe/Et₂O 2:1) [CAM, UV].

Smp.: 105 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ [ppm] = 1.61 [d, ³J = 6.8 Hz, 3H, C(3)H₃], 3.83 (s, 3H, OCH₃), 4.40 (d, ²J = 10.8 Hz, 1H, CHHCCl₃), 4.44 (d, ²J = 10.8 Hz, 1H, CHHCCl₃), 4.59-4.63 [m, 1H, C(2)H], 4.66 [dd, ³J = 8.6 Hz, 4.4 Hz, 1H, C(1)H], 5.86 (d, ³J = 8.6 Hz, 1H, NH), 6.91-6.94 (m, 2H, C_{ar}H), 7.30-7.33 (m, 2H, C_{ar}H).

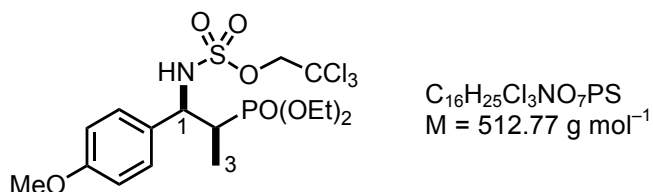
¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 22.6 (q, C-3), 53.7 (d, C-2), 55.5 (q, OCH₃), 62.6 (d, C-1), 78.3 (t, CH₂CCl₃), 93.2 (s, CH₂CCl₃), 114.0 (d, 2C, C_{ar}H), 127.4 (s, C_{ar}), 129.3 (d, 2C, C_{ar}H), 160.0 (s, C_{ar}OMe).

MS (ESI): $m/z = 375$ [(C₁₂H₁₅Cl₂³⁷ClNO₄S)⁺], 374 [(M-Br)⁺].

HRMS (ESI): berechnet für C₁₂H₁₅Cl₃NO₄S⁺ [(M-Br)⁺]: 373.9782; gefunden: 373.9781.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3260 (br., N-H), 2962 (br., C-H), 1618 (w), 1515 (m), 1448 (m, C-H), 1359 (s, S=O), 1307 (w), 1273 (m), 1177 (vs), 1101 (w), 1027 (s, C-O), 1003 (s), 849 (s), 732 (m).

2,2,2-Trichlorethyl-[2-diethylphosphoryl-1-(4-methoxyphenyl)propyl]sulfamat (152)



Gemäß AAV 6 wurde Substrat **142** (286 mg, 1.00 mmol) mit 2,2,2-Trichlorethylsulfamat (**49**) (114 mg, 500 μ mol), Rh₂esp₂ (**50**) (7.58 mg, 10.0 μ mol) und Iodbenzoldiacetat (242 mg, 750 μ mol) in Benzol (1.2 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pe/EtOAc 3:7) des Rohproduktes wurde das Produkt **152** (167 mg, 326 μ mol, 65%, dr \geq 95:5) als weißer Feststoff isoliert.

DC: R_f = 0.26 (Pe/EtOAc 3:7) [CAM, UV].

Smp.: 130 °C.

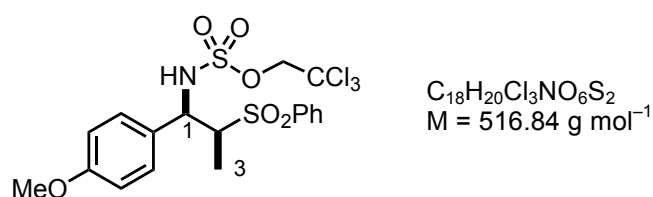
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ [ppm] = 1.09-1.14 [m, 6H, P(O)OCH₂CH₃, C(3)H₃], 1.34 [t, ³J = 7.1 Hz, 3H, P(O)OCH₂CH₃], 2.46-2.55 [m, 1H, C(2)H], 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.86-4.01 [m, 2H, P(O)OCH₂CH₃], 4.08-4.16 [m, 2H, P(O)OCH₂CH₃], 4.37-4.41 (m, 2H, CH₂CCl₃), 4.70 [ddd, ³J_{HP} = 30.9 Hz, ³J = 8.0 Hz, 4.4 Hz, 1H, C(1)H], 6.85-6.87 (m, 2H, C_{ar}H), 7.30-7.32 (m, 2H, C_{ar}H), 7.37 (d, ³J = 8.0 Hz, 1H, NH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 11.9 (dq, ²J_{CP} = 4.9 Hz, C-3), 16.2 [dq, ³J_{CP} = 6.2 Hz, P(O)OCH₂CH₃], 16.6 [dq, ³J_{CP} = 5.7 Hz, P(O)OCH₂CH₃], 37.7 (dd, ¹J_{CP} = 138.1 Hz, C-2), 55.5 (q, OCH₃), 59.3 (dd, ²J_{CP} = 4.0 Hz, 1H, C-1), 62.1 [dt, ²J_{CP} = 7.3 Hz, P(O)OCH₂CH₃], 62.5 [dt, ²J_{CP} = 6.4 Hz, P(O)OCH₂CH₃], 78.2 (t, CH₂CCl₃), 93.6 (s, CH₂CCl₃), 13.7 (d, 2C, C_{ar}H), 129.1 (d, 2C, C_{ar}H), 129.4 (d, ³J_{CP} = 6.0 Hz, C_{ar}), 159.6 (s, C_{ar}OMe).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 300 (67), 166 (100) [(C₆H₁₅O₃P)⁺], 139 (22), 109 (16).

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₆H₂₅Cl₃NO₇PS⁺ [M⁺]: 511.0149; gefunden: 511.0148.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3088 (w, N-H), 2909 (w, C-H), 1610 (w), 1517 (m), 1369 (m, S=O), 1206 (s, C-O), 1178 (s, C-O, S=O), 1085 (w), 1019 (vs, C-O), 963 (m), 900 (w), 844 (s).

2,2,2-Trichlorethyl-[1-(4-methoxyphenyl)-2-phenylsulfonylpropyl]sulfamat (153)

Gemäß AAV 6 wurde Substrat **148** (150 mg, 517 μ mol) mit 2,2,2-Trichlorethylsulfamat (**49**) (59.0 mg, 258 μ mol), Rh₂esp₂ (**50**) (3.92 mg, 5.17 μ mol) und Iodbenzoldiacetat (125 mg, 387 μ mol) in Benzol (0.6 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pe/Et₂O 1:1) des Rohproduktes wurde das Produkt **153** (75.0 mg, 145 μ mol, 56%, dr \geq 95:5) als weißer Feststoff isoliert.

DC: R_f = 0.09 (Pe/Et₂O 1:1) [CAM, UV].

Smp.: 71 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): 1.26 [d, ³J = 7.2 Hz, 3H, C(3)H₃], 3.34 [qd, ³J = 7.2 Hz, 3.2 Hz, 1H, C(2)H], 3.79 (s, 3H, OCH₃), 4.53 (d, ²J = 10.8 Hz, 1H, CHHCCl₃), 4.56 (d, ²J = 10.8 Hz, 1H, CHHCCl₃), 5.07 [dd, ³J = 6.2 Hz, ³J = 3.2 Hz, 1H, C(1)H], 6.49 (d, ³J = 6.2 Hz, 1H, NH), 6.87-6.91 (m, 2H, C_{ar}H), 7.27-7.30 (m, 2H, C_{ar}H), 7.57-7.63 (m, 2H, C_{ar}H), 7.63-7.73 (m, 1H, C_{ar}H), 7.90-7.93 (m, 2H, C_{ar}H).

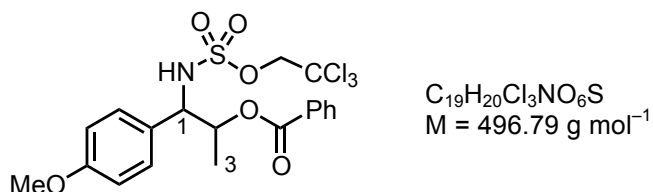
¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 10.0 (q, C-3), 55.5 (q, OCH₃), 58.1 (d, C-1), 63.8 (d, C-2), 78.5 (t, CH₂CCl₃), 93.5 (s, CH₂CCl₃), 114.3 (d, 2C, C_{ar}H), 127.8 (s, C_{ar}), 128.8 (d, 2C, C_{ar}H), 128.9 (d, 2C, C_{ar}H), 129.7 (d, 2C, C_{ar}H), 134.5 (d, C_{ar}H), 137.6 (s, C_{ar}SO₂), 160.0 (s, C_{ar}OMe).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 515 (2) [M⁺], 374 (13) [(M-H₂SO₂Ph)⁺], 348 (57), 216 (100), 134 (20), 109 (29).

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₈H₂₀Cl₃NO₆S₂⁺ [M⁺]: 514.9792; gefunden: 514.9791.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3297 (w, N-H), 1513 (m), 1445 (m, C-H), 1371 (m, S=O), 1289 (m), 1184 (s, C-O, S=O), 1140 (s, C-O), 1009 (s, C-O), 931 (w), 860 (s), 818 (m), 760 (s), 721 (vs), 960 (m).

**1-(4-Methoxyphenyl)-1-(2,2,2-trichlorethoxysulfonylamino)propan-2-yl-benzoat
(154)**



Gemäß AAV 6 wurde Substrat **134** (150 mg, 555 μ mol) mit 2,2,2-Trichlorethylsulfamat (**49**) (63.4 mg, 277 μ mol), Rh₂esp₂ (**50**) (7.58 mg, 5.55 μ mol) und Iodbenzoldiacetat (134 mg, 416 μ mol) in Benzol (0.6 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pe/EtOAc 3:1) des Rohproduktes wurde Verbindung **154** (34.0 mg, 68.4 μ mol, 25%, dr \geq 95:5) als weißer Feststoff isoliert.

DC: R_f = 0.43 (Pe/EtOAc 3:2) [CAM, UV].

Smp.: 130 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ [ppm] = 1.30 [d, ³J = 6.5 Hz, 3H, C(3)H₃], 3.81 (s, 3H, OCH₃), 4.33 (d, ²J = 10.8 Hz, 1H, CHHCCl₃), 4.36 (d, ²J = 10.8 Hz, 1H, CHHCCl₃), 4.74 [dd, ³J = 7.7 Hz, 3.8 Hz, 1H, C(1)H], 5.53 [dq, ³J = 6.5 Hz, 3.8 Hz, 1H, C(2)H], 5.84 (d, ³J = 7.7 Hz, 1H, NH), 6.89-6.93 (m, 2H, C_{ar}H), 7.28-7.32 (m, 2H, C_{ar}H), 7.44-7.48 (m, 2H, C_{ar}H), 7.57-7.62 (m, 1H, C_{ar}H), 7.97-8.00 (m, 2H, C_{ar}H).

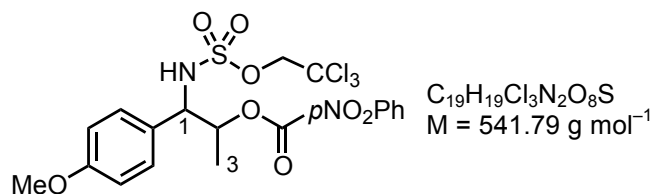
¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 17.0 (q, CH₃), 55.5 (q, OCH₃), 62.0 (d, C-2), 73.3 (d, C-1), 78.3 (t, CH₂CCl₃), 93.3 (s, CH₂CCl₃), 114.3 (d, 2C, C_{ar}H), 128.1 (s, C_{ar}), 128.7 (d, 2C, C_{ar}H), 129.2 (d, 2C, C_{ar}H), 129.7 [s, C_{ar}C(O)OR], 129.9 (d, 2C, C_{ar}H), 133.7 (d, C_{ar}H), 159.9 (s, C_{ar}OMe), 166.6 [s, OC(O)CH₃].

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 348 (29) [(C₁₀H₁₂Cl₃NO₄S)⁺], 216 (48) [(C₈H₁₀NO₄S)⁺], 134 (68), 105 (100), 77 (52) [(C₆H₅)⁺].

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₉H₂₀Cl₃NO₆S⁺ [M⁺]: 495.0071; gefunden: 495.0084.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3316 (m, N-H), 2947 (w, C-H), 1709 (s, C=O), 1607 (w), 1516 (m), 1375 (m, S=O), 1281 (vs, C-O), 1254 (s, C-O), 1183 (vs, C-O, S=O), 1112 (m), 1014 (m), 923 (w), 861 (m).

1-(4-Methoxyphenyl)-1-(2,2,2-trichlorethoxysulfonylamino)propan-2-yl-4-nitrobenzoat (155)



Gemäß AAV 6 wurde Substrat **135** (222 mg, 704 μ mol) mit 2,2,2-Trichlorethylsulfamat (**49**) (80.4 mg, 352 μ mol), Rh₂esp₂ (**50**) (5.33 mg, 7.04 μ mol) und Iodbenzoldiacetat (170 mg, 528 μ mol) in Benzol (0.7 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pe/EtOAc 3:2) des Rohproduktes wurde Verbindung **155** (38.0 mg, 21.2 μ mol, 21%, dr \geq 95:5) als gelber Feststoff isoliert.

DC: R_f = 0.14 (Pe/EtOAc 3:2) [CAM, UV].

Smp.: 180 °C.

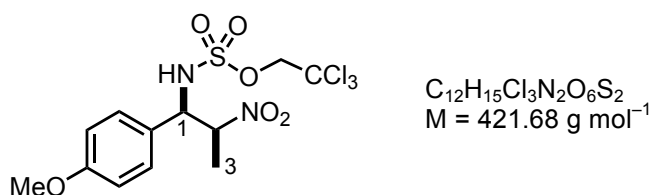
¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ [ppm] = 1.35 [d, ³J = 6.5 Hz, 3H, C(3)H₃], 3.81 (s, 3H, OCH₃), 4.33 (d, ²J = 10.8 Hz, 1H, CHHCCl₃), 4.38 (d, ²J = 10.8 Hz, 1H, CHHCCl₃), 4.80 [dd, ³J = 8.2 Hz, 4.2 Hz, 1H, C(1)H], 5.47-5.57 [m, 1H, C(2)H], 5.80 (d, ³J = 8.2 Hz, 1H, NH), 6.90-6.94 (m, 2H, C_{ar}H), 7.27-7.31 (m, 2H, C_{ar}H), 8.12-8.16 (m, 2H, C_{ar}H), 8.27-8.33 (m, 2H, C_{ar}H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 16.4 (q, C-3), 55.5 (q, OCH₃), 61.7 (d, C-1), 74.2 (d, C-2), 78.3 (t, CH₂CCl₃), 93.2 (s, CH₂CCl₃), 114.5 (d, 2C, C_{ar}H), 123.8 (d, 2C, C_{ar}H), 127.8 (s, C_{ar}), 128.8 (d, 2C, C_{ar}H), 131.0 (d, 2C, C_{ar}H), 135.2 [s, C_{ar}C(O)OR], 150.9 (s, C_{ar}NO₂), 160.0 (s, C_{ar}OMe), 164.5 [s, OC(O)CH₃].

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 348 (52) [(C₁₀H₁₂Cl₃NO₄S)⁺], 216 (100) [(C₈H₁₀NO₄S)⁺], 134 (28), 109 (41).

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₉H₁₉Cl₃N₂O₈S⁺ [M⁺]: 539.9922; gefunden: 539.9948.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3309 (m, N-H), 1722 (s, C=O), 1516 (s, N-O), 1450 (m), 1371 (m, S=O), 1274 (vs, C-O), 1252 (s, C-O), 1179 (s, C-O, S=O), 1102 (s, C-O), 1012 (s), 855 (m), 750 (m), 714 (s).

2,2,2-Trichlorethyl-[1-(4-methoxyphenyl)-2-nitropropyl]sulfamat (156)

Gemäß AAV 6 wurde Substrat **145** (260 mg, 1.45 mmol) mit 2,2,2-Trichlorethylsulfamat (**49**) (166 mg, 725 μmol), $Rh_2\text{esp}_2$ (**50**) (11.0 mg, 14.5 μmol) und Iodbenzoldiacetat (350 mg, 1.08 mmol) in Benzol (1.6 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Pe/ Et_2O 3:2) des Rohproduktes wurde das Produkt **156** (192 mg, 455 μmol , 63%, dr \geq 95:5) als weißer Feststoff isoliert.

DC: $R_f = 0.18$ (Pe/ Et_2O 3:2) [CAM, UV].

Smp.: 102 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz): 1.62 [d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H, C(3) H_3], 3.80 (s, 3H, OCH_3), 4.40 (d, $^2J = 10.8$ Hz, 1H, CHHCCl_3), 4.46 (d, $^2J = 10.8$ Hz, 1H, CHHCCl_3), 4.88 [dd, $^3J = 8.8$ Hz, 5.5 Hz, 1H, C(1)H], 4.98 [dq, $^3J = 6.8$ Hz, 5.5 Hz, 1H, C(2)H], 5.81 (d, $^3J = 6.2$ Hz, 1H, NH), 6.88-6.91 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 7.14-7.19 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$).

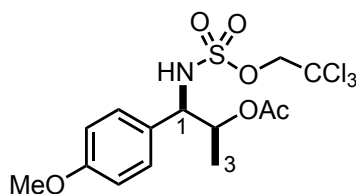
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 15.8 (q, C-3), 55.5 (q, OCH_3), 60.7 (d, C-1), 78.4 (t, CH_2CCl_3), 85.5 (d, C-2), 93.1 (s, CH_2CCl_3), 114.9 (d, 2C, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 126.2 (s, C_{ar}), 128.5 (d, 2C, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 160.6 (s, $\text{C}_{\text{ar}}\text{OMe}$).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 348 (30) [$(\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4\text{NO}_2)^+$], 216 (100), 164 (21), 148 (26), 134 (37), 109 (46).

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_6\text{S}^+$ [M^+]: 419.9711; gefunden: 419.9712.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3312 (m, N-H), 1736 (w), 1610 (m), 1556 (vs, N=O), 1515 (s), 1456 (m, C-H), 1366 (s, N=O, S=O), 1247 (s, C-O), 1177 (vs, C-O, S=O), 1006 (s), 931 (w).

**1-(4-Methoxyphenyl)-1-(2,2,2-trichlorethoxysulfonylamino)propan-2-yl-acetat
(157)**



$C_{14}H_{18}Cl_3NO_6S$
 $M = 434.72 \text{ g mol}^{-1}$

Gemäß AAV 6 wurde Substrat **138** (208 mg, 1.00 mmol) mit 2,2,2-Trichlorethylsulfamat (**49**) (114 mg, 500 μmol), Rh_2esp_2 (**50**) (7.58 mg, 10.0 μmol) und Iodbenzoldiacetat (242 mg, 750 μmol) in Benzol (1.2 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Pe/EtOAc 7:1 \rightarrow 3:1) des Rohproduktes wurde ein Diastereo-merengemisch von **157** [88.0 mg, 20.2 μmol , 40%, $\text{dr}(\text{syn}/\text{anti}) = 86:14$] als weißer Feststoff isoliert.

DC: $R_f = 0.15$ (Pe/Et₂O 3:2) [CAM, UV].

syn-Diastereomer

¹H-NMR (CDCl_3 , 360 MHz): δ [ppm] = 1.17 [d, $^3J = 6.5 \text{ Hz}$, 3H, C(3)H₃], 2.07 [s, 3H, OC(O)CH₃], 3.81 (s, 3H, OCH₃), 4.34 (d, $^2J = 10.8 \text{ Hz}$, 1H, CHHCCl₃), 4.38 (d, $^2J = 10.8 \text{ Hz}$, 1H, CHHCCl₃), 4.63 [dd, $^3J = 8.0 \text{ Hz}$, 4.1 Hz, 1H, C(1)H], 5.23 [dq, $^3J = 6.5 \text{ Hz}$, 4.1 Hz, 1H, C(2)H], 5.74 (d, $^3J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H, NH), 6.88-6.92 (m, 2H, C_{ar}H), 7.22-7.25 (m, 2H, C_{ar}H).

¹³C-NMR (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 16.4 (q, C-3), 21.3 [q, OC(O)CH₃], 55.5 (q, OCH₃), 61.5 (d, C-1), 72.7 (d, C-2), 78.3 (t, CH₂CCl₃), 93.3 (s, CH₂CCl₃), 114.3 (d, 2C, C_{ar}H), 128.2 (s, C_{ar}), 129.0 (d, 2C, C_{ar}H), 159.9 (s, C_{ar}OMe), 170.9 [s, OC(O)CH₃].

anti-Diastereomer

¹H-NMR (CDCl_3 , 360 MHz): δ [ppm] = 1.18-1.21 [m, 3H, C(3)H₃], 2.11 [s, 3H, OC(O)CH₃], 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.24 (d, $^2J = 10.8 \text{ Hz}$, 1H, CHHCCl₃), 4.29 (d, $^2J = 10.8 \text{ Hz}$, 1H, CHHCCl₃), 4.40-4.49 [m, 1H, C(1)H], 5.10-5.18 [m, 1H, C(2)H], 5.64 (d, $^3J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H, NH), 6.88-6.92 (m, 2H, C_{ar}H), 7.22-7.25 (m, 2H, C_{ar}H)

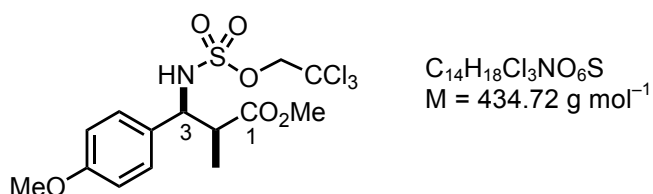
¹³C-NMR (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 17.9 (q, C-3), 21.3 [q, OC(O)CH₃], 55.5 (q, OCH₃), 63.2 (d, C-1), 72.4 (d, C-2), 78.2 (t, CH₂CCl₃), 99.7 (s, CH₂CCl₃), 114.6 (d, 2C, C_{ar}H), 128.3 (s, C_{ar}), 128.5 (d, 2C, C_{ar}H), 160.0 (s, C_{ar}OMe), 171.4 [s, OC(O)CH₃].

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 348 (45) [(C₁₀H₁₂Cl₃NO₄S)⁺], 216 (100) [(C₈H₁₀NO₄S)⁺], 135 (25), 109 (34), 43 (29).

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₄H₁₈Cl₃NO₆S⁺ [M⁺]: 432.9915; gefunden: 432.9916.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3302 (br., N-H), 2928 (w, C-H), 1715 (m, C=O), 1613 (w), 1515 (s), 1444 (m, C-H), 1372 (s, S=O), 1244 (vs, C-O), 1178 (vs, C-O), 1014 (s, C-O), 939 (w), 849 (s), 725 (s).

3-(4-Methoxyphenyl)-2-methyl-3-(2,2,2-trichlorethoxysulfonylamino)propionsäuremethylester (**158**)



Gemäß AAV 6 wurde Substrat **131** (150 mg, 720 μ mol) mit 2,2,2-Trichlorethylsulfamat (**49**) (82.2 mg, 360 μ mol), Rh₂esp₂ (**50**) (5.46 mg, 7.20 μ mol) und Iodbenzoldiacetat (174 mg, 540 μ mol) in Benzol (0.9 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pe/Et₂O 7:3) des Rohproduktes wurde ein Diastereomeregemisch von **158** [127 mg, 292 μ mol, 81%, dr(*syn/anti*) = 82:18] als hellbrauner Feststoff isoliert.

DC: R_f = 0.24 (Pe/Et₂O 3:2) [CAM, UV].

syn-Diastereomer

¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ [ppm] = 1.21 (d, ³J = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 3.05-3.13 [m, 1H, C(2)H], 3.66 [s, 3H, C(O)OCH₃], 3.81 (s, 3H, OCH₃), 4.29-4.41 (m, 2H, CH₂CCl₃), 4.66 [dd, ³J = 8.9 Hz, 6.0 Hz, 1H, C(3)H], 6.15 (d, ³J = 8.9 Hz, 1H, NH), 6.87-6.90 (m, 2H, C_{ar}H), 7.18-7.23 (m, 2H, C_{ar}H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 14.3 (q, CH₃), 45.8 (d, C-2), 52.6 (q, C(O)OCH₃), 55.7 (q, OCH₃), 60.8 (d, C-3), 79.0 (t, CH₂CCl₃), 93.7 (s, CH₂CCl₃), 114.6 (d, 2C, C_{ar}H), 128.9 (d, 2C, C_{ar}H), 131.0 (s, C_{ar}), 160.0 (s, C_{ar}OMe), 174.3 (s, C-1).

anti-Diastereomer

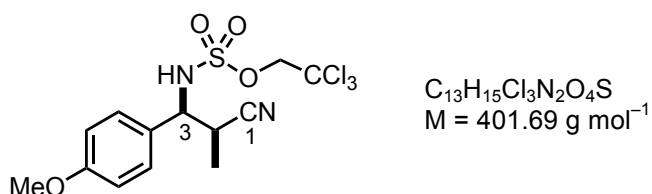
¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ [ppm] = 1.34 (d, ³J = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 2.88-2.95 [m, 1H, C(2)H], 3.67 [s, 3H, C(O)OCH₃], 3.81 (s, 3H, OCH₃), 4.29-4.41 (m, 2H, CH₂CCl₃), 4.60 [dd, ³J = 8.7 Hz, 5.7 Hz, 1H, C(3)H], 6.40 (d, ³J = 8.7 Hz, 1H, NH), 6.87-6.90 (m, 2H, C_{ar}H), 7.18-7.23 (m, 2H, C_{ar}H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 16.0 (q, CH₃), 46.2 (d, C-2), 52.7 (q, C(O)OCH₃), 55.8 (q, OCH₃), 61.2 (d, C-3), 78.4 (t, CH₂CCl₃), 93.7 (s, CH₂CCl₃), 114.7 (d, 2C, C_{ar}H), 128.3 (d, 2C, C_{ar}H), 131.3 (s, C_{ar}), 159.9 (s, C_{ar}OMe), 175.7 (s, C-1).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 348 (42) [(C₁₀H₁₁Cl₃NO₄S)⁺], 216 (100), 134 (30), 110 (54), 80 (42).

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₄H₁₈Cl₃NO₆S⁺ [M⁺]: 432.9915; gefunden: 432.9915.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3220 (br., N-H), 2962 (m, C-H), 1709 (s, C=O), 1615 (m, N-H), 1516 (s), 1457 (s, C-H), 1378 (s, S=O), 1281 (s, C-N), 1178 (vs, C-O), 1075 (m), 1020 (s, C-O), 933 (m), 828 (s).

2,2,2-Trichlorethyl-[2-cyano-1-(4-methoxyphenyl)propyl]sulfamat (159)

Gemäß AAV 6 wurde Substrat **143** (150 mg, 856 μmol) mit 2,2,2-Trichlorethylsulfamat (**49**) (97.8 mg, 428 μmol), Rh₂esp₂ (**50**) (6.49 mg, 8.56 μmol) und Iodbenzoldiacetat (20.7 mg, 642 μmol) in Benzol (0.9 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pe/Et₂O 3:2) des Rohproduktes wurde ein Diastereomeregemisch von **159** [147 mg, 366 μmol, 86%, dr(*syn/anti*) = 80:20] als weißer Feststoff isoliert.

syn-Diastereomer

DC: $R_f = 0.16$ (Pe/Et₂O 3:2) [CAM, UV].

Smp.: 131 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ [ppm] = 1.20 (d, ³ $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃), 3.38-3.46 [m, 1H, C(2)H], 3.81 (s, 3H, OCH₃), 4.39 (d, ² $J = 10.8$ Hz, 1H, CHHCCl₃), 4.53 (d, ² $J = 10.8$ Hz, 1H, CHHCCl₃), 4.49-4.53 [m, 1H, C(3)H], 5.76 (d, ³ $J = 7.7$ Hz, 1H, NH), 6.91-6.95 (m, 2H, C_{ar}H), 7.32-7.36 (m, 2H, C_{ar}H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 15.3 (q, CH₃), 32.8 (d, C-2), 55.5 (q, OCH₃), 59.8 (d, C-3), 78.4 (t, CH₂CCl₃), 93.2 (s, CH₂CCl₃), 114.8 (d, 2C, C_{ar}H), 120.2 (s, C-1), 127.1 (s, C_{ar}), 128.7 (d, 2C, C_{ar}H), 160.5 (s, C_{ar}OMe).

anti-Diastereomer

DC: $R_f = 0.13$ (Pe/Et₂O 3:2) [CAM, UV].

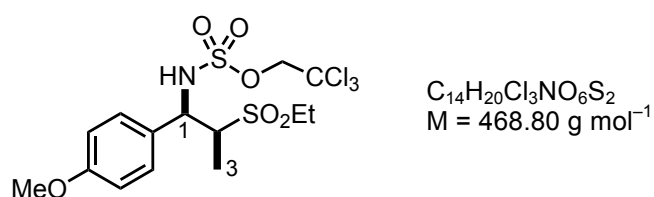
¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ [ppm] = 1.43 (d, ³ $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃), 3.03-3.11 [m, 1H, C(2)H], 3.81 (s, 3H, OCH₃), 4.34 (d, ² $J = 10.8$ Hz, 1H, CHHCCl₃), 4.46 (d, ² $J = 10.8$ Hz, 1H, CHHCCl₃), 4.59 [dd, ³ $J = 9.3$ Hz, 5.6 Hz, 1H, C(3)H], 5.91 (d, ³ $J = 9.3$ Hz, 1H, NH), 6.92-6.93 (m, 2H, C_{ar}H), 7.27-7.31 (m, 2H, C_{ar}H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 15.9 (q, CH₃), 33.8 (d, C-2), 55.5 (q, OCH₃), 60.3 (d, C-3), 78.3 (t, CH₂CCl₃), 93.1 (s, CH₂CCl₃), 114.8 (d, 2C, C_{ar}H), 120.2 (s, C-1), 127.9 (d, 2C, C_{ar}H), 129.1 (s, C_{ar}), 160.3 (s, C_{ar}OMe).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 346 (17), 216 (100), 174 (16) [(M-H₂NSO₃CH₂CCl₃)⁺], 134 (24), 109 (37).

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₃H₁₅Cl₃N₂O₄S⁺ [M⁺]: 399.9813; gefunden: 399.9799.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3190 (m, N-H), 1618 (w), 1516 (s, N-H), 1256 (s, C-O), 1175 (vs, C-O, S=O), 1085 (m), 1014 (s), 862 (s), 761 (m), 719 (m).

2,2,2-Trichlorethyl-[2-ethylsulfonyl-1-(4-methoxyphenyl)propyl]sulfamat (160)

Gemäß AAV 6 wurde Substrat **149** (121 mg, 500 μmol) mit 2,2,2-Trichlorethylsulfamat (**49**) (57.1 mg, 250 μmol), Rh_2esp_2 (**50**) (3.75 mg, 5.00 μmol) und Iodbenzoldiacetat (121 mg, 375 μmol) in Benzol (0.6 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Pe/ Et_2O 1:1) des Rohproduktes wurde ein Diastereomerenmisch von **160** [76.0 mg, 162 μmol , 65%, $\text{dr}(\text{syn}/\text{anti}) = 68:32$] als oranges Öl isoliert.

Hauptdiastereomer

DC: $R_f = 0.12$ (Pe/ Et_2O 1:1) [CAM, UV].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 1.36 (*virt. t.*, $^3J \approx 7.4$ Hz, 3H, $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.41 [d, $^3J = 7.4$ Hz, 3H, C(3) H_3], 2.77 (dq, $^2J = 14.9$ Hz, $^3J = 7.4$ Hz, 1H, $\text{SO}_2\text{CHHCH}_3$), 2.90 (dq, $^2J = 14.9$ Hz, $^3J = 7.4$ Hz, 1H, $\text{SO}_2\text{CHHCH}_3$), 3.43-3.48 [m, 1H, C(2)H], 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.45 (d, $^2J = 10.8$ Hz, 1H, CHHCCl_3), 4.48 (d, $^2J = 10.8$ Hz, 1H, CHHCCl_3), 5.05 [dd, $^3J = 7.5$ Hz, 3.7 Hz, 1H, C(1)H], 6.62 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 1H, NH), 6.90-6.93 (m, 2H, C_{ar}H), 7.31-7.34 (m, 2H, C_{ar}H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 5.9 (q, $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 10.8 (q, C-3), 46.2 (d, $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 55.5 (q, OCH₃), 58.1 (d, C-1), 61.3 (d, C-2), 78.4 (t, CH_2CCl_3), 93.4 (s, CH_2CCl_3), 114.4 (d, 2C, C_{ar}H), 127.7 (s, C_{ar}), 128.9 (d, 2C, C_{ar}H), 160.0 (s, C_{ar}OMe).

Nebendiastereomer

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 1.27 (*virt. t.*, $^3J \approx 7.4$ Hz, 3H, $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.39-1.42 [m, 3H, C(3) H_3], 2.57-2.70 (m, 2H, $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.43-3.48 [m, 1H, C(2)H], 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.39 (d, $^2J = 10.8$ Hz, 1H, CHHCCl_3), 4.43 (d, $^2J = 10.8$ Hz, 1H, CHHCCl_3), 4.90 [*virt. t.*, $^3J \approx 6.7$ Hz, 1H, C(1)H], 6.90-6.93 (m, 3H, NH, C_{ar}H), 7.31-7.34 (m, 2H, C_{ar}H).

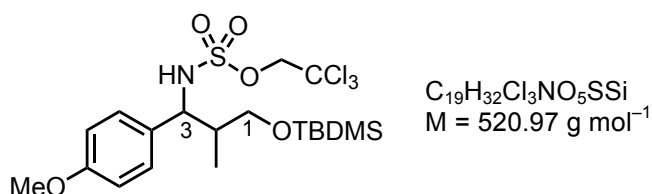
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 6.0 (q, $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 12.8 (q, C-3), 46.3 (d, $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 55.5 (q, OCH₃), 59.1 (d, C-1), 60.8 (d, C-2), 78.2 (t, CH_2CCl_3), 93.4 (s, CH_2CCl_3), 114.7 (d, 2C, C_{ar}H), 128.5 (d, 2C, C_{ar}H), 129.9 (s, C_{ar}), 160.0 (s, C_{ar}OMe).

MS (ESI): $m/z = 492$ [$(\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{Cl}_2^{37}\text{ClNO}_6\text{S}_2+\text{Na})^+$], 490 [$(\text{M}+\text{Na})^+$].

HRMS (ESI): berechnet für $C_{14}H_{20}Cl_3NNaO_6S_2^+$ $[(M+Na)^+]$: 489.9690; gefunden: 489.9692.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3226 (br., N-H), 2922 (m, C-H), 1515 (s), 1454 (m, C-H), 1365 (s, S=O), 1297 (s), 1251 (s), 1175 (vs, C=O), 1130 (s), 1017 (s), 931 (w), 832 (s), 744 (s), 723 (s).

2,2,2-Trichlorethyl-3-(tert-butylidimethylsilyloxy)-1-(4-methoxyphenyl)-2-methylpropylsulfamat (161)



Gemäß AAV 6 wurde Substrat **139** (100 mg, 340 μ mol) mit 2,2,2-Trichlorethylsulfamat (**49**) (38.8 mg, 170 μ mol), Rh_2esp_2 (**50**) (2.57 mg, 3.40 μ mol) und Iodbenzoldiacetat (82.0 mg, 255 μ mol) in Benzol (0.4 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Pe/ Et_2O 6:1) des Rohproduktes wurde Verbindung **161** (39.0 mg, 74.9 μ mol, 44%, dr = 62:38) als gelbes Öl isoliert.

Hauptdiastereomer

DC: R_f = 0.15 (Pe/ Et_2O 6:1) [CAM, UV].

¹H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): δ [ppm] = 0.12 (s, 3H, $SiCH_3$), 0.13 (s, 3H, $SiCH_3$), 0.74 (d, 3J = 7.1 Hz, 3H, CH_3), 0.97 [s, 9H, $SiC(CH_3)_3$], 2.35-2.44 [m, 1H, C(2)H], 3.42 [virt. t, $^2J \approx ^3J \approx 10.4$ Hz, 1H, C(1)HH], 3.50 [dd, 2J = 10.5 Hz, 3J = 4.2 Hz, 1H, C(1)HH], 3.80 (s, 3H, OCH_3), 4.26 (d, 2J = 10.7 Hz, 1H, $CHHCCl_3$), 4.34 (d, 2J = 10.7 Hz, 1H, $CHHCCl_3$), 4.57 [dd, 3J = 7.7 Hz, 3.8 Hz, 1H, C(3)H], 6.85-6.92 (m, 2H, $C_{ar}H$), 7.17-7.23 (m, 3H, NH, $C_{ar}H$).

¹³C-NMR ($CDCl_3$, 90.6 MHz): δ [ppm] = -5.51 (q, $SiCH_3$), -5.47 (q, $SiCH_3$), 14.1 (q, CH_3), 18.2 [s, $SiC(CH_3)_3$], 26.0 [q, 3C, $SiC(CH_3)_3$], 39.5 (d, C-2), 55.5 (q, OCH_3), 62.9 (d, C-3), 65.8 (t, C-1), 77.9 (t, CH_2CCl_3), 93.6 (s, CH_2CCl_3), 113.8 (d, 2C, $C_{ar}H$), 129.2 (d, 2C, $C_{ar}H$), 129.4 (s, C_{ar}), 159.3 (s, $C_{ar}OMe$).

Nebendiastereomer

DC: $R_f = 0.23$ (Pe/Et₂O 6:1) [CAM, UV].

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ [ppm] = 0.12 [s, 6H, Si(CH₃)₂], 0.96 [s, 9H, SiC(CH₃)₃], 0.99 (d, ³ $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃), 1.87-2.02 [m, 1H, C(2)H], 3.56 [d, ² $J = 10.5$ Hz, ³ $J = 5.8$ Hz, 1H, C(1)HH], 3.73 [dd, ² $J = 10.5$ Hz, ³ $J = 2.4$ Hz, 1H, C(1)HH], 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.30 (s, 2H, CH₂CCl₃), 4.44 [dd, ³ $J = 6.6$ Hz, 5.0 Hz, 1H, C(3)H], 6.87-6.90 (m, 2H, C_{ar}H), 7.33-7.35 (m, 2H, C_{ar}H), 7.34 (d, ³ $J = 5.0$ Hz, 1H, NH).

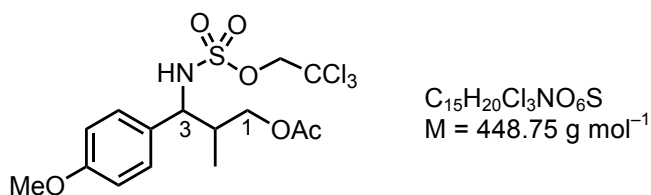
¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = -5.50 [q, 2C, Si(CH₃)₂], 15.3 (q, CH₃), 18.2 [s, SiC(CH₃)₃], 26.0 [q, 3C, SiC(CH₃)₃], 40.3 (d, C-2), 55.5 (q, OCH₃), 64.3 (d, C-3), 66.6 (t, C-1), 77.9 (t, CH₂CCl₃), 93.7 (s, CH₂CCl₃), 114.1 (d, 2C, C_{ar}H), 128.2 (d, 2C, C_{ar}H), 132.8 (s, C_{ar}), 159.3 (s, C_{ar}OMe).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 235 (32), 161 (100), 121 (84) [(C₈H₉O)⁺], 75 (26).

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₅H₂₃Cl₃NO₅SSi⁺ [(M-*t*Bu)⁺]: 462.0126; gefunden: 462.0127.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3303 (br., N-H), 2959 (m, C-H), 1611 (w), 1514 (m), 1465 (w), 1360 (m, S=O), 1251 (s, C-O), 1176 (s, C-O), 1087 (m), 833 (vs), 726 (m).

**3-(4-Methoxyphenyl)-2-methyl-3-(2,2,2-trichlorethoxysulfonylamino)propyl-
acetat (162)**



Gemäß AAV 6 wurde Substrat **138** (100 mg, 450 μ mol) mit 2,2,2-Trichlorethylsulfamat (**49**) (51.4 mg, 225 μ mol), Rh₂esp₂ (**50**) (3.41 mg, 4.50 μ mol) und Iodbenzoldiacetat (109 mg, 337 μ mol) in Benzol (0.5 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pe/Et₂O 3:2) des Rohproduktes wurde Verbindung **162** (70.0 mg, 156 μ mol, 70%, dr = 60:40) als gelbes Öl isoliert.

DC: $R_f = 0.08$ (Pe/Et₂O 3:2) [CAM, UV].

Hauptdiastereomer

¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ [ppm] = 1.06 (d, ³J = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 2.08 [s, 3H, OC(O)CH₃], 2.24-2.32 [m, 1H, C(2)H], 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.80 [dd, ²J = 11.2 Hz, ³J = 5.3 Hz, 1H, C(1)HH], 3.95 [dd, ²J = 11.2 Hz, ³J = 6.4 Hz, 1H, C(1)HH], 4.25 (d, ²J = 10.7 Hz, 1H, CHHCCl₃), 4.29 (d, ²J = 10.7 Hz, 1H, CHHCCl₃), 4.52 [dd, ³J = 8.9 Hz, 6.8 Hz, 1H, C(3)H], 5.55 (d, ³J = 8.9 Hz, 1H, NH), 6.88-6.90 (m, 2H, C_{ar}H), 7.16-7.26 (m, 2H, C_{ar}H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 13.8 (q, CH₃), 21.1 [q, OC(O)CH₃], 38.6 (d, C-2), 55.5 (q, OCH₃), 61.2 (d, C-3), 66.1 (t, C-1), 78.1 (t, CH₂CCl₃), 93.4 (s, CH₂CCl₃), 114.5 (d, 2C, C_{ar}H), 128.2 (s, C_{ar}), 130.5 (d, 2C, C_{ar}H), 159.7 (s, C_{ar}OMe), 170.8 [s, OC(O)CH₃].

Nebendiastereomer

¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ [ppm] = 0.88 (d, ³J = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 2.11 [s, 3H, OC(O)CH₃], 2.24-2.32 [m, 1H, C(2)H], 3.79 (s, 3H, OCH₃), 4.08 [dd, ²J = 11.4 Hz, ³J = 5.1 Hz, 1H, C(1)HH], 4.15 [dd, ²J = 11.4 Hz, ³J = 5.5 Hz, 1H, C(1)HH], 4.21 (d, ²J = 10.8 Hz, 1H, CHHCCl₃), 4.28 (d, ²J = 10.8 Hz, 1H, CHHCCl₃), 4.44 [virt. t, ³J ≈ 8.1 Hz, 1H, C(3)H], 5.69 (d, ³J = 8.0 Hz, 1H, NH), 6.88-6.90 (m, 2H, C_{ar}H), 7.16-7.26 (m, 2H, C_{ar}H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 14.5 (q, CH₃), 21.1 [q, OC(O)CH₃], 38.4 (d, C-2), 55.5 (q, OCH₃), 61.5 (d, C-3), 66.6 (t, C-1), 78.1 (t, CH₂CCl₃), 93.4 (s, CH₂CCl₃), 114.5 (d, 2C, C_{ar}H), 128.3 (s, C_{ar}), 130.9 (d, 2C, C_{ar}H), 159.7 (s, C_{ar}OMe), 171.1 [s, OC(O)CH₃].

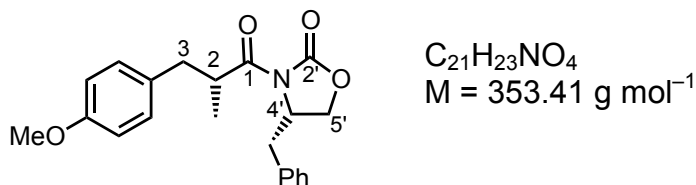
MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 348 (41) [(C₁₀H₁₂Cl₃NO₄S)⁺], 346 (39), 216 (100) [(C₈H₁₀NO₄S)⁺], 109 (38), 43 (38).

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₅H₂₀Cl₃NO₆S⁺ [M⁺]: 447.0071; gefunden: 447.0087.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3290 (br., N-H), 2967 (w, C-H), 1714 (m, C=O), 1515 (m), 1454 (w), 1365 (m, S=O), 1247 (s, C-O), 1177 (s, C-O), 1018 (m), 927 (w), 847 (w), 753 (m).

4.3 Einsatz eines enantiomerenreinen Substrates

(4*S*, 3*R*)-4-Benzyl-3-[(4-methoxyphenyl)-2-methylpropanoyl]oxazolidin-2-on (**165**)



Zu Di-*iso*-propylamin (464 μL , 332 g, 3.28 mmol) in THF (1.5 mL) wurde bei 0 °C langsam *n*-Butyllithium (1.19 mL, 2.98 mmol, 2.5 M Lösung in Hexan) gegeben und 15 Minuten gerührt. Anschließend wurde das Gemisch bei –78 °C zu einer Lösung von (4*S*)-4-Benzyl-3-propionyloxazolin-2-on (**164**) (580 mg, 2.49 mmol) in THF (9 mL) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf –10 °C erwärmt und mit 4-Methoxybenzylbromid (**163**) (1.50 g, 7.46 mmol) versetzt. Nach Erwärmen auf 23 °C wurde mit gesättigter NH_4Cl -Lösung (10 mL) verdünnt. THF wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und die wässrige Phase mit Et_2O (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde chromatographiert (SiO_2 , Pe/EtOAc 10:1 \rightarrow 5:1) und das Produkt **165** (442 mg, 1.25 mmol, 50 %, dr \geq 95:5) als weißer Feststoff isoliert.

DC: $R_f = 0.13$ (Pe/EtOAc 5:1) [CAM, UV].

Smp.: 99 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ [ppm] = 1.17 (d, $^3J = 6.7 \text{ Hz}$, 3H, CH_3), 2.62 [dd, $^2J = 13.3 \text{ Hz}$, $^3J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H, C(3)*HH*], 2.58 (dd, $^2J = 13.4 \text{ Hz}$, $^3J = 9.3 \text{ Hz}$, 1H, *CHHPh*), 3.07-3.11 [m, 2H, C(3)*HH*, *CHHPh*], 3.77 (s, 3H, OCH_3), 4.05-4.12 [m, 1H, C(2)H], 4.11 [dd, $^2J = 8.5 \text{ Hz}$, $^3J = 2.9 \text{ Hz}$, 1H, C(5')*HH*], 4.17 [*virt. t.*, $^2J \approx ^3J \approx 9.0 \text{ Hz}$, 1H, C(5')*HH*], 4.65-4.69 [m, 1H, C(4')H], 6.80-6.86 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 7.04-7.08 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 7.19-7.22 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 7.23-7.30 (m, 3H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$).

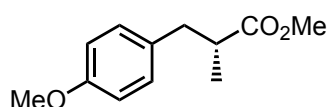
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 16.8 (q, CH_3), 37.9 (t, CH_2Ph), 39.2 (t, C-3), 39.9 (d, C-2), 55.3 (d, C-4'), 55.4 (q, OCH_3), 66.0 (t, C-5'), 113.9 (d, 2C, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 127.4 (d, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 129.0 (d, 2C, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 129.5 (d, 2C, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 130.5 (d, 2C, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 131.4 (s, C_{ar}), 135.3 (s, C_{ar}), 153.2 (s, C-2'), 158.4 (s, $\text{C}_{\text{ar}}\text{OMe}$), 176.8 (s, C-1).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 353 (16) [M^+], 252 (22), 148 (34), 121 (100) [$(C_8H_9O)^+$], 91 (16) [$(C_7H_7)^+$], 57 (17), 45 (56), 40 (71).

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $C_{21}H_{23}NO_4^+$ [M^+]: 353.1622; gefunden: 353.1626.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2923 (w, C-H), 1771 (vs, C=O), 1686 (s, C=O), 1514 (m), 1458 (w, C-H), 1353 (w), 1246 (m), 1183 (w).

(*R*)-3-(4-Methoxyphenyl)-2-methylpropionsäuremethylester [(–)-131]

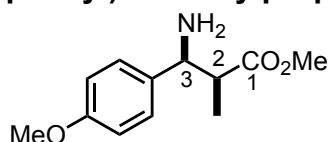


Verbindung **165** (427 mg, 1.21 mmol) wurde in THF (5 mL) und H_2O (1.25 mL) gelöst. Bei 0 °C wurde nacheinander eine 35%ige H_2O_2 -Lösung (0.41 mL, 4.83 mmol) und eine Lösung von LiOH (1.11 g, 46.3 mmol) in H_2O (2.5 mL) zutropft. Das Reaktionsgemisch wurde eine Stunde bei 0 °C gerührt und anschließend mit einer Na_2SO_3 -Lösung (3.5 mL, 1.5 M in H_2O) versetzt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 5 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde verworfen und der pH-Wert der wässrigen Phase mit 6 M Salzsäure auf 1 eingestellt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (5 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Methanol (4 mL) aufgenommen, mit konzentrierter Schwefelsäure (50 μ L) versetzt und über Nacht in einem geschlossenen Gefäß bei 85 °C gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde mit H_2O (5 mL) verdünnt und mit Et_2O (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der Methylester (–)-**131** (150 mg, 720 μ mol, 60%, $\geq 99\%ee$) als farbloses Öl erhalten.

GC: t_R = 105.0 min.

$[\alpha]_D^{20} = -33.0$ ($c = 0.23$, in $CHCl_3$).

Die anderen spektroskopischen und spektrometrischen Daten sind identisch mit denen des Racemats **131**.

3-Amino-3-(4-methoxyphenyl)-2-methylpropionsäuremethylester (166)

$C_{12}H_{17}NO_3$
 $M = 223.27 \text{ g mol}^{-1}$

Zu einer Lösung der Verbindung **158** [113 mg, 260 μmol , $dr(\text{syn}/\text{anti}) = 82:18$] in MeOH/AcOH (1:1, 8 mL) wurde Zn/Cu Paar (170 mg, 2.60 mmol) gegeben und 16 Stunden bei 23 °C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch über Celite filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in MeOH (10.8 mL) und AcCl (0.8 mL) aufgenommen und 16 Stunden bei 40 °C gerührt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde EtOAc (20 mL) zugegeben und mit gesättigter K_2CO_3 -Lösung (10 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 x 5 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet. Anschließend wurde filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand chromatographiert (SiO_2 , $CH_2Cl_2/MeOH$ 40:1). Das Diastereomergemisch von **166** [35.0 mg, 156 μmol , 60%, $dr(\text{syn}/\text{anti}) = 82:18$] wurde als bräunliche honigartige Masse isoliert.

DC: $R_f = 0.13$ ($CH_2Cl_2/MeOH$ 40:1) [CAM, UV].

Hauptdiastereomer

HPLC: $t_R = 24.9/30.1$ min.

1H -NMR ($CDCl_3$, 360 MHz): δ [ppm] = 1.17 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3), 2.63-2.78 [m, 1H, C(2)H], 3.58 [s, 3H, C(O)OCH₃], 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.23 [d, $^3J = 6.1$ Hz, 1H, C(3)H], 6.84-6.89 (m, 2H, $C_{ar}H$), 7.18-7.26 (m, 2H, $C_{ar}H$).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 90.6 MHz): δ [ppm] = 12.4 (q, CH_3), 47.6 (d, C-2), 51.7 [q, C(O)OCH₃], 55.4 (q, OCH₃), 57.0 (d, C-3), 113.8 (d, 2C, $C_{ar}H$), 127.8 (d, 2C, $C_{ar}H$), 135.9 (s, C_{ar}), 158.8 (s, $C_{ar}OMe$), 175.7 (s, C-1).

Nebendiastereomer

HPLC: $t_R = 16.0/21.9$ min.

1H -NMR ($CDCl_3$, 360 MHz): δ [ppm] = 0.94 (d, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 2.60-2.67 [m, 1H, C(2)H], 3.72 [s, 3H, C(O)OCH₃], 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.98 [d, $^3J = 9.9$ Hz, 1H, C(3)H], 6.83-6.89 (m, 2H, $C_{ar}H$), 7.14-7.26 (m, 2H, $C_{ar}H$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 15.5 (q, CH_3), 48.3 (d, C-2), 51.8 [q, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$], 55.4 (q, OCH_3), 58.6 (d, C-3), 114.0 (d, 2C, C_{arH}), 128.2 (d, 2C, C_{arH}), 135.8 (s, C_{ar}), 159.0 (s, $\text{C}_{\text{ar}}\text{OMe}$), 176.6 (s, C-1).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 136 (100) [$(\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NO})^+$].

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_3^+$ [M^+]: 223.1203; gefunden: 223.1197.

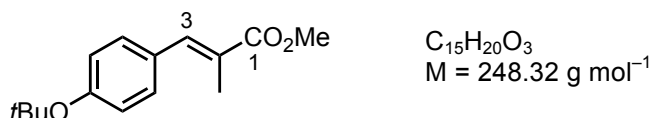
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2955 (w, C-H), 2830 (w, C-H), 1730 (m, C=O), 1609 (m, N-H), 1511 (s, N-H), 1456 (m), 1360 (w, C-H), 1245 (vs, C-O), 1176 (s, C-O), 1030 (s, C-O), 833 (s).

4.4 Variation der Substituenten am Aromaten

4.4.1 Methylester

Substratsynthesen

(*E*)-3-(4-*tert*-Butoxyphenyl)-2-methylacrylsäuremethylester (**167**)



Gemäß AAV 1 wurde 4-*tert*-Butoxybenzaldehyd (2.50 g, 14.0 mmol) mit 1-Carbomethoxyethylidentriphenylphosphin (**129**) (5.86 g, 16.8 mmol) in Dichlormethan (50 mL) 24 Stunden bei 23 °C umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Pe/EtOAc 4:1) wurde der ungesättigte Ester **167** (1.83 g, 7.39 mmol, 53%) als gelbes Öl isoliert.

DC: $R_f = 0.88$ (Pe/EtOAc 2:1) [CAM, UV].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): δ [ppm] = 1.38 [s, 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 2.13 (d, $^4J = 1.4$ Hz, 3H, CH_3), 3.81 [s, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$], 6.99-7.02 (m, 2H, C_{arH}), 7.32-7.36 (m, 2H, C_{arH}), 7.65 (br. s, 1H, H-3).

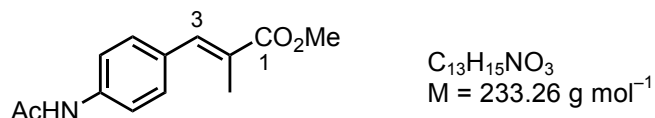
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ [ppm] = 14.1 (q, CH_3), 28.9 [q, 3C, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 52.0 [q, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$], 79.0 [s, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 123.5 (d, 2C, C_{arH}), 126.7 (s, C_{ar}), 128.9 (s, C-2), 130.7 (d, 2C, C_{arH}), 138.6 (d, C-3), 155.8 (s, $\text{C}_{\text{ar}}\text{OtBu}$), 169.3 (s, C-1).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 192 (100) [$(\text{M}-\text{OtBu})^+$], 161 (23), 133 (23), 132 (64).

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3^+$ [M^+]: 248.1407; gefunden: 248.1403.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2977 (w, C-H), 1708 (s, C=O), 1632 (w), 1602 (m), 1505 (s), 1434 (m, C-H), 1365 (m), 1238 (s), 1158 (vs), 1115 (s, C-O), 895 (s).

(E)-3-(4-Acetamidophenyl)-2-methylacrylsäuremethylester (168)



Gemäß AAV 1 wurde 4-Acetamidobenzaldehyd (2.00 g, 12.3 mmol) mit 1-Carbo-methoxyethylidentriphenylphosphin (**129**) (5.12 g, 14.7 mmol) in Dichlormethan (50 mL) 16 Stunden bei 23 °C umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pe/Et₂O 1:10) wurde der ungesättigte Ester **168** (1.65 g, 7.09 mmol, 58%) als weißer Feststoff isoliert.

DC: R_f = 0.22 (Pe/Et₂O 1:10) [CAM, UV].

Smp.: 141 °C.

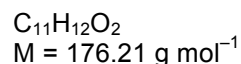
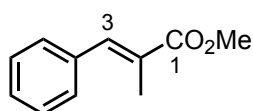
¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ [ppm] = 2.13 (d, ⁴J = 1.4 Hz, 3H, CH₃), 2.20 [s, 3H, NHC(O)CH₃], 3.81 [s, 3H, C(O)OCH₃], 7.37-7.40 (m, 2H, C_{ar}H), 7.53-7.55 (m, 2H, C_{ar}H), 7.63 [br. s, 1H, C(3)H].

¹³C-NMR (CDCl₃, 90.5 MHz): δ [ppm] = 14.3 (q, CH₃), 24.8 [q, NHC(O)CH₃], 52.2 [q, C(O)OCH₃], 119.6 (d, 2C, C_{ar}H), 127.5 (s, C-2), 130.8 (d, 2C, C_{ar}H), 131.8 (s, C_{ar}), 138.2 (s, C_{ar}NHAc), 138.5 (d, C-3), 168.7 [s, NHC(O)CH₃], 169.4 (s, C-1).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 233 (100) [M⁺], 191 (78) [(M-NHAc)⁺], 131 (43), 107 (41), 106 (38) [(C₇H₈N)⁺], 44 (36).

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₃H₁₅NO₃⁺ [M⁺]: 233.1047; gefunden: 233.1046.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3243 (m, NH), 1702 (vs, C=O), 1657 (s, C=O), 1595 (w), 1516 (s), 1440 (w), 1363 (w), 1313 (m), 1250 (s, C-O), 1183 (w), 1117 (m), 944 (w).

(E)-2-Methyl-3-phenylacrylsäuremethylester (169)^[146]

Gemäß AAV 1 wurde Benzaldehyd (2.42 mL, 2.54 g, 23.9 mmol) mit 1-Carbomethoxyethylidentriphenylphosphin (**129**) (10.0 g, 28.7 mmol) in Dichlormethan (75 mL) 48 Stunden bei 23 °C umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pe/EtOAc 8:1) wurde der ungesättigte Ester **169** (3.42 g, 19.4 mmol, 81%) als weißer Feststoff isoliert.

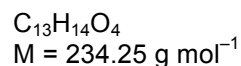
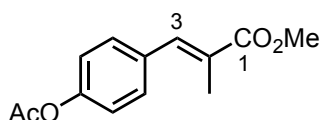
DC: $R_f = 0.23$ (Pe/Et₂O 40:1) [CAM, UV].

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ [ppm] = 2.12 (br. s, 3H, CH₃), 3.82 [s, 3H, C(O)OCH₃], 7.31-7.34 (m, 1H, C_{ar}H), 7.39-7.40 (m, 4H, C_{ar}H), 7.69 [br. s, 1H, C(3)H].

¹³C-NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ [ppm] = 14.2 (q, CH₃), 52.2 [q, C(O)OCH₃], 128.5 (d, s, C_{ar}H, C-2), 128.5 (d, 2C, C_{ar}H), 129.8 (d, 2C, C_{ar}H), 136.0 (s, C_{ar}), 139.1 (d, C-3), 169.3 (s, C-1).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 176 (75) [M⁺], 145 (38), 117 (68) [M-CO₂Me⁺], 115 (82), 105 (62), 91 (30) [(C₇H₇)⁺], 77 (25) [(C₆H₅)⁺], 44 (100).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[146]

(E)-3-(4-Acetoxyphenyl)-2-methylacrylsäuremethylester (170)

Gemäß AAV 1 wurde 4-Acetoxybenzaldehyd (5.00 g, 30.5 mmol) mit 1-Carbomethoxyethylidentriphenylphosphin (**129**) (12.7 g, 36.6 mmol) in Dichlormethan (200 mL) 24 Stunden bei 23 °C umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pe/EtOAc 2:1) wurde der ungesättigte Ester **170** (3.40 g, 14.5 mmol, 48%) als weißer Feststoff isoliert.

DC: $R_f = 0.84$ (Pe/EtOAc 2:1) [CAM, UV].

Smp.: 60 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz): δ [ppm] = 2.12 (d, $^4J = 1.4$ Hz, 3H, CH_3), 2.32 [s, 3H, OC(O)CH_3], 3.82 [s, 3H, C(O)OCH_3], 7.10-7.14 (m, 2H, C_{arH}), 7.40-7.42 (m, 2H, C_{arH}), 7.66 [br. s, 1H, C(3)H].

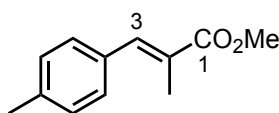
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90.5 MHz): δ [ppm] = 14.2 (q, CH_3), 21.3 [q, OC(O)CH_3], 52.3 [q, C(O)OCH_3], 121.8 (d, 2C, C_{arH}), 128.6 (s, C-2), 131.0 (d, 2C, C_{arH}), 133.7 (s, C_{ar}), 138.7 (d, C-3), 150.6 (s, C_{arOAc}), 169.2 (s, C-1), 169.5 [s, OC(O)CH_3].

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 192 (100) [$(\text{M-OAc})^+$], 161 (21), 133 (26) [$(\text{C}_9\text{H}_9\text{O})^+$], 132 (61).

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_4^+$ [M^+]: 234.0887; gefunden: 234.0885.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2925 (w, C-H), 2855 (w, C-H), 1702 (s, C=O), 1437 (m, C-H), 1368 (w), 1200 (s, C-O), 1118 (m), 1015 (w), 919 (w).

(E)-2-Methyl-3-*p*-toluolacrylsäuremethylester (171)^[146]



$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$
 $M = 190.24 \text{ g mol}^{-1}$

Gemäß AAV 1 wurde *p*-Tolualdehyd (2.31 g, 19.2 mmol) mit 1-Carbomethoxyethylidentriphenylphosphin (**129**) (8.03 g, 23.1 mmol) in Dichlormethan (60 mL) 48 Stunden bei 23 °C umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , $\text{Pe/Et}_2\text{O}$ 5:1) wurde der ungesättigte Ester **171** (2.37 g, 12.5 mmol, 65%) als farbloses Öl isoliert.

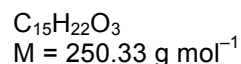
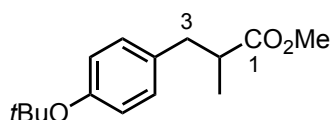
DC: $R_f = 0.36$ ($\text{Pe/Et}_2\text{O}$ 40:1) [CAM, UV].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): δ [ppm] = 2.13 (d, $^4J = 1.4$ Hz, 3H, CH_3), 2.37 (s, 3H, PhCH_3), 3.81 [s, 3H, C(O)OCH_3], 7.19-7.22 (m, 2H, C_{arH}), 7.30-7.33 (m, 2H, C_{arH}), 7.67 [br. s, 1H, C(3)H].

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ [ppm] = 14.3 (q, CH_3), 21.5 (q, PhCH_3), 52.2 [q, C(O)OCH_3], 127.5 (s, C-2), 129.3 (d, 2C, C_{arH}), 129.9 (d, 2C, C_{arH}), 133.2 (s, C_{ar}), 138.6 (s, C_{arOMe}), 139.1 (d, C-3), 169.5 (s, C-1).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 190 (100) [M^+], 159 (36), 130 (86), 115 (40), 91 (38) [$(\text{C}_7\text{H}_7)^+$].

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[146]

3-(4-*tert*-Butoxyphenyl)-2-methylpropionsäuremethylester (172)

Gemäß AAV 2 wurde Verbindung **167** (1.82 g, 7.33 mmol) mit Pd/C (390 mg, 366 μmol , 10% Pd auf aktivierter Kohle) in EtOH (15 mL) 16 Stunden unter 1 atm H_2 (Ballon) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Pe/EtOAc 10:1) wurde der Methylester **172** (1.76 g, 7.03 mmol, 96%) als farbloses Öl erhalten.

DC: $R_f = 0.60$ (Pe/EtOAc 8:1) [CAM, UV].

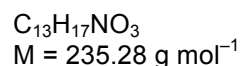
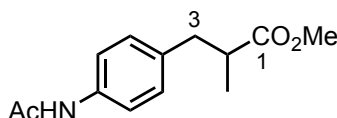
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): δ [ppm] = 1.14 (d, $^3J = 6.1$ Hz, 3H, CH_3), 1.32 [s, 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 2.58-2.77 [m, 2H, C(2)H, C(3)HH], 2.97 [dd, $^2J = 12.5$ Hz, $^3J = 6.1$ Hz, 1H, C(3)HH], 3.62 [s, 3H, C(O)OCH₃], 6.86-6.91 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 7.01-7.06 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ [ppm] = 16.9 (q, CH_3), 29.0 [q, 3C, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 39.3 (t, C-3), 41.7 (d, C-2), 51.7 [q, C(O)OCH₃], 78.4 [s, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 124.2 (d, 2C, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 129.4 (d, 2C, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 134.4 (s, C_{ar}), 153.9 (s, $\text{C}_{\text{ar}}\text{O}t\text{Bu}$), 176.8 (s, C-1).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 194 (26) [(M-*t*Bu)⁺], 107 (100) [(C₇H₇O)⁺].

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3^+$ [M^+]: 250.1564; gefunden: 250.1565.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2976 (m, C-H), 1736 (s, C=O), 1611 (w), 1506 (s), 1458 (s, C-H), 1364 (m), 1236 (m), 1160 (vs, C-O), 1119 (w), 897 (m).

3-(4-Acetamidophenyl)-2-methylpropionsäuremethylester (173)

Gemäß AAV 2 wurde Verbindung **168** (1.63 g, 6.99 mmol) mit Pd/C (372 mg, 350 μmol , 10% Pd auf aktivierter Kohle) in EtOH (30 mL) 48 Stunden unter 1 atm H_2 (Ballon) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Pe/EtOAc 1:1) wurde der Methylester **173** (1.53 g, 6.50 mmol, 93%) als weißer Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.26$ (Pe/EtOAc 1:1) [CAM, UV].

Smp.: 63 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ [ppm] = 1.14 (d, ³J = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 2.16 [s, 3H, NHC(O)CH₃], 2.63 [dd, ²J = 13.4 Hz, ³J = 7.6 Hz, 1H, C(3)HH], 2.67-2.74 [m, 1H, C(2)H], 2.98 [dd, ²J = 13.4 Hz, ³J = 6.8 Hz, 1H, C(3)HH], 3.63 [s, 3H, C(O)OCH₃], 7.10-7.12 (m, 2H, C_{ar}H), 7.39-7.41 (m, 2H, C_{ar}H).

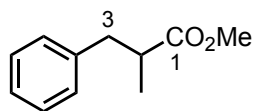
¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 16.9 (q, CH₃), 24.7 [q, NHC(O)CH₃], 39.2 (t, C-3), 41.6 (d, C-2), 51.7 [q, C(O)OCH₃], 120.1 (d, 2C, C_{ar}H), 129.6 (d, 2C, C_{ar}H), 135.4 (s, C_{ar}), 136.4 (s, C_{ar}), 168.5 [s, NHC(O)CH₃], 176.7 (s, C-1).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 235 (12) [M⁺], 149 (30), 106 (100) [(C₇H₈N)⁺], 43 (18).

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₃H₁₇NO₃⁺ [M⁺]: 235.1203; gefunden: 235.1206.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3245 (w, N-H), 2963 (w, C-H), 1732 (s, C=O), 1659 (s, C=O), 1608 (m), 1555 (s, NH), 1510 (s), 1435 (w), 1410 (m, C-H), 1323 (m), 1270 (w), 1167 (m, C=O), 1044 (w), 830 (w).

2-Methyl-3-phenylpropionsäuremethylester (**174**)^[147]



C₁₁H₁₄O₂
M = 178.23 g mol⁻¹

Gemäß AAV 2 wurde Verbindung **169** (3.40 g, 19.3 mmol) mit Pd/C (1.03 g, 965 μmol, 10% Pd auf aktivierter Kohle) in EtOH (25 mL) 48 Stunden unter 1 atm H₂ (Ballon) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pe/Et₂O 40:1) wurde der Methylester **174** (2.89 g, 16.2 mmol, 84%) als farbloses Öl isoliert.

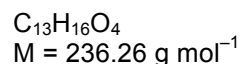
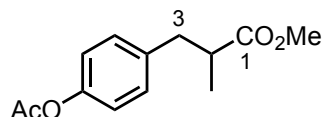
DC: *R_f* = 0.27 (Pe/Et₂O 40:1) [CAM, UV].

¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ [ppm] = 1.15 (d, ³J = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 2.63-2.79 [m, 2H, C(2)H, C(3)HH], 3.03 [dd, ²J = 13.0 Hz, ³J = 6.4 Hz, 1H, C(3)HH], 3.64 [s, 3H, C(O)OCH₃], 7.15-7.22 (m, 3H, C_{ar}H), 7.26-7.30 (m, 2H, C_{ar}H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ [ppm] = 16.9 (q, CH₃), 39.9 (t, C-3), 41.6 (d, C-2), 51.7 [q, C(O)OCH₃], 126.5 (d, C_{ar}H), 128.5 (d, 2C, C_{ar}H), 129.0 (d, 2C, C_{ar}H), 139.5 (s, C_{ar}), 176.7 (s, C-1).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 178 (14) [M⁺], 118 (37) [(M-CO₂Me)⁺], 91 (100) [(C₇H₇)⁺].

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[147]

3-(4-Acetoxyphenyl)-2-methylpropionsäuremethylester (175)

Gemäß AAV 2 wurde Verbindung **170** (599 mg, 2.56 mmol) mit Pd/C (136 mg, 128 μmol , 10% Pd auf aktivierter Kohle) in EtOH (10 mL) 48 Stunden unter 1 atm H_2 (Ballon) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Pe/Et₂O 2:1) wurde der Methylester **175** (286 mg, 1.21 mmol, 47%) als farbloses Öl erhalten.

DC: $R_f = 0.81$ (Pe/Et₂O 2:1) [CAM, UV].

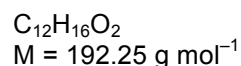
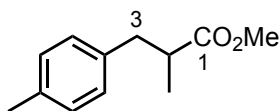
¹H-NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ [ppm] = 1.16 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 2.29 [s, 3H, OC(O)CH_3], 2.59-2.77 [m, 2H, C(2)H, C(3)HH], 3.02 [dd, $^2J = 13.0$ Hz, $^3J = 6.4$ Hz, 1H, C(3)HH], 3.64 [s, 3H, C(O)OCH_3], 6.98-7.01 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 7.15-7.18 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$).

¹³C-NMR (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 17.0 (q, CH_3), 21.3 [q, OC(O)CH_3], 39.2 (t, C-3), 41.5 (d, C-2), 51.8 [q, C(O)OCH_3], 121.5 (d, 2C, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 130.0 (d, 2C, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 137.1 (s, C_{ar}), 149.3 (s, $\text{C}_{\text{ar}}\text{OAc}$), 169.7 [s, OC(O)CH_3], 176.5 (s, C-1).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 194 (33) [(M-OAc)⁺], 107 (100) [(C₇H₇O)⁺].

HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_4^+$ [(M+H)⁺]: 237.1121; gefunden: 237.1122.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2947 (w, C-H), 1760 (m, C=O), 1731 (s, C=O), 1507 (m), 1433 (w), 1368 (m), 1190 (vs, C-O), 1163 (vs, C-O), 1017 (m), 910 (m).

2-Methyl-3-p-toluolpropionsäuremethylester (176)^[147]

Gemäß AAV 2 wurde Verbindung **171** (2.36 g, 12.4 mmol) mit Pd/C (659 mg, 620 μmol , 10% Pd auf aktivierter Kohle) in EtOH (20 mL) 72 Stunden unter 1 atm H_2 (Ballon) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Pe/EtOAc 8:1) wurde der Methylester **176** (2.32 g, 12.1 mmol, 98%) als gelbliches Öl isoliert.

DC: $R_f = 0.23$ (Pe/Et₂O 40:1) [CAM, UV].

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ [ppm] = 1.14 (d, ³J = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 2.32 (s, 3H, PhCH₃), 2.62 [dd, ²J = 13.4 Hz, ³J = 7.8 Hz, 1H, C(3)HH], 2.62-2.75 [m, 1H, C(2)H], 2.99 [dd, ²J = 13.4 Hz, ³J = 6.7 Hz, 1H, C(3)HH], 3.64 [s, 3H, C(O)OCH₃], 7.04-7.05 (m, 2H, C_{ar}H), 7.08-7.10 (m, 2H, C_{ar}H).

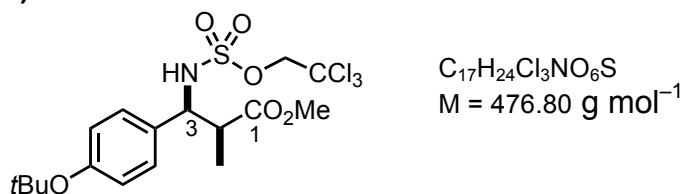
¹³C-NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ [ppm] = 16.9 (q, CH₃), 21.2 (q, PhCH₃), 39.5 (t, C-3), 41.6 (d, C-2), 51.7 [q, C(O)OCH₃], 129.0 (d, 2C, C_{ar}H), 129.2 (d, 2C, C_{ar}H), 135.9 (s, C_{ar}Me), 136.4 (s, C_{ar}), 176.8 (s, C-1).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 192 (19) [M⁺], 132 (16), 105 (100) [(C₈H₉)⁺].

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[147]

C-H Aminierungen

3-(4-*tert*-Butoxyphenyl)-2-methyl-3-(2,2,2-trichlorethoxysulfonylamino)propion- säuremethylester (177)



Gemäß AAV 6 wurde Substrat **172** (235 mg, 939 μmol) mit 2,2,2-Trichlorethylsulfamat (**49**) (107 mg, 469 μmol), Rh₂esp₂ (**50**) (7.12 mg, 9.39 μmol) und Iodbenzoldi-2-methyl-2-phenylpropionat (373 mg, 704 μmol) in Benzol (1.2 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pe/EtOAc 8:1) des Rohproduktes wurde ein Diastereomerenmischung von **177** (145 mg, 305 μmol, 65%, dr = 76:24) als bräunlicher Feststoff isoliert.

DC: *R_f* = 0.10 (Pe/EtOAc 8:1) [CAM, UV].

Hauptdiastereomer

¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ [ppm] = 1.19 (d, ³J = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.33 [s, 9H, OC(CH₃)₃], 3.02-3.09 [m, 1H, C(2)H], 3.61 [s, 3H, C(O)OCH₃], 4.28 (d, ²J = 10.8 Hz, 1H, CHHCCl₃), 4.32 (d, ²J = 10.8 Hz, 1H, CHHCCl₃), 4.66 [dd, ³J = 9.1 Hz, 6.1 Hz, 1H, C(3)H], 6.15 (d, ³J = 9.1 Hz, 1H, NH), 6.94-6.98 (m, 2H, C_{ar}H), 7.14-7.18 (m, 2H, C_{ar}H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 14.0 (q, CH₃), 29.0 [q, 3C, OC(CH₃)₃], 45.4 (d, C-2), 52.3 [q, C(O)OCH₃], 60.5 (d, C-3), 78.2 (t, CH₂CCl₃), 79.0 [s, OC(CH₃)₃],

93.4 (s, CH₂CCl₃), 124.2 (d, 2C, C_{ar}H), 128.0 (d, 2C, C_{ar}H), 132.3 (s, C_{ar}), 155.8 (s, C_{ar}O_tBu), 173.9 (s, C-1).

Nebendiastereomer

¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ [ppm] = 1.26-1.27 (m, 3H, CH₃), 1.35 [s, 9H, OC(CH₃)₃], 2.85-2.92 [m, 1H, C(2)H], 3.62 [s, 3H, C(O)OCH₃], 4.26-4.34 (m, 2H, CH₂CCl₃), 4.60 [dd, ³J = 9.0 Hz, 5.4 Hz, 1H, C(3)H], 6.44 (d, ³J = 9.0 Hz, 1H, NH), 6.94-6.98 (m, 2H, C_{ar}H), 7.14-7.18 (m, 2H, C_{ar}H).

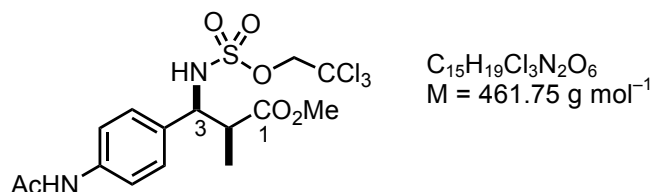
¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 16.0 (q, CH₃), 29.0 [q, 3C, OC(CH₃)₃], 45.8 (d, C-2), 52.3 [q, C(O)OCH₃], 60.8 (d, C-1), 78.1 (t, CH₂CCl₃), 79.0 [s, OC(CH₃)₃], 93.4 (s, CH₂CCl₃), 124.4 (d, 2C, C_{ar}H), 127.2 (d, 2C, C_{ar}H), 133.8 (s, C_{ar}), 155.6 (s, C_{ar}O_tBu), 175.5 (s, C-1).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 334 (69) [(C₉H₉Cl₃NO₄S)⁺], 202 (100), 120 (22), 95 (20), 57 (28).

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₆H₂₁Cl₃NO₆S⁺ [(M-Me)⁺]: 460.0150; gefunden: 460.0149.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3245 (m, N-H), 2976 (m, C-H), 1709 (s, C=O), 1510 (m, N-H), 1456 (m, C-H), 1364 (s, S=O), 1241 (m), 1180 (s, C-O), 1049 (m), 893 (m), 759 (m), 726 (m).

**3-(4-Acetamidphenyl)-2-methyl-3-(2,2,2-trichlorethoxysulfonylamino)propion-
säuremethylester (178)**



Das Substrat **173** (235 mg, 1.00 mmol) wurde in Benzol (1.0 mL) gelöst und nacheinander 2,2,2-Trichlorethylsulfamat (**49**) (114 mg, 500 μ mol) und Rh₂esp₂ (**50**) (7.58 mg, 10.0 μ mol) zugegeben. Iodbenzoldi-2-methyl-2-phenylpropionat (398 mg, 750 μ mol) wurde als Lösung in Benzol (0.9 mL) über drei Stunden langsam zugetropft. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde 16 Stunden bei 23 °C gerührt, anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand chromatographiert (SiO₂, Pe/EtOAc 1:1). Das Diastereomergemisch von **178** (115 mg, 249 μ mol, 50%, dr = 78:22) wurde als hellgelber Feststoff isoliert.

DC: R_f = 0.12 (Pe/EtOAc 1:1) [CAM, UV].

Hauptdiastereomer

¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ [ppm] = 1.19 (d, ³J = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 2.18 [s, 3H, NHC(O)CH₃], 3.03-3.11 [m, 1H, C(2)H], 3.64 [s, 3H, C(O)OCH₃], 4.35 (d, ²J = 10.8 Hz, 1H, CHHCCl₃), 4.40 (d, ²J = 10.8 Hz, 1H, CHHCCl₃), 4.68 [dd, ³J = 8.9 Hz, 6.0 Hz, 1H, C(3)H], 6.36 (d, ³J = 8.9 Hz, 1H, NH), 7.22-7.25 (m, 2H, C_{ar}H), 7.47-7.50 (m, 2H, C_{ar}H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 90.6 MHz): δ [ppm] = 14.3 (q, CH₃), 24.0 [q, NHC(O)CH₃], 45.8 (d, C-2), 51.6 [q, C(O)OCH₃], 60.3 (d, C-3), 77.1 (t, CH₂CCl₃), 93.5 (s, CH₂CCl₃), 118.8 (d, 2C, C_{ar}H), 127.5 (d, 2C, C_{ar}H), 134.1 (s, C_{ar}), 138.9 (s, C_{ar}NHAc), 168.3 [s, NHC(O)CH₃], 173.1 (s, C-1).

Nebendiastereomer

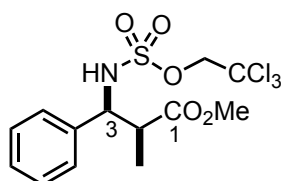
¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ [ppm] = 1.35 (d, ³J = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 2.18 [s, 3H, NHC(O)CH₃], 2.89-2.92 [m, 1H, C(2)H], 3.64 [s, 3H, C(O)OCH₃], 4.33-4.41 (m, 2H, CH₂CCl₃), 4.59-4.63 [m, 1H, C(3)H], 6.57 (d, ³J = 9.4 Hz, 1H, NH), 7.21-7.25 (m, 2H, C_{ar}H), 7.47-7.50 (m, 2H, C_{ar}H).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 373 (27), 164 (100), 122 (37), 43 (40).

HRMS (EI, 70eV): berechnet für $C_{15}H_{19}Cl_3N_2O_6S^+$ $[M^+]$: 460.0024; gefunden: 460.0023.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ $[cm^{-1}]$ = 3356 (m, N-H), 1721 (m), 16790 (s, C=O) 1537 (m, N-H), 1370 (s, S=O), 1182 (vs, C-O), 1022 (s, C-O), 849 (s).

2-Methyl-3-phenyl-3-(2,2,2-trichlorethoxysulfonylamino)propionsäuremethyl-ester (179)



$C_{13}H_{16}Cl_3NO_5S$
 $M = 404.69 \text{ g mol}^{-1}$

Gemäß AAV 6 wurde Substrat **175** (178 mg, 1.00 mmol) mit 2,2,2-Trichlorethylsulfamat (**49**) (114 mg, 500 μmol), $Rh_2\text{esp}_2$ (**50**) (7.57 mg, 10.0 μmol) und Iodbenzoldi-2-methyl-2-phenylpropionat (398 mg, 750 μmol) in Benzol (1.2 mL) umgesetzt. Nach zweimaliger säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Pe/EtOAc 4:1) des Rohproduktes wurde ein Diastereomeregemisch von **179** (90.0 mg, 222 μmol , 44%, dr = 78:22) als farblose Flüssigkeit isoliert.

DC: $R_f = 0.14$ (Pe/Et₂O 8:1) [CAM, UV].

Hauptdiastereomer

¹H-NMR ($CDCl_3$, 360 MHz): δ [ppm] = 1.20 (d, $^3J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3), 3.04-3.12 [m, 1H, C(2)H], 3.63 [s, 3H, C(O)OCH₃], 4.28 (d, $^2J = 10.8$ Hz, 1H, $CHHCCl_3$), 4.32 (d, $^2J = 10.8$ Hz, 1H, $CHHCCl_3$), 4.71 [dd, $^3J = 9.0$ Hz, 6.0 Hz, 1H, C(3)H], 6.36 (d, $^3J = 9.0$ Hz, 1H, NH), 7.25-7.37 (m, 5H, $C_{ar}H$).

¹³C-NMR ($CDCl_3$, 90.6 MHz): δ [ppm] = 16.9 (q, CH_3), 45.2 (d, C-2), 52.3 [q, C(O)OCH₃], 60.9 (d, C-3), 78.2 (t, CH_2CCl_3), 93.3 (s, CH_2CCl_3), 127.4 (d, 2C, $C_{ar}H$), 128.7 (d, $C_{ar}H$), 128.9 (d, 2C, $C_{ar}H$), 137.7 (s, C_{ar}), 174.0 (s, C-1).

Nebendiastereomer

¹H-NMR ($CDCl_3$, 360 MHz): δ [ppm] = 1.33 (d, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 2.89-2.97 [m, 1H, C(2)H], 3.65 [s, 3H, C(O)OCH₃], 4.42 (d, $^2J = 11.0$ Hz, 1H, $CHHCCl_3$), 4.46 (d, $^2J = 11.0$ Hz, 1H, $CHHCCl_3$), 4.63 [dd, $^3J = 8.9$ Hz, 5.7 Hz, 1H, C(3)H], 6.54 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 1H, NH), 7.25-7.37 (m, 5H, $C_{ar}H$).

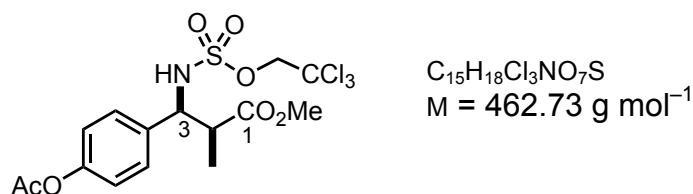
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 16.0 (q, CH_3), 45.6 (d, C-2), 52.4 [q, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$], 61.3 (d, C-3), 78.1 (t, CH_2CCl_3), 93.3 (s, CH_2CCl_3), 126.6 (d, 2C, C_{arH}), 128.5 (d, C_{arH}), 129.0 (d, 2C, C_{arH}), 139.1 (s, C_{ar}), 175.4 (s, C-1).

MS (ESI): $m/z = 426$ [(M+Na) $^+$].

HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{NNaO}_5\text{S}^+$ [(M+Na) $^+$]: 425.9707; gefunden: 425.9705.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3230 (br., N-H), 2959 (w, C-H), 1716 (s, C=O), 1456 (s, C-H), 1367 (s, S=O), 1254 (w), 1180 (vs, C-O), 1049 (m), 939 (w), 852 (s).

3-(4-Acetoxyphenyl)-2-methyl-3-(2,2,2-trichlorethoxysulfonylamino)propionsäuremethylester (**180**)



Gemäß AAV 6 wurde Substrat **175** (150 mg, 635 μmol) mit 2,2,2-Trichlorethylsulfamat (**49**) (72.5 mg, 317 μmol), Rh_2esp_2 (**50**) (4.81 mg, 6.35 μmol) und Iodbenzoldi-2-methyl-2-phenylpropionat (252 mg, 476 μmol) in Benzol (0.8 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Pe/EtOAc 4:1) des Rohproduktes wurde ein Diastereomerenmisch von **180** (58.0 mg, 125 μmol , 40%, dr = 81:19) als farbloses Öl isoliert.

DC: $R_f = 0.05$ (Pe/Et $_2$ O 6:4) [CAM, UV].

Hauptdiastereomer

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz): δ [ppm] = 1.19 (d, $^3J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3), 2.29 [s, 3H, $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$], 3.07 [dq, $^3J = 7.2$ Hz, 6.0 Hz, 1H, C(2)H], 3.64 [s, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$], 4.36 (d, $^2J = 10.8$ Hz, 1H, CHHCCl_3), 4.36 (d, $^2J = 10.8$ Hz, 1H, CHHCCl_3), 4.72 [dd, $^3J = 8.9$ Hz, 6.0 Hz, 1H, C(3)H], 6.32 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 1H, NH), 7.06-7.09 (m, 2H, C_{arH}), 7.26-7.32 (m, 2H, C_{arH}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 13.8 (q, CH_3), 21.3 [q, $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$], 45.1 (d, C-2), 52.4 (q, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$), 60.4 (d, C-3), 78.2 (t, CH_2CCl), 93.3 (s, CH_2CCl), 122.0 (d,

2C, C_{ar}H), 128.5 (d, 2C, C_{ar}H), 135.2 (s, C_{ar}), 150.8 (s, C_{ar}OAc), 169.3 [s, OC(O)CH₃], 173.9 (s, C-1).

Nebendiastereomer

¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ [ppm] = 1.36 (d, ³J = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 2.29 [s, 3H, OC(O)CH₃], 2.90 [dq, ³J = 7.1 Hz, 5.4 Hz, 1H, C(2)H], 3.65 [s, 3H, C(O)OCH₃], 4.34-4.40 (m, 2H, CH₂CCl₃), 4.64 [dd, ³J = 8.9 Hz, 5.4 Hz, 1H, C(3)H], 6.60 (d, ³J = 8.9 Hz, 1H, NH), 7.06-7.09 (m, 2H, C_{ar}H), 7.26-7.32 (m, 2H, C_{ar}H).

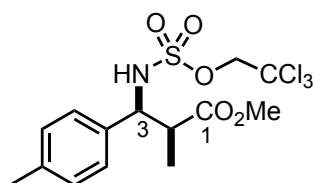
¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 16.1 (q, CH₃), 21.3 [q, OC(O)CH₃], 45.5 (d, C-2), 52.4 [q, C(O)OCH₃], 60.8 (d, C-3), 78.1 (t, CH₂CCl₃), 93.3 (s, CH₂CCl₃), 122.2 (d, 2C, C_{ar}H), 127.8 (d, 2C, C_{ar}H), 136.6 (s, C_{ar}), 150.6 (s, C_{ar}OAc), 169.4 [s, OC(O)CH₃], 175.3 (s, C-1).

MS (ESI): *m/z* = 485 [(M+Na)⁺], 484 [(C₁₅H₁₈Cl₃NO₇+Na)⁺].

HRMS (ESI): berechnet für C₁₅H₁₈Cl₃NNaO₇⁺ [(M+Na)⁺]: 483.9762; gefunden: 483.9757.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3270 (s, N-H), 2934 (s, C-H), 1732 (s, C=O), 1659 (s, C=O), 1609 (m), 1556 (s), 1511 (s), 1440 (w), 1410 (m, C-H), 1324 (m, S=O), 1168 (m, C-O) 1120 (w).

2-Methyl-3-*p*-toluol-3-(2,2,2-trichlorethoxysulfonylamino)propionsäuremethyl-ester (181)



C₁₄H₁₈Cl₃NO₅S
M = 418.72 g mol⁻¹

Gemäß AAV 6 wurde Substrat **176** (192 mg, 1.00 mmol) mit 2,2,2-Trichlorethylsulfamat (**49**) (114 mg, 500 μmol), Rh₂esp₂ (**50**) (7.57 mg, 10.0 μmol) und Iodbenzoldi-2-methyl-2-phenylpropionat (398 mg, 750 μmol) in Benzol (1.2 mL) umgesetzt. Nach zweimaliger säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pe/EtOAc 12:1) des Rohproduktes wurde ein Diastereomeregemisch von **181** (50.0 mg, 119 μmol, 25%, dr = 80:20) als farblose Flüssigkeit isoliert.

DC: $R_f = 0.08$ (Pe/EtOAc 12:1) [CAM, UV].

Hauptdiastereomer

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ [ppm] = 1.32 (d, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 2.44 (s, 3H, PhCH_3), 3.15-3.20 [m, 1H, C(2)H], 3.75 [s, 3H, C(O)OCH₃], 4.40 (d, $^2J = 10.8$ Hz, 1H, CHHCCl_3), 4.43 (d, $^2J = 10.8$ Hz, 1H, CHHCCl_3), 4.79 [dd, $^3J = 8.9$ Hz, 6.2 Hz, 1H, C(3)H], 6.36 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 1H, NH), 7.24-7.38 (m, 4H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ [ppm] = 13.9 (q, CH_3), 21.2 (q, PhCH_3), 45.1 (d, C-2), 52.3 [q, C(O)OCH₃], 60.7 (d, C-3), 78.2 (t, CH_2CCl_3), 93.4 (s, CH_2CCl_3), 127.3 (d, 2C, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 129.6 (d, 2C, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 134.6 (s, C_{ar}), 138.5 (s, $\text{C}_{\text{ar}}\text{Me}$), 174.0 (s, C-1).

Nebendiastereomer

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ [ppm] = 1.41 (d, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 2.44 (s, 3H, PhCH_3), 3.00-3.06 [m, 1H, C(2)H], 3.78 [s, 3H, C(O)OCH₃], 4.41-4.42 (m, 2H, CH_2CCl_3), 4.71 [dd, $^3J = 8.8$ Hz, 6.2 Hz, 1H, C(3)H], 6.59 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 1H, NH), 7.24-7.38 (m, 4H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ [ppm] = 16.1 (q, CH_3), 21.2 (q, PhCH_3), 45.6 (d, C-2), 52.3 [q, C(O)OCH₃], 61.1 (d, C-3), 78.1 (t, CH_2CCl_3), 93.4 (s, CH_2CCl_3), 126.5 (d, 2C, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 129.7 (d, 2C, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 136.1 (s, C_{ar}), 138.3 (s, $\text{C}_{\text{ar}}\text{Me}$), 175.4 (s, C-1).

MS (ESI): $m/z = 440$ [(M+Na)⁺].

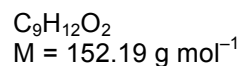
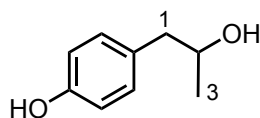
HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{NNaO}_5\text{S}$ [(M+Na)⁺]: 439.9864; gefunden: 439.9862.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3282 (br., N-H), 2951 (w. C-H), 1716 (s, C=O), 1454 (s, C-H), 1365 (s, C-N, C=S), 1271 (m, C-O), 1180 (vs, C-O, S=O), 1050 (s, C-O), 1011 (s), 935 (m), 851 (s).

4.4.2 Bromide

Substratsynthesen

4-(2-Hydroxypropyl)phenol^[157]



Zu einer Lösung von 4-Hydroxyphenylaceton (2.04 g, 13.6 mmol) in EtOH (100 mL) wurde bei 0 °C portionsweise NaBH₄ (2.06 g, 54.3 mmol) gegeben und 16 Stunden bei 23 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C vorsichtig mit 2 M Salzsäure (20 mL) versetzt und 15 Minuten gerührt. Anschließend wurde mit Et₂O (2 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (100 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde chromatographiert (SiO₂, Pe/Et₂O 2:1) und 4-(2-Hydroxypropyl)phenol (1.89 g, 12.4 mmol, 91%) als weißer Feststoff isoliert.

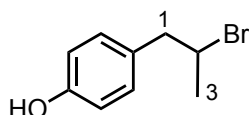
DC: $R_f = 0.23$ (Pe/Et₂O 1:2) [CAM, UV].

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ [ppm] = 1.24 [d, ³J = 6.2 Hz, 3H, C(3)H₃], 2.62 [dd, ²J = 13.7 Hz, ³J = 8.0 Hz, 1H, C(1)HH], 2.73 [dd, ²J = 13.7 Hz, ³J = 4.7 Hz, 1H, C(1)HH], 3.95-4.01 [m, 1H, C(2)H], 6.77-6.80 (m, 2H, C_{ar}H), 7.07-7.09 (m, 2H, C_{ar}H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 22.8 (q, C-3), 45.0 (t, C-1), 69.2 (d, C-2), 115.6 (d, 2C, C_{ar}H), 130.6 (s, C_{ar}), 130.7 (d, 2C, C_{ar}H), 154.4 (s, C_{ar}OH).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 152 (16) [M⁺], 108 (95), 107 (100), 77 (13) [(C₆H₅)⁺], 45 (14).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[157]

4-(2-Brompropyl)phenol (185)

$C_9H_{11}BrO$
 $M = 215.09 \text{ g mol}^{-1}$

Gemäß AAV 5 wurde Verbindung 4-(2-Hydroxypropyl)phenol (1.70 g, 11.2 mmol) mit Phosphortribromid (787 μL , 2.27 g, 8.38 mmol) in Et_2O (15 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , $\text{Pe}/\text{Et}_2\text{O}$ 2:1) des Rohproduktes wurde Verbindung **185** (562 mg, 2.61 mmol, 23%) als gelbes Öl isoliert.

DC: $R_f = 0.43$ ($\text{Pe}/\text{Et}_2\text{O}$ 2:1) [CAM, UV].

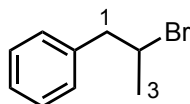
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ [ppm] = 1.68 [d, $^3J = 6.6 \text{ Hz}$, 3H, C(3) H_3], 3.00 [dd, $^2J = 14.1 \text{ Hz}$, $^3J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H, C(1) HH], 3.15 [dd, $^2J = 14.1 \text{ Hz}$, $^3J = 6.9 \text{ Hz}$, 1H, C(1) HH], 4.21-4.28 [m, 1H, C(2)H], 6.77-6.79 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 7.06-7.08 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 25.5 (q, C-3), 46.6 (t, C-1), 51.0 (d, C-2), 115.3 (d, 2C, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 128.2 (s, C_{ar}), 130.4 (d, 2C, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 154.4 (s, $\text{C}_{\text{ar}}\text{OH}$).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 216 (11) [$(\text{C}_9\text{H}_{11}^{81}\text{BrO})^+$], 214 (10) [M^+], 135 (11) [$(\text{M}-\text{Br})^+$], 121 (8) [$(\text{C}_8\text{H}_9\text{O})^+$], 107 (100) [$(\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4\text{Br})^+$], 91 (6) [$(\text{C}_7\text{H}_7)^+$], 77 (9) [$(\text{C}_6\text{H}_5)^+$], 44 (9), 40 (12).

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrO}^+$ [M^+]: 213.9988; gefunden: 213.9985.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3352 (br., O-H), 2972 (w, C-H), 1612 (m), 1598 (m), 1512 (vs), 1442 (m, C-H), 1376 (m), 1222 (s), 1172 (s), 1115 (m), 999 (m), 822 (s), 772 (m).

2-Brompropylbenzol (186)^[158]

$C_9H_{11}Br$
 $M = 199.09 \text{ g mol}^{-1}$

Gemäß AAV 5 wurde 1-Phenyl-2-propanol (3.08 mL, 3.00 g, 22.0 mmol) mit Phosphortribromid (1.55 mL, 4.47 g, 16.5 mmol) in Et_2O (20 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Pe) des Rohproduktes wurde Verbindung **186** (559 mg, 2.81 mmol, 13%) als farbloses Öl isoliert.

DC: $R_f = 0.49$ (Pe) [CAM, UV].

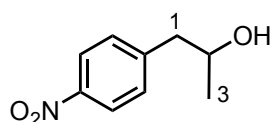
¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ [ppm] = 1.70 [d, ³J = 6.6 Hz, 3H, C(3)H₃], 3.07 [dd, ²J = 14.0 Hz, ³J = 7.0 Hz, 1H, C(1)HH], 3.23 [dd, ²J = 14.0 Hz, ³J = 7.3 Hz, 1H, C(1)HH], 4.26-4.36 [m, 1H, C(2)H], 7.19-7.34 (m, 5H, C_{ar}H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 25.8 (q, C-3), 47.7 (t, C-1), 50.7 (d, C-2), 127.0 (d, C_{ar}H), 128.6 (d, 2C, C_{ar}H), 129.3 (d, 2C, C_{ar}H), 138.7 (s, C_{ar}).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 198 (12) [M⁺], 119 (28) [(M-Br)⁺], 91 (100) [(C₇H₇)⁺].

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[158]

1-(4-Nitrophenyl)propan-2-ol^[159]



C₉H₁₁NO₃
M = 181.19 g mol⁻¹

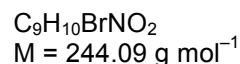
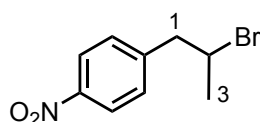
Zu einer Lösung von 4-Nitrophenylaceton (2.00 g, 11.2 mmol) in EtOH (30 mL) wurde bei 0 °C portionsweise NaBH₄ (1.69 g, 44.7 mmol) gegeben und 16 Stunden bei 23 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C vorsichtig mit 2 M Salzsäure (10 mL) versetzt und 15 Minuten gerührt. Anschließend wurde mit Et₂O (2 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (50 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde chromatographiert (SiO₂, Pe/EtOAc 1:1) und 1-(4-Nitrophenyl)propan-2-ol (1.62 g, 8.94 mmol, 80%) wurde als hellgelbes Öl isoliert.

DC: *R_f* = 0.33 (Pe/EtOAc 1:1) [CAM, UV].

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ [ppm] = 1.28 [d, ³J = 6.2 Hz, 3H, C(3)H₃], 2.82 [dd, ²J = 12.2 Hz, ³J = 6.0 Hz, 1H, C(1)HH], 2.90 [dd, ²J = 12.2 Hz, ³J = 3.9 Hz, 1H, C(1)HH], 4.03-4.17 [m, 1H, C(2)H], 7.37-7.42 (m, 2H, C_{ar}H), 7.07-7.09 (m, 2H, C_{ar}H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 23.5 (q, C-3), 45.5 (t, C-1), 68.6 (d, C-2), 123.8 (d, 2C, C_{ar}H), 130.4 (d, 2C, C_{ar}H), 146.7 (s, C_{ar}). (Signal für C_{ar}NO₂ ist nicht sichtbar)

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 137 (100) [(C₇H₇NO₂)⁺], 107 (23), 90 (24), 45 (32).

1-(2-Brompropyl)-4-nitrobenzol (187)^[160]

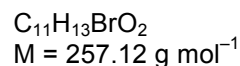
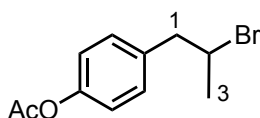
Gemäß AAV 5 wurde 1-(4-Nitrophenyl)propan-2-ol (1.48 g, 8.17 mmol) mit Phosphortribromid (576 μL , 1.66 g, 6.13 mmol) in Et_2O (10 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Pe/EtOAc 10:1) des Rohproduktes wurde Verbindung **187** (410 mg, 1.68 mmol, 21%) als gelbes Öl isoliert.

DC: $R_f = 0.54$ (Pe/EtOAc 10:1) [CAM, UV].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): δ [ppm] = 1.76 [d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, $\text{C}(3)\text{H}_3$], 3.23 [d, $^3J = 6.9$ Hz, 2H, $\text{C}(1)\text{H}_2$], 4.24-4.37 [m, 1H, $\text{C}(3)\text{H}$], 7.37-7.41 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 8.17-8.21 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 26.2 (q, C-3), 46.9 (t, C-1), 49.1 (d, C-2), 123.8 (d, 2C, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 130.3 (d, 2C, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 146.0 (s, C_{ar}), 147.2 (s, $\text{C}_{\text{ar}}\text{NO}_2$).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 146 (100) [$(\text{M}-\text{Br})^+$], 136 (58) [$(\text{C}_7\text{H}_6\text{NO}_2)^+$].

4-(2-Brompropyl)phenylacetat (188)

Zu einer Mischung von Verbindung **185** (509 mg, 2.37 mmol), Triethylamin (492 μL , 359 mg, 3.55 mmol) und Acetanhydrid (267 μL , 290 mg, 2.84 mmol) in Dichlormethan (10 mL) wurde bei 0 °C 4-Dimethylaminopyridin (86.7 mg, 710 μmol) gegeben und 16 Stunden bei 23 °C gerührt. Anschließend wurde mit Et_2O (20 mL) verdünnt und 2 M Salzsäure (10 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit Et_2O (2 x 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (10 mL) und gesättigter NaCl -Lösung (10 mL) gewaschen. Nach Trocknen über MgSO_4 und Filtration wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde chromatographiert (SiO_2 , $\text{Pe/Et}_2\text{O}$ 15:1) und das Produkt **188** (541 mg, 2.10 mmol, 89%) als farbloses Öl isoliert.

DC: $R_f = 0.18$ ($\text{Pe/Et}_2\text{O}$ 15:1) [CAM, UV].

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ [ppm] = 1.70 [d, ³J = 6.6 Hz, 3H, C(3)H₃], 2.31 [s, 3H, OC(O)CH₃], 3.06 [dd, ²J = 14.0 Hz, ³J = 7.1 Hz, 1H, C(1)HH], 3.15 [dd, ²J = 14.0 Hz, ³J = 7.1 Hz, 1H, C(1)HH], 4.24-4.31 [m, 1H, C(2)H], 7.02-7.04 (m, 2H, C_{ar}H), 7.21-7.23 (m, 2H, C_{ar}H).

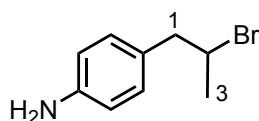
¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 21.3 [q, OC(O)CH₃], 25.8 (q, C-3), 46.9 (t, C-1), 50.4 (d, C-2), 121.6 (d, 2C, C_{ar}H), 130.3 (d, 2C, C_{ar}H), 136.1 (s, C_{ar}), 149.7 (s, C_{ar}OAc), 169.6 [s, OC(O)CH₃].

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 214 (33) [(C₉H₁₀BrO)⁺], 134 (17) [(C₉H₁₀O)⁺], 121 (8) [(C₈H₉O)⁺], 107 (100) [(C₇H₇O)⁺], 91 (6) [(C₇H₇)⁺], 77 (7) [(C₆H₅)⁺], 43 (11).

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₉H₁₃BrO₂⁺ [M⁺]: 256.0093; gefunden: 256.0089.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2970 (br., C-H), 1758 (s, C=O), 1603 (w), 1507 (m), 1439 (w, C-H), 1368 (m), 1190 (vs, C-O), 1165 (s, C-O), 1115 (w), 1011 (m), 911 (m), 843 (w).

1-(2-Brompropyl)-4-aminobenzol (189)



C₉H₁₂BrN
M = 214.10 g mol⁻¹

Eine Mischung der Verbindung **187** (300 mg, 1.23 mmol) und Pd/C (65.3 mg, 61.5 μmol, 10% Pd auf aktivierter Kohle) in EtOH (7 mL) wurde durch dreimaliges Einfrieren (fl. N₂), Evakuieren und Auftauen unter Argon entgast und dann 16 Stunden bei 23 °C unter 1 atm H₂ (Ballon) gerührt. Die Reaktionslösung wurde filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand chromatographiert (SiO₂, Pe/Et₂O 5:1). Das Produkt **189** (161 mg, 752 μmol, 61%) wurde als gelbes Öl isoliert.

DC: *R_f* = 0.10 (Pe/Et₂O 5:1) [CAM, UV].

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ [ppm] = 1.67 [d, ³J = 6.6 Hz, 3H, C(3)H₃], 2.94 [dd, ²J = 14.1 Hz, ³J = 7.5 Hz, 1H, C(1)HH], 3.13 [dd, ²J = 14.1 Hz, ³J = 6.7 Hz, 1H, C(1)HH], 4.19-4.27 [m, 1H, C(2)H], 6.64-6.66 (m, 2H, C_{ar}H), 6.98-7.00 (m, 2H, C_{ar}H).

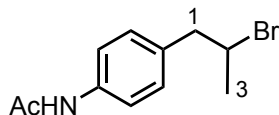
¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 25.6 (q, C-3), 46.9 (t, C-1), 51.5 (d, C-2), 115.4 (d, 2C, C_{ar}H), 129.0 (s, C_{ar}), 130.0 (d, 2C, C_{ar}H), 145.0 (s, C_{ar}NO₂).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 106 (100) [(C₇H₇N)⁺].

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $C_9H_{12}BrN^+$ [M^+]: 213.0148; gefunden: 213.0143.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3327 (br., N-H), 2922 (br., C-H), 1613 (m), 1514 (s), 1446 (w, C-H), 1245 (w), 1180 (w), 816 (m), 765 (w).

N-[4-(2-Brompropyl)phenyl]acetamid



$C_{11}H_{14}BrNO$
 $M = 256.14 \text{ g mol}^{-1}$

Zu einer Mischung von Verbindung **189** (918 mg, 4.28 mmol) und 4-Dimethylaminopyridin (104 mg, 856 μmol) in Dichlormethan (60 mL) wurde bei 0 °C Acetanhydrid (2.01 mL, 2.19 g, 21.4 mmol) gegeben und 16 Stunden bei 23 °C gerührt. Anschließend wurde Et_2O (100 mL) und 2 M Salzsäure (100 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit Et_2O (2 x 100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (50 mL) und gesättigter NaCl -Lösung (50 mL) gewaschen. Nach Trocknen über MgSO_4 und Filtration wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde chromatographiert (SiO_2 , $\text{Pe}/\text{Et}_2\text{O}$ 1:1) und N-[4-(2-Brompropyl)phenyl]acetamid (382 mg, 1.49 mmol, 35%) als weißer Feststoff isoliert.

DC: $R_f = 0.17$ ($\text{Pe}/\text{Et}_2\text{O}$ 1:5) [CAM, UV].

Smp.: 118 °C.

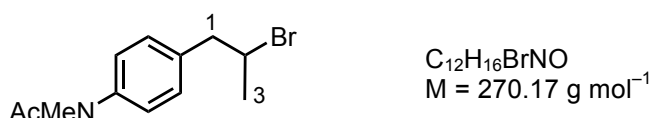
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ [ppm] = 1.68 [d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, C(3) H_3], 2.17 [s, 3H, NHC(O)CH_3], 3.05 [dd, $^2J = 14.1$ Hz, $^3J = 7.1$ Hz, 1H, C(1) HH], 3.13 [dd, $^2J = 14.1$ Hz, $^3J = 7.1$ Hz, 1H, C(1) HH], 4.23-4.30 [m, 1H, C(2)H], 7.13-7.16 (m, 2H, C_{ar}H), 7.43-7.45 (m, 2H, C_{ar}H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 24.8 [q, NHC(O)CH_3], 25.8 (q, C-3), 47.0 (t, C-1), 50.7 (d, C-2), 120.0 (d, 2C, C_{ar}H), 129.9 (d, 2C, C_{ar}H), 134.7 (s, C_{ar}), 136.7 (s, C_{ar}NHAc), 168.3 [s, NHC(O)CH_3].

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 255 (21) [M^+], 148 (37) [$(C_9H_{10}NO)^+$], 106 (100) [$(C_7H_7N)^+$].

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $C_{11}H_{14}BrNO^+$ [M^+]: 255.0253; gefunden: 255.0256.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3246 (w, N-H), 2360 (w, C-H), 1650 (vs, C=O), 1608 (m), 1555 (s, N-H), 1510 (s), 1449 (w), 1410 (m), 1323 (m), 1270 (w), 1001 (w), 635 (m).

***N*-[4-(2-Brompropyl)phenyl]-*N*-methylacetamid (**190**)**

Zu einer Lösung von Verbindung *N*-[4-(2-Brompropyl)phenyl]acetamid (265 mg, 1.03 mmol) in THF (5 mL) wurde portionsweise Natriumhydrid (62.0 mg, 1.55 mmol, 60%ig in Mineralöl) gegeben und bei 23 °C gerührt. Nach 10 Minuten wurde Methyljodid (96.6 µL, 220 mg, 1.55 mmol) zugetropft und 16 Stunden bei 23 °C gerührt. Anschließend wurde H₂O (10 mL) zugegeben und die isolierte wässrige Phase mit Et₂O (2 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde chromatographiert (SiO₂, Pe/Et₂O 1:2) und das Produkt **190** (232 mg, 859 µmol, 83%) als weißer Feststoff isoliert.

DC: $R_f = 0.16$ (Pe/Et₂O 1:2) [CAM, UV].

Smp.: 43 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ [ppm] = 1.74 [d, ³*J* = 6.6 Hz, 3H, C(3)H₃], 1.88 [s, 3H, NCH₃C(O)CH₃], 3.13 [dd, ²*J* = 14.2 Hz, ³*J* = 6.6 Hz, 1H, C(1)HH], 3.23 [dd, ²*J* = 14.2 Hz, ³*J* = 7.4 Hz, 1H, C(1)HH], 3.27 [s, 3H, NCH₃C(O)CH₃], 4.23-4.37 [m, 1H, C(2)H], 7.12-7.16 (m, 2H, C_{ar}H), 7.24-7.28 (m, 2H, C_{ar}H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 22.6 [q, NCH₃C(O)CH₃], 26.0 (q, C-3), 37.3 [q, NCH₃C(O)CH₃], 47.0 (t, C-1), 50.2 (d, C-2), 127.2 (d, 2C, C_{ar}H), 130.7 (d, 2C, C_{ar}H), 138.3 (s, C_{ar}), 143.5 (s, C_{ar}NMeAc), 170.0 [s, NCH₃HC(O)CH₃].

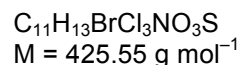
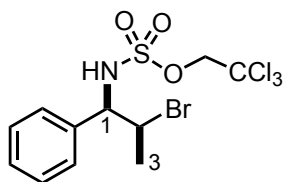
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 269 (17) [M⁺], 163 (20) [(C₁₀H₁₃NO)⁺], 120 (100) [(C₈H₁₀N)⁺], 56 (23), 40 (23).

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₂H₁₆BrNO⁺ [M⁺]: 296.0410; gefunden: 296.0410.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2974 (br., C-H), 1653 (vs, C=O), 1606 (m), 1509 (s), 1418 (m), 1374 (s), 1350 (m), 1299 (m), 1140 (m), 1084 (w), 976 (w), 850 (w).

C-H Aminierungen

2,2,2-Trichlorethyl-(2-brom-1-phenylpropyl)sulfamat (191)



Gemäß AAV 6 wurde Substrat **186** (104 mg, 522 μmol) mit 2,2,2-Trichlorethylsulfamat (**49**) (59.7 mg, 261 μmol), Rh_2esp_2 (3.96 mg, 5.22 μmol) (**50**) und Iodbenzoldiacetat (126 mg, 392 μmol) in Benzol (0.6 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Pe \rightarrow Pe/ Et_2O 2:1) des Rohproduktes wurde Verbindung **191** (25.0 mg, 58.7 μmol , 23%, dr \geq 95:5) als weißer Feststoff isoliert.

DC: $R_f = 0.12$ (Pe/ EtOAc 5:1) [CAM, UV].

Smp.: 58 °C.

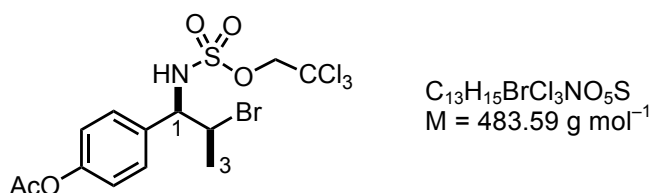
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ [ppm] = 1.59 [d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H, C(3) H_3], 4.36-4.38 (m, 1H, CHHCCl_3), 4.40 (d, $^2J = 10.8$ Hz, 1H, CHHCCl_3), 4.59-4.64 [m, 1H, C(2)H], 4.67 [dd, $^3J = 8.6$ Hz, 4.3 Hz, 1H, C(1)H], 5.56-5.67 (m, 1H, NH), 7.36-7.40 (m, 5H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 22.6 (q, C-3), 53.5 (d, C-2), 63.0 (d, C-1), 78.4 (t, CH_2CCl_3), 93.2 (s, CH_2CCl_3), 128.2 (d, 2C, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 128.7 (d, 2C, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 129.1 (d, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 160.0 (s, C_{ar}).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 318 (33) [$(\text{C}_9\text{H}_9\text{Cl}_2^{37}\text{ClNO}_3\text{S})^+$], 316 (34) [$(\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4\text{Br})^+$], 186 (100), 132 (65).

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $\text{C}_9\text{H}_9\text{Cl}_3\text{NO}_3\text{S}^+$ [$(\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4\text{Br})^+$]: 315.9363; gefunden: 315.9371.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3317 (br., N-H), 1428 (w, C-H), 1303 (w), 1258 (w), 1183 (s, S=O), 1101 (w), 1073 (w), 1011 (m), 840 (s), 752 (s), 721 (s), 703 (vs).

4-[2-Brom-1-(2,2,2-trichlorethoxy)sulfonylamino]propyl]phenylacetat (193)

Gemäß AAV 6 wurde Substrat **188** (25.0 mg, 97.2 μ mol) mit 2,2,2-Trichlorethylsulfamat (**49**) (11.1 mg, 48.6 μ mol), Rh₂esp₂ (**50**) (737 μ g, 0.97 μ mol) und Iodbenzoldiacetat (23.4 mg, 72.9 μ mol) in Benzol (0.2 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pe/Et₂O 2:1) des Rohproduktes wurde Verbindung **193** (7.00 mg, 18.6 μ mol, 38%, dr \geq 95:5) als weißer Feststoff isoliert.

DC: R_f = 0.11 (Pe/Et₂O 2:1) [CAM, UV].

Smp.: 130 °C.

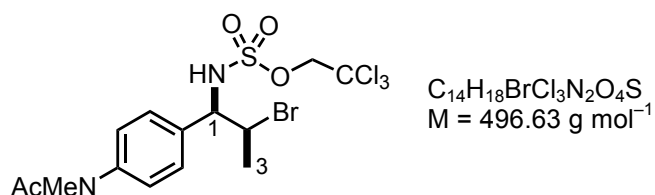
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ [ppm] = 1.57 [d, ³J = 6.8 Hz, 3H, C(3)H₃], 2.32 [s, 3H, C(O)OCH₃], 4.40 (d, ²J = 10.7 Hz, 1H, CHHCCl₃), 4.43 (d, ²J = 10.7 Hz, 1H, CHHCCl₃), 4.59-4.64 [m, 1H, C(2)H], 4.66-4.69 [m, 1H, C(1)H], 5.71 (d, ³J = 8.7 Hz, 1H, NH), 7.11-7.13 (m, 2H, C_{ar}H), 7.37-7.39 (m, 2H, C_{ar}H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 21.3 [q, OC(O)CH₃], 22.6 (q, C-3), 53.4 (d, C-2), 62.4 (d, C-1), 78.4 (t, CH₂CCl₃), 93.2 (s, CH₂CCl₃), 121.9 (d, 2C, C_{ar}H), 129.3 (d, 2C, C_{ar}H), 133.0 (s, C_{ar}), 151.2 (s, C_{ar}OAc), 169.2 [s, OC(O)CH₃].

MS (ESI): m/z = 506 [(C₁₃H₁₅⁸¹BrCl₃NO₅S+Na)⁺], 504 [M⁺].

HRMS (ESI): berechnet für C₁₃H₁₅BrCl₃NNaO₅S⁺ [(M+Na)⁺]: 503.8812; gefunden: 503.8811.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3223 (br., N-H), 2957 (br., C-H), 1734 (m, C=O), 1505 (w), 1448 (w, C-H), 1368 (s, N-H), 1232 (m), 1183 (vs, C-O), 1090 (m), 928 (m), 854 (m).

2,2,2-Trichlorethyl-[2-brom-1-(4-*N*-methylacetamidphenyl)propyl]sulfamat (194)

Gemäß AAV 6 wurde Substrat **190** (59.0 mg, 218 μ mol) mit 2,2,2-Trichlorethylsulfamat (**49**) (24.9 mg, 109 μ mol), Rh₂esp₂ (**50**) (1.66 mg, 2.18 μ mol) und Iodbenzoldi-2-methyl-2-phenylpropionat (86.9 mg, 164 μ mol) in Benzol (0.3 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pe/EtOAc 2:1) und anschließender Umkristallisation des Rohproduktes aus Pe/EtOAc (1:1) wurde Verbindung **194** (11.0 mg, 22.1 μ mol, 20%, dr \geq 95:5) als weißer Feststoff isoliert.

DC: $R_f = 0.10$ (Pe/EtOAc 2:1) [CAM, UV].

Smp.: 194 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ [ppm] = 1.62 [d, ³J = 6.7 Hz, 3H, C(3)H₃], 1.90 [s, 3H, NCH₃C(O)CH₃], 3.27 [s, 3H, NCH₃C(O)CH₃], 4.43 [d, ²J = 10.8 Hz, 1H, CHHCCl₃], 4.49 [d, ²J = 10.8 Hz, 1H, CHHCCl₃], 4.57-4.66 [m, 1H, C(2)H], 4.72 [dd, ³J = 8.4 Hz, 4.3 Hz, 1H, C(1)H], 5.90 [d, ³J = 8.4 Hz, 1H, NH] 7.22-7.26 (m, 2H, C_{ar}H), 7.43-7.46 (m, 2H, C_{ar}H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 22.5 [q, NCH₃C(O)CH₃], 22.7 (q, C-3), 37.4 [q, NCH₃C(O)CH₃], 53.1 (d, C-2), 62.6 (d, C-1), 78.3 (t, CH₂CCl₃), 93.2 (s, CH₂CCl₃), 127.2 (d, 2C, C_{ar}H), 129.6 (d, 2C, C_{ar}H), 135.5 (s, C_{ar}), 145.1 (s, C_{ar}NHAc), 170.7 [s, NCH₃HC(O)CH₃].

MS (ESI): $m/z = 537$ [(M+K)⁺], 519 [(M+Na)⁺], 497 [(M+H)⁺].

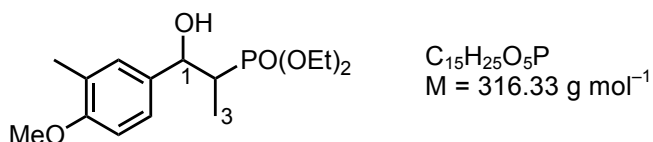
HRMS (ESI): berechnet für C₁₄H₁₉BrCl₃N₂O₄S⁺ [(M+H)⁺]: 496.9389; gefunden: 496.9281.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3098 (br., N-H), 2368 (w, C-H), 1627 (s, C=O), 1606 (s), 1515 (m), 1448 (w), 1369 (s, S=O), 1274 (w), 1182 (s, S=O), 1063 (m), 1024 (s), 850 (s), 753 (s).

4.4.3 Phosphonat und Sulfone

Substratsynthesen

Diethyl-[1-hydroxy-1-(4-methoxy-3-methylphenyl)propan-2-yl]phosphonat



Zu Di-*iso*-propylamin (2.22 mL, 1.60 g, 15.8 mmol) in THF (50 mL) wurde bei 0 °C langsam *n*-Butyllithium (5.82 mL, 14.5 mmol, 2.5 M Lösung in Hexan) gegeben und 15 Minuten gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch auf –78 °C gekühlt und langsam mit Diethylethylphosphonat (1.97 mL, 2.02 g, 12.1 mmol) versetzt. Nach 30 Minuten wurde 4-Methoxy-3-methylbenzaldehyd (1.95 mL, 2.00 g, 13.3 mmol) zugegeben und weitere 15 Minuten bei –78 °C gerührt. Die Reaktionslösung wurde über 2.5 Stunden auf 23 °C aufgetaut und anschließend gesättigte NH_4Cl -Lösung (20 mL) und Et_2O (20 mL) zugegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt und mit gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung (20 mL) und gesättigter $NaCl$ -Lösung (20 mL) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , $Pe/EtOAc$ 1:3) des Rohproduktes wurde das Produkt (3.23 g, 10.2 mmol, 84%, dr = 56:44) als farbloses Öl isoliert.

Hauptdiastereomer

DC: $R_f = 0.21$ ($Pe/EtOAc$ 1:3) [CAM, UV].

1H -NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ [ppm] = 1.03 [dd, $^3J = 7.4$ Hz, $^3J_{HP} = 17.4$ Hz, 3H, C(3)H₃], 1.32 [t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, P(O)OCH₂CH₃], 1.36 [t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, P(O)OCH₂CH₃], 2.10-2.19 [m, 1H, C(2)H], 2.20 (s, 3H, ArCH₃), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 4.08-4.24 [m, 4H, P(O)(OCH₂CH₃)₂], 5.22 [dd, $^3J = 9.6$ Hz, 1.9 Hz, 1H, C(1)H], 6.77-6.79 (m, 1H, C_{ar}H), 7.09 (br. s, 1H, C_{ar}H), 7.11-7.14 (m, 1H, C_{ar}H).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 90.6 MHz): δ [ppm] = 6.5 (dq, $^2J_{CP} = 3.1$ Hz, C-3), 16.4 (q, ArCH₃), 16.6 [dq, $^3J_{CP} = 5.6$ Hz, 2C, P(O)(OCH₂CH₃)₂], 38.8 (dd, $^1J_{CP} = 135.2$ Hz, C-2), 55.5 (q, OCH₃), 62.1 [dt, $^2J_{CP} = 7.0$ Hz, P(O)OCH₂CH₃], 62.4 [dt, $^2J_{CP} = 6.9$ Hz, P(O)OCH₂CH₃], 70.7 (dd, $^2J_{CP} = 3.7$ Hz, C-1), 109.6 (d, C_{ar}H), 124.2 (d, C_{ar}H), 126.3 (s, C_{ar}Me), 128.2 (d, C_{ar}H), 133.3 (d, $^3J_{CP} = 16.2$ Hz, C_{ar}), 157.0 (s, C_{ar}OMe).

Nebendiastereomer

DC: $R_f = 0.21$ (Pe/EtOAc 1:3) [CAM, UV].

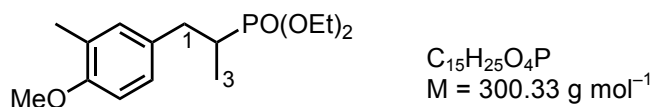
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ [ppm] = 0.84 [dd, $^3J = 7.3$ Hz, $^3J_{\text{HP}} = 17.4$ Hz, 3H, C(3)H₃], 1.32 [t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, P(O)OCH₂CH₃], 1.37 [t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, P(O)OCH₂CH₃], 2.10-2.19 [m, 1H, C(2)H], 2.20 (s, 3H, ArCH₃), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 4.08-4.24 [m, 4H, P(O)(OCH₂CH₃)₂], 4.61 [virt. t, $^3J \approx 9.9$ Hz, 1H, C(1)H], 6.76-6.79 (m, 1H, C_{ar}H), 7.09 (br. s, 1H, C_{ar}H), 7.11-7.14 (m, 1H, C_{ar}H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 12.0 (dq, $^2J_{\text{CP}} = 5.8$ Hz, C-3), 16.4 (q, ArCH₃), 16.5-16.6 [m, 2C, P(O)(OCH₂CH₃)₂], 39.3 (dd, $^1J_{\text{CP}} = 134.8$ Hz, C-2), 55.5 (q, OCH₃), 62.2 [dt, $^2J_{\text{CP}} = 6.9$ Hz, P(O)OCH₂CH₃], 62.3 [dt, $^2J_{\text{CP}} = 7.0$ Hz, P(O)OCH₂CH₃], 74.5 (dd, $^2J_{\text{CP}} = 3.4$ Hz, C-1), 109.7 (d, C_{ar}H), 125.7 (d, C_{ar}H), 126.8 (s, C_{ar}Me), 129.1 (d, C_{ar}H), 133.2 (d, $^3J_{\text{CP}} = 16.2$ Hz, C_{ar}), 157.6 (s, C_{ar}OMe).

MS (ESI): $m/z = 339$ [(M+Na)⁺], 229 [(M-OH)⁺].

HRMS (ESI): berechnet für C₁₅H₂₅NaO₅P⁺ [(M+Na)⁺]: 339.1332; gefunden: 339.1331.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3366 (br., O-H), 2979 (w, C-H), 1504 (m), 1448 (w), 1248 (m), 1216 (m), 1130 (m), 1022 (s, C-O), 957 (s), 870 (w), 799 (m).

Diethyl-[1-(4-methoxy-3-methylphenyl)propan-2-yl]phosphonat (195)

Gemäß AAV 3 wurde Diethyl-[1-hydroxy-1-(4-methoxy-3-methylphenyl)propan-2-yl]phosphonat (3.20 g, 10.1 mmol) mit Et₃SiH (3.27 mL, 2.35 g, 20.2 mmol) und BF₃·Et₂O (2.56 mL, 2.87 g, 20.2 mmol) in Dichlormethan (40 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Et₂O) wurde das Produkt **195** (1.50 g, 4.99 mmol, 49%) als farbloses Öl erhalten.

DC: $R_f = 0.10$ (Et₂O) [CAM, UV].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ [ppm] = 1.05 [dd, $^3J = 7.1$ Hz, $^3J_{\text{HP}} = 18.5$ Hz, 3H, C(3)H₃], 1.33 [t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, P(O)OCH₂CH₃], 1.33 [t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, P(O)OCH₂CH₃], 1.98-2.09 [m, 1H, C(2)H], 2.19 (s, 3H, ArCH₃), 2.39 [ddd, $^2J = 11.3$ Hz, $^3J = 7.9$ Hz, $^3J_{\text{HP}} = 13.8$ Hz, 1H, C(1)HH], 3.10-3.16 [m, 1H, C(1)HH], 3.80

(s, 3H, OCH₃), 4.09-4.16 [m, 4H, P(O)(OCH₂CH₃)₂], 6.74 (d, ³J = 7.9 Hz, 1H, C_{ar}H), 6.94-6.96 (m, 2H, C_{ar}H).

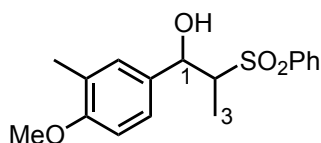
¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 12.7 (dq, ²J_{CP} = 4.8 Hz, C-3), 16.3 (q, ArCH₃), 16.7 [dq, ³J_{CP} = 5.8 Hz, 2C, P(O)(OCH₂CH₃)₂], 33.2 (dd, ¹J_{CP} = 139.8 Hz, C-2), 35.3 (dt, ²J_{CP} = 2.8 Hz, C-1), 55.5 (q, OCH₃), 61.7 [dt, ²J_{CP} = 6.9 Hz, P(O)OCH₂CH₃], 61.8 [dt, ²J_{CP} = 6.8 Hz, P(O)OCH₂CH₃], 110.0 (d, C_{ar}H), 126.6 (s, C_{ar}Me), 127.3 (d, C_{ar}H), 131.1 (d, ³J_{CP} = 17.1 Hz, C_{ar}), 131.4 (d, C_{ar}H), 158.5 (s, C_{ar}OMe).

MS (ESI): *m/z* = 323 [(M+Na)⁺], 301 [(M+H)⁺].

HRMS (ESI): berechnet für C₁₅H₂₆O₄P⁺ [(M+H)⁺]: 301.1463; gefunden: 301.1565.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2979 (m, C-H), 1614 (w), 1505 (s), 1462 (m, C-H), 1392 (w), 1252 (s, C-O, P=O), 1225 (s, C-O), 1135 (m), 1052 (s, C-O), 1024 (vs, P-O-Alkyl), 954 (s), 794 (m), 754 (m).

1-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-2-phenylsulfonylpropan-1-ol



C₁₇H₂₀O₄S
M = 320.40 g mol⁻¹

Gemäß AAV 4 wurde Ethylphenylsulfon (1.80 g, 10.6 mmol) mit *n*-Butyllithium (4.65 mL, 11.6 mmol, 2.5 M in Hexan) und 4-Methoxy-3-methylbenzaldehyd (1.70 mL, 1.75 g, 11.6 mmol) in THF (65 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pe/EtOAc 4:1) des Rohproduktes wurde das Produkt als Diastereomergemisch (3.08 g, 9.62 mmol, 91%, dr = 59:41) in Form eines farblosen Öls isoliert. Die Diastereomere ließen sich durch erneute Chromatographie teilweise trennen. Das Hauptdiastereomer wurde als weißer Feststoff, das Nebendiastereomer als farbloses Öl erhalten.

Hauptdiastereomer

DC: $R_f = 0.20$ (Pe/EtOAc 4:1) [CAM, UV].

Smp.: 86 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): δ [ppm] = 1.20 [d, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, C(3)H₃], 2.18 (s, 3H, ArCH₃), 3.14-3.23 [m, 1H, C(2)H], 3.80 (s, 3H, OCH₃), 5.45 [br. s, 1H, C(1)H], 6.74-6.78 (m, 1H, C_{ar}H), 6.99 (s, 1H, C_{ar}H), 7.04-7.08 (m, 1H, C_{ar}H), 7.58-7.64 (m, 2H, C_{ar}H), 7.68-7.74 (m, 1H, C_{ar}H), 7.94-7.98 (m, 2H, C_{ar}H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 6.1 (q, C-3), 16.4 (q, ArCH₃), 55.5 (q, OCH₃), 65.9 (d, C-2), 69.2 (d, C-1), 109.9 (d, C_{ar}H), 124.1 (d, C_{ar}H), 126.9 (s, C_{ar}Me), 127.9 (d, C_{ar}H), 128.9 (d, 2C, C_{ar}H), 129.5 (d, 2C, C_{ar}), 131.5 (s, C_{ar}), 134.2 (d, C_{ar}H), 137.6 (s, C_{ar}SO₂), 157.4 (s, C_{ar}OMe).

Nebendiastereomer

DC: $R_f = 0.26$ (Pe/EtOAc 4:1) [CAM, UV].

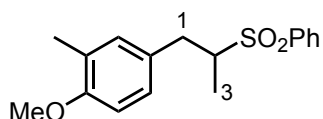
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): δ [ppm] = 0.83 [d, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, C(3)H₃], 2.18 (s, 3H, ArCH₃), 3.38 [dq, $^3J = 9.2$ Hz, 7.1 Hz, 1H, C(2)H], 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.87 [d, $^3J = 9.2$ Hz, 1H, C(1)H], 6.74-6.78 (m, 1H, C_{ar}H), 6.99-7.05 (m, 1H, C_{ar}H), 7.08 (s, 1H, C_{ar}H), 7.58-7.64 (m, 2H, C_{ar}H), 7.68-7.74 (m, 1H, C_{ar}H), 7.94-7.98 (m, 2H, C_{ar}H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 13.2 (q, C-3), 16.4 (q, ArCH₃), 55.5 (q, OCH₃), 66.3 (d, C-2), 73.7 (d, C-1), 109.8 (d, C_{ar}H), 125.9 (d, C_{ar}H), 127.2 (s, C_{ar}Me), 129.2 (d, 3C, C_{ar}H), 129.4 (d, 2C, C_{ar}H), 131.5 (s, C_{ar}), 134.2 (d, C_{ar}H), 137.3 (s, C_{ar}SO₂), 158.0 (s, C_{ar}OMe).

MS (ESI): $m/z = 343$ [(M+Na)⁺], 303 [(M-OH)⁺].

HRMS (ESI): berechnet für C₁₇H₂₀NaO₄S⁺ [(M+Na)⁺]: 343.0975; gefunden: 343.0976.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3501 (w, C-H), 2948 (w, C-H), 1610 (w), 1505 (m), 1446 (m, C-H), 1288 (m), 1251 (s, C=O), 1132 (s, C=O), 1083 (m), 730 (m), 690 (m).

1-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-2-phenylsulfonylpropan (196)

$C_{17}H_{20}O_3S$
 $M = 304.40 \text{ g mol}^{-1}$

Gemäß AAV 3 wurde 1-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-2-phenylsulfonylpropan-1-ol (1.55 g, 4.84 mmol) mit Et_3SiH (1.56 mL, 1.13 g, 9.68 mmol) und $BF_3 \cdot Et_2O$ (1.22 mL, 1.37 g, 9.68 mmol) in Dichlormethan (20 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Pe/EtOAc 4:1) wurde das Produkt **196** (1.42 g, 4.66 mmol, 96%) als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.43$ (Pe/EtOAc 4:1) [CAM, UV].

Smp.: 93 °C.

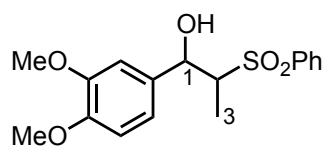
1H -NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): δ [ppm] = 1.15 [d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H, C(3) H_3], 2.16 (s, 3H, Ar CH_3), 2.44 [dd, $^2J = 13.3$ Hz, $^3J = 11.3$ Hz, 1H, C(1) HH], 3.15-3.29 [m, 1H, C(2)H], 3.34 [dd, $^2J = 13.3$ Hz, $^3J = 3.0$ Hz, 1H, C(1) HH], 3.79 (s, 3H, O CH_3), 6.71 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 1H, C $_{ar}H$), 6.90-6.95 (m, 2H, C $_{ar}H$), 7.55-7.61 (m, 2H, C $_{ar}H$), 7.64-7.71 (m, 1H, C $_{ar}H$), 7.91-7.95 (m, 2H, C $_{ar}H$).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 90.6 MHz): δ [ppm] = 12.8 (q, C-3), 16.3 (q, Ar CH_3), 34.6 (t, C-1), 55.4 (q, O CH_3), 61.9 (d, C-2), 110.1 (d, C $_{ar}H$), 127.0 (s, C $_{ar}Me$), 127.4 (d, C $_{ar}H$), 128.5 (s, C $_{ar}$), 129.1 (d, 2C, C $_{ar}H$), 129.2 (d, 2C, C $_{ar}H$), 131.4 (d, C $_{ar}H$), 133.8 (d, C $_{ar}H$), 137.4 (s, C $_{ar}SO_2$), 156.8 (s, C $_{ar}OMe$).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 162 (100) [(M-H SO_2Ph) $^+$].

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $C_{17}H_{20}O_3S^+$ [M^+]: 304.1128; gefunden: 304.1129.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2521 (w, C-H), 2015 (m), 1507 (s), 1445 (m, C-H), 1298 (s), 1250 (s, C-O), 1131 (s, C-O), 1026 (m), 776 (m), 727 (m), 690 (m).

1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-phenylsulfonylpropan-1-ol

$C_{17}H_{20}O_5S$
 $M = 336.40 \text{ g mol}^{-1}$

Gemäß AAV 4 wurde Ethylphenylsulfon (1.40 g, 8.22 mmol) mit *n*-Butyllithium (3.62 mL, 9.05 mmol, 2.5 M in Hexan) und 3,4-Dimethoxybenzaldehyd (1.50 g, 9.05 mmol) in THF (55 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Pe/EtOAc 2:1 \rightarrow 1:2) des Rohproduktes wurde das Produkt als Diastereomerengemisch (2.13 g, 6.33 mmol, 77%, dr = 56:44) in Form eines gelben Feststoffs erhalten. Das Hauptdiastereomer ließ sich durch erneute Chromatographie (SiO_2 , Pe/EtOAc 1:1) teilweise als weißer Feststoff isolieren.

Hauptdiastereomer

DC: $R_f = 0.28$ (Pe/EtOAc 1:1) [CAM, UV].

Smp.: 143 °C.

1H -NMR ($CDCl_3$, 360 MHz): δ [ppm] = 1.20 [d, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, C(3)H₃], 3.20 [dq, $^3J = 7.1$ Hz, 1.3 Hz, 1H, C(2)H], 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 5.51 [br. s, 1H, C(1)H], 6.75 (dd, $^3J = 8.3$ Hz, $^4J = 1.9$ Hz, 1H, C_{ar}H), 6.81 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1H, C_{ar}H), 6.86 (d, $^4J = 1.9$ Hz, 1H, C_{ar}H), 7.59-7.64 (m, 2H, C_{ar}H), 7.69-7.74 (m, 1H, C_{ar}H), 7.95-7.98 (m, 2H, C_{ar}H).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 90.6 MHz): δ [ppm] = 6.3 (q, C-3), 56.1 (q, OCH₃), 56.1 (q, OCH₃), 66.0 (d, C-2), 69.2 (d, C-1), 109.2 (d, C_{ar}H), 111.2 (d, C_{ar}H), 117.9 (d, C_{ar}H), 128.9 (d, 2C, C_{ar}H), 129.5 (d, 2C, C_{ar}H), 132.6 (s, C_{ar}), 134.2 (d, C_{ar}H), 137.5 (s, C_{ar}SO₂), 148.6 (s, C_{ar}OMe), 149.2 (s, C_{ar}OMe).

Nebendiastereomer

DC: $R_f = 0.20$ (Pe/EtOAc 1:1) [CAM, UV].

1H -NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ [ppm] = 0.80 [d, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, C(3)H₃], 3.37 [dq, $^3J = 9.2$ Hz, 7.1 Hz, 1H, C(2)H], 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 4.92 [d, $^3J = 9.2$ Hz, 1H, C(1)H], 6.77-6.81 (m, 2H, C_{ar}H), 6.86-6.87 (m, 1H, C_{ar}H), 7.61-7.65 (m, 2H, C_{ar}H), 7.71-7.74 (m, 1H, C_{ar}H), 7.95-7.97 (m, 2H, C_{ar}H).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 90.6 MHz): δ [ppm] = 13.1 (q, C-3), 56.1 (q, OCH₃), 56.1 (q, OCH₃), 66.3 (d, C-2), 73.8 (d, C-1), 109.6 (d, C_{ar}H), 111.0 (d, C_{ar}H), 119 (d, C_{ar}H),

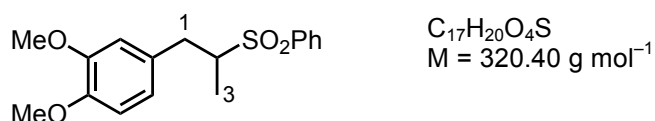
129.2 (d, 2C, C_{ar}H), 128.9 (d, 2C, C_{ar}H), 132.6 (s, C_{ar}), 134.2 (d, C_{ar}H), 137.5 (s, C_{ar}SO₂), 148.6 (s, C_{ar}OMe), 149.2 (s, C_{ar}OMe).

MS (ESI): $m/z = 359 [(M+Na)^+]$, 319 $[(M-OH)^+]$.

HRMS (ESI): berechnet für C₁₇H₂₀NaO₅S⁺ $[(M+Na)^+]$: 359.0924; gefunden: 359.0924.

IR (ATR): $\tilde{\nu} [cm^{-1}] = 3510$ (br., O-H), 2915 (w, C-H), 1592 (w), 1517 (s), 1445 (m, C-H), 1253 (s, C-O), 1233 (s, C-O), 1134 (s, S=O), 1022 (s), 765 (m), 683 (m).

1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-phenylsulfonylpropan (197)



Gemäß AAV 3 wurde 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-phenylsulfonylpropan-1-ol (1.04 g, 3.09 mmol) mit Et₃SiH (1.00 mL, 719 mg, 6.18 mmol) und BF₃·Et₂O (777 μL, 878 mg, 6.18 mmol) in Dichlormethan (10 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pe/EtOAc 3:1 → 2:1) wurde das Produkt **197** (817 mg, 2.55 mmol, 83%) als weißer Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.39$ (Pe/Et₂O 1:3) [CAM, UV].

Smp.: 109 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ [ppm] = 1.15 [d, ³J = 6.8 Hz, 3H, C(3)H₃], 2.47 [dd, ²J = 13.5 Hz, ³J = 11.4 Hz, 1H, C(1)HH], 3.20-3.27 [m, 1H, C(2)H], 3.40 [dd, 1H, ²J = 13.5 Hz, ³J = 3.2 Hz, 1H, C(1)HH], 3.83 (s, 6H, 2 x OCH₃), 6.60 (d, ⁴J = 1.9 Hz, 1H, C_{ar}H), 6.63 (dd, ³J = 8.1 Hz, ⁴J = 1.9 Hz, 1H, C_{ar}H), 6.76 (d, 1H, ³J = 8.1 Hz, C_{ar}H), 7.57-7.60 (m, 2H, C_{ar}H), 7.66-7.69 (m, 1H, C_{ar}H), 7.92-7.94 (m, 2H, C_{ar}H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 13.0 (q, C-3), 35.1 (t, C-1), 56.0 (q, OCH₃), 56.1 (q, OCH₃), 61.9 (d, C-2), 111.5 (d, C_{ar}H), 112.3 (d, C_{ar}H), 121.4 (d, C_{ar}H), 129.2 (d, 2C, C_{ar}H), 129.3 (d, 2C, C_{ar}H), 129.5 (s, C_{ar}), 133.9 (d, C_{ar}H), 137.4 (s, C_{ar}SO₂), 148.1 (s, C_{ar}OMe), 149.2 (s, C_{ar}OMe).

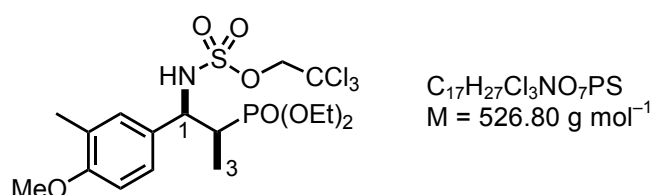
MS (ESI): $m/z = 343 [(M+Na)^+]$, 321 $[(M+H)^+]$.

HRMS (ESI): berechnet für C₁₇H₂₁O₄S⁺ $[(M+H)^+]$: 321.1156; gefunden: 321.1156.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3005 (w, C-H), 2930 (w, C-H), 1514 (s), 1450 (m, C-H), 1291 (s, C-O), 1262 (s, C-O), 1232 (s, C-O), 1156 (s, S=O), 1085 (m), 1027 (s), 839 (w), 777 (m).

C-H Aminierungen

2,2,2-Trichlorethyl-[2-diethylphosphoryl-1-(4-methoxy-3-methylphenyl)propyl]-sulfamat (**198**)



Gemäß AAV 6 wurde Substrat **195** (150 mg, 500 μ mol) mit 2,2,2-Trichlorethylsulfamat (**49**) (57.1 mg, 250 μ mol), Rh₂esp₂ (**50**) (3.79 mg, 5.00 μ mol) und Iodbenzoldiacetat (121 mg, 375 μ mol) in Benzol (0.6 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Et₂O) des Rohproduktes wurde Verbindung **198** (79.0 mg, 150 μ mol, 60%, dr \geq 95:5) als weißer Feststoff isoliert.

DC: R_f = 0.17 (Et₂O) [CAM, UV].

Smp.: 128 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ [ppm] = 1.11 [t, ³J = 7.1 Hz, 3H, P(O)OCH₂CH₃], 1.09-1.14 [m, 3H, C(3)H₃], 1.32 [t, ³J = 7.1 Hz, 3H, P(O)OCH₂CH₃], 2.19 (s, 3H, ArCH₃), 2.43-2.52 [m, 1H, C(2)H], 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.85-4.14 [m, 4H, P(O)(OCH₂CH₃)₂], 4.32-4.37 (m, 2H, CH₂CCl₃), 4.63 [ddd, ³J = 8.0 Hz, 4.6 Hz, ³J_{HP} = 29.4 Hz, 1H, C(1)H], 6.75 (d, ³J = 8.2 Hz, 1H, C_{ar}H), 7.13-7.16 (m, 2H, C_{ar}H), 7.37 (d, ³J = 8.0 Hz, 1H, NH).

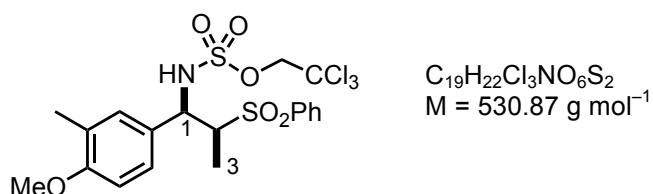
¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 11.8 (dq, ²J_{CP} = 4.9 Hz, C-3), 16.2 [dq, ³J_{CP} = 6.2 Hz, P(O)OCH₂CH₃], 16.4 (q, ArCH₃), 16.6 [dq, ³J_{CP} = 5.8 Hz, P(O)OCH₂CH₃], 37.6 (dd, ¹J_{CP} = 138.2 Hz, C-2), 55.5 (q, OCH₃), 59.3 (dd, ²J_{CP} = 3.9 Hz, 1H, C-1), 62.0 [dt, ²J_{CP} = 7.3 Hz, P(O)OCH₂CH₃], 62.5 [dt, ²J_{CP} = 6.5 Hz, P(O)OCH₂CH₃], 78.2 (t, CH₂CCl₃), 93.6 (s, CH₂CCl₃), 109.5 (d, C_{ar}H), 126.5 (d, C_{ar}H), 129.0 (s, C_{ar}), 129.0 (s, C_{ar}), 130.0 (d, C_{ar}H), 157.8 (s, C_{ar}OMe).

MS (ESI): m/z = 548 [(M+Na)⁺], 528 [(C₁₇H₂₈Cl₂³⁷CINO₇PS)⁺], 526 [(M+H)⁺].

HRMS (ESI): berechnet für $C_{17}H_{28}Cl_3NO_7PS^+$ $[(M+H)^+]$: 526.0384; gefunden: 526.0384.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2896 (w, C-H), 1509 (m), 1458 (w, C-H), 1369 (s, S=O), 1254 (m), 1208 (s, C-O), 1177 (s), 1138 (s), 1091 (m), 1045 (s, C-O), 1010 (vs, P-O-Alkyl), 977 (s), 847 (s), 814 (m), 747 (s), 726 (s).

2,2,2-Trichlorethyl-[1-(4-methoxy-3-methylphenyl)-2-phenylsulfonylpropyl]-sulfamat (**199**)



Gemäß AAV 6 wurde Substrat **196** (155 mg, 517 μ mol) mit 2,2,2-Trichlorethylsulfamat (**49**) (59.0 mg, 258 μ mol), Rh_2esp_2 (**50**) (3.92 mg, 5.17 μ mol) und Iodbenzoldiacetat (125 mg, 387 μ mol) in Benzol (0.6 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Pe/Et₂O 1:1) des Rohproduktes wurde das Produkt **199** (81.0 mg, 153 μ mol, 59%, dr \geq 95:5) als gelber Feststoff isoliert.

DC: R_f = 0.10 (Pe/Et₂O 1:1) [CAM, UV].

Smp.: 70 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ [ppm] = 1.27 [d, ³J = 7.2 Hz, 3H, C(3)H₃], 2.18 (s, 3H, ArCH₃), 3.42 [qd, ³J = 7.2 Hz, 3.3 Hz, 1H, C(2)H], 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.50 (d, ²J = 10.9 Hz, 1H, CHHCCl₃), 4.52 (d, ²J = 10.9 Hz, 1H, CHHCCl₃), 5.05 [dd, ³J = 6.3 Hz, 3.3 Hz, 1H, C(1)H], 6.41 (d, ³J = 6.3 Hz, 1H, NH), 6.78 (d, ³J = 8.4 Hz, 1H, C_{ar}H), 7.06 (d, ⁴J = 2.3 Hz, 1H, C_{ar}H), 7.16 (dd, ³J = 8.4 Hz, ⁴J = 2.3 Hz, 1H, C_{ar}H), 7.57-7.60 (m, 2H, C_{ar}H), 7.67-7.71 (m, 1H, C_{ar}H), 7.89-7.91 (m, 2H, C_{ar}H).

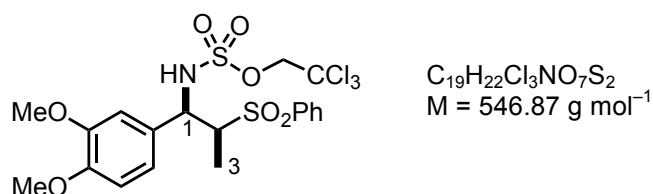
¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 9.7 (q, C-3), 16.4 (q, ArCH₃), 55.4 (q, OCH₃), 57.8 (d, C-1), 63.7 (d, C-2), 78.4 (t, CH₂CCl₃), 93.4 (s, CH₂CCl₃), 109.9 (d, C_{ar}H), 126.1 (d, C_{ar}H), 127.1 (s, C_{ar}Me), 127.3 (s, C_{ar}H), 128.7 (d, 2C, C_{ar}H), 129.5 (d, 2C, C_{ar}H), 129.6 (d, C_{ar}H), 134.3 (d, C_{ar}H), 137.5 (s, C_{ar}SO₂), 158.0 (s, C_{ar}OMe).

MS (ESI): m/z = 554 $[(C_{19}H_{22}^{37}Cl_3NO_6S+Na)^+]$, 552 $[(M+Na)^+]$, 303 $[(M-H_2NSO_3CH_2CCl_3)^+]$.

HRMS (ESI): berechnet für $C_{19}H_{22}Cl_3NNaO_6S_2^+$ $[(M+Na)^+]$: 551.9846; gefunden: 551.9836.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ $[cm^{-1}]$ = 3253 (w, N-H), 2949 (w, C-H), 1505 (m), 1446 (m, C-H), 1369 (m, S=O), 1303 (m, C-O), 1254 (m), 1182 (s, C-O), 1130 (s, C-O), 1083 (m), 1000 (m), 690 (m).

2,2,2-Trichlorethyl-[1-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-phenylsulfonylpropyl]sulfamat (200)



Gemäß AAV 6 wurde Substrat **197** (166 mg, 517 μ mol) mit 2,2,2-Trichlorethylsulfamat (**49**) (59.0 mg, 258 μ mol), Rh_2esp_2 (**50**) (3.92 mg, 5.17 μ mol) und Iodbenzoldiacetat (125 mg, 387 μ mol) in Benzol (1.0 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Pe/ Et_2O 1:3) des Rohproduktes wurde das Produkt **200** (61.0 mg, 112 μ mol, 43%, dr \geq 95:5) als weißer Feststoff isoliert.

DC: R_f = 0.10 (Pe/ Et_2O 1:3) [CAM, UV].

Smp.: 80 °C.

¹H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ [ppm] = 1.26 [d, 3J = 7.2 Hz, 3H, C(3)H₃], 3.46 [qd, 3J = 7.2 Hz, 3.3 Hz, 1H, C(2)H], 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 4.53 (d, 2J = 11.0 Hz, 1H, CHHCCl₃), 4.55 (d, 2J = 11.0 Hz, 1H, CHHCCl₃), 5.09 [dd, 3J = 6.3 Hz, 3.3 Hz, 1H, C(1)H], 6.50 (d, 3J = 6.3 Hz, 1H, NH), 6.83 (d, 3J = 8.1 Hz, 1H, C_{ar}H), 6.89-6.91 (m, 2H, C_{ar}H), 7.58-7.62 (m, 2H, C_{ar}H), 7.69-7.72 (m, 1H, C_{ar}H), 7.90-7.92 (m, 2H, C_{ar}H).

¹³C-NMR ($CDCl_3$, 90.6 MHz): δ [ppm] = 10.1 (q, C-3), 56.1 (q, OCH₃), 56.2 (q, OCH₃), 58.1 (d, C-1), 63.8 (d, C-2), 78.5 (t, CH₂CCl₃), 93.4 (s, CH₂CCl₃), 110.7 (d, C_{ar}H), 111.2 (d, C_{ar}H), 120.1 (d, C_{ar}H), 128.5 (s, C_{ar}), 128.8 (d, 2C, C_{ar}H), 129.6 (d, 2C, C_{ar}H), 134.5 (d, C_{ar}H), 137.6 (s, C_{ar}SO₂), 149.2 (s, C_{ar}), 149.4 (s, C_{ar}).

MS (ESI): m/z = 569 $[(C_{19}H_{22}^{37}Cl_3NO_7S+Na)^+]$, 567 $[(M+Na)^+]$.

HRMS (ESI): berechnet für $C_{19}H_{22}Cl_3NNaO_7S_2^+$ [(M+Na)⁺]: 567.9796; gefunden: 567.9786.

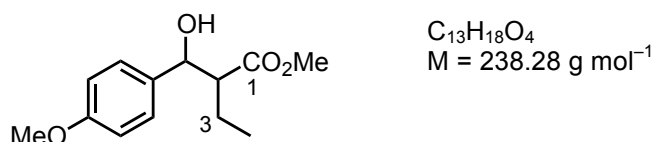
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3233 (w, N-H), 1518 (m), 1446 (m, C-H), 1370 (m, N-H), 1261 (m), 1183 (s, C-O), 1144 (s, C-O), 1084 (m), 1023 (m), 853 (m), 727 (m).

4.5 Variation des Alkylrestes

4.5.1 Methylester

Substratsynthesen

2-Hydroxy-(4-methoxyphenyl)methylbutansäuremethylester (**201**)^[109]



Zu Di-*iso*-propylamin (1.82 mL, 1.32 g, 13.0 mmol) in THF (20 mL) wurde bei 0 °C langsam *n*-Butyllithium (4.79 mL, 12.0 mmol, 2.5 M Lösung in Hexan) gegeben und 15 Minuten gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch auf -78 °C gekühlt und langsam mit Buttersäuremethylester (1.13 mL, 1.02 g, 10.0 mmol) versetzt. Nach 30 Minuten wurde Anisaldehyd (**128**) (1.34 mL, 1.50 g, 11.0 mmol) zugegeben und weitere 15 Minuten bei -78 °C gerührt. Die Reaktionslösung wurde über 2.5 Stunden auf 23 °C aufgetaut und anschließend mit gesättigter NH₄Cl-Lösung (40 mL) und Et₂O (40 mL) verdünnt. Die organische Phase wurde abgetrennt und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (40 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (40 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pe/Et₂O 1:1) des Rohproduktes wurde das Produkt **201** (1.91 g, 8.02 mmol, 80%, dr = 55:45) als farbloses Öl isoliert.

DC: $R_f = 0.40/0.58$ (Pe/EtOAc 2:1) [CAM, UV].

Hauptdiastereomer

¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ [ppm] = 0.88 [t, ³J = 7.5 Hz, 3H, C(4)H₃], 1.29-1.36 [m, 1H, C(3)HH], 1.49-1.59 [m, 1H, C(3)HH], 2.61-2.70 [m, 1H, C(2)H], 3.59 [s, 3H, C(O)OCH₃], 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.88 (d, ³J = 6.0 Hz, 1H, CHOH), 6.85-6.90 (m, 2H, C_{ar}H), 7.24-7.27 (m, 2H, C_{ar}H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 12.2 (q, C-4), 20.8 (t, C-3), 51.7 [q, C(O)OCH₃], 54.9 (d, C-2), 55.4 (q, OCH₃), 74.0 (d, CHOH), 113.8 (d, 2C, C_{ar}H), 127.5 (d, 2C, C_{ar}H), 134.0 (s, C_{ar}), 159.2 (s, C_{ar}OMe), 175.4 (s, C-1).

Nebendiastereomer

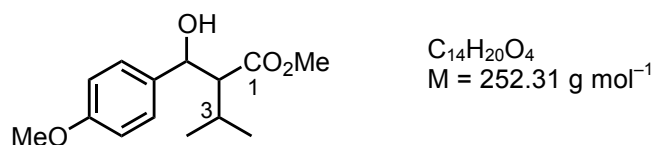
¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ [ppm] = 0.84 [t, ³J = 7.4 Hz, 3H, C(4)H₃], 1.69-1.78 [m, 2H, C(3)H₂], 2.61-2.70 [m, 1H, C(2)H], 3.72 [s, 3H, C(O)OCH₃], 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.75 (d, ³J = 8.3 Hz, 1H, CHOH), 6.85-6.90 (m, 2H, C_{ar}H), 7.24-7.27 (m, 2H, C_{ar}H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 11.7 (q, C-4), 22.9 (t, C-3), 51.8 [q, C(O)OCH₃], 55.0 (d, C-2), 55.4 (q, OCH₃), 75.1 (d, CHOH), 114.1 (d, 2C, C_{ar}H), 127.8 (d, 2C, C_{ar}H), 134.3 (s, C_{ar}), 159.5 (s, C_{ar}OMe), 175.9 (s, C-1).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 137 (100) [(C₈H₉O₂)⁺], 135 (23).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[109]

2-[Hydroxy-(4-methoxyphenyl)methyl]-3-methylbutansäuremethylester (202)^[109]



Zu Di-*iso*-propylamin (912 μL, 658 mg, 6.50 mmol) in THF (10 mL) wurde bei 0 °C langsam *n*-Butyllithium (2.40 mL, 6.00 mmol, 2.5 M Lösung in Hexan) gegeben und 15 Minuten gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch auf –78 °C gekühlt und langsam mit Isovaleriansäuremethylester (660 μL, 581 mg, 5.00 mmol) versetzt. Nach 30 Minuten wurde Anisaldehyd (**128**) (669 μL, 749 mg, 5.50 mmol) zugegeben und weitere 15 Minuten bei –78 °C gerührt. Die Reaktionslösung wurde über 2.5 Stunden auf 23 °C aufgetaut und anschließend mit gesättigter NH₄Cl-Lösung (20 mL) und Et₂O (20 mL) verdünnt. Die organische Phase wurde abgetrennt und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (20 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pe/Et₂O 4:1) des Rohproduktes wurde das Produkt **202** (1.04 g, 4.12 mmol, 82%, dr = 59:41) als farbloses Öl isoliert.

Hauptdiastereomer

DC: $R_f = 0.47$ (Pe/EtOAc 2:1) [CAM, UV].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ [ppm] = 0.99 [d, $^3J = 7.0$ Hz, 3H, C(4) H_3], 1.04 [d, $^3J = 6.9$ Hz, 3H, C(4) H_3], 2.27-2.30 [m, 1H, C(3)H], 2.72 [dd, $^3J = 8.8$ Hz, 4.7 Hz, 1H, C(2)H], 3.47 [s, 3H, C(O)OCH₃], 3.79 (s, 3H, OCH₃), 4.91 (dd, $^3J = 8.6$ Hz, 2.6 Hz, 1H, CHOH), 6.83-6.86 (m, 2H, C_{ar}H), 7.25-7.28 (m, 2H, C_{ar}H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 19.6 (q, C-4), 21.4 (q, C-4), 28.0 (d, C-3), 51.5 [q, C(O)OCH₃], 55.4 (q, OCH₃), 59.4 (d, C-2), 72.6 (d, CHOH), 114.0 (d, 2C, C_{ar}H), 127.2 (d, 2C, C_{ar}H), 134.6 (s, C_{ar}), 159.2 (s, C_{ar}OMe), 175.3 (s, C-1).

Nebendiastereomer

DC: $R_f = 0.67$ (Pe/EtOAc 2:1) [CAM, UV].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ [ppm] = 0.91 [d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H, C(4) H_3], 1.01 [d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H, C(4) H_3], 1.86-1.95 [m, 1H, C(3)H], 2.46 [*virt. t.*, $^3J \approx 6.8$ Hz, 1H, C(2)H], 3.61 [s, 3H, C(O)OCH₃], 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.91 (*virt. t.*, $^3J \approx 6.7$ Hz, 1H, CHOH), 6.85-6.88 (m, 2H, C_{ar}H), 7.22-7.24 (m, 2H, C_{ar}H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 18.4 (q, C-4), 22.1 (q, C-4), 27.1 (d, C-3), 51.1 [q, C(O)OCH₃], 55.4 (q, OCH₃), 58.9 (d, C-2), 72.9 (d, CHOH), 113.9 (d, 2C, C_{ar}H), 127.9 (d, 2C, C_{ar}H), 134.8 (s, C_{ar}), 159.3 (s, C_{ar}OMe), 173.5 (s, C-1).

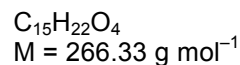
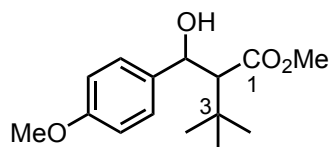
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 137 (100) [(C₈H₉O₂)⁺], 135 (24), 124 (12), 109 (17).

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₄H₂₀O₄⁺ [M⁺]: 252.1356; gefunden: 252.1353.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3456 (br., O-H), 2957 (w, C-H), 1731 (m, C=O), 1615 (w), 1512 (s), 1431 (w), 1370 (w), 1244 (s, C-O), 1161 (s, C-O), 1068 (w), 1031 (m), 830 (m).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[109]

**2-[Hydroxy-(4-methoxyphenyl)methyl]-3,3-dimethylbutansäuremethylester
(203)**



Zu Di-*iso*-propylamin (912 μ L, 658 mg, 6.50 mmol) in THF (10 mL) wurde bei 0 °C langsam *n*-Butyllithium (2.40 mL, 6.00 mmol, 2.5 M Lösung in Hexan) gegeben und 15 Minuten gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch auf –78 °C gekühlt und langsam mit 3,3-Dimethylbuttersäuremethylester (651 mg, 5.00 mmol) versetzt. Nach 30 Minuten wurde Anisaldehyd (**128**) (669 μ L, 749 mg, 5.50 mmol) zugegeben und weitere 15 Minuten bei –78 °C gerührt. Die Reaktionslösung wurde über 2.5 Stunden auf 23 °C aufgetaut und anschließend mit gesättigter NH₄Cl-Lösung (20 mL) und Et₂O (20 mL) verdünnt. Die organische Phase wurde abgetrennt und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (20 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pe/Et₂O 2:1) des Rohproduktes wurde das Produkt **203** (1.07 g, 4.02 mmol, 80%) als weißer Feststoff isoliert.

DC: R_f = 0.60 (Pe/EtOAc 2:1) [CAM, UV].

Smp.: 76 °C.

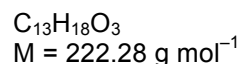
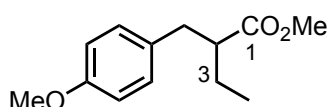
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ [ppm] = 1.04 [s, 9H, C(4)H₃], 2.60 [d, ³J = 4.4 Hz, 1H, C(2)H], 3.58 [s, 3H, C(O)OCH₃], 3.79 (s, 3H, OCH₃), 5.01 (dd, ³J = 7.9 Hz, 4.4 Hz 1H, CHOH), 6.84-6.87 (m, 2H, C_{ar}H), 7.19-7.21 (m, 2H, C_{ar}H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 29.0 (q, 3C, C-4), 33.5 (s, C-3), 51.3 [q, C(O)OCH₃], 55.4 (q, OCH₃), 61.8 (d, C-2), 72.2 (d, CHOH), 113.9 (d, 2C, C_{ar}H), 127.0 (d, 2C, C_{ar}H), 136.2 (s, C_{ar}), 159.0 (s, C_{ar}OMe), 175.2 (s, C-1).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 137 (100) [(C₈H₉O₂)⁺], 135 (34).

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₅H₂₂O₄⁺ [M⁺]: 266.1513; gefunden: 266.1513.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3532 (w, O-H), 2948 (w, C-H), 2180 (w, C-H), 1714 (m, C=O), 1511 (m), 1243 (s, C-O), 1158 (s, C-O), 1104 (w), 1020 (s), 998 (m), 831 (vs).

2-(4-Methoxybenzyl)butansäuremethylester (204)^[161]

Gemäß AAV 3 wurde Verbindung **201** (1.91 g, 8.02 mmol) mit Et_3SiH (2.58 mL, 1.86 g, 16.0 mmol) und $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (2.03 mL, 2.28 g, 16.0 mmol) in Dichlormethan (20 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Pe/EtOAc 6:1) wurde der Methylester **204** (1.34 g, 6.03 mmol, 75%) als farbloses Öl erhalten.

DC: $R_f = 0.58$ (Pe/EtOAc 4:1) [CAM, UV].

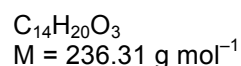
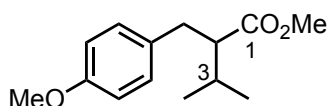
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz): δ [ppm] = 0.91 [t, $^3J = 7.4$ Hz, 3H, C(4)H₃], 1.49-1.70 [m, 2H, C(3)H₂], 2.22 [*virt.* tdd, $^3J \approx 8.5$ Hz, 6.6 Hz, 5.2 Hz, 1H, C(2)H], 2.69 (dd, $^2J = 13.6$ Hz, $^3J = 6.6$ Hz, 1H, CHH), 2.88 (dd, $^2J = 13.6$ Hz, $^3J = 8.3$ Hz, 1H, CHH), 3.61 [s, 3H, C(O)OCH₃], 3.78 (s, 3H, OCH₃), 6.79-6.83 (m, 2H, C_{ar}H), 7.05-7.09 (m, 2H, C_{ar}H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 11.9 (q, C-4), 25.2 (t, C-3), 37.4 (t, CH₂), 49.6 (d, C-2), 51.4 [q, C(O)OCH₃], 55.3 (q, OCH₃), 113.9 (d, 2C, C_{ar}H), 129.9 (d, 2C, C_{ar}H), 131.6 (s, C_{ar}), 158.2 (s, C_{ar}OMe), 176.2 (s, C-1).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 222 (11) [M^+], 122 (7), 121 (100) [(C₈H₉O)⁺].

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3^+$ [M^+]: 222.1250; gefunden: 222.1247.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2952 (w, C-H), 1732 (s, C=O), 1606 (w), 1512 (vs), 1444 (m, C-H), 1245 (vs, C-O), 1159 (vs, C-O), 1036 (m), 814 (m).

2-(4-Methoxybenzyl)-3-methylbutansäuremethylester (205)

Gemäß AAV 3 wurde Verbindung **202** (4.15 g, 16.4 mmol) mit Et_3SiH (5.31 mL, 3.83 g, 32.9 mmol) und $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (4.17 mL, 4.67 g, 32.9 mmol) in Dichlormethan (40 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Pe/EtOAc 6:1) wurde der Methylester **205** (3.60 g, 15.2 mmol, 93%) als farbloses Öl erhalten.

DC: $R_f = 0.57$ (Pe/EtOAc 6:1) [CAM, UV].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz): δ [ppm] = 0.96 [d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H, C(4) H_3], 1.02 [d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H, C(4) H_3], 1.86-1.99 [m, 1H, C(3)H], 2.42-2.46 (m, 1H, CHH), 2.79-2.81 [m, 2H, C(2)H, CHH], 3.53 [s, 3H, C(O)OCH₃], 3.77 (s, 3H, OCH₃), 6.78-6.82 (m, 2H, C_{ar}H), 7.04-7.08 (m, 2H, C_{ar}H).

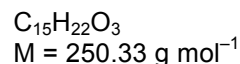
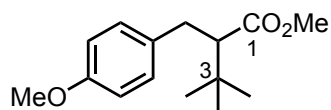
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 20.3 (q, C-4), 20.6 (q, C-4), 30.8 (d, C-3), 35.1 (t, CH₂), 51.2 [q, C(O)OCH₃], 55.2 (q, OCH₃), 55.3 (d, C-2), 113.8 (d, 2C, C_{ar}H), 129.8 (d, 2C, C_{ar}H), 132.0 (s, C_{ar}), 158.1 (s, C_{ar}OMe), 175.5 (s, C-1).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 236 (40) [M^+], 161 (25), 122 (31), 121 (100) [(C₈H₉O)⁺].

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₄H₂₀O₃⁺ [M^+]: 236.1407; gefunden: 236.1405.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2960 (m, C-H), 2836 (w, C-H), 1732 (s, C=O), 1611 (w), 1512 (s), 1462 (w, C-H), 1246 (s, C-O), 1201 (m), 1155 (m), 1035 (m), 819 (w).

2-(4-Methoxybenzyl)-3,3-dimethylbutansäuremethylester (206)



Gemäß AAV 3 wurde Verbindung **203** (2.13 g, 8.00 mmol) mit Et₃SiH (2.58 mL, 1.86 g, 16.0 mmol) und BF₃·Et₂O (2.03 mL, 2.27 g, 16.0 mmol) in Dichlormethan (20 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pe/EtOAc 10:1) wurde der Methylester **206** (1.58 g, 6.31 mmol, 79%) als farbloses Öl erhalten.

DC: $R_f = 0.66$ (Pe/EtOAc 7:1) [CAM, UV].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz): δ [ppm] = 1.04 [s, 9H, C(4) H_3], 2.43 [dd, $^3J = 11.7$ Hz, 3.6 Hz, 1H, C(2)H], 2.76 (dd, $^2J = 13.4$ Hz, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, CHH), 2.84 (dd, $^2J = 13.4$ Hz, $^3J = 11.7$ Hz, 1H, CHH), 3.49 [s, 3H, C(O)OCH₃], 3.77 (s, 3H, OCH₃), 6.77-6.81 (m, 2H, C_{ar}H), 7.03-7.07 (m, 2H, C_{ar}H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 28.0 (q, 3C, C-4), 33.2 (s, C-3), 33.3 (t, CH₂), 51.0 [q, C(O)OCH₃], 55.3 (q, OCH₃), 59.1 (d, C-2), 113.9 (d, 2C, C_{ar}H), 129.7 (d, 2C, C_{ar}H), 132.5 (s, C_{ar}), 158.1 (s, C_{ar}OMe), 175.2 (s, C-1).

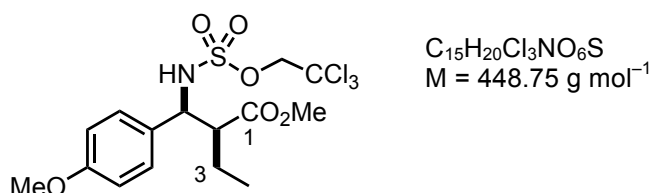
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 250 (41) [M^+], 193 (17) [(M-tBu)⁺], 161 (41), 122 (20), 121 (100) [(C₈H₉O)⁺].

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₅H₂₂O₃⁺ [M^+]: 250.1564; gefunden: 250.1558.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2957 (m, C-H), 1731 (s, C=O), 1610 (w), 1512 (s), 1372 (w), 1246 (s), 1210 (m), 1151 (s, C-O), 1037 (m, C-O), 823 (m).

C-H Aminierungen

2-(4-Methoxyphenyl)-(2,2,2-trichlorethoxysulfonylamino)methylbutansäuremethylester (**207**)



Gemäß AAV 6 wurde Substrat **204** (150 mg, 657 μmol) mit 2,2,2-Trichlorethylsulfamat (**49**) (75.1 mg, 328 μmol), Rh₂esp₂ (**50**) (4.98 mg, 6.57 μmol) und Iodobenzoldiacetat (159 mg, 493 μmol) in Benzol (0.7 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pe/EtOAc 4:1) des Rohproduktes wurde ein Diastereomerenmisch von **207** (119 mg, 305 μmol , 81%, dr = 70:30) als gelblicher Feststoff isoliert.

Hauptdiastereomer

DC: R_f = 0.22 (Pe/EtOAc 4:1) [CAM, UV].

Smp.: 97 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ [ppm] = 0.96 [t, ³J = 7.9 Hz, 3H, C(4)H₃], 1.60-1.89 [m, 2H, C(3)H₂], 2.82 [ddd, ³J = 8.8 Hz, 6.9 Hz, 5.7 Hz, 1H, C(2)H], 3.59 [s, 3H, C(O)OCH₃], 3.79 (s, 3H, OCH₃), 4.29 (d, ²J = 10.8 Hz, 1H, CHHCCl₃), 4.35 (d, ²J = 10.8 Hz, 1H, CHHCCl₃), 4.66-4.72 (m, 1H, CH), 5.77 (d, ³J = 8.5 Hz, 1H, NH), 6.84-6.88 (m, 2H, C_{ar}H), 7.16-7.19 (m, 2H, C_{ar}H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 11.9 (q, C-4), 22.2 (t, C-3), 52.0 [q, C(O)OCH₃], 53.4 (d, C-2), 55.4 (q, OCH₃), 59.6 (d, CH), 78.1 (t, CH₂CCl₃), 93.4 (s, CH₂CCl₃), 114.3 (d, 2C, C_{ar}H), 128.4 (d, 2C, C_{ar}H), 130.2 (s, C_{ar}), 159.7 (s, C_{ar}OMe), 173.3 (s, C-1).

Nebendiastereomer

DC: $R_f = 0.29$ (Pe/EtOAc 4:1) [CAM, UV].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): δ [ppm] = 0.99-1.02 [m, 3H, C(4) H_3], 1.60-1.89 [m, 2H, C(3) H_2], 2.62-2.71 [m, 1H, C(2)H], 3.63 [s, 3H, C(O)OCH $_3$], 3.79 (s, 3H, OCH $_3$), 4.26-4.37 (m, 2H, CH $_2\text{CCl}_3$), 4.66-4.72 (m, 1H, CH), 6.47 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 1H, NH), 6.84-6.88 (m, 2H, C $_{ar}$ H), 7.16-7.19 (m, 2H, C $_{ar}$ H).

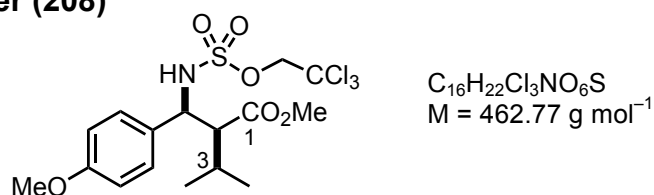
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 11.9 (q, C-4), 23.9 (t, C-3), 52.2 [q, C(O)OCH $_3$], 53.5 (d, C-2), 55.5 (q, OCH $_3$), 59.3 (d, CH), 78.8 (t, CH $_2\text{CCl}_3$), 93.4 (s, CH $_2\text{CCl}_3$), 114.4 (d, 2C, C $_{ar}$ H), 127.7 (d, 2C, C $_{ar}$ H), 131.4 (s, C $_{ar}$), 159.6 (s, C $_{ar}$ OMe), 175.2 (s, C-1).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 348 (39) [(C $_{10}$ H $_{12}$ Cl $_3$ NO $_4$ S) $^+$], 346 (44), 216 (100) [(C $_8$ H $_{10}$ NO $_4$ S) $^+$], 134 (22), 109 (36).

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C $_{15}$ H $_{20}$ Cl $_3$ NO $_6$ S $^+$ [M^+]: 447.0071; gefunden: 447.0076.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3319 (m, N-H), 2954 (w, C-H), 1733 (s, C=O), 1611 (w), 1420 (m, C-H), 1371 (s, S=O), 1249 (m), 1179 (vs, C-O), 1014 (s, C-O), 946 (w), 862 (m).

2-(4-Methoxyphenyl)-(2,2,2-trichlorethoxysulfonylamino)methyl-3-methyl-butansäuremethylester (208)



Gemäß AAV 6 wurde Substrat **205** (150 mg, 635 μmol) mit 2,2,2-Trichlorethylsulfamat (**49**) (72.5 mg, 317 μmol), Rh $_2$ esp $_2$ (**50**) (4.81 mg, 6.35 μmol) und Iodbenzoldiacetat (153 mg, 476 μmol) in Benzol (0.7 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO $_2$, Pe/EtOAc 4:1) des Rohproduktes wurde ein Diastereomeregemisch von **208** [89.0 mg, 192 μmol , 62%, dr(*syn/anti*) = 65:35] als weißer Feststoff isoliert.

syn-Diastereomer

DC: $R_f = 0.33$ (Pe/EtOAc 4:1) [CAM, UV].

Smp.: 151 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): δ [ppm] = 1.04 [d, $^3J = 6.5$ Hz, 3H, C(4)H₃], 1.06 [d, $^3J = 6.2$ Hz, 3H, C(4)H₃], 2.16-2.29 [m, 1H, C(3)H], 2.82 [dd, $^3J = 9.5$ Hz, 5.3 Hz, 1H, C(2)H], 3.47 [s, 3H, C(O)OCH₃], 3.78 (s, 3H, OCH₃), 4.15 (d, $^2J = 10.8$ Hz, 1H, CHHCCl₃), 4.25 (d, $^2J = 10.8$ Hz, 1H, CHHCCl₃), 4.79 (*virt. t.*, $^3J \approx 9.3$ Hz, 1H, CH), 5.38 (d, $^3J = 9.1$ Hz, 1H, NH), 6.83-6.87 (m, 2H, C_{ar}H), 7.20-7.24 (m, 2H, C_{ar}H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 18.2 (q, C-4), 21.7 (q, C-4), 27.4 (d, C-3), 51.6 [q, C(O)OCH₃], 55.5 (q, OCH₃), 57.1 (d, C-2, d, CH), 78.1 (t, CH₂CCl₃), 93.3 (s, CH₂CCl₃), 114.4 (d, 2C, C_{ar}), 128.6 (d, 2C, C_{ar}), 130.9 (s, C_{ar}), 159.8 (s, C_{ar}OMe), 171.8 (s, C-1).

anti-Diastereomer

DC: $R_f = 0.40$ (Pe/EtOAc 4:1) [CAM, UV].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): δ [ppm] = 0.93 [d, $^3J = 6.5$ Hz, 3H, C(4)H₃], 1.17 [d, $^3J = 6.5$ Hz, 3H, C(4)H₃], 2.10-2.25 [m, 1H, C(3)H], 2.39 [dd, $^3J = 9.8$ Hz, 4.0 Hz, 1H, C(2)H], 3.55 [s, 3H, C(O)OCH₃], 3.78 (s, 3H, OCH₃), 4.26 (d, $^2J = 10.8$ Hz, 1H, CHHCCl₃), 4.36 (d, $^2J = 10.8$ Hz, 1H, CHHCCl₃), 4.83 (dd, $^3J = 9.1$, 4.0 Hz, 1H, CH), 6.73 (d, $^3J = 9.1$ Hz, 1H, NH), 6.71-6.87 (m, 2H, C_{ar}H), 7.13-7.17 (m, 2H, C_{ar}H).

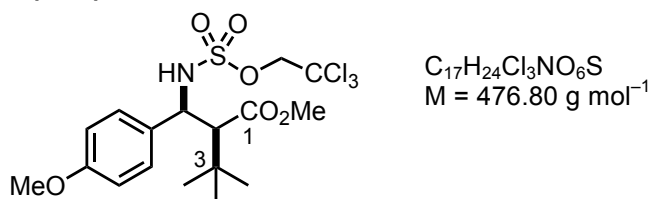
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 20.6 (q, C-4), 20.8 (q, C-4), 28.7 (d, C-3), 51.8 [q, C(O)OCH₃], 55.5 (q, OCH₃), 57.1 (d, C-2), 59.1 (d, CH), 78.1 (t, CH₂CCl₃), 93.5 (s, CH₂CCl₃), 114.4 (d, 2C, C_{ar}H), 127.4 (d, 2C, C_{ar}H), 131.6 (s, C_{ar}), 159.5 (s, C_{ar}OMe), 175.4 (s, C-1).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 348 (43) [(C₁₀H₁₂Cl₃NO₄S)⁺], 346 (44), 216 (100) [(C₈H₁₀NO₄S)⁺], 110 (57), 80 (43).

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₆H₂₂Cl₃NO₆S⁺ [M⁺]: 461.0228; gefunden: 461.0231.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3319 (m, N-H), 2954 (w, C-H), 1733 (s, C=O), 1611 (w), 1514 (m), 1445 (w), 1420 (m, C-H), 1371 (s, SO₂), 1305 (w), 1179 (C-O), 1095 (w), 1014 (s, C-O), 946 (w), 862 (m).

2-[(4-Methoxyphenyl)-(2,2,2-trichlorethoxysulfonylamino)methyl]-3,3-dimethylbutansäuremethylester (209)



Gemäß AAV 6 wurde Substrat **206** (150 mg, 599 μ mol) mit 2,2,2-Trichlorethylsulfamat (**49**) (68.5 mg, 300 μ mol), Rh₂esp₂ (**50**) (4.54 mg, 5.99 μ mol) und Iodbenzoldiacetat (145 mg, 449 μ mol) in Benzol (0.7 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pe/EtOAc 7:1 \rightarrow 3:1) des Rohproduktes wurde Verbindung **209** [42.8 mg, 89.8 μ mol, 30%, dr(*syn/anti*) \geq 95:5] als weißer Feststoff isoliert.

DC: R_f = 0.26 (Pe/EtOAc 7:1) [CAM, UV].

Smp.: 176 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ [ppm] = 1.17 [s, 9H, C(4)H₃], 2.76 [d, ³J = 9.9 Hz, 1H, C(2)H], 3.33 [s, 3H, C(O)OCH₃], 3.77 [s, 3H, OCH₃], 3.98 [d, ²J = 10.8 Hz, 1H, CHHCCl₃], 4.11 [d, ²J = 10.8 Hz, 1H, CHHCCl₃], 4.85 [*virt.* t, ³J \approx 9.9 Hz, 1H, CH], 5.03 [d, ³J = 9.9 Hz, 1H, NH], 6.83-6.86 (m, 2H, C_{ar}H), 7.20-7.23 (m, 2H, C_{ar}H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 29.1 (q, 3C, C-4), 33.5 (s, C-3), 51.3 [q, C(O)OCH₃], 55.5 (q, OCH₃), 58.4 (d, CH), 61.9 (d, C-2), 78.0 (t, CH₂CCl₃), 93.3 (s, CH₂CCl₃), 114.3 (d, 2C, C_{ar}H), 128.9 (d, 2C, C_{ar}H), 131.9 (s, C_{ar}), 159.7 (s, C_{ar}OMe), 172.1 (s, C-1).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 348 (45) [(C₁₀H₁₂Cl₃NO₄S)⁺], 346 (42), 216 (100) [(C₈H₁₀NO₄S)⁺], 134 (18), 109 (27).

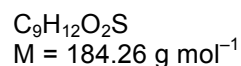
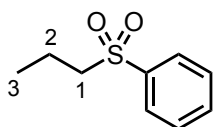
HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₇H₂₄Cl₂³⁷ClNO₆S⁺ [(M³⁷Cl)⁺]: 477.0355; gefunden: 477.0350.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3335 (w, N-H), 2953 (w, C-H), 1726 (s, C=O), 1613 (w), 1515 (m), 1433 (m, C-H), 1370 (m, S=O), 1254 (s, C-O), 1177 (vs, C-O), 1008 (s, C-O), 949 (w), 857 (s), 764 (m).

4.5.2 Sulfone

Substratsynthesen

Propylphenylsulfon^[162,163]



Zu einer Lösung von Natriumbenzolsulfonat (2.88 g, 17.5 mmol) in DMF (50 mL) wurde Propylbromid (1.33 mL, 1.80 g, 14.6 mmol) gegeben und vier Tage bei 23 °C gerührt. Anschließend wurde H₂O (50 mL) zugegeben und mit Et₂O (2 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand chromatographiert (SiO₂, Pe/EtOAc 10:1) und Propylphenylsulfon (1.03 g, 5.58 mmol, 38%) als farbloses Öl isoliert.

DC: $R_f = 0.12$ (Pe/EtOAc 10:1) [CAM, UV].

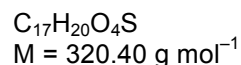
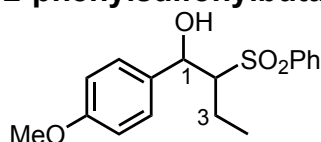
¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ [ppm] = 1.00 [t, ³J = 7.4 Hz, 3H, C(3)H₃], 1.67-1.82 [m, 2H, C(2)H₂], 3.04-3.10 [m, 2H, C(1)H₂], 7.53-7.69 (m, 3H, C_{ar}H), 7.89-7.93 (m, 2H, C_{ar}H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 13.1 (q, C-3), 16.6 (t, C-2), 58.1 (t, C-1), 128.1 (d, 2C, C_{ar}H), 129.3 (d, 2C, C_{ar}H), 133.7 (d, C_{ar}H), 139.4 (s, C_{ar}).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 184 (25) [M⁺], 142 (47) [(C₆H₆O₂S)⁺], 78 (100) [(C₆H₆)⁺], 77 (84) [(C₆H₅)⁺], 51 (34), 43 (62) [(C₃H₆)⁺].

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[162,163]

1-(4-Methoxyphenyl)-2-phenylsulfonylbutan-1-ol^[164]



Gemäß AAV 4 wurde Propylphenylsulfon (1.00 g, 5.43 mmol) mit *n*-Butyllithium (2.39 mL, 5.97 mmol, 2.5 M in Hexan) und Anisaldehyd (725 μ L, 813 mg, 5.97 mmol) in THF (40 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pe/EtOAc 2:1 \rightarrow 1:1) des Rohproduktes wurde das Produkt als Diastereomerenmischung (1.45 g, 4.53 mmol, 83%, dr = 70:30) in Form eines gelben Feststoffs

erhalten. Das Hauptdiastereomer ließ sich durch erneute Chromatographie (SiO₂, Pe/EtOAc 1:1) teilweise als weißer Feststoff isolieren.

Hauptdiastereomer

DC: $R_f = 0.26$ (Pe/Et₂O 2:1) [CAM, UV].

¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ [ppm] = 0.67 [t, $^3J = 7.5$ Hz, 3H, C(4)H₃], 1.84-1.98 [m, 2H, C(3)H₂], 3.02-3.05 [m, 1H, C(2)H], 3.78 (s, 3H, OCH₃), 5.35 [br. s, 1H, C(1)H], 6.82-6.86 (m, 2H, C_{ar}H), 7.13-7.17 (m, 2H, C_{ar}H), 7.59-7.64 (m, 2H, C_{ar}H), 7.68-7.73 (m, 1H, C_{ar}H), 7.96-7.99 (m, 2H, C_{ar}H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 12.9 (q, C-4), 15.1 (t, C-3), 55.4 (q, OCH₃), 69.3 (d, C-1), 72.3 (d, C-2), 114.0 (d, 2C, C_{ar}H), 126.7 (d, 2C, C_{ar}H), 128.8 (d, 2C, C_{ar}H), 129.6 (d, 2C, C_{ar}H), 131.9 (s, C_{ar}), 134.2 (d, C_{ar}H), 138.1 (s, C_{ar}SO₂), 159.1 (s, C_{ar}OMe).

Nebendiastereomer

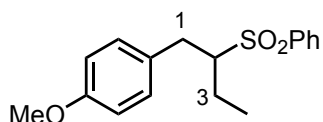
DC: $R_f = 0.21$ (Pe/Et₂O 2:1) [CAM, UV].

¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ [ppm] = 0.54 [t, $^3J = 7.5$ Hz, 3H, C(4)H₃], 1.26-1.38 [m, 1H, C(3)HH], 1.54-1.66 [m, 1H, C(3)HH], 3.23 [virt. dt, $^3J \approx 8.9$ Hz, 5.2 Hz, 1H, C(2)H], 3.78 (s, 3H, OCH₃), 4.99 [d, $^3J = 8.9$ Hz, 1H, C(1)H], 6.83-6.85 (m, 2H, C_{ar}H), 7.22-7.25 (m, 2H, C_{ar}H), 7.56-7.70 (m, 3H, C_{ar}H), 7.82-7.98 (m, 2H, C_{ar}H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 12.0 (q, C-4), 20.3 (t, C-3), 55.3 (q, OCH₃), 72.2 (d, C-1), 72.8 (d, C-2), 114.0 (d, 2C, C_{ar}H), 128.4 (d, 2C, C_{ar}H), 128.7 (d, 2C, C_{ar}H), 129.2 (d, 2C, C_{ar}H), 131.9 (s, C_{ar}), 133.9 (d, C_{ar}H), 138.5 (s, C_{ar}SO₂), 149.7 (s, C_{ar}OMe).

MS (ESI): $m/z = 303$ [(M-OH)⁺], 162 [(C₁₁H₁₄O)⁺].

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[164]

1-(4-Methoxyphenyl)-2-phenylsulfonylbutan (210)

$C_{17}H_{20}O_3S$
 $M = 304.40 \text{ g mol}^{-1}$

Gemäß AAV 3 wurde 1-(4-Methoxyphenyl)-2-phenylsulfonylbutan-1-ol (600 mg, 1.87 mmol) mit Et_3SiH (605 μL , 436 mg, 3.75 mmol) und $BF_3 \cdot Et_2O$ (470 μL , 532 mg, 3.75 mmol) in Dichlormethan (10 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Pe/Et_2O 2:1) wurde das Produkt **210** (524 mg, 1.72 mmol, 92%) als weißer Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.26$ (Pe/Et_2O 2:1) [CAM, UV].

Smp.: 102 °C.

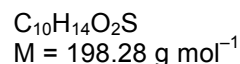
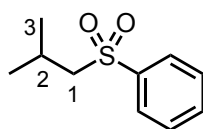
1H -NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): δ [ppm] = 0.91 [t, $^3J = 7.5$ Hz, 3H, C(4) H_3], 1.61-1.90 [m, 2H, C(3) H_2], 2.69 [dd, $^2J = 13.7$ Hz, $^3J = 9.6$ Hz, 1H, C(1) HH], 3.09-3.17 [m, 1H, C(2) H], 3.23 [dd, $^2J = 13.7$ Hz, $^3J = 3.8$ Hz, 1H, C(1) HH], 3.77 (s, 3H, OCH_3), 6.75-6.81 (m, 2H, $C_{ar}H$), 6.97-7.02 (m, 2H, $C_{ar}H$), 7.53-7.59 (m, 2H, $C_{ar}H$), 7.62-7.69 (m, 1H, $C_{ar}H$), 7.89-7.93 (m, 2H, $C_{ar}H$).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 90.6 MHz): δ [ppm] = 11.5 (q, C-4), 20.9 (t, C-3), 33.2 (t, C-1), 55.4 (q, OCH_3), 67.5 (d, C-2), 114.2 (d, 2C, $C_{ar}H$), 128.9 (d, 2C, $C_{ar}H$), 129.3 (d, 2C, $C_{ar}H$), 129.4 (s, C_{ar}), 130.0 (d, 2C, $C_{ar}H$), 133.7 (d, $C_{ar}H$), 138.4 (s, $C_{ar}SO_2$), 158.6 (s, $C_{ar}OMe$).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 162 (100) [(M- HSO_2Ph) $^+$], 147 (33), 121 (43) [(C_8H_9O) $^+$].

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $C_{17}H_{20}O_3S^+$ [M^+]: 304.1127; gefunden: 304.1127.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2933 (w, C-H), 1610 (m), 1516 (s), 1446 (m, C-H), 1301 (m), 1253 (s, C-O), 1187 (m), 1141 (s, C-O), 1087 (m), 795 (m), 702 (s), 688 (m).

Isobutylphenylsulfon^[165]

Zu einer Lösung von Natriumbenzolsulfonat (2.88 g, 17.5 mmol) in DMF (50 mL) wurde Isobutylbromid (2.00 g, 14.6 mmol) gegeben und sechs Tage bei 23 °C gerührt. Anschließend wurde H₂O (50 mL) zugegeben und mit Et₂O (2 x 100 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand chromatographiert (SiO₂, Pe/EtOAc 10:1) und Isobutylphenylsulfon (832 mg, 4.20 mmol, 29%) als farbloses Öl isoliert.

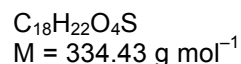
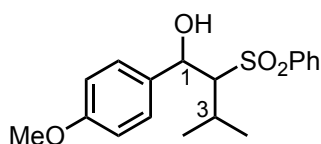
DC: $R_f = 0.24$ (Pe/EtOAc 10:1) [CAM, UV].

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ [ppm] = 1.06 [d, ³J = 6.7 Hz, 6H, C(3)H₃], 2.16-2.32 [m, 1H, C(2)H], 2.99 [d, ³J = 6.4 Hz, 2H, C(1)H], 7.53-7.68 (m, 3H, C_{ar}H), 7.90-7.94 (m, 2H, C_{ar}H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 22.9 (q, 2C, C-3), 22.2 (d, C-2), 64.1 (t, C-1), 127.9 (d, 2C, C_{ar}H), 129.4 (d, 2C, C_{ar}H), 133.6 (d, C_{ar}H), 140.3 (s, C_{ar}).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 198 (23) [M⁺], 143 (92) [(C₆H₆O₂S)⁺], 78 [(69) (C₆H₆)⁺], 77 (75) [(C₆H₅)⁺], 57 (100) [(C₄H₉)⁺], 51 (33), 41 (70).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[165]

1-(4-Methoxyphenyl)-3-methyl-2-phenylsulfonylbutan-1-ol

Gemäß AAV 4 wurde Isobutylphenylsulfon (452 mg, 2.28 mmol) mit *n*-Butyllithium (1.00 mL, 2.51 mmol, 2.5 M in Hexan) und Anisaldehyd (305 μL , 341 mg, 2.51 mmol) in THF (20 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Pe/ Et_2O 2:1 \rightarrow 1:1) des Rohproduktes wurde das Produkt als Diastereomeren-gemisch (542 mg, 1.62 mmol, 71%, dr = 75:25) in Form eines farblosen Öls erhalten. Das Hauptdiastereomer ließ sich durch erneute Chromatographie (SiO_2 , Pe/ EtOAc 1:1) teilweise als weißer Feststoff isolieren.

Hauptdiastereomer

DC: $R_f = 0.26$ (Pe/ Et_2O 2:1) [CAM, UV].

Smp.: 110 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ [ppm] = 1.17 [d, $^3J = 7.2$ Hz, 3H, C(4) H_3], 1.33 [d, $^3J = 7.2$ Hz, 3H, C(4) H_3], 2.41 [dsept, $^3J = 7.2$ Hz, 1.9 Hz, 1H, C(3)H], 3.18 [*virt. t.*, $^3J \approx 2.1$ Hz, 1H, C(2)H], 3.77 (s, 3H, OCH_3), 5.18 [d, $^3J = 2.1$ Hz, 1H, C(1)H], 6.77-6.80 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 7.02-7.04 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 7.58-7.61 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 7.66-7.70 (m, 1H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 7.93-7.95 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 20.6 (q, C-4), 23.5 (q, C-4), 26.1 (d, C-3), 55.4 (q, OCH_3), 70.9 (d, C-1), 74.3 (d, C-2), 113.9 (d, 2C, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 126.8 (d, 2C, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 128.3 (d, 2C, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 129.5 (d, 2C, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 132.0 (s, C_{ar}), 133.9 (d, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 139.8 (s, $\text{C}_{\text{ar}}\text{SO}_2$), 159.1 (s, $\text{C}_{\text{ar}}\text{OMe}$).

Nebendiastereomer

DC: $R_f = 0.13$ (Pe/ Et_2O 2:1) [CAM, UV].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz): δ [ppm] = 0.87 [d, $^3J = 7.2$ Hz, 3H, C(4) H_3], 1.11 [d, $^3J = 7.2$ Hz, 3H, C(4) H_3], 2.29 [dsept, $^3J = 7.2$ Hz, 2.3 Hz, 1H, C(3)H], 3.48 [dd, $^3J = 7.7$ Hz, 2.3 Hz, 1H, C(2)H], 3.78 (s, 3H, OCH_3), 5.22 [d, $^3J = 7.7$ Hz, 1H, C(1)H], 6.76-6.82 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 7.15-7.21 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 7.46-7.51 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 7.56-7.62 (m, 1H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 7.80-7.84 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$).

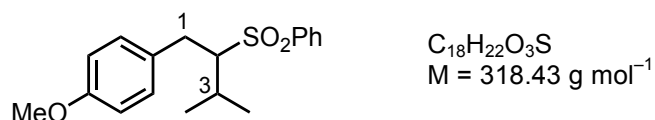
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 19.4 (q, C-4), 20.6 (q, C-4), 28.0 (d, C-3), 55.4 (q, OCH_3), 71.7 (d, C-1), 75.7 (d, C-2), 114.0 (d, 2C, C_{arH}), 128.2 (d, 2C, C_{arH}), 128.3 (d, 2C, C_{arH}), 129.1 (d, 2C, C_{arH}), 133.2 (s, C_{ar}), 133.3 (d, C_{arH}), 141.8 (s, C_{arSO_2}), 159.6 (s, C_{arOMe}).

MS (ESI): m/z = 357 [(M+Na) $^+$], 317 [(M-OH) $^+$].

HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NaO}_4\text{S}^+$ [(M+Na) $^+$]: 357.1131; gefunden: 357.1133.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3496 (m, O-H), 2961 (w, C-H), 1514 (m), 1445 (m, C-H), 1290 (s, C-O), 1250 (s, C-O), 1179 (m), 1144 (s, S=O), 1009 (s), 815 (m), 685 (m).

1-(4-Methoxyphenyl)-3-methyl-2-phenylsulfonylbutan (211)



Gemäß AAV 3 wurde 1-(4-Methoxyphenyl)-3-methyl-2-phenylsulfonylbutan-1-ol (438 mg, 1.31 mmol) mit Et_3SiH (423 μL , 305 mg, 2.62 mmol) und $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (329 μL , 372 mg, 2.62 mmol) in Dichlormethan (10 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Pe/ Et_2O 3:1) wurde das Produkt **211** (315 mg, 989 μmol , 76%) als weißer Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.30$ (Pe/ Et_2O 3:1) [CAM, UV].

Smp.: 74 $^\circ\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): δ [ppm] = 0.96 [d, $^3J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H, C(4) H_3], 1.61 [d, $^3J = 6.9 \text{ Hz}$, 3H, C(4) H_3], 2.45-2.57 [m, 1H, C(3)H], 2.91 [dd, $^2J = 14.9 \text{ Hz}$, $^3J = 7.4 \text{ Hz}$, 1H, C(1)HH], 3.13 [dd, $^2J = 14.9 \text{ Hz}$, $^3J = 5.5 \text{ Hz}$, 1H, C(1)HH], 3.27 [ddd, $^3J = 7.4 \text{ Hz}$, 5.5 Hz, 2.1 Hz, 1H, C(2)H], 3.74 (s, 3H, OCH_3), 6.66-6.72 (m, 2H, C_{arH}), 6.87-6.92 (m, 2H, C_{arH}), 7.43-7.47 (m, 2H, C_{arH}), 7.54-7.60 (m, 1H, C_{arH}), 7.78-7.82 (m, 2H, C_{arH}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 18.2 (q, C-4), 21.4 (q, C-4), 27.3 (d, C-3), 29.7 (t, C-1), 55.4 (q, OCH_3), 71.3 (d, C-2), 114.1 (d, 2C, C_{arH}), 128.5 (d, 2C, C_{arH}), 129.1 (d, 2C, C_{arH}), 129.8 (d, 2C, C_{arH}), 130.4 (s, C_{ar}), 133.3 (d, C_{arH}), 139.7 (s, C_{arSO_2}), 158.3 (s, C_{arOMe}).

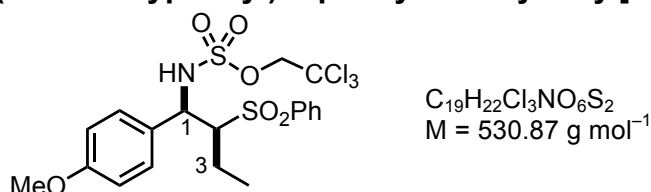
MS (ESI): m/z = 341 [(M+Na) $^+$], 319 [(M+H) $^+$].

HRMS (ESI): berechnet für $C_{18}H_{23}O_3S^+$ [(M+H)⁺]: 319.1362; gefunden: 319.1363.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2961 (w, C-H), 2929 (w, C-H), 1609 (w), 1580 (w), 1515 (s), 1444 (m, C-H), 1287 (s, C-O), 1254 (s, C-O), 1185 (w), 1142 (s, S=O), 1082 (m), 824 (m), 719 (m).

C-H Aminierungen

2,2,2-Trichlorethyl-[1-(4-methoxyphenyl)-2-phenylsulfonylbutyl]sulfamat (213)



Gemäß AAV 6 wurde Substrat **210** (118 mg, 386 μ mol) mit 2,2,2-Trichlorethylsulfamat (**49**) (44.3 mg, 194 μ mol), Rh₂esp₂ (**50**) (2.94 mg, 3.86 μ mol) und Iodbenzoldiacetat (93.6 mg, 291 μ mol) in Benzol (0.4 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pe/Et₂O 1:1) des Rohproduktes wurde das Produkt **213** (59.0 mg, 111 μ mol, 58%, dr \geq 95:5) als gelber Feststoff isoliert.

DC: R_f = 0.10 (Pe/Et₂O 1:1) [CAM, UV].

Smp.: 104 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): 0.92 [t, ³J = 7.4 Hz, 3H, C(4)H₃], 1.64-1.78 [m, 2H, C(3)H₂], 3.43-3.48 [m, 1H, C(2)H], 3.81 (s, 3H, OCH₃), 4.43 (d, ²J = 10.7 Hz, 1H, CHHCCl₃), 4.47 (d, ²J = 10.7 Hz, 1H, CHHCCl₃), 5.04 [dd, ³J = 8.4 Hz, 3.3 Hz, 1H, C(1)H], 6.88-6.92 (m, 2H, C_{ar}H), 7.01 (d, ³J = 8.4 Hz, 1H, NH), 7.38-7.40 (m, 2H, C_{ar}H), 7.58 (*virt. t.*, ³J \approx 7.7 Hz, 2H, C_{ar}H), 7.69 (*virt. t.*, ³J \approx 7.3 Hz, 1H, C_{ar}H), 7.87 (d, ³J = 7.5 Hz, 2H, C_{ar}H).

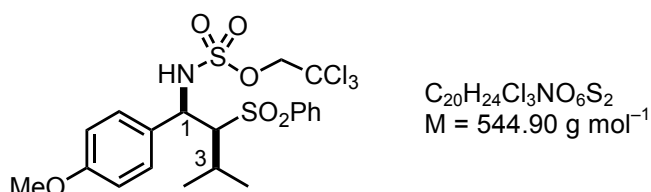
¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 12.1 (q, C-4), 19.3 (t, C-3), 55.4 (q, OCH₃), 57.2 (d, C-1), 70.4 (d, C-2), 78.3 (t, CH₂CCl₃), 93.4 (s, CH₂CCl₃), 114.2 (d, 2C, C_{ar}H), 127.1 (s, C_{ar}), 128.6 (d, 2C, C_{ar}H), 129.3 (d, 2C, C_{ar}H), 129.6 (d, 2C, C_{ar}H), 134.3 (d, C_{ar}H), 138.6 (s, C_{ar}SO₂), 160.0 (s, C_{ar}OMe).

MS (ESI): m/z = 554 [(C₁₉H₂₂³⁷Cl₃NO₆S+Na)⁺], 552 [(M+Na)⁺].

HRMS (ESI): berechnet für C₁₉H₂₂Cl₃NNaO₆S₂⁺ [(M+Na)⁺]: 553.9846; gefunden: 553.9840.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3198 (w, N-H), 2943 (w, C-H), 1516 (m), 1456 (m, C-H), 1374 (m, S=O), 1256 (m), 1187 (s, C-O), 1140 (s, C-O), 1083 (w), 1013 (s), 851 (s), 722 (s).

2,2,2-Trichlorethyl-[1-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-2-phenylsulfonylbutyl]-sulfamat (214)



Gemäß AAV 6 wurde Substrat **211** (165 mg, 517 μmol) mit 2,2,2-Trichlorethylsulfamat (**49**) (59.0 mg, 258 μmol), Rh_2esp_2 (**50**) (3.92 mg, 5.17 μmol) und Iodbenzoldiacetat (125 mg, 387 μmol) in Benzol (0.6 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Pe/ Et_2O 2:1 \rightarrow 1:1) des Rohproduktes wurde das Produkt **214** (41.0 mg, 75.2 μmol , 29%, dr \geq 95:5) als weißer Feststoff isoliert.

DC: R_f = 0.15 (Pe/ Et_2O 2:1) [CAM, UV].

Smp.: 185 °C.

¹H-NMR (CDCl_3 , 360 MHz): 1.04 [d, 3J = 6.9 Hz, 3H, C(4) H_3], 1.09 [d, 3J = 7.0 Hz, 3H, C(4) H_3], 2.22-2.31 [m, 1H, C(3)H], 3.65 [dd, 3J = 6.0 Hz, 4.1 Hz, 1H, C(2)H], 3.80 (s, 3H, OCH_3), 4.37 (d, 2J = 10.8 Hz, 1H, CHHCCl_3), 4.48 (d, 2J = 10.8 Hz, 1H, CHHCCl_3), 4.12 [dd, 3J = 8.7 Hz, 4.0 Hz, 1H, C(1)H], 6.85-6.88 (m, 3H, NH, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 7.41-7.44 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 7.53-7.57 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 7.63-7.67 (m, 1H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 7.83-7.85 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$).

¹³C-NMR (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 21.1 (q, C-4), 21.5 (q, C-4), 27.7 (d, C-3), 55.4 (q, OMe), 57.8 (d, C-1), 74.7 (d, C-2), 78.3 (t, CH_2CCl_3), 93.4 (s, CH_2CCl_3), 114.2 (d, 2C, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 128.0 (d, 2C, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 128.2 (s, C_{ar}), 129.5 (d, 2C, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 129.9 (d, 2C, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 133.9 (d, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 140.9 (s, $\text{C}_{\text{ar}}\text{SO}_2$), 149.9 (s, $\text{C}_{\text{ar}}\text{OMe}$).

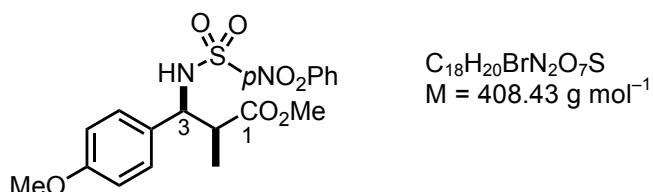
MS (ESI): m/z = 568 [$(\text{C}_{20}\text{H}_{24}^{37}\text{Cl}_3\text{NO}_6\text{S}_2+\text{Na})^+$], 566 [(M+Na)⁺].

HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{Cl}_3\text{NNaO}_6\text{S}_2^+$ [(M+Na)⁺]: 566.0003; gefunden: 565.9994.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3193 (w, N-H), 2945 (w, C-H), 1618 (w), 1515 (m), 1459 (m), 1374 (m, S-O), 1280 (m), 1185 (s, C-O, S-O), 1140 (s, C-O), 1040 (s), 1013 (s), 854 (s), 765 (s), 688 (m).

4.6 Verwendung anderer Nitrenvorläufer

3-(4-Methoxyphenyl)-2-methyl-3-(4-nitrophenylsulfonamid)propionsäuremethylester (**216**)



Das Substrat **131** (115 mg, 552 μmol) wurde in Benzol (0.6 mL) gelöst und nacheinander 4-Nitrobenzolsulfonsäureamid (55.8 mg, 276 μmol) und Rh_2esp_2 (**50**) (4.19 mg, 5.52 μmol) zugegeben. Dann wurde Iodbenzoldiacetat (133 mg, 414 μmol) portionsweise über zwei Stunden zugegeben und das Reaktionsgemisch 16 Stunden bei 23 °C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand chromatographiert (SiO_2 , Pe/EtOAc 5:1). Das Produkt **216** (59.0 mg, 162 μmol , 59%, dr = 85:15) wurde als gelber Feststoff isoliert.

DC: $R_f = 0.17$ (Pe/EtOAc 4:1) [CAM, UV].

Hauptdiastereomer

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz): δ [ppm] = 1.15 (d, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 2.94 [*virt.* quint, $^3J \approx 7.0$ Hz, 1H, C(2)H], 3.55 [s, 3H, C(O)OCH₃], 3.69 (s, 3H, OCH₃), 4.56 [dd, $^3J = 8.9$ Hz, 6.2 Hz, 1H, C(3)H], 6.06 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 1H, NH), 6.57-6.60 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 6.81-6.84 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 7.68-7.72 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 8.04-8.08 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 14.0 (q, CH_3), 45.6 (d, C-2), 52.2 [q, C(O)OCH₃], 55.4 (q, OCH₃), 60.0 (d, C-3), 113.8 (d, 2C, C_{ar}), 123.8 (d, 2C, C_{ar}), 128.4 (d, 2C, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 128.6 (d, 2C, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 129.0 (s, C_{ar}), 146.6 (s, $\text{C}_{\text{ar}}\text{SO}_2$), 149.7 (s, $\text{C}_{\text{ar}}\text{NO}_2$), 159.5 (s, $\text{C}_{\text{ar}}\text{OMe}$), 173.9 (s, C-1).

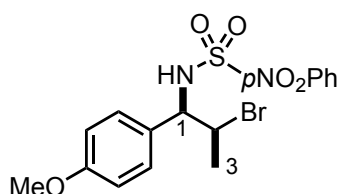
Nebendiastereomer

¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ [ppm] = 1.21 (d, ³J = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 2.74-2.84 [m, 1H, C(2)H], 3.61 [s, 3H, C(O)OCH₃], 3.69 (s, 3H, OCH₃), 4.52 [dd, ³J = 8.8 Hz, 6.1 Hz, 1H, C(3)H], 6.26 (d, ³J = 8.8 Hz, 1H, NH), 6.57-6.61 (m, 2H, C_{ar}H), 6.81-6.87 (m, 2H, C_{ar}H), 7.68-7.72 (m, 2H, C_{ar}H), 8.04-8.08 (m, 2H, C_{ar}H).

MS (ESI): *m/z* = 431 [(M+Na)⁺].

HRMS (ESI): berechnet für C₁₈H₂₀BrN₂NaO₇S⁺ [(M+Na)⁺]: 431.0883; gefunden: 431.0885.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3249 (w, N-H), 2943 (w, C-H), 1732 (m), 1651 (m), 1604 (s), 1529 (s), 1449 (m), 1348 (s, C-O), 1164 (vs, C-O), 1023 (m), 737 (s).

***N*-[2-Brom-1-(4-methoxyphenyl)propyl]-4-nitrobenzolsulfonamid (217)**

C₁₆H₁₇BrN₂O₅S
M = 429.29 g mol⁻¹

Das Substrat **150** (115 mg, 502 μmol) wurde in Benzol (0.6 mL) gelöst und nacheinander 4-Nitrobenzolsulfonsäureamid (50.8 mg, 251 μmol) und Rh₂esp₂ (**50**) (3.80 mg, 5.02 μmol) zugegeben. Dann wurde Iodbenzoldiacetat (121 mg, 376 μmol) portionsweise über zwei Stunden zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 16 Stunden bei 23 °C gerührt, anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand chromatographiert (SiO₂, Pe/EtOAc 2:1). Das Produkt **217** wurde als hellbrauner Feststoff (64.0 mg, 149 μmol, 59%, dr ≥ 95:5) isoliert.

DC: *R_f* = 0.10 (Pe/Et₂O 5:1) [CAM, UV].

Smp.: 153 °C. (Zers.)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ [ppm] = 1.52 [d, ³J = 6.8 Hz, 3H, C(3)H₃], 3.72 (s, 3H, OCH₃), 4.45-4.50 [m, 1H, C(2)H], 4.53 [dd, ³J = 8.4 Hz, 4.1 Hz, 1H, C(1)H], 5.49 (d, ³J = 8.4 Hz, 1H, NH), 6.64-6.66 (m, 2H, C_{ar}H), 6.95-6.97 (m, 2H, C_{ar}H), 7.74-7.75 (m, 2H, C_{ar}H), 8.09-8.11 (m, 2H, C_{ar}H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 22.4 (q, C-3), 54.2 (d, C-2), 55.4 (q, OCH_3), 62.0 (d, C-1), 113.7 (d, 2C, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 123.9 (d, 2C, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 127.0 (s, C_{ar}), 128.4 (d, 2C, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 129.3 (d, 2C, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 146.1 (s, $\text{C}_{\text{ar}}\text{SO}_2$), 149.9 (s, $\text{C}_{\text{ar}}\text{NO}_2$), 159.9 (s, $\text{C}_{\text{ar}}\text{OMe}$).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 228 (75) [(M-NHNs) $^+$], 148 (100), 43 (92).

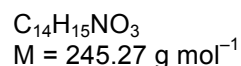
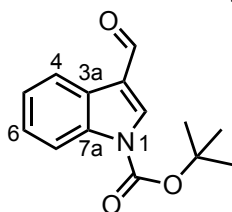
HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_5\text{S}^+$ [M^+]: 428.0036; gefunden: 428.0015.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3285 (m, N-H), 2933 (w, C-H), 1606 (m), 1522 (s, NO_2), 1435 (m, C-H), 1345 (s, S=O), 1255 (m), 1166 (vs, S=O), 1032 (m), 851 (m), 737 (s).

4.7 Einsatz heterocyclischer Substrate

Substratsynthesen

tert-Butyl-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (**222**)^[166]



Zu einer Suspension von Indol-3-carboxaldehyd (2.20 g, 15.2 mmol) in Acetonitril (10 mL) wurde nacheinander 4-Dimethylaminopyridin (55.7 mg, 456 μmol) und Di-*tert*-butyldicarbonat (3.65 g, 16.7 mmol) gegeben und eine Stunde bei 23 °C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand in H_2O (20 mL) aufgenommen und mit EtOAc (2 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Pe/EtOAc 10:1) des Rohproduktes wurde das Produkt **222** (3.09 g, 12.6 mmol, 83%) als weißer Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.19$ (Pe/EtOAc 10:1) [CAM, UV].

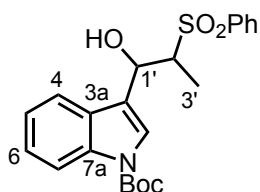
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ [ppm] = 1.71 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 7.37 [*virt.* t, $^3J \approx 7.4$ Hz, 1H, C(5)H], 7.42 [*virt.* t, $^3J \approx 7.5$ Hz, 1H, C(6)H], 8.15 [d, $^3J = 8.2$ Hz, 1H, C(7)H], 8.23 [s, 1H, C(2)H], 8.29 [d, $^3J = 7.7$ Hz, 1H, C(4)H], 10.11 (s, 1H, CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 28.2 (q, 3C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 85.5 [s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 115.3 (d, C-7), 121.7 (s, C-3), 122.3 (d, C-4), 124.8 (d, C-5), 126.2 (d, C-6), 126.3 (s, C-3a), 136.1 (s, C-7a), 136.6 (d, C-2), 148.9 [s, $\text{C}(\text{O})\text{OtBu}$], 185.9 (d, CHO).

MS (ESI): $m/z = 246$ [(M+H) $^+$].

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[166]

***tert*-Butyl-3-(1-hydroxy-2-phenylsulfonylpropyl)-1*H*-indol-1-carboxylat (**223**)**



$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{S}$
 $M = 415.50 \text{ g mol}^{-1}$

Gemäß AAV 4 wurde Ethylphenylsulfon (630 mg, 3.71 mmol) mit *n*-Butyllithium (1.63 mL, 4.08 mmol, 2.5 M in Hexan) und dem Indolderivat **222** (1.00 g, 4.08 mmol) in THF (20 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Pe/EtOAc 4:1 \rightarrow 2:1) des Rohproduktes wurde das Produkt **223** als Diastereomerenmisch (1.02 g, 2.45 mmol, 66%, dr = 56:44) in Form eines weißen Feststoffs erhalten. Das Hauptdiastereomer ließ sich durch erneute Chromatographie (SiO_2 , Pe/EtOAc 4:1) teilweise als weißer Feststoff isolieren.

Hauptdiastereomer

DC: $R_f = 0.50$ (Pe/EtOAc 2:1) [CAM, UV].

Smp.: 139 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): δ [ppm] = 1.34 [d, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, $\text{C}(3')\text{H}_3$], 1.69 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 3.42 [dq, $^3J = 7.1$ Hz, 1.0 Hz, 1H, $\text{C}(2')\text{H}$], 5.83 [br. s, 1H, $\text{C}(1')\text{H}$], 7.09 [d, $^3J = 7.8$ Hz, 1H, C(4)H], 7.15-7.22 [m, 1H, C(5)H], 7.29-7.36 [m, 1H, C(6)H], 7.64-7.71 [m, 3H, C(2)H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$], 7.74-7.81 (m, 1H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 8.02-8.06 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 8.17 [d, $^3J = 8.2$ Hz, 1H, C(7)H].

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 6.5 (q, C-3'), 28.3 [q, 3C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 63.7 (d, C-2'), 64.9 (d, C-1'), 84.1 [s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 115.7 (d, C-7), 118.4 (d, C-4), 119.5 (s, C-3), 122.9 (d, C-5), 123.7 (d, C-2), 124.8 (d, C-6), 127.4 (s, C-3a), 128.9 (d, 2C, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 129.6 (d, 2C, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 134.3 (d, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 135.8 (s, C-7a), 137.6 (s, C_{ar}), 149.6 [s, $\text{C}(\text{O})\text{OtBu}$].

Nebendiastereomer

DC: $R_f = 0.44$ (Pe/EtOAc 2:1) [CAM, UV].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ [ppm] = 1.31 [d, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, $\text{C}(3')\text{H}_3$], 1.65 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 3.73 [dq, $^3J = 8.9$ Hz, 7.1 Hz, 1H, $\text{C}(2')\text{H}$], 5.28 [d, $^3J = 8.9$ Hz, 1H, $\text{C}(1')\text{H}$], 7.19-7.22 [m, 1H, $\text{C}(5)\text{H}$], 7.27-7.31 [m, 1H, $\text{C}(6)\text{H}$], 7.55-7.65 [m, 4H, $\text{C}(2)\text{H}$, $\text{C}(4)\text{H}$, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$], 7.67-7.74 (m, 1H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 7.94-7.96 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 8.11-8.14 [m, 1H, $\text{C}(7)\text{H}$].

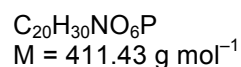
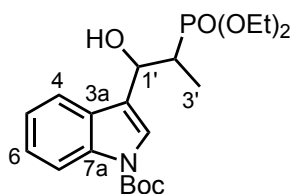
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 13.0 (q, C-3'), 28.3 [q, 3C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 65.4 (d, C-2'), 68.0 (d, C-1'), 84.2 [s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 115.6 (d, C-7), 119.4 (d, C-4), 119.5 (s, C-3), 123.0 (d, C-5), 124.5 (d, C-2), 125.0 (d, C-6), 128.1 (s, C-3a), 129.1 (d, 2C, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 129.4 (d, 2C, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 134.3 (d, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 135.9 (s, C-7a), 137.2 (s, C_{ar}), 149.5 [s, $\text{C}(\text{O})\text{OtBu}$].

MS (ESI): $m/z = 438$ [(M+Na) $^+$], 398 [(M-OH) $^+$].

HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NNaO}_5\text{S}^+$ [(M+Na) $^+$]: 438.1346; gefunden: 438.1347.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3485 (br., O-H), 2975 (w, C-H), 1731 (s, C=O), 1570 (w), 1449 (s, C-H), 1369 (s, S=O), 1303 (s), 1255 (s, C-O), 1225 (m), 1142 (vs), 1083 (s), 1025 (m), 851 (m), 730 (m), 688 (m).

***tert*-Butyl-3-(2-diethoxyphosphoryl-1-hydroxypropyl)-1*H*-indol-1-carboxylat
(224)**



Zu Di-*iso*-propylamin (1.90 mL, 1.37 g, 13.5 mmol) in THF (50 mL) wurde bei 0 °C langsam *n*-Butyllithium (5.00 mL, 12.5 mmol, 2.5 M Lösung in Hexan) gegeben und 15 Minuten gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch auf -78 °C gekühlt und langsam mit Diethylethylphosphonat (1.70 mL, 1.74 g, 10.5 mmol) versetzt. Nach 30 Minuten wurde das Indolderivat **222** (2.81 g, 11.5 mmol) zugegeben und weitere 15 Minuten bei -78 °C gerührt. Die Reaktionslösung wurde über 2.5 Stunden auf 23 °C aufgetaut. Anschließend wurde gesättigte NH_4Cl -Lösung (20 mL) und Et_2O

(20 mL) zugegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt und mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (20 mL) und gesättigter NaCl -Lösung (20 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach chromatographischer Reinigung (SiO_2 , EtOAc) des Rohproduktes wurde das Produkt **224** (3.08 g, 7.49 mmol, 74%, dr = 57:43) als gelber Feststoff isoliert.

DC: $R_f = 0.39$ (EtOAc) [CAM, UV].

Hauptdiastereomer

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ [ppm] = 1.12 [dd, $^3J = 7.4$ Hz, $^3J_{\text{HP}} = 18.4$ Hz, 3H, $\text{C}(3')\text{H}_3$], 1.35 [t, $^3J = 7.2$ Hz, 3H, $\text{P}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$], 1.40 [t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, $\text{P}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$], 1.66 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 2.31-2.40 [m, 1H, $\text{C}(2')\text{H}$], 4.10-4.29 [m, 4H, $\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$], 5.60 [d, $^3J = 9.3$ Hz, 1H, $\text{C}(1')\text{H}$], 7.20-7.23 [m, 1H, $\text{C}(5)\text{H}$], 7.29-7.32 [m, 1H, $\text{C}(6)\text{H}$], 7.45 [d, $^3J = 7.8$ Hz, 1H, $\text{C}(4)\text{H}$], 7.61 [s, 1H, $\text{C}(2)\text{H}$], 8.14-8.18 [m, 1H, $\text{C}(7)\text{H}$].

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 6.7 (dq, $^3J_{\text{CP}} = 3.0$ Hz, C-3'), 16.6 [dq, $^3J_{\text{CP}} = 6.1$ Hz, $\text{P}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$], 16.7 [dq, $^3J_{\text{CP}} = 6.1$ Hz, $\text{P}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$], 28.3 [q, 3C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 36.6 (dd, $^1J_{\text{CP}} = 136.8$ Hz, C-2'), 62.3 [dt, $^2J_{\text{CP}} = 5.6$ Hz, $\text{P}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$], 62.6 [dt, $^2J_{\text{CP}} = 6.9$ Hz, $\text{P}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$], 66.2 (dd, $^2J_{\text{CP}} = 3.3$ Hz, C-1'), 83.8 [s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 115.6 (d, C-7), 118.9 (d, C-4), 121.0 (d, $^3J_{\text{CP}} = 17.9$ Hz, C-3), 122.6 (d, C-5), 123.5 (d, C-2), 124.5 (d, C-6), 128.6 (s, C-3a), 135.9 (s, C-7a), 149.8 [s, $\text{C}(\text{O})\text{OtBu}$].

Nebendiastereomer

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ [ppm] = 0.98 [dd, $^3J = 7.3$ Hz, $^3J_{\text{HP}} = 15.5$ Hz, 3H, $\text{C}(3')\text{H}_3$], 1.30 [t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, $\text{P}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$], 1.38 [t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, $\text{P}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$], 1.66 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 2.47-2.57 [m, 1H, $\text{C}(2')\text{H}$], 4.10-4.29 [m, 4H, $\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$], 5.01 [dd, $^3J = 11.5$ Hz, 9.3 Hz, 1H, $\text{C}(1')\text{H}$], 7.20-7.23 [m, 1H, $\text{C}(5)\text{H}$], 7.29-7.32 [m, 1H, $\text{C}(6)\text{H}$], 7.57 [s, 1H, $\text{C}(2)\text{H}$], 7.72 [d, $^3J = 7.8$ Hz, 1H, $\text{C}(4)\text{H}$], 8.14-8.18 [m, 1H, $\text{C}(7)\text{H}$].

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 12.2 (dq, $^3J_{\text{CP}} = 5.8$ Hz, C-3'), 16.5 [dq, $^3J_{\text{CP}} = 5.7$ Hz, $\text{P}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$], 16.6 [dq, $^3J_{\text{CP}} = 5.7$ Hz, $\text{P}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$], 28.3 [q, 3C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 38.3 (dd, $^1J_{\text{CP}} = 135.9$ Hz, C-2'), 62.2 [dt, $^2J_{\text{CP}} = 6.9$ Hz, $\text{P}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$], 62.3 [dt, $^2J_{\text{CP}} = 7.2$ Hz, $\text{P}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$], 69.0 (dd, $^2J_{\text{CP}} = 3.4$ Hz, C-1'), 83.9 [s,

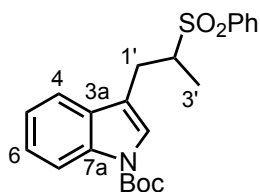
$C(CH_3)_3$], 115.5 (d, C-7), 120.2 (d, C-4), 121.1 (d, $^3J_{CP} = 17.0$ Hz, C-3), 122.7 (d, C-5), 124.0 (d, C-2), 124.7 (d, C-6), 128.1 (s, C-3a), 136.0 (s, C-7a), 149.8 [s, C(O)OtBu].

MS (ESI): $m/z = 434 [(M+Na)^+]$, 294 [(M-OH) $^+$].

HRMS (ESI): berechnet für $C_{20}H_{30}NNaO_6P^+$ [(M+Na) $^+$]: 434.1703; gefunden: 434.1703.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3331 (br., O-H), 2986 (w, C-H), 1731 (s, C=O), 1681 (w), 1451 (m, C-H), 1368 (s), 1252 (m), 1222 (m), 1155 (s, C-O), 1020 (vs), 959 (m), 859 (w), 745 (m).

tert-Butyl-3-(2-phenylsulfonylpropyl)-1H-indol-1-carboxylat (225)



$C_{22}H_{25}NO_4S$
 $M = 399.50$ g mol $^{-1}$

Zu einer Lösung des Alkohols **223** (100 mg, 241 μ mol) in Dichlormethan (5 mL) wurde bei 0 °C Et_3SiH (77.8 μ L, 56.0 mg, 482 μ mol) und Trifluoressigsäure (37.1 μ L, 55.9 mg, 482 μ mol) gegeben. Nach 1.5 stündigem Rühren bei 0 °C wurde erneut Trifluoressigsäure (37.1 μ L, 55.9 mg, 482 μ mol) zugegeben und weitere 3.5 Stunden bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde mit Dichlormethan (10 mL) verdünnt, mit gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung (2 x 7 mL) und gesättigter $NaCl$ -Lösung (7 mL) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Pe/EtOAc 4:1) des Rohproduktes wurde Verbindung **225** (52.0 mg, 130 μ mol, 54%) als gelbes Öl isoliert.

DC: $R_f = 0.34$ (Pe/EtOAc 4:1) [CAM, UV].

1H -NMR ($CDCl_3$, 360 MHz): δ [ppm] = 1.25 [d, $^3J = 7.2$ Hz, 3H, C(3') H_3], 1.66 [s, 9H, $C(CH_3)_3$], 2.70 [dd, $^2J = 14.1$ Hz, $^3J = 11.0$ Hz, 1H, C(1') HH], 3.33-3.43 [m, 1H, C(2')H], 3.48 [dd, $^2J = 14.1$ Hz, $^3J = 2.9$ Hz, 1H, C(1') HH], 7.19-7.23 [m, 1H, C(5)H], 7.29-7.34 [m, 2H, C(4)H, C(6)H], 7.36 [s, 1H, C(2)H], 7.58-7.64 (m, 2H, $C_{ar}H$), 7.67-7.71 (m, 1H, $C_{ar}H$), 7.95-7.97 (m, 2H, $C_{ar}H$), 8.09 [d, $^3J = 8.1$, 1H, C(7)H].

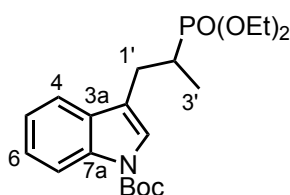
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 13.4 (q, C-3'), 25.4 (d, C-2'), 28.4 [q, 3C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 60.0 (t, C-1'), 84.0 [s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 115.6 (d, C-7), 115.8 (s, C-3), 118.7 (d, C-4), 122.8 (d, C-5), 124.2 (d, C-2), 124.8 (d, C-6), 129.2 (d, 2C, C_{arH}), 129.4 (d, 2C, C_{arH}), 130.0 (s, C-3a), 133.9 (d, C_{arH}), 137.4 (s, C_{ar}), 149.7 [s, $\text{C}(\text{O})\text{OtBu}$]. (Signal für C-7a ist nicht sichtbar)

MS (ESI): m/z = 422 [(M+Na) $^+$].

HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NNaO}_4\text{S}^+$ [(M+Na) $^+$]: 422.1397; gefunden: 422.1398.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2985 (w, C-H), 1729 (s, C=O), 1605 (w), 1449 (s, C-H), 1366 (s, S=O), 1303 (s), 1255 (s, C-O), 1230 (m), 1144 (vs), 1084 (s), 1018 (m), 907 (m), 849 (w), 729 (vs), 689 (m).

***tert*-Butyl-3-(2-diethoxyphosphorylpropyl)-1*H*-indol-1-carboxylat (**226**)**



$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{NO}_5\text{P}$
 $M = 395.43 \text{ g mol}^{-1}$

Gemäß AAV 3 wurde Verbindung **224** (1.00 g, 2.43 mmol) mit Et_3SiH (785 μL , 565 mg, 4.86 mmol) und $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (613 μL , 690 mg, 4.86 mmol) in Dichlormethan (6 mL) eine Stunde bei 0 °C umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Et_2O) wurde das Produkt **226** (562 mg, 1.42 mmol, 58%) als gelbes Öl erhalten.

DC: R_f = 0.22 (Et_2O) [CAM, UV].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ [ppm] = 1.17 [dd, $^3J = 7.1 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{HP}} = 18.5 \text{ Hz}$, 3H, $\text{C}(3')\text{H}_3$], 1.38 [t, $^3J = 7.1 \text{ Hz}$, 6H, $\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$], 1.70 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 2.18-2.29 [m, 1H, $\text{C}(2')\text{H}$], 2.66 [ddd, $^2J = 14.5 \text{ Hz}$, $^3J = 7.5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{HP}} = 11.1 \text{ Hz}$, 1H, $\text{C}(1')\text{HH}$], 3.30 [ddd, $^2J = 14.5 \text{ Hz}$, $^3J = 2.8 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{HP}} = 10.5 \text{ Hz}$, 1H, $\text{C}(1')\text{HH}$], 4.15-4.21 [m, 4H, $\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$], 7.25-7.28 [m, 1H, $\text{C}(5)\text{H}$], 7.32-7.36 [m, 1H, $\text{C}(6)\text{H}$], 7.43 [br. s, 1H, $\text{C}(2)\text{H}$], 7.55 [d, $^3J = 7.7 \text{ Hz}$, 1H, $\text{C}(4)\text{H}$], 8.15 [br. s, 1H, $\text{C}(7)\text{H}$].

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 13.3 (dq, $^2J_{\text{CP}} = 4.7 \text{ Hz}$, C-3'), 16.7 [dq, $^3J_{\text{CP}} = 4.8 \text{ Hz}$, 2C, $\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$], 25.8 (dt, $^2J_{\text{CP}} = 2.5 \text{ Hz}$, C-1'), 28.4 [q, 3C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$],

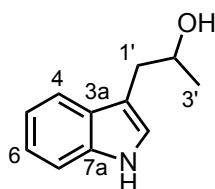
31.3 (dd, $^1J_{CP} = 141.0$ Hz, C-2'), 61.9 [dt, $^2J_{CP} = 6.9$ Hz, 2C, P(O)(OCH₂CH₃)₂], 83.7 [s, C(CH₃)₃], 155.4 (d, C-7), 118.1 (d, $^3J_{CP} = 17.9$ Hz, C-3), 119.0 (d, C-4), 122.6 (d, C-5), 123.7 (d, C-2), 124.5 (d, C-6), 130.5 (s, C-3a), 135.7 (s, C-7a), 149.8 [s, C(O)OtBu].

MS (ESI): $m/z = 418$ [(M+Na)⁺], 396 [(M+H)⁺].

HRMS (ESI): berechnet für C₂₀H₃₁NO₅P⁺ [(M+H)⁺] 396.1934; gefunden: 396.1935.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2984 (w, C-H), 1729 (s, C=O), 1621 (w), 1452 (m, C-H), 1366 (s), 1331 (m), 1254 (s), 1225 (m), 1156 (vs, C-O), 1096 (m), 1052 (s), 1016 (vs), 955 (s), 855 (w), 766 (m), 744 (s).

1-(1*H*-Indol-3-yl)-propan-2-ol (**229**)^[120]



C₁₁H₁₃NO
M = 175.23 g mol⁻¹

Eine Mischung von Isatin (**227**) (1.47 g, 10.0 mmol) und K₂CO₃ (138 mg, 1.00 mmol) in Aceton (50 mL) wurde vier Stunden bei 23 °C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand (1.80 g) wurde in THF (20 mL) aufgenommen und langsam mit BH₃·THF (30.0 mL, 30.0 mmol, 1 M Lösung in THF) versetzt. Nach 8 stündigem Rühren bei 23 °C wurden EtOAc (50 mL) und Salzsäure (50 mL, 0.5 M in H₂O) zugegeben. Die isolierte wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert (2 x 50 mL) und die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde chromatographiert (SiO₂, CH₂Cl₂) und das Produkt **229** als weißer Feststoff (1.05 g, 5.99 mmol, 60%) isoliert.

DC: $R_f = 0.18$ (Pe/Et₂O 3:2) [CAM, UV].

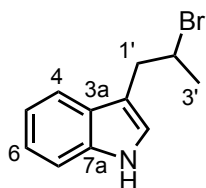
¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ [ppm] = 1.30 [d, $^3J = 6.1$ Hz, 3H, C(3')H₃], 2.82 [dd, $^2J = 14.3$ Hz, $^3J = 8.2$ Hz, 1H, C(1')HH], 2.99 [dd, $^2J = 14.3$ Hz, $^3J = 4.3$ Hz, 1H, C(1')HH], 4.06-4.19 [m, 1H, C(2')H], 7.10 [br. s, 1H, C(2)H], 7.10-7.16 [m, 1H, C(5)H], 7.18-7.25 [m, 1H, C(6)H], 7.39 [d, $^3J = 8.2$ Hz, 1H, C(7)H], 7.63 [d, $^3J = 7.6$ Hz, 1H, C(4)H], 8.04 (br. s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 23.0 (q, C-3'), 35.5 (t, C-1'), 67.9 (d, C-2'), 111.3 (d, C-7), 112.7 (s, C-3), 119.2 (d, C-5), 119.7 (d, C-4), 122.4 (d C-6), 122.9 (d, C-2), 127.8 (s, C-3a), 136.6 (s, C-7a).

MS (ESI): m/z = 176 [(M+H) $^+$], 158 [(M-OH) $^+$].

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[120]

3-(2-Brompropyl)-1H-indol (230)^[167]



$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrN}$
 $M = 238.12 \text{ g mol}^{-1}$

Gemäß AAV 5 wurde Verbindung **229** (703 mg, 4.01 mmol) mit Phosphortribromid (283 μL , 819 mg, 3.01 mmol) in Et_2O (10 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Pe/ Et_2O 2:1) des Rohproduktes wurde Verbindung **230** (440 mg, 1.85 mmol, 46%) als gelber Feststoff isoliert.

DC: $R_f = 0.45$ (Pe/ Et_2O 2:1) [CAM, UV].

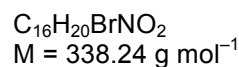
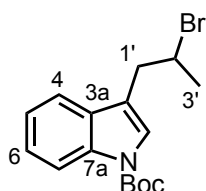
Smp.: 46 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ [ppm] = 1.12 [d, $^3J = 6.5$ Hz, 3H, C(3') H_3], 3.23 [dd, $^2J = 14.7$ Hz, $^3J = 7.7$ Hz, 1H, C(1') HH], 3.44 [dd, $^2J = 14.7$ Hz, $^3J = 6.5$ Hz, 1H, C(1') HH], 4.40-4.46 [m, 1H, C(2')H], 7.11 [d, $^3J = 2.2$ Hz, 1H, C(2)H], 7.13-7.16 [m, 1H, C(5)H], 7.19-7.23 [m, 1H, C(6)H], 7.37-7.39 [m, 1H, C(7)H], 7.59-7.61 [m, 1H, C(4)H], 8.04 (br. s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 26.0 (q, C-3'), 37.5 (t, C-1'), 50.8 (d, C-2'), 111.4 (d, C-7), 113.4 (s, C-3), 118.3 (d, C-4), 119.7 (d, C-5), 122.3 (d, C-6), 122.9 (d, C-2), 127.5 (s, C-3a), 136.2 (s, C-7a).

MS (ESI): m/z = 238 [(M+H) $^+$].

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3407 (br., N-H), 2967 (w, C-H), 1454 (m, C-H), 1369 (w), 1224 (w), 1081 (m), 999 (m), 818 (w), 741 (vs, C-Br).

tert-Butyl-3-(2-brompropyl)-1H-indol-1-carboxylat (231)

Zu einer Mischung von Verbindung **230** (408 mg, 1.71 mmol) und 4-Dimethylaminopyridin (20.9 mg, 171 μmol) in THF (10 mL) wurde bei 0 °C eine Lösung von Di-*tert*-butyldicarbonat (450 mg, 2.06 mmol) in THF (6 mL) getropft und vier Stunden bei 23 °C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand in H₂O (10 mL) aufgenommen und mit Et₂O (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO₂, Pe/Et₂O 100:1 → 50:1) wurde das Produkt **231** (443 mg, 1.31 mmol, 76%) als weißer Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.61$ (Pe/Et₂O 10:1) [CAM, UV].

Smp.: 90 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ [ppm] = 1.68 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.75 [d, ³J = 6.6 Hz, 3H, C(3')H₃], 3.17 [dd, ²J = 14.8 Hz, ³J = 7.5 Hz, 1H, C(1')HH], 3.35 [dd, ²J = 14.8 Hz, ³J = 6.5 Hz, 1H, C(1')HH], 4.38-4.45 [m, 1H, C(2')H], 7.24-7.27 [m, 1H, C(5)H], 7.31-7.34 [m, 1H, C(6)H], 7.49 [s, 1H, C(2)H], 7.52 [d, ³J = 7.8 Hz, 1H, C(4)H], 8.13-8.14 [m, 1H, C(7)H].

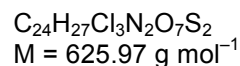
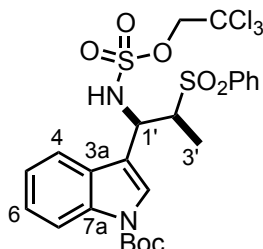
¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 26.1 (q, C-3'), 28.4 [q, 3C, C(CH₃)₃], 37.1 (t, C-1'), 49.2 (d, C-2'), 83.8 [s, C(CH₃)₃], 115.5 (d, C-7), 127.6 (s, C-3), 118.9 (d, C-4), 122.7 (d, C-5), 124.2 (d, C-2), 124.6 (d, C-6), 130.4 (s, C-3a), 135.5 (s, C-7a), 149.8 [s, C(O)OtBu].

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 281 (26) [(M-*t*Bu)⁺], 174 (22), 157 (21), 130 (100) [(C₉H₈N)⁺], 57 (53), 41 (27).

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₆H₂₀BrNO₂⁺ [M⁺]: 337.0672; gefunden: 337.0677.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3060 (w, C-H), 2979 (w, C-H), 1720 (vs, C=O), 1571 (w), 1448 (s), 1389 (s), 1354 (vs), 1308 (m), 1254 (s, C-O), 1222 (m), 1150 (vs, C-O), 1092 (s), 1017 (m), 930 (w), 855 (m).

C-H Aminierungen

tert-Butyl-3-[2-phenylsulfonyl-1-(2,2,2-trichlorethoxysulfonylamino)propyl]-1H-indol-1-carboxylat (232)

Gemäß AAV 6 wurde Substrat **225** (149 mg, 373 μmol) mit 2,2,2-Trichlorethylsulfamat (**49**) (42.6 mg, 186 μmol), Rh_2esp_2 (**50**) (2.83 mg, 3.73 μmol) und Iodbenzoldi-2-methyl-2-phenylpropionat (148 mg, 280 μmol) in Benzol (0.4 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Pe/ Et_2O 1:1) des Rohproduktes wurde Verbindung **232** (80.0 mg, 127 μmol , 69%, dr \geq 95:5) als weißer Feststoff isoliert.

DC: $R_f = 0.11$ (Pe/ Et_2O 1:1) [CAM, UV].

Smp.: 103 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz): δ [ppm] = 1.39 [t, $^3J = 7.2$ Hz, 3H, C(3') H_3], 1.67 [s, 9H, C(CH $_3$) $_3$], 3.60 [qd, $^3J = 7.2$ Hz, 3.2 Hz, 1H, C(2')H], 4.58 [d, $^2J = 10.8$ Hz, 1H, CHHCCl $_3$], 4.61 [d, $^2J = 10.8$ Hz, 1H, CHHCCl $_3$], 5.48-5.50 [m, 1H, C(1')H], 6.17 [d, $^3J = 6.3$ Hz, 1H, NH], 7.19-7.23 [m, 1H, C(5)H], 7.28-7.30 [m, 1H, C(4)H], 7.30-7.34 [m, 1H, C(6)H], 7.57-7.61 (m, 2H, C $_{ar}$ H), 7.68-7.72 (m, 1H, C $_{ar}$ H), 7.78 [s, 1H, C(2)H], 7.93-7.96 (m, 2H, C $_{ar}$ H), 8.11 [d, $^3J = 8.2$ Hz, 1H, C(7)H].

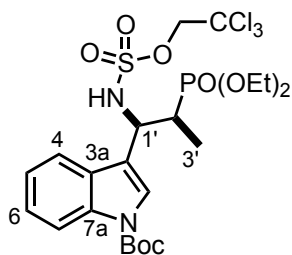
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 9.8 (q, CH $_3$), 28.3 [q, 3C, C(CH $_3$) $_3$], 51.4 (d, C-1'), 62.5 (d, C-2'), 78.5 (t, CH $_2$ CCl $_3$), 84.6 [s, C(CH $_3$) $_3$], 93.4 (s, CH $_2$ CCl $_3$), 115.9 (d, C-7), 116.1 (s, C-3), 118.3 (d, C-4), 123.2 (d, C-5), 125.2 (d, C-6), 125.4 (d, C-2), 127.9 (s, C-3a), 128.8 (d, 2C, C $_{ar}$ H), 129.6 (d, 2C, C $_{ar}$ H), 134.5 (d, C $_{ar}$ H), 134.5 (s, C-7a), 137.6 (s, C $_{ar}$), 149.4 [s, C(O)OtBu].

MS (ESI): $m/z = 649$ [(C $_{24}$ H $_{27}$ Cl $_2$ ^{37}Cl N $_2$ O $_7$ S $_2$ Na) $^+$], 647 [(M+Na) $^+$].

HRMS (ESI): berechnet für C $_{24}$ H $_{27}$ Cl $_3$ N $_2$ NaO $_7$ S $_2$ $^+$ [(M+Na) $^+$]: 647.0218; gefunden: 647.0213.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3265 (br., N-H), 2975 (br., C-H), 1735 (m, C=O), 1612 (w), 1451 (m, C-H), 1368 (s, S=O), 1307 (m), 1256 (m), 1183 (s), 1147 (vs), 1085 (m), 1049 (w), 1017 (m), 938 (w), 855 (m), 728 (m).

tert-Butyl-3-[2-diethoxyphosphoryl-1-(2,2,2-trichlorethoxysulfonylamino)-propyl]-1H-indol-1-carboxylat (233)



C₂₂H₃₂Cl₃N₂O₈PS
M = 621.90 g mol⁻¹

Gemäß AAV 6 wurde Substrat **226** (198 mg, 500 μ mol) mit 2,2,2-Trichlorethylsulfamat (**49**) (57.1 mg, 250 μ mol), Rh₂esp₂ (**50**) (3.79 mg, 5.00 μ mol) und Iodbenzoldiacetat (199 mg, 375 μ mol) in Benzol (0.6 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Et₂O) des Rohproduktes wurde Verbindung **233** (97.0 mg, 156 μ mol, 62%, dr \geq 95:5) als weißer Feststoff isoliert.

DC: R_f = 0.39 (Et₂O) [CAM, UV].

Smp.: 155 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ [ppm] = 1.14 [t, ³J = 7.1 Hz, 3H, P(O)OCH₂CH₃], 1.21 (dd, ³J = 7.4 Hz, ³J_{HP} = 17.2 Hz, 3H, CH₃), 1.34 [t, ³J = 7.1 Hz, 3H, P(O)OCH₂CH₃], 1.66 [s, 9H, C(CH₃)₃], 2.58-2.67 [m, 1H, C(2')H], 3.97-4.04 [m, 2H, P(O)(OCH₂CH₃)₂], 4.13-4.20 [m, 2H, P(O)(OCH₂CH₃)₂], 4.43 (d, ²J = 10.8 Hz, 1H, CHHCCl₃), 4.47 (d, ²J = 10.8 Hz, 1H, CHHCCl₃), 5.17 [ddd, ³J = 8.2 Hz, 4.3 Hz, ³J_{HP} = 24.6 Hz, 1H, C(1')H], 7.22-7.25 [m, 1H, C(5)H], 7.29-7.33 [m, 1H, C(6)H], 7.38 (d, ³J = 8.2 Hz, 1H, NH), 7.59 [d, ³J = 7.8 Hz, 1H, C(4)H], 7.78 [s, 1H, C(2)H], 8.13 [d, ³J = 8.2 Hz, 1H, C(7)H].

¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 11.4 (dq, ²J_{CP} = 4.5 Hz, CH₃), 16.3 [dq, ³J_{CP} = 6.1 Hz, P(O)OCH₂CH₃], 16.6 [dq, ³J_{CP} = 5.8 Hz, P(O)OCH₂CH₃], 28.3 [q, 3C, C(CH₃)₃], 37.0 (dd, ¹J_{CP} = 139.6 Hz, C-2'), 52.3 (dd, ²J_{CP} = 3.6 Hz, 1H, C-1'), 62.2 [dt, ²J_{CP} = 7.2 Hz, P(O)OCH₂CH₃], 63.0 [dt, ²J_{CP} = 6.6 Hz, P(O)OCH₂CH₃], 87.1 (t, CH₂CCl₃), 84.2 [s, C(CH₃)₃], 93.5 (s, CH₂CCl₃), 155.5 (d, C-7), 117.9 (d, ³J_{CP} =

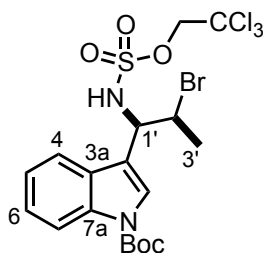
8.0 Hz, C-3), 119.1 (d, C-4), 123.0 (d, C-5), 124.8 (d, C-6), 125.0 (d, C-2), 129.0 (s, C-3a), 135.4 (s, C-7a), 149.5 [s, C(O)OtBu].

MS (ESI): m/z = 645 [(C₂₂H₃₂Cl₂³⁷CIN₂O₈PSNa)⁺], 643 [(M+Na)⁺], 623 [(C₂₂H₃₃Cl₂³⁷CIN₂O₈PS)⁺], 621 [(M+H)⁺].

HRMS (ESI): berechnet für C₂₂H₃₃Cl₃N₂O₈PS⁺ [(M+H)⁺]: 621.0755; gefunden: 621.0754.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2984 (br., C-H), 1744 (m, C=O), 1459 (w, C-H), 1367 (s, S=O), 1267 (m), 1217 (s, C-O), 1189 (m), 1154 (s), 1083 (m), 1013 (s), 963 (s), 896 (w), 844 (s), 745 (s).

tert-Butyl-3-[2-brom-1-(2,2,2-trichlorethoxysulfonylamino)propyl]-1H-indol-1-carboxylat (234)



C₁₈H₂₂BrCl₃N₂O₅S
M = 564.71 g mol⁻¹

Gemäß AAV 6 wurde Substrat **231** (100 mg, 296 μ mol) mit 2,2,2-Trichlorethylsulfamat (**49**) (33.8 mg, 148 μ mol), Rh₂esp₂ (**50**) (2.24 mg, 2.96 μ mol) und Iodbenzoldiacetat (71.4 mg, 222 μ mol) in Benzol (0.3 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pe/EtOAc 15:1) des Rohproduktes wurde Verbindung **234** (28.0 mg, 49.6 μ mol, 34%, dr \geq 95:5) als weißer Feststoff isoliert.

DC: R_f = 0.20 (Pe/EtOAc 10:1) [CAM, UV].

Smp.: 63 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ [ppm] = 1.67 [d, ³J = 6.9 Hz, 3H, C(3')H₃], 1.69 [s, 9H, C(CH₃)₃], 4.47 (d, ²J = 10.7 Hz, 1H, CHHCCl₃), 4.52 (d, ²J = 10.7 Hz, 1H, CHHCCl₃), 4.80 [qd, ³J = 6.9 Hz, 4.1 Hz, 1H, C(2')H], 5.05 [dd, ³J = 8.6 Hz, 4.1 Hz, 1H, C(1')H], 5.45 (d, ³J = 8.6 Hz, 1H, NH), 7.26-7.30 [m, 1H, C(5)H], 7.34-7.37 [m, 1H, C(6)H], 7.60 [d, ³J = 7.8 Hz, 1H, C(4)H], 7.87 [s, 1H, C(2)H], 8.15 [d, ³J = 8.4 Hz, 1H, C(7)H].

¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 22.8 (q, C-3'), 28.3 [q, 3C, C(CH₃)₃], 53.5 (d, C-2'), 56.1 (d, C-1'), 78.4 (t, CH₂CCl₃), 84.7 [s, C(CH₃)₃], 93.2 (s, CH₂CCl₃), 115.7 (d,

C-7, s, C-3), 118.8 (d, C-4), 123.3 (d, C-5), 124.7 (d, C-2), 125.3 (d, C-6), 129.1 (s, C-3a), 135.1 (s, C-7a), 149.5 [s, C(O)OtBu].

MS (ESI): $m/z = 585$ [(M+Na)⁺].

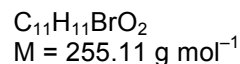
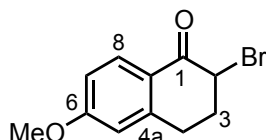
HRMS (ESI): berechnet für C₁₈H₂₂BrCl₃N₂NaO₅S⁺ [(M+Na)⁺]: 584.9391; gefunden: 584.9393.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3297 (br., N-H), 2980 (w, C-H), 1734 (s, C=O), 1562 (w), 1451 (s, C-H), 1367 (vs, S=O), 1309 (m), 1254 (s, C-O), 1221 (m), 1182 (s), 1152 (vs, C-O), 1073 (m), 1014 (m), 936 (m), 855 (s), 746 (s).

5. C-H Aminierung unter cyclischer Stereokontrolle

5.1 Substratsynthesen

2-Brom-6-methoxy-3,4-dihydronaphthalin-1(2H)-on (**249**)^[168]



Eine Suspension von CuBr_2 (12.7 g, 56.6 mmol) in EtOAc (35 mL) wurde zum Sieden erhitzt und dann langsam eine Lösung von 6-Methoxy-1-tetralon (**248**) (5.00 g, 28.4 mmol) in Chloroform (35 mL) zugetropft. Das resultierende Gemisch wurde zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf 23 °C wurde das CuBr_2 abfiltriert, mit H_2O (50 mL) und gesättigter NaHCO_3 -Lösung (50 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand chromatographiert (SiO_2 , Pe/EtOAc 5:1). Das Produkt **249** (6.60 g, 26.7 mmol, 94%) wurde als leicht bräunlicher Feststoff isoliert.

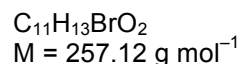
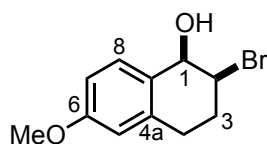
DC: $R_f = 0.33$ (Pe/EtOAc 5:1) [CAM, UV].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz): δ [ppm] = 2.40-2.56 [m, 2H, C(3) H_2], 2.87 [*virt.* dt, $^2J = 17.0$ Hz, $^3J \approx 4.3$ Hz, 1H, C(4) HH], 3.30 [ddd, $^2J = 17.0$ Hz, $^3J = 4.9$ Hz, 10.0 Hz, 1H, C(4) HH], 3.87 (s, 3H, OCH_3), 4.70 [*virt.* t, $^3J \approx 4.2$ Hz, 1H, C(2)H], 6.72 [d, $^4J = 2.5$ Hz, 1H, C(5)H], 6.87 [dd, $^3J = 8.8$ Hz, $^4J = 2.5$ Hz, 1H, C(7)H], 8.07 [d, $^3J = 8.8$ Hz, 1H, C(8)H].

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 26.6 (t, C-4), 32.2 (t, C-3), 50.6 (d, C-2), 55.7 (q, OCH_3), 112.7 (d, C-5), 114.0 (d, C-7), 123.5 (s, C-8a), 131.4 (d, C-8), 145.7 (s, C-4a), 164.3 (s, C-6), 189.6 (s, C-1).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 256 (6) [M^+], 176 [($\text{M}-\text{Br}$) $^+$], 148 (100), 120 (22), 44 (39).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[168]

2-Brom-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ol^[168]

Zu einer Lösung des Ketons **249** (3.30 g, 12.9 mmol) in EtOH (40 mL) wurde bei 0 °C portionsweise NaBH₄ (489 mg, 12.9 mmol) gegeben und 16 Stunden bei 23 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C vorsichtig mit 2 M Salzsäure (10 mL) versetzt und 15 Minuten gerührt. Anschließend wurde mit Et₂O (2 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (50 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde chromatographiert (SiO₂, Pe/EtOAc 5:1) und 2-Brom-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ol (2.32 g, 9.02 mmol, 70%) als weißer Feststoff isoliert.

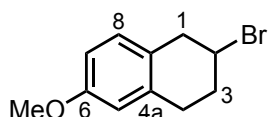
DC: $R_f = 0.50$ (Pe/EtOAc 2:1) [CAM, UV].

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ [ppm] = 2.34 (d, ³J = 7.0 Hz, 1H, OH), 2.33-2.35 [m, 1H, C(3)HH], 2.44-2.58 [m, 1H, C(3)HH], 2.84 [dt, ²J = 17.5 Hz, ³J = 6.5 Hz, 1H, C(4)HH], 3.06 [dt, ²J = 17.5 Hz, ³J = 6.5 Hz, 1H, C(4)HH], 3.79 (s, 3H, OCH₃), 4.67 [virt. dt, ³J = 8.8 Hz, ³J ≈ 3.1 Hz, 1H, C(2)H], 4.76 [dd, ³J = 3.1 Hz, 7.0 Hz, 1H, C(1)H], 6.63 [d, ⁴J = 2.7 Hz, 1H, C(5)H], 6.80 [dd, ³J = 8.5 Hz, ⁴J = 2.7 Hz, 1H, C(7)H], 7.37 [d, ³J = 8.5 Hz, 1H, C(8)H].

¹³C-NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ [ppm] = 28.3 (t, C-3), 28.3 (t, C-4), 55.4 (q, OCH₃), 58.7 (d, C-2), 70.0 (d, C-1), 113.0 (d, C-7), 113.3 (d, C-5), 128.5 (s, C-8a), 130.2 (d, C-8), 126.3 (s, C-4a), 159.6 (s, C-6).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 240 (94) [(M-OH)⁺], 238 (100) [(C₁₁H₁₁BrO)⁺], 159 (67), 144 (85), 115 (65).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[168]

2-Brom-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (250)

$C_{11}H_{13}BrO$
 $M = 241.12 \text{ g mol}^{-1}$

Gemäß AAV 3 wurde 2-Brom-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ol (1.00 g, 3.89 mmol) mit Et_3SiH (1.26 mL, 904 mg, 7.78 mmol) und $BF_3 \cdot Et_2O$ (977 μL , 1.10 g, 7.78 mmol) in Dichlormethan (10 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Pe/EtOAc 20:1) wurde das Produkt **250** (729 mg, 1.78 mmol, 46%) als weißer Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.75$ (Pe/ Et_2O 4:1) [CAM, UV].

Smp.: 73 °C.

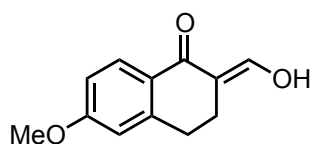
1H -NMR ($CDCl_3$, 360 MHz): δ [ppm] = 2.16-2.26 [m, 1H, C(3)HH], 2.29-2.37 [m, 1H, C(3)HH], 2.87 [virt. dt, $^2J \approx ^3J \approx 17.0$ Hz, $^3J = 6.9$ Hz, 1H, C(4)HH], 3.03 [virt. dt, $^2J \approx ^3J \approx 17.0$ Hz, $^3J = 6.1$ Hz, 1H, C(4)HH], 3.18 [dd, $^2J = 16.5$ Hz, $^3J = 7.6$ Hz, 1H, C(1)HH], 3.37 [dd, $^2J = 16.5$ Hz, $^3J = 4.8$ Hz, 1H, C(1)HH], 3.78 (s, 3H, OCH_3), 4.51-4.58 [m, 1H, C(2)H], 6.63 [d, $^4J = 2.6$ Hz, 1H, C(5)H], 6.71 [dd, $^3J = 8.4$ Hz, $^4J = 2.6$ Hz, 1H, C(7)H], 6.96 [d, $^3J = 8.4$ Hz, 1H, C(8)H].

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 90.6 MHz): δ [ppm] = 28.5 (t, C-4), 32.3 (t, C-3), 39.6 (t, C-1), 49.2 (d, C-2), 55.4 (q, OCH_3), 112.6 (d, C-7), 113.5 (d, C-5), 126.2 (s, C-8a), 129.9 (d, C-8), 135.7 (s, C-4a), 158.2 (s, C-6).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 240 (32) [M^+], 161 (100) [($M-Br$) $^+$], 115 (33).

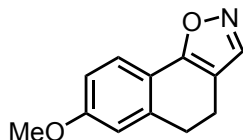
HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $C_{11}H_{13}BrO^+$ [M^+]: 240.0144; gefunden: 240.0142.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2943 (w, C-H), 1605 (w), 1498 (m, C-H), 1261 (m), 1233 (s), 1104 (s), 1036 (s), 849 (m), 816 (s).

2-Hydroxymethylen-6-methoxytetralon (251)^[169,170]

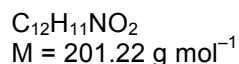
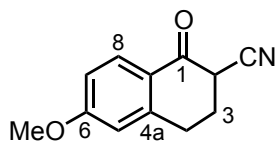
C₁₂H₁₂O₃
204.22 g mol⁻¹

Natrium (1.65 g, 71.8 mmol) wurde langsam in Methanol (3 mL) und Benzol (18 mL) gelöst und anschließend Ethylformiat (10 mL, 9.17 g, 124 mmol) zugetropft. Nach 15 Minuten wurde eine Lösung von 6-Methoxy-1-tetralon (**248**) (7.20 g, 40.9 mmol) in Benzol (18 mL) langsam zugegeben und 16 Stunden bei 23 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C mit H₂O (10 mL) versetzt. Die abgetrennte organische Phase wurde mit 1 M Natronlauge (2 x 20 mL) extrahiert und die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit Et₂O (1 x 20 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden verworfen. Der pH-Wert der wässrigen Phase wurde mit 6 M Salzsäure auf 2 eingestellt. Anschließend wurde die wässrige Phase mit Et₂O (2 x 50 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt von **251** (2.66 g, 13.0 mmol, 11%) blieb als Feststoff zurück und wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

7-Methoxy-4,5-dihydronaphth[2,1-d]isoxazol (252)^[170]

C₁₂H₁₃NO₂
201.22 g mol⁻¹

Eine Lösung von Verbindung **251** (2.40 g, 11.8 mmol) in konzentrierter Essigsäure (20 mL) wurde mit Hydroxylamin-Hydrochlorid (1.63 g, 23.5 mmol) versetzt und über Nacht bei 80 °C gerührt. Anschließend wurde die Essigsäure unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde in H₂O (20 mL) aufgenommen und mit Et₂O (2 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaHCO₃- und gesättigter NaCl-Lösung (jeweils 20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt von **252** (1.56 g, 7.75 mmol, 66%) blieb als braunes Öl zurück und wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

6-Methoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-carbonitril (253)^[170]

Eine Lösung von Verbindung **252** (1.50 g, 7.45 mmol) in Et₂O (50 mL) wurde bei 0 °C langsam mit einer Lösung von Natriummethanolat in Methanol [hergestellt aus 0.34 g (24.8 mmol) Natrium und 6 mL Methanol] versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde zunächst zwei Stunden bei 0 °C gerührt, dann 16 Stunden bei 4 °C stehen gelassen. Anschließend wurde H₂O (20 mL) zugegeben. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde aus Pe/Et₂O (1:1) umkristallisiert und das Produkt **253** (1.44 g, 7.16 mmol, 96%) als brauner Feststoff erhalten.

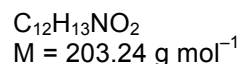
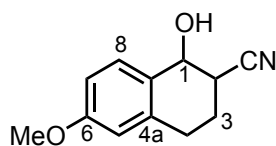
DC: $R_f = 0.29$ (Pe/EtOAc 2:1) [CAM, UV].

Smp.: 92 °C. (Lit.^[170]: 98-99 °C.)

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ [ppm] = 2.41-2.60 [m, 2H, C(3)H₂], 2.95-3.18 [m, 2H, C(4)H₂], 3.70 [dd, ³J = 10.4 Hz, 4.7 Hz, 1H, C(2)H], 3.88 (s, 3H, OCH₃), 6.71 [d, ⁴J = 2.5 Hz, 1H, C(5)H], 6.88 [dd, ³J = 8.8 Hz, ⁴J = 2.5 Hz, 1H, C(7)H], 8.05 [d, ³J = 8.8 Hz, 1H, C(8)H].

¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 27.8 (t, C-3), 28.3 (t, C-4), 40.6 (d, C-2), 55.8 (q, OCH₃), 113.0 (d, C-5), 114.2 (d, C-7), 117.1 (s, CN), 124.0 (s, C-8a), 131.1 (d, C-8), 145.6 (s, C-4a), 164.8 (s, C-6), 186.5 (s, C-1).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 201 (27) [M⁺], 176 (19) [(M-CN)⁺], 148 (100) 120 (23), 44 (30).

1-Hydroxy-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-carbonitril^[171]

Zu einer Lösung des Ketons **253** (250 mg, 1.24 mmol) in MeOH (14 mL) wurde bei 0 °C portionsweise NaBH₄ (226 mg, 5.96 mmol) gegeben und 16 Stunden bei 23 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C vorsichtig mit 2 M Salzsäure (5 mL) versetzt und 15 Minuten gerührt. Anschließend wurde mit Et₂O (2 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (20 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde chromatographiert (SiO₂, Pe/EtOAc 2:1) und 1-Hydroxy-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-carbonitril (128 mg, 630 μmol, 51%) als rötlicher Feststoff isoliert.

Hauptdiastereomer

DC: $R_f = 0.25$ (Pe/EtOAc 2:1) [CAM, UV].

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ [ppm] = 2.03-2.16 [m, 1H, C(3)HH], 2.25-2.42 [m, 1H, C(3)HH], 2.72-3.12 [m, 3H, C(4)H₂, C(2)H], 3.79 (s, 3H, OCH₃), 4.90 [d, ³J = 3.4 Hz, 1H, C(1)H], 6.65 [d, ⁴J = 2.2 Hz, 1H, C(5)H], 6.81 [dd, ³J = 8.1 Hz, ⁴J = 2.2 Hz, 1H, C(7)H], 7.33 [d, ³J = 8.1 Hz, 1H, C(8)H].

¹³C-NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ [ppm] = 21.7 (t, C-3), 27.5 (t, C-4), 34.4 (d, C-2), 55.4 (q, OCH₃), 66.7 (d, C-1), 113.3 (d, 2C, C-5, C-7), 120.4 (s, CN), 127.7 (s, C-8a), 130.4 (d, C-8), 136.4 (s, C-4a), 159.7 (s, C-6).

Nebendiastereomer

DC: $R_f = 0.25$ (Pe/EtOAc 2:1) [CAM, UV].

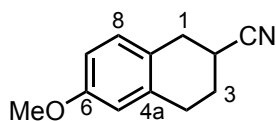
¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ [ppm] = 2.03-2.16 [m, 1H, C(3)HH], 2.25-2.42 [m, 1H, C(3)HH], 2.72-3.12 [m, 3H, C(4)H₂, C(2)H], 3.79 (s, 3H, OCH₃), 4.92 [d, ³J = 5.3 Hz, 1H, C(1)H], 6.65 [d, ⁴J = 2.2 Hz, 1H, C(5)H], 6.81 [dd, ³J = 8.1 Hz, ⁴J = 2.2 Hz, 1H, C(7)H], 7.37 [d, ³J = 8.0 Hz, 1H, C(8)H].

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ [ppm] = 22.3 (t, C-3), 26.9 (t, C-4), 34.5 (d, C-2), 55.4 (q, OCH_3), 66.8 (d, C-1), 113.3 (d, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 113.4 (d, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 120.5 (s, CN), 127.8 (s, C-8a), 130.0 (d, C-8), 136.5 (s, C-4a), 159.5 (s, C-6).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 203 (38) [M^+], 185 (43), 150 (100), 145 (28).

Die $^{13}\text{C-NMR}$ spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[171]

6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-carbonitril (**254**)^[126]



$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}$
 $M = 187.24 \text{ g mol}^{-1}$

Gemäß AAV 3 wurde 1-Hydroxy-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-carbonitril (117 mg, 576 μmol) mit Et_3SiH (186 μL , 134 mg, 1.15 mmol) und $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (146 μL , 163 mg, 1.15 mmol) in Dichlormethan (2 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Pe/EtOAc 10:1) wurde das Produkt **254** (85.0 mg, 454 μmol , 79%) als weißer Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.29$ (Pe/EtOAc 10:1) [CAM, UV].

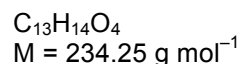
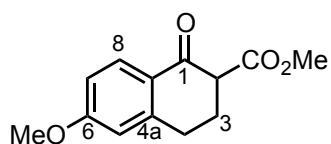
Smp.: 95 °C. (Lit.^[126]: 89-90 °C.)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ [ppm] = 2.03-2.08 [m, 1H, C(3)HH], 2.17-2.20 [m, 1H, C(3)HH], 2.80-2.86 [m, 1H, C(4)HH], 2.94-3.02 [m, 3H, C(1)HH, C(2)H, C(4)HH], 3.05-3.08 [m, 1H, C(1)HH], 3.78 (s, 3H, OCH_3), 6.63 [s, 1H, C(5)H], 6.72 [d, $^3J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H, C(7)H], 6.99 [d, $^3J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H, C(8)H].

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 25.7 (d, C-2), 26.2 (t, C-3), 27.3 (t, C-4), 31.7 (t, C-1), 55.3 (q, OCH_3), 112.7 (d, C-7), 113.6 (d, C-5), 122.1 (s, CN), 124.4 (s, C-8a), 129.9 (d, C-8), 135.6 (s, C-4a), 158.3 (s, C-6).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 187 (52) [M^+], 134 (100), 45 (29).

HRMS: (EI, 70 eV): berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}^+$ [M^+]: 187.0992; gefunden: 187.0992.

Methyl-6-methoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-carboxylat (255)^[172]

Zu einer Suspension von Natriumhydrid (1.36 g, 34.1 mmol, 60%ig in Mineralöl) in Dimethylcarbonat (23.1 mL, 24.7 g, 272 mmol) wurde 6-Methoxy-1-tetralon (**248**) (5.00 g, 28.4 mmol) gegeben und 15 Minuten bei 90 °C gerührt. Dann wurden erneut Dimethylcarbonat (6.41 g, 6.00 mL, 71.0 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf 23 °C abgekühlt, mit 2 M Salzsäure (100 mL) versetzt und mit EtOAc extrahiert (3 x 100 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde chromatographiert (SiO₂, Pe/EtOAc 9:1) und das Produkt als hellgelber Feststoff (5.06 g, 21.6 mmol, 76%) isoliert. Im ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektrum waren zwei Signalsätze sichtbar, da der Ketoester **255** im Gleichgewicht mit dem Enolester **256** steht.

DC: $R_f = 0.15$ (Pe/EtOAc 10:1) [CAM, UV].

Ketoester 255

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ [ppm] = 2.28-2.34 [m, 1H, C(3)HH], 2.42-2.50 [m, 1H, C(3)HH], 2.90-2.96 [m, 1H, C(4)HH], 3.00 [virt. dt, ²J = 16.8 Hz, ³J = 5.2 Hz, 1H, C(4)HH], 3.56 [dd, ³J = 10.2 Hz, 4.7 Hz, 1H, C(2)H], 3.75 [s, 3H, C(O)OCH₃], 3.84 (s, 3H, OCH₃), 6.67-6.68 [m, 1H, C(5)H], 6.76-6.82 [m, 1H, C(7)H], 7.99-8.00 [m, 1H, C(8)H].

¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 26.6 (t, C-3), 28.1 (t, C-4), 52.4 [q, C(O)OCH₃], 54.3 (d, C-2), 55.6 (q, OCH₃), 112.7 (d, C-5), 113.6 (d, C-7), 125.4 (s, C-8a), 130.4 (d, C-8), 146.3 (s, C-4a), 164.1 (s, C-6), 173.2 [s, C(O)OCH₃], 191.9 (s, C-1).

Enolester 256

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ [ppm] = 2.53 [t, ³J = 7.8 Hz, 2H, C(3)H₂], 2.76 [t, ³J = 7.8 Hz, 2H, C(4)H₂], 3.79 [s, 3H, C(O)OCH₃], 3.81 (s, 3H, OCH₃), 6.67-6.68 [m, 1H, C(5)H], 6.76-6.78 [m, 1H, C(7)H], 7.71-7.72 [m, 1H, C(8)H], 12.44 (s, 1H, OH).

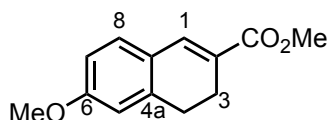
¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 20.7 (t, C-3), 28.3 (t, C-4), 51.6 [q, C(O)OCH₃], 55.4 (q, OCH₃), 94.9 (s, C-2), 111.8 (d, C_{ar}H), 113.3 (d, C_{ar}H), 122.9 (s,

C-8a), 126.3 (d, C-8), 141.9 (s, C-4a), 161.7 (s, C-6), 165.6 (s, C-1), 173.2 [s, C(O)OCH₃].

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 234 (40) [M⁺], 202 (25), 176 (30) [(M-CO₂Me)⁺], 148 (100).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[172]

Methyl-6-methoxy-3,4-dihydronaphthalin-2-carboxylat (257)^[173]



C₁₃H₁₄O₃
M = 218.25 g mol⁻¹

Zu einer Lösung des Ketoesters **255** (1.50 g, 6.40 mmol) in MeOH (150 mL) wurde bei 0 °C portionsweise NaBH₄ (969 mg, 25.6 mmol) gegeben und eine Stunde bei 0 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C vorsichtig mit 2 M Salzsäure (20 mL) versetzt und 15 Minuten gerührt. Anschließend wurde mit Et₂O (2 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (50 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde chromatographiert (SiO₂, Pe/EtOAc 10:1) und das Produkt **257** (448 mg, 2.05 mmol, 32%) als weißer Feststoff isoliert.

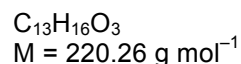
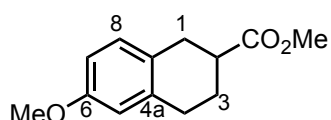
DC: R_f = 0.36 (Pe/EtOAc 10:1) [CAM, UV].

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ [ppm] = 2.56-2.62 [m, 2H, C(3)H₂], 2.81-2.88 [m, 2H, C(4)H₂], 3.80 [s, 3H, C(O)OCH₃], 3.82 (s, 3H, OCH₃), 6.72-6.75 [m, 2H, C(5)H, C(7)H], 7.12-7.16 [m, 1H, C(8)H], 7.50 [s, 1H, C(1)H].

¹³C-NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ [ppm] = 22.2 (t, C-3), 28.3 (t, C-4), 51.8 [q, C(O)OCH₃], 55.5 (q, OCH₃), 111.7 (d, C-7), 113.9 (d, C-5), 125.8 (s, C-2), 126.6 (s, C-8a), 130.0 (d, C-8), 136.5 (d, C-1), 139.2 (s, C-4a), 160.8 (s, C-6), 168.2 [s, C(O)OCH₃].

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 218 (100) [M⁺], 159 (95) [(M-CO₂Me)⁺], 144 (45), 115 (43).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[173]

Methyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-carboxylat (258)^[172]

Eine Mischung der Verbindung **257** (426 mg, 1.95 mmol) und Pd/C (519 mg, 488 μmol , 10% Pd auf aktivierter Kohle) in EtOH (5 mL) wurde durch dreimaliges Einfrieren (fl. N_2), Evakuieren und Auftauen unter Argon entgast und dann 4 Stunden bei 23 °C unter 1 atm H_2 (Ballon) gerührt. Die Reaktionslösung wurde filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand chromatographiert (SiO_2 , Pe/EtOAc 15:1). Das Produkt **258** (361 mg, 1.64 mmol, 84%) wurde als farbloses Öl isoliert.

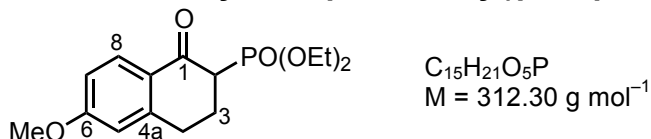
DC: $R_f = 0.24$ (Pe/EtOAc 12:1) [CAM, UV].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): δ [ppm] = 1.76-1.92 [m, 1H, C(3)HH], 2.14-2.24 [m, 1H, C(3)HH], 2.66-2.78 [m, 1H, C(2)H], 2.81-2.96 [m, 4H, C(1)H₂, C(4)H₂], 3.72 [s, 3H, C(O)OCH₃], 3.77 (s, 3H, OCH₃), 6.62 [d, $^4J = 2.6$ Hz, 1H, C(5)H], 6.70 [dd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 2.6$ Hz, 1H, C(7)H], 7.01 [d, $^3J = 8.1$ Hz, 1H, C(8)H].

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 26.0 (t, C-3), 29.0 (t, C-4), 31.1 (t, C-1), 40.3 (d, C-2), 51.9 [q, C(O)OCH₃], 55.4 (q, OCH₃), 112.4 (d, C-7), 113.5 (d, C-5), 127.1 (s, C-8a), 130.1 (d, C-8), 136.9 (s, C-4a), 157.9 (s, C-6), 176.1 [s, C(O)OCH₃].

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 220 (45) [M^+], 160 (100) [($\text{M}-\text{CO}_2\text{Me}$)⁺].

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[172]

Diethyl-(6-methoxy-1-oxo-1,2,3,4-dihydronaphthalin-2-yl)phosphonat (259)^[174]

Zu einer Lösung von Di-*iso*-propylamin (4.79 mL, 3.45 g, 34.0 mmol) in THF (31.2 mL) wurde bei 0 °C *n*-Butyllithium (12.5 mL, 31.2 mmol, 2.5 M Lösung in Hexan) getropft und 15 Minuten bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf –60 °C gekühlt und mit einer Lösung von 6-Methoxy-1-tetralon (**248**) (5.00 g, 28.4 mmol) in THF (30 mL) versetzt. Nach 45 Minuten wurde Diethylchlorphosphat (6.45 g, 31.2 mmol) zugegeben und über 45 Minuten auf 0 °C aufgewärmt. Die Reaktionslösung wurde auf –70 °C gekühlt und langsam zu einer 2 M Lösung von Lithium-di-*iso*-propylamin in THF [hergestellt aus 25.0 mL *n*-Butyllithium (62.5 mmol, 2.5 M Lösung in Hexan) und 9.58 mL Di-*iso*-propylamin (6.90 g, 68.2 mmol) in 31.2 mL THF] gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über zwei Stunden auf 10 °C aufgewärmt, mit konzentrierter Essigsäure (6.5 mL) und Et₂O (100 mL) verdünnt und filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand chromatographiert (SiO₂, Et₂O). Das Produkt **259** (5.38 g, 17.2 mmol, 61%) wurde als leicht bräunliches Öl isoliert.

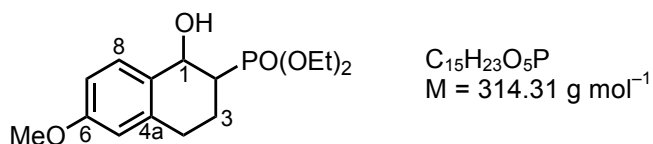
DC: $R_f = 0.08$ (Et₂O) [CAM, UV].

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ [ppm] = 1.22 [t, ³ $J = 7.0$ Hz, 3H, P(O)OCH₂CH₃], 1.34 [t, ³ $J = 7.0$ Hz, 3H, P(O)OCH₂CH₃], 2.29-2.53 [m, 2H, C(3)H₂], 2.86 [dt, ² $J = 16.9$ Hz, ³ $J = 5.5$ Hz, 1H, C(4)HH], 3.11 [t, ³ $J = 7.1$ Hz, 1H, C(2)H], 3.19-3.34 [m, 1H, C(4)HH], 3.85 (s, 3H, OCH₃), 4.05-4.23 [m, 4H, P(O)(OCH₂CH₃)₂], 6.68 [d, ⁴ $J = 2.4$ Hz, 1H, C(5)H], 6.81 [dd, ³ $J = 8.8$ Hz, ⁴ $J = 2.4$ Hz, 1H, C(7)H], 8.01 [d, ³ $J = 8.8$ Hz, 1H, C(8)H].

¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 16.4 [dq, ³ $J_{CP} = 5.0$ Hz, P(O)OCH₂CH₃], 16.4 [dq, ³ $J_{CP} = 5.0$ Hz, P(O)OCH₂CH₃], 24.6 (dt, ² $J_{CP} = 4.7$ Hz, C-3), 28.0 (dt, ³ $J_{CP} = 7.2$ Hz, C-4), 47.1 (dd, ¹ $J_{CP} = 132.5$ Hz, C-2), 55.5 (q, OCH₃), 62.4 [dt, ² $J_{CP} = 6.7$ Hz, P(O)OCH₂CH₃], 62.7 [dt, ² $J_{CP} = 6.9$ Hz, P(O)OCH₂CH₃], 112.5 (d, C-5), 113.4 (d, C-7), 126.0 (d, ³ $J_{CP} = 2.9$ Hz, C-8a), 130.3 (d, C-8), 146.5 (s, C-4a), 164.0 (s, C-6), 191.20 (d, ² $J_{CP} = 5.4$ Hz, C-1).

MS (ESI): $m/z = 313$ [(M+H)⁺].

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[174]

Diethyl-1-hydroxy-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2ylphosphonat (263)

Zu einer Lösung des Ketons **259** (759 mg, 2.43 mmol) in EtOH (7 mL) wurde bei 0 °C portionsweise NaBH₄ (367 mg, 9.72 mmol) gegeben und 16 Stunden bei 23 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C vorsichtig mit 2 M Salzsäure (5 mL) versetzt und 15 Minuten gerührt. Anschließend wurde mit Et₂O (2 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (10 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde chromatographiert (SiO₂, Et₂O) und das Produkt **263** (405 mg, 1.28 mmol, 53%, dr = 85:15) als weißer Feststoff isoliert. Durch wiederholte Chromatographie (SiO₂, Et₂O) konnte das Hauptdiastereomer teilweise isoliert werden.

Hauptdiastereomer

DC: $R_f = 0.05$ (Et₂O) [CAM, UV].

Smp.: 75 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ [ppm] = 1.35 [t, ³J = 7.1 Hz, 3H, P(O)OCH₂CH₃], 1.37 [t, ³J = 7.1 Hz, 3H, P(O)OCH₂CH₃], 1.98-2.14 [m, 1H, C(3)HH], 2.17-2.30 [m, 2H, C(2)H, C(3)HH], 2.70-3.01 [m, 2H, C(4)H₂], 3.28 (d, ³J = 3.0 Hz, 1H, OH), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 4.11-4.25 [m, 4H, P(O)(OCH₂CH₃)₂], 5.01-5.03 [m, 1H, C(1)H], 6.64 [d, ⁴J = 2.6 Hz, 1H, C(5)H], 6.77 [dd, ³J = 8.5 Hz, ⁴J = 2.6 Hz, 1H, C(7)H], 8.01 [d, ³J = 8.5 Hz, 1H, C(8)H].

¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 16.7 [dq, ³J_{CP} = 4.6 Hz, 2C, P(O)(OCH₂CH₃)₂], 17.5 (dt, ²J_{CP} = 2.8 Hz, C-3), 29.2 (dt, ³J_{CP} = 15.8 Hz, C-4), 39.4 (dd, ¹J_{CP} = 143.2 Hz, C-2), 55.4 (q, OCH₃), 62.0 [dt, ²J_{CP} = 6.9 Hz, P(O)OCH₂CH₃], 62.4 [dt, ²J_{CP} = 6.5 Hz, P(O)OCH₂CH₃], 66.0 (dd, ²J_{CP} = 5.3 Hz, C-1), 112.8 (d, C-7), 113.6 (d, C-5), 129.5 (d, ³J_{CP} = 14.8 Hz, C-8a), 131.2 (d, C-8), 137.3 (s, C-4a), 159.5 (s, C-6).

Nebendiastereomer

DC: $R_f = 0.11$ (Et₂O) [CAM, UV].

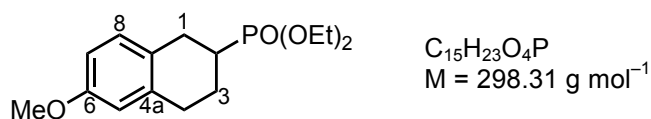
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ [ppm] = 1.34 [t, ³ $J = 7.1$ Hz, 3H, P(O)OCH₂CH₃], 1.35 [t, ³ $J = 7.1$ Hz, 3H, P(O)OCH₂CH₃], 1.78-1.87 [m, 1H, C(3)HH], 2.10-2.18 [m, 2H, C(2)H, C(3)HH], 2.73-2.87 [m, 2H, C(4)H₂], 3.77 (s, 3H, OCH₃), 4.12-4.23 [m, 5H, P(O)(OCH₂CH₃)₂, OH], 4.98 [*virt.* t, ³ $J \approx 10.6$ Hz, 1H, C(1)H], 6.57 [d, ⁴ $J = 2.6$ Hz, 1H, C(5)H], 6.79 [dd, ³ $J = 8.6$ Hz, ⁴ $J = 2.6$ Hz, 1H, C(7)H], 7.51 [d, ³ $J = 8.6$ Hz, 1H, C(8)H].

¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 16.6 [dq, ³ $J_{CP} = 5.5$ Hz, P(O)OCH₂CH₃], 16.7 [dq, ³ $J_{CP} = 5.4$ Hz, P(O)OCH₂CH₃], 22.1 (dt, ² $J_{CP} = 5.3$ Hz, C-3), 29.1 (dt, ³ $J_{CP} = 14.7$ Hz, C-4), 41.6 (dd, ¹ $J_{CP} = 141.2$ Hz, C-2), 55.4 (q, OCH₃), 62.2 [dt, ² $J_{CP} = 6.6$ Hz, P(O)OCH₂CH₃], 62.4 [dt, ² $J_{CP} = 6.9$ Hz, P(O)OCH₂CH₃], 67.4 (dd, ² $J_{CP} = 3.9$ Hz, C-1), 112.8 (d, C-7), 112.9 (d, C-5), 128.8 (d, C-8), 129.8 (d, ³ $J_{CP} = 16.1$ Hz, C-8a), 137.1 (s, C-4a), 158.8 (s, C-6).

MS (ESI): $m/z = 297$ [(M-OH)⁺].

HRMS (ESI): berechnet für C₁₅H₂₂O₄P⁺ [(M-OH)⁺]: 297.1250; gefunden: 297.1250.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3345 (w, O-H), 2930 (w), 1722 (w), 1669 (m), 1500 (m), 1268 (m), 1216 (m), 1106 (m), 1027 (s, P-O-Alkyl), 965 (s).

Diethyl(6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2yl)phosphonat (260)

Gemäß AAV 3 wurde Verbindung **263** (441 mg, 1.40 mmol) mit Et₃SiH (453 μ L, 326 mg, 2.80 mmol) und BF₃·Et₂O (355 μ L, 398 mg, 1.15 mmol) in Dichlormethan (5 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, EtOAc) wurde das Produkt **260** (108 mg, 362 μ mol, 26%) als farbloses Öl erhalten.

DC: $R_f = 0.23$ (EtOAc) [CAM, UV].

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ [ppm] = 1.35 [t, ³ $J = 7.1$ Hz, 6H, P(O)(OCH₂CH₃)₂], 1.71-1.85 [m, 1H, C(3)HH], 2.01-2.30 [m, 2H, C(2)H, C(3)HH], 2.78-3.00 [m, 4H, C(1)H₂, C(4)H₂], 3.77 (s, 3H, OCH₃), 4.09-4.21 [m, 4H, P(O)(OCH₂CH₃)₂], 6.62 [d,

$^4J = 2.6$ Hz, 1H, C(5)H], 6.70 [dd, $^3J = 8.3$ Hz, $^4J = 2.6$ Hz, 1H, C(7)H], 7.00 [d, $^3J = 8.3$ Hz, 1H, C(8)H].

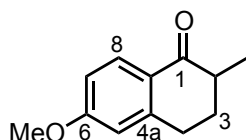
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 16.7 [dq, $^3J_{\text{CP}} = 6.0$ Hz, 2C, $\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$], 23.0 (dt, $^2J_{\text{CP}} = 24.4$ Hz, C-3), 28.2 (dt, $^2J_{\text{CP}} = 3.6$ Hz, C-1), 29.4 (dt, $^3J_{\text{CP}} = 15.9$ Hz, C-4), 32.9 (dd, $^1J_{\text{CP}} = 145.8$ Hz, C-2), 55.4 (q, OCH_3), 61.8 [dt, $^2J_{\text{CP}} = 6.4$ Hz, $\text{P}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$], 61.9 [dt, $^2J_{\text{CP}} = 6.4$ Hz, $\text{P}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$], 112.4 (d, C-7), 115.7 (d, C-5), 127.1 (d, $^3J_{\text{CP}} = 16.6$ Hz, C-8a), 129.9 (d, C-8), 137.0 (d, $^4J_{\text{CP}} = 1.7$ Hz, C-4a), 157.9 (s, C-6).

MS (ESI): $m/z = 321$ [(M+Na) $^+$], 299 [(M+H) $^+$].

HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NaO}_4\text{P}^+$ [(M+Na) $^+$]: 321.1226; gefunden: 321.1226.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2978 (w, C-H), 1610 (w), 1503 (m), 1442 (w), 1264 (m), 1230 (s), 1158 (w), 1021 (s), 955 (s), 809 (w).

6-Methoxy-2-methyl-3,4-dihydronaphthalin-1(2H)-on (**265**)^[132]



$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$
 $M = 190.24 \text{ g mol}^{-1}$

Zu einer Lösung von Di-*iso*-propylamin (1.92 mL, 1.38 g, 13.6 mmol) in THF (6 mL) wurde bei 0 °C *n*-Butyllithium (5.44 mL, 13.6 mmol, 2.5 M Lösung in Hexan) getropft und 15 Minuten bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde auf –78 °C gekühlt und eine Lösung von 6-Methoxy-1-tetralon (**248**) (2.00 g, 11.4 mmol) in THF (10 mL) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über 4 Stunden auf 0 °C erwärmt. Dann wurde erneut auf –78 °C gekühlt, Methyljodid (1.42 mL, 3.22 g, 22.7 mmol) zugetropft und 16 Stunden bei 23 °C gerührt. Die Reaktionslösung wurde in H_2O (100 mL) gegeben und die isolierte wässrige Phase mit Et_2O (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach chromatographischer Reinigung (SiO_2 , Pe/ Et_2O 10:1 → 5:1) des Rückstandes wurde das Produkt **265** (1.39 g, 7.32 mmol, 65%) als gelbes Öl isoliert.

DC: $R_f = 0.21$ (Pe/ Et_2O 5:1) [CAM, UV].

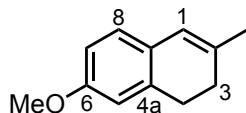
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ [ppm] = 1.26 (d, ³J = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.80-1.91 [m, 1H, C(3)HH], 2.15-2.19 [m, 1H, C(3)HH], 2.49-2.59 [m, 1H, C(2)H], 2.89-3.05 [m, 2H, C(4)H₂], 3.85 (s, 3H, OCH₃), 6.67-6.68 [m, 1H, C(5)H], 6.82 [dd, ³J = 8.7 Hz, ⁴J = 2.5 Hz, 1H, C(7)H], 8.01 [d, ³J = 8.7 Hz, 1H, C(8)H].

¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 15.7 (q, CH₃), 29.3 (t, C-4), 31.6 (t, C-3), 42.4 (d, C-2), 55.5 (q, OCH₃), 112.6 (d, C-5), 113.2 (d, C-7), 126.2 (s, C-8a), 130.0 (d, C-8), 146.8 (s, C-4a), 163.5 (s, C-6), 199.7 (s, C-1).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 190 (48) [M⁺], 148 (34), 120 (24).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[132]

6-Methoxy-2-methyl-3,4-dihydronaphthalin^[132]



C₁₂H₁₄O
M = 174.24 g mol⁻¹

Zu einer Lösung des Ketons **265** (1.05 g, 5.52 mmol) in MeOH (40 mL) wurde bei 0 °C portionsweise NaBH₄ (418 mg, 11.0 mmol) gegeben und eine Stunde bei 0 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann bei 0 °C vorsichtig mit 2 M Salzsäure (10 mL) versetzt und 15 Minuten gerührt. Anschließend wurde mit Et₂O (2 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (20 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde chromatographiert (SiO₂, Pe → Pe/Et₂O 10:1) und 6-Methoxy-2-methyl-3,4-dihydronaphthalin (212 mg, 1.22 mmol, 22%) als gelbes Öl isoliert.

DC: *R_f* = 0.08 (Pe) [CAM, UV].

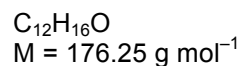
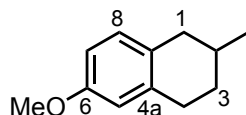
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ [ppm] = 1.89-1.89 (m, 3H, CH₃), 2.21 [t, ³J = 8.2 Hz, 2H, C(3)H₂], 2.80 [t, ³J = 8.2 Hz, 2H, C(4)H₂], 3.79 (s, 3H, OCH₃), 6.16-6.17 [m, 1H, C(1)H], 6.65-6.67 [m, 2H, C(5)H, C(7)H], 6.89 [d, ³J = 7.8 Hz, 1H, C(8)H].

¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 23.5 (q, CH₃), 28.7 (t, CH₂), 28.8 (t, CH₂), 55.4 (q, OCH₃), 112.1 (d, C-7), 113.7 (d, C-5), 122.1 (d, C-1), 126.0 (d, C-8), 128.4 (s, C-8a), 135.6 (s, C-2), 135.8 (s, C-4a), 158.1 (s, C-6).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 174 (100) [M⁺], 172 (43), 159 (93) [(M-Me)⁺], 144 (27), 129 (35), 115 (25).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[132]

6-Methoxy-2-methyl-1,2,3,4-dihydronaphthalin (**266**)^[132]



Eine Mischung von 6-Methoxy-2-methyl-3,4-dihydronaphthalin (200 mg, 1.15 mmol) und Pd/C (306 mg, 288 μmol , 10% Pd auf aktivierter Kohle) in EtOH (3 mL) wurde durch dreimaliges Einfrieren (fl. N_2), Evakuieren und Auftauen unter Argon entgast und dann 48 Stunden bei 23 °C unter 1 atm H_2 (Ballon) gerührt. Die Reaktionslösung wurde filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand chromatographiert (SiO_2 , Pe). Das Produkt **266** (132 mg, 749 μmol , 65%) wurde als farblose Flüssigkeit isoliert.

DC: $R_f = 0.14$ (Pe) [CAM, UV].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ [ppm] = 1.06 (d, $^3J = 6.5$ Hz, 3H, CH_3), 1.31-1.43 [m, 1H, C(3)HH], 1.76-1.90 [m, 2H, C(2)H, C(3)HH], 2.32 [dd, $^2J = 16.1$ Hz, $^3J = 10.2$ Hz, 1H, C(1)HH], 2.73-2.81 [m, 3H, C(1)HH, C(4)H₂], 3.77 (s, 3H, OCH_3), 6.63 [d, $^4J = 2.7$ Hz, 1H, C(5)H], 6.68 [dd, $^3J = 8.4$ Hz, $^4J = 2.7$ Hz, 1H, C(7)H], 6.97 [d, $^3J = 8.4$ Hz, 1H, C(8)H].

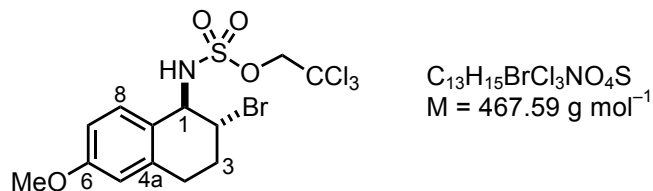
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 22.1 (q, CH_3), 29.7 (t, C-4), 29.7 (d, C-2), 31.6 (C-3), 37.5 (t, C-1), 55.4 (q, OCH_3), 111.9 (d, C-7), 113.6 (d, C-5), 129.3 (s, C-8a), 130.0 (d, C-8), 137.9 (s, C-4a), 157.6 (s, C-6).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 176 (52) [M^+], 134 (100).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[132]

5.2 Diastereoselektive C-H Aminierungen

2,2,2-Trichlorethyl-2-brom-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylsulfamat (273)



Gemäß AAV 6 wurde Substrat **250** (150 mg, 622 μmol) mit 2,2,2-Trichlorethylsulfamat (**49**) (71.0 mg, 311 μmol), Rh_2esp_2 (**50**) (4.72 mg, 6.22 μmol) und Iodbenzoldiacetat (150 mg, 466 μmol) in Benzol (0.7 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Pe/ Et_2O 4:1) des Rohproduktes wurde Verbindung **273** (116 mg, 248 μmol , 80%, dr \geq 95:5) als weißer Feststoff isoliert.

DC: $R_f = 0.08$ (Pe/ Et_2O 4:1) [CAM, UV].

Smp.: 139 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz): δ [ppm] = 2.15-2.22 [m, 1H, C(3)HH], 2.29-2.38 [m, 1H, C(3)HH], 2.79 [ddd, $^2J = 17.4 \text{ Hz}$, $^3J = 5.6 \text{ Hz}$, 2.2 Hz, 1H, C(4)HH], 3.11 [ddd, $^2J = 17.4 \text{ Hz}$, $^3J = 11.3 \text{ Hz}$, 6.0 Hz, 1H, C(4)HH], 3.79 (s, 3H, OCH_3), 4.70 (d, $^2J = 10.8 \text{ Hz}$, 1H, CHHCCl_3), 4.74 (d, $^2J = 10.8 \text{ Hz}$, 1H, CHHCCl_3), 4.78 [virt. dt, $^3J \approx 5.1 \text{ Hz}$, 2.7 Hz, 1H, C(2)H], 4.90 [dd, $^3J = 6.0 \text{ Hz}$, 2.7 Hz, 1H, C(1)H], 5.03 (d, $^3J = 6.0 \text{ Hz}$, 1H, NH), 6.60 [d, $^4J = 2.6 \text{ Hz}$, 1H, C(5)H], 6.81 [dd, $^3J = 8.6 \text{ Hz}$, $^4J = 2.6 \text{ Hz}$, 1H, C(7)H], 7.34 [d, $^3J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H, C(8)H].

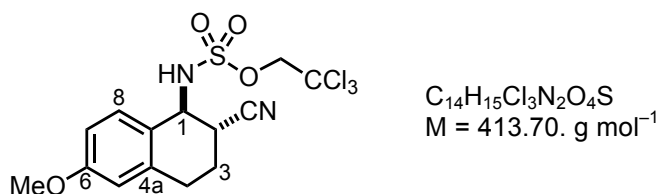
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 25.2 (t, C-3), 25.2 (t, C-4), 49.7 (d, C-2), 55.5 (q, OCH_3), 58.1 (d, C-1), 78.3 (t, CH_2CCl_3), 93.6 (s, CH_2CCl_3), 113.6 (d, C-5), 114.0 (d, C-7), 122.9 (s, C-8a), 131.8 (d, C-8), 137.3 (s, C-4a), 159.9 (s, C-6).

MS (ESI): $m/z = 388$ [$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{Cl}_2^{37}\text{ClNO}_4\text{S}^+$], 386 [(M-Br) $^+$].

HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{Cl}_3\text{NO}_4\text{S}^+$ [(M-Br) $^+$]: 385.9782; gefunden: 385.9778.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3283 (w, N-H), 1615 (w), 1508 (w), 1368 (m), 1174 (s, S=O), 1040 (m), 1006 (s), 961 (m), 955 (s), 812 (m), 768 (s), 722 (s).

2,2,2-Trichlorethyl-2-cyano-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl-sulfamat (275)



Gemäß AAV 6 wurde Substrat **254** (64.0 mg, 342 μ mol) mit 2,2,2-Trichlorethylsulfamat (**49**) (39.0 mg, 171 μ mol), Rh₂esp₂ (**50**) (2.59 mg, 3.42 μ mol) und Iodbenzoldiacetat (82.6 mg, 256 μ mol) in Benzol (0.4 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pe/Et₂O 3:2) des Rohproduktes wurde ein Gemisch von Verbindung **275** (dr = 95:5) und **276** (dr = 80:20) als weißer Feststoff [47.0 mg, 114 μ mol, 66%, rr(**275/276**) = 83:17] isoliert.

DC: R_f = 0.20 (Pe/Et₂O 3:2) [CAM, UV].

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ [ppm] = 2.10-2.21 [m, 2H, C(3)H₂], 2.83-2.88 [m, 1H, C(4)HH], 3.06 [ddd, ²J = 17.7 Hz, ³J = 13.1 Hz, 7.1 Hz, 1H, C(4)HH], 3.48-3.51 [m, 1H, C(2)H], 3.79 [s, 3H, OCH₃], 4.69 (d, ²J = 10.9 Hz, 1H, CHHCCl₃), 4.72 (d, ²J = 10.9 Hz, 1H, CHHCCl₃), 4.86 [dd, ³J = 5.9 Hz, 3.3 Hz, 1H, C(1)H], 5.19 (d, ³J = 5.9 Hz, 1H, NH), 6.65 [d, ⁴J = 2.3 Hz, 1H, C(5)H], 6.81 [dd, ³J = 8.6 Hz, ⁴J = 2.3 Hz, 1H, C(7)H], 7.32 [d, ³J = 8.6 Hz, 1H, C(8)H].

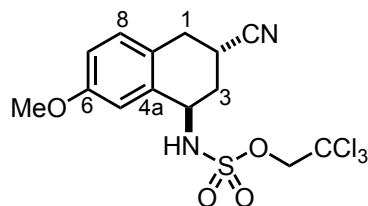
¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 20.1 (t, C-3), 25.5 (t, C-4), 31.4 (d, C-2), 53.7 (d, C-1), 55.5 (q, OCH₃), 78.3 (t, CH₂CCl₃), 93.5 (s, CH₂CCl₃), 113.9 (d, C-5), 114.4 (d, C-7), 119.0 (s, CN), 122.4 (s, C-8a), 131.6 (d, C-8), 137.3 (s, C-4a), 160.4 (s, C-6).

MS (ESI): m/z = 435 [(M+Na)⁺].

HRMS (ESI): berechnet für C₁₃H₁₅O₄NNaCl₃S⁺ [(M+Na)⁺]: 434.9710; gefunden: 434.9712.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3239 (w, N-H), 2159 (m, C-H), 1975 (m), 1610 (w), 1362 (m), 1258 (m), 1181 (s, S=O), 1017 (s), 850 (s), 770 (s) 720 (s).

2,2,2-Trichlorethyl-3-cyano-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl-sulfamat (276)

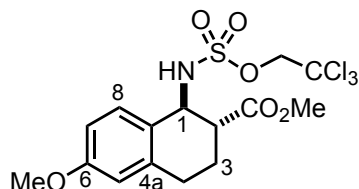


DC: $R_f = 0.20$ (Pe/Et₂O 3:2) [CAM, UV].

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ [ppm] = 2.10-2.21 [m, 1H, C(3)HH], 2.58-2.61 [m, 1H, C(3)HH], 2.93 [dd, ² $J = 17.3$ Hz, ³ $J = 12.0$ Hz, 1H, C(1)HH], 3.10-3.14 [m, 2H, C(1)HH, C(2)H], 3.78 (s, 3H, OCH₃), 4.64-4.74 [m, 3H, C(4)H, CH₂CCl₃], 5.13 (d, ³ $J = 6.0$ Hz, 1H, NH), 6.85 [dd, ³ $J = 8.5$ Hz, ⁴ $J = 2.6$ Hz, 1H, C(7)H], 6.93 [d, ⁴ $J = 2.6$ Hz, 1H, C(5)H], 7.04 [d, ³ $J = 8.5$ Hz, 1H, C(8)H].

¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 21.9 (t, C-1), 31.4 (t, C-3), 32.6 (d, C-2), 52.1 (d, C-4), 55.6 (q, OCH₃), 78.2 (t, CH₂CCl₃), 93.6 (s, CH₂CCl₃), 113.4 (d, C-6), 116.6 (d, C-7), 121.3 (s, CN), 125.3 (s, C_{ar}), 130.5 (d, C-8), 133.0 (s, C_{ar}), 159.2 (s, C-6).

Methyl-6-methoxy-1-(2,2,2-trichlorethoxysulfonylamino)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-carboxylat (277)



C₁₅H₁₈Cl₃NO₆S
M = 446.73 g mol⁻¹

Gemäß AAV 6 wurde Substrat **258** (76.5 mg, 347 μ mol) mit 2,2,2-Trichlorethylsulfamat (**49**) (39.7 mg, 174 μ mol), Rh₂esp₂ (**50**) (2.63 mg, 3.47 μ mol) und Iodbenzoldiacetat (83.9 mg, 260 μ mol) in Benzol (0.4 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Pe/Et₂O 3:1) des Rohproduktes wurde ein Gemisch von Verbindung **277** (dr = 95:5) und **278** (dr = 88:12) als weißer Feststoff [53.0 mg, 119 μ mol, 68%, rr(**277/278**) = 57:43] isoliert. Durch erneute Chromatographie (SiO₂, Pe/Et₂O 3:1) ließen sich die Regioisomere teilweise trennen.

DC: $R_f = 0.10$ (Pe/Et₂O 3:1) [CAM, UV].

Smp.: 107 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): δ [ppm] = 2.04-2.26 [m, 2H, C(3) H_2], 2.75-2.81 [m, 2H, C(4) H_2], 3.19 [*virt. dt*, $^3J \approx 6.2$ Hz, 4.3 Hz, 1H, C(2)H], 3.69 [s, 3H, C(O)OCH₃], 3.78 (s, 3H, OCH₃), 4.68 (d, $^2J = 10.8$ Hz, 1H, CHHCCl₃), 4.73 (d, $^2J = 10.8$ Hz, CHHCCl₃), 4.82 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 1H, NH), 5.11 [dd, $^3J = 6.9$ Hz, 4.9 Hz, 1H, C(1)H], 6.60 [d, $^4J = 2.6$ Hz, 1H, C(5)H], 6.80 [dd, $^3J = 8.6$ Hz, $^4J = 2.6$ Hz, 1H, C(7)H], 7.44 [d, $^3J = 8.6$ Hz, 1H, C(8)H].

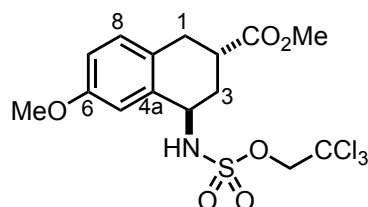
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 21.7 (t, C-3), 26.6 (t, C-4), 45.7 (d, C-2), 52.3 [q, C(O)OCH₃], 54.1 (d, C-1), 55.4 (q, OCH₃), 78.4 (t, CH₂CCl₃), 93.7 (s, CH₂CCl₃), 113.6 (d, 2C, C-5, C-7), 125.3 (s, C-8a), 130.9 (d, C-8), 138.0 (s, C-4a), 159.5 (s, C-6), 173.0 [s, C(O)OCH₃].

MS (ESI): $m/z = 468$ [(M+Na)⁺].

HRMS (ESI): berechnet für C₁₅H₁₈Cl₃NNaO₆S⁺ [(M+Na)⁺]: 467.9813; gefunden: 467.9809.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3302 (w, N-H), 1720 (s, C=O), 1435 (m), 1368 (s, S=O), 1225 (s, C-O), 1200 (sC-O), 1170 (s), 1006 (s), 840 (s), 742 (s).

Methyl-6-methoxy-4-(2,2,2-trichlorethoxysulfonylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carboxylat (278)



DC: $R_f = 0.12$ (Pe/Et₂O 3:1) [CAM, UV].

Smp.: 114 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ [ppm] = 1.99 [dd, $^2J = 13.9$ Hz, $^3J = 4.0$ Hz, 1H, C(3)HH], 2.58-2.61 [m, 1H, C(3)HH], 2.83-3.03 [m, 3H, C(1)H₂, C(2)H], 3.73 [s, 3H, C(O)OCH₃], 3.78 (s, 3H, OCH₃), 4.70 (d, $^2J = 10.8$ Hz, 1H, CHHCCl₃), 4.73 (d, $^2J = 10.8$ Hz, CHHCCl₃), 4.83-4.86 [m, 1H, C(4)H], 5.11 (d, $^3J = 6.2$ Hz, 1H, NH), 6.84 [dd, $^3J = 8.5$ Hz, $^4J = 2.6$ Hz, 1H, C(7)H], 6.93 [d, $^4J = 2.6$ Hz, 1H, C(5)H], 7.05 [d, $^3J = 8.5$ Hz, 1H, C(8)H].

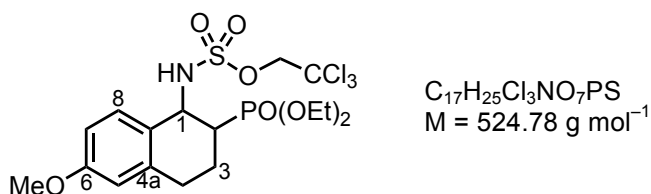
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 30.6 (t, C-1), 32.0 (t, C-3), 35.4 (d, C-2), 52.2 [q, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$], 53.0 (d, C-4), 55.6 (q, OCH_3), 78.2 (t, CH_2CCl_3), 93.7 (s, CH_2CCl_3), 113.4 (d, C-5), 116.3 (d, C-7), 127.6 (s, C-8a), 130.6 (d, C-8), 133.8 (s, C-4a), 158.7 (s, C-6), 175.1 [s, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$].

MS (ESI): m/z = 468 [(M+Na) $^+$], 470 [($\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{Cl}_2^{37}\text{ClNO}_6\text{SNa}$) $^+$].

HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{NNaO}_6\text{S}^+$ [(M+Na) $^+$]: 467.9813; gefunden: 467.9807.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3253 (w, N-H), 2938 (w, C-H), 1715 (s, C=O), 1615 (w), 1435 (m, C-H), 1362 (m), 1266 (m), 1174 (s), 982 (s), 838 (s), 723 (s).

2,2,2-Trichlorethyl-(2-diethoxyphosphoryl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl)sulfamat (**279**)



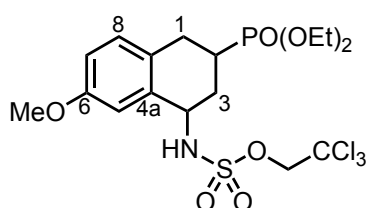
Gemäß AAV 6 wurde Substrat **260** (108 mg, 362 μmol) mit 2,2,2-Trichlorethylsulfamat (**49**) (41.4 mg, 181 μmol), Rh_2esp_2 (**50**) (2.75 mg, 3.63 μmol) und Iodbenzoldiacetat (87.4 mg, 272 μmol) in Benzol (0.4 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Pe/EtOAc 1:10) des Rohproduktes wurde ein Gemisch von Verbindung **279** (dr = 90:10) und **280** (dr \geq 95:5) als gelbes Öl [55.0 mg, 105 μmol , 58%, rr(**279/280**) 20:80] isoliert. Durch erneute Chromatographie (SiO_2 , Pe/EtOAc 1:10) ließ sich das Regioisomer **280** teilweise als weißer Feststoff abtrennen.

DC: R_f = 0.48 (EtOAc) [CAM, UV].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ [ppm] = 1.10 [t, 3J = 7.1 Hz, 3H, $\text{P}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$], 1.26 [t, 3J = 7.0 Hz, 3H, $\text{P}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$], 2.13-2.24 [m, 2H, C(3) H_2], 2.73-3.02 [m, 3H, C(2)H, C(4) H_2], 3.77 (s, 3H, OCH_3), 3.91-3.97 [m, 2H, $\text{P}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$], 4.00-4.06 [m, 2H, $\text{P}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$], 4.66 (d, 2J = 10.9 Hz, 1H, CHHCCl_3), 4.70 (d, 2J = 10.9 Hz, 1H, CHHCCl_3), 4.86 [ddd, 3J = 8.8 Hz, 6.0 Hz, 2.9 Hz, 1H, C(1)H], 4.70 (d, 3J = 6.0 Hz, 1H, NH), 6.61 [d, 4J = 2.6 Hz, 1H, C(5)H], 6.76 [dd, 3J = 8.6 Hz, 4J = 2.6 Hz, 1H, C(7)H], 7.35 [d, 3J = 8.6 Hz, 1H, C(8)H].

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 16.2 [dq, $^3J = 6.4$ Hz, $\text{P(O)OCH}_2\text{CH}_3$], 16.4 [dq, $^3J = 6.2$ Hz, $\text{P(O)OCH}_2\text{CH}_3$], 22.4 (t, C-3), 29.7 (t, C-4), 37.3 (dd, $^1J = 138.5$ Hz, C-2), 52.5 (dd, $^2J = 4.3$ Hz, C-1), 55.3 (q, OCH_3), 61.7 [dt, $^2J = 6.9$ Hz, $\text{P(O)OCH}_2\text{CH}_3$], 62.3 [dt, $^2J = 6.6$ Hz, $\text{P(O)OCH}_2\text{CH}_3$], 78.2 (t, CH_2CCl_3), 93.6 (s, CH_2CCl_3), 113.3 (d, C-7), 113.3 (d, C-5), 124.9 (d, $^3J = 2.6$ Hz, C-8a), 131.0 (d, C-8), 138.7 (s, C-4a), 159.4 (s, C-6).

2,2,2-Trichlorethyl-(3-diethoxyphosphoryl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl)sulfamat (280)



DC: $R_f = 0.47$ (EtOAc) [CAM, UV].

Smp.: 140 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ [ppm] = 1.31 [t, $^3J = 7.0$ Hz, 3H, $\text{P(O)OCH}_2\text{CH}_3$], 1.32 [t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, $\text{P(O)OCH}_2\text{CH}_3$], 1.84-1.91 [m, 1H, C(3)HH], 2.30-2.40 [m, 1H, C(2)H], 2.48-2.52 [m, 1H, C(3)HH], 2.74-2.82 [m, 1H, C(1)HH], 2.91-2.96 [m, 1H, C(1)HH], 3.74 (s, 3H, OCH_3), 4.06-4.14 [m, 4H, $\text{P(O)(OCH}_2\text{CH}_3)_2$], 4.68 (d, $^2J = 10.9$ Hz, 1H, CHHCCl_3), 4.72 (d, $^2J = 10.9$ Hz, 1H, CHHCCl_3), 4.79 [virt. dt, $^3J \approx 6.5$ Hz, 3.5 Hz, 1H, C(4)H], 6.07 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 1H, NH), 6.82 [dd, $^3J = 8.5$ Hz, $^4J = 2.7$ Hz, 1H, C(7)H], 6.94 [d, $^4J = 2.7$ Hz, 1H, C(5)H], 7.03 [d, $^3J = 8.5$ Hz, 1H, C(8)H].

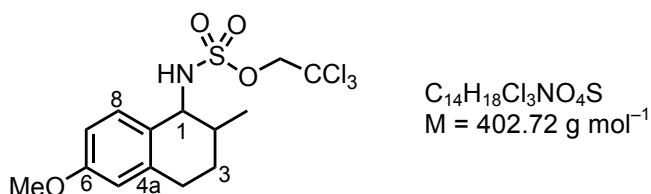
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 16.7 [dq, $^3J_{\text{CP}} = 5.6$ Hz, 2C, $\text{P(O)(OCH}_2\text{CH}_3)_2$], 27.5 (dd, $^1J_{\text{CP}} = 149.2$ Hz, C-2), 27.6 (dt, $^2J_{\text{CP}} = 3.2$ Hz, C-1), 29.5 (dt, $^2J_{\text{CP}} = 3.7$ Hz, C-3), 52.3 (dd, $^2J_{\text{CP}} = 15.5$ Hz, C-4), 55.6 (q, OCH_3), 62.2 [dt, $^2J_{\text{CP}} = 6.8$ Hz, $\text{P(O)OCH}_2\text{CH}_3$], 62.4 [dt, $^2J_{\text{CP}} = 7.0$ Hz, $\text{P(O)OCH}_2\text{CH}_3$], 78.2 (t, CH_2CCl_3), 93.9 (s, CH_2CCl_3), 113.7 (d, C-5), 116.3 (d, C-7), 127.5 (d, $^3J_{\text{CP}} = 16.9$ Hz, C-8a), 130.4 (d, C-8), 134.3 (s, C-4a), 158.6 (s, C-6).

MS (ESI): $m/z = 526$ [$(\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{Cl}_2^{37}\text{ClNO}_7\text{PS})^+$], 524 [(M+H) $^+$].

HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{Cl}_3\text{NO}_7\text{PS}^+$ [(M+H) $^+$]: 524.0228; gefunden: 524.0227.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3064 (w, N-H), 2906 (m, C-H), 1506 (m), 1475 (m, C-H), 1372 (m), 1268 (m), 1200 (s), 1180 (s), 1166 (s), 1093 (m), 1014 (s), 985 (s), 855 (m), 764 (m), 719 (m).

2,2,2-Trichlorethyl-(6-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl)sulfamat (281)



Gemäß AAV 6 wurde Substrat **266** (100 mg, 567 μmol) mit 2,2,2-Trichlorethylsulfamat (**49**) (64.8 mg, 283 μmol), Rh_2esp_2 (**50**) (4.30 mg, 5.67 μmol) und Iodbenzoldiacetat (137 mg, 426 μmol) in Benzol (0.6 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Pe/ Et_2O 1:6) des Rohproduktes wurde ein teilweise trennbares Gemisch von Verbindung **281** (dr = 65:35) und **282** (dr \geq 95:5) als weißer Feststoff [64.0 mg, 159 μmol , 57%, rr(**281/282**) 80:20] isoliert. Das Hauptdiastereomer von Verbindung **281** ließ sich durch Umkristallisieren aus Pe/ Et_2O (1:1) isolieren.

DC: $R_f = 0.18$ (Pe/ Et_2O 6:1) [CAM, UV].

Hauptdiastereomer

Smp.: 83 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz): δ [ppm] = 1.09 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3), 1.60-1.69 [m, 1H, C(3)HH], 1.94-2.03 [m, 1H, C(3)HH], 2.18-2.25 [m, 1H, C(2)H], 2.72-2.83 [m, 2H, C(4)H₂], 3.79 (s, 3H, OCH_3), 4.37 [dd, $^3J = 7.6$ Hz, 5.4 Hz, 1H, C(1)H], 4.60-4.71 (m, 3H, CH_2CCl_3 , NH), 6.62 [d, $^4J = 2.6$ Hz, 1H, C(5)H], 6.78 [dd, $^3J = 8.6$ Hz, $^4J = 2.7$ Hz, 1H, C(7)H], 7.46 [d, $^3J = 8.6$ Hz, 1H, C(8)H].

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ [ppm] = 17.4 (q, CH_3), 26.0 (t, C-3), 26.2 (t, C-4), 34.5 (d, C-2), 55.4 (q, OCH_3), 59.5 (d, C-1), 78.2 (t, CH_2CCl_3), 93.8 (s, CH_2CCl_3), 113.2 (d, C-7), 113.6 (d, C-5), 126.4 (s, C-8a), 131.3 (d, C-8), 138.6 (s, C-4a), 159.4 (s, C-6).

Nebendiastereomer

H-NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ [ppm] = 1.16 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3), 1.73-1.84 [m, 1H, C(3)HH], 1.95-2.27 [m, 2H, C(2)H, C(3)HH], 2.74-2.79 [m, 2H, C(4)H₂], 3.78 (s,

3H, OCH₃), 4.58-4.76 [m, 4H, C(1)H, CH₂CCl₃, NH], 6.61 [d, ⁴J = 2.7 Hz, 1H, C(5)H], 6.76 [dd, ³J = 8.6 Hz, ⁴J = 2.7 Hz, 1H, C(7)H], 7.50 [d, ³J = 8.6 Hz, 1H, C(8)H].

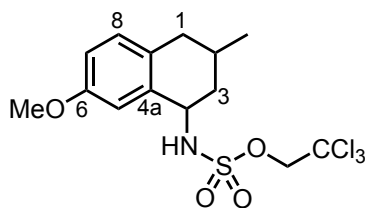
¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 17.2 (q, CH₃), 26.0 (t, C-3), 28.3 (t, C-4), 33.3 (d, C-2), 55.4 (q, OCH₃), 57.7 (d, C-1), 78.1 (t, CH₂CCl₃), 93.8 (s, CH₂CCl₃), 113.0 (d, C-7), 113.6 (d, C-5), 127.7 (s, C-8a), 131.2 (d, C-8), 138.0 (s, C-4a), 159.4 (s, C-6).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 403 (10) [M⁺], 175 (100) [(M-H₂NTces)⁺], 174 (94), 149, 148, 110, 80, 71, 57, 43.

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₄H₁₈Cl₃NO₄S⁺ [M⁺]: 401.0017; gefunden: 400.9999.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3292 (br., N-H), 2935 (br., C-H), 1605 (m), 1503 (m), 1436 (m, C-H), 1348 (s, S=O), 1243 (m), 1173 (vs), 1120 (m), 1070 (s, C-O), 1011 (s), 822 (s).

2,2,2-Trichlorethyl-(7-methoxy-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl)sulfamat (282)



DC: *R_f* = 0.16 (PeE/Et₂O 6:1) [CAM, UV].

Smp.: 98 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ [ppm] = 1.11 (d, ³J = 6.5 Hz, 3H, CH₃), 1.60 [ddd, ²J = 13.9 Hz, ³J = 12.3 Hz, 4.2 Hz, 1H, C(3)HH], 1.95-2.05 [m, 1H, C(2)H], 2.25-2.32 [m, 2H, C(1)HH, C(3)HH], 2.80 [dd, ²J = 16.4 Hz, ³J = 3.7 Hz, 1H, C(1)HH], 3.78 (s, 3H, OCH₃), 4.68 (d, ²J = 10.9 Hz, 1H, CHHCCl₃), 4.71 (d, ²J = 10.9 Hz, 1H, CHHCCl₃), 4.77-4.80 [m, 1H, C(4)H], 4.84 (d, ³J = 7.0 Hz, 1H, NH), 6.82 [dd, ³J = 8.5 Hz, ⁴J = 2.7 Hz, 1H, C(7)H], 6.95 [d, ⁴J = 2.7 Hz, 1H, C(5)H], 7.01 [d, ³J = 8.5 Hz, 1H, C(8)H].

¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 21.7 (q, CH₃), 24.5 (d, C-2), 36.9 (t, C-1), 37.8 (t, C-3), 54.0 (d, C-4), 55.6 (q, OCH₃), 78.2 (t, CH₂CCl₃), 93.8 (s, CH₂CCl₃), 113.6 (d, C-5), 116.0 (d, C-7), 129.8 (s, C-8a), 130.5 (d, C-8), 134.5 (s, C-4a), 158.4 (s, C-6).

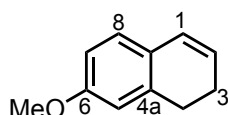
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 208 (38), 190 (59), 174 (100) [(M-H₂NTces)⁺], 159 (72) [(M-H₂NTces-Me)⁺], 148 (34), 120 (41).

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₄H₁₈Cl₃NO₄S⁺ [M⁺]: 401.0017; gefunden: 400.9996.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3285 (m, N-H), 2914 (w, C-H), 1503 (s), 1452 (m, C-H), 1361 (s, S=O), 1265 (m), 1242 (s, C-O), 1171 (s), 1088 (m), 1023 (s, C-O), 995 (s), 857 (s), 819 (m), 765 (s), 718 (s).

5.3 Bestimmung der Relativkonfiguration

6-Methoxy-3,4-dihydronaphthalin (**261**)^[175]



C₁₁H₁₂O
M = 160.21 g mol⁻¹

Ein Gemisch aus 6-Methoxy-1-tetralon (**248**) (5.04 g, 31.1 mmol) und *p*-Toluolsulfonsäure (535 mg, 3.11 mmol) in Benzol (25 mL) wurde zwei Stunden bei 90 °C gerührt. Nach Abkühlen auf 23 °C wurde die Reaktionslösung mit gesättigter NaHCO₃- und gesättigter NaCl-Lösung (je 10 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand chromatographiert (SiO₂, Pe/EtOAc 30:1). Das Produkt **261** (2.84 g, 17.7 mmol, 57%) wurde als gelbe Flüssigkeit isoliert.

DC: R_f = 0.16 (PeE) [CAM, UV].

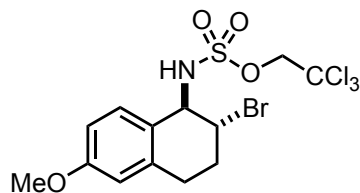
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ [ppm] = 2.30-2.34 [m, 2H, C(3)H₂], 2.80 [t, ³J = 8.1 Hz, 2H, C(4)H₂] 3.81 (s, 3H, OCH₃), 5.90-5.94, [m, 1H, C(2)H], 6.43-6.46 [m, 1H, C(1)H], 6.70-6.72 [m, 2H, C(5)H, C(7)H], 6.96-6.98 [m, 1H, C(8)].

¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ [ppm] = 23.1 (t, C-3), 28.2 (t, C-4), 55.4 (q, OCH₃), 111.2 (d, C_{ar}H), 114.0 (d, C_{ar}H), 126.1 (d, C-2), 127.0 (d, C-1), 127.3 (d, C-8), 127.5 (s, C-8a), 137.3 (s, C-4a), 158.7 (s, C-6).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 160 (100) [M⁺], 145 (34), 115 (25).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[175]

***trans*-2,2,2-Trichlorethyl-2-brom-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ylsulfamat (*trans*-273)**



Eine Lösung von Verbindung **261** (83.4 mg, 521 μmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) wurde nacheinander mit *N*-Bromsuccinimid (111 mg, 625 μmol), 2,2,2-Trichlorethylsulfamat (119 mg, 521 μmol) und Kaliumiodid (864 μg , 5.21 μmol) versetzt und 20 Minuten bei 23 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit EtOAc (10 mL) verdünnt und mit gesättigter NaCl-Lösung (5 mL) gewaschen. Nach Trocknen über MgSO_4 und anschließender Filtration wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand chromatographiert (SiO_2 , Pe/EtOAc 7:1). Das Produkt *trans*-**273** wurde als weißer Feststoff erhalten (121 mg, 259 μmol , 50%, dr \geq 95:5).

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit dem Produkt **273** der C-H Aminierung überein.

III. Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift	R_f	relative Wanderungs- geschwindigkeit
Äquiv.	Äquivalente	rr	Regioisomerenverhältnis
DC	Dünnschichtchromatogramm	Smp.	Schmelzpunkt
DCE	1,2-Dichlorethan	TCE	Tetrachlorethan
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer	TFA	Trifluoressigsäure
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin	TPP	Tetraphenylporphyrin
DMA	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid	UV	ultraviolett
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	VIS	sichtbar
DME	Dimetoxyethan		
DMSO	Dimethylsulfoxid		
<i>dr</i>	Diastereomerenverhältnis		
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss		
EtOH	Ethanol		
AcOH	Essigsäure		
HMBC	Heteronuclear Multiple-Bond- Coherence		
HMDS	Hexamethyldisilazid		
HMQC	Heteronuclear Multiple-Quantum- Coherence		
Kat., kat.	Katalysator, katalytisch		
LDA	Lithium-di- <i>iso</i> -propylamid		
MeCN	Acetonitril		
MeOH	Methanol		
Mes	Mesityl		
Min.	Minuten		
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid		
NMR	Kernmagnetische Resonanz		
Pe	Pentan		
PG	Schutzgruppe		
Smp.	Schmelzpunkt		

IV. Literaturverzeichnis

- [1] R. H. Crabtree, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, 2437 - 2450.
- [2] R. Giri, B.-F. Shi, M. Engle, N. Maugel, J.-Q. Yu, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3242 - 3272.
- [3] P. Herrmann, T. Bach, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *40*, 2022 - 2038.
- [4] A. E. Shilov, G. B. Shul'pin, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2879 - 2932.
- [5] H. M. L. Davies, A. R. Dick, *Top. Curr. Chem.* **2010**, *292*, 303 - 345.
- [6] A. R. Dick, M. S. Sanford, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2439 - 2463.
- [7] P. Dauban, R. H. Dodd, in *Amino Group Chemistry* (Hrsg. A. Ricci), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, S. 55 - 92
- [8] M. Breuer, K. Ditrich, T. Habicher, B. Hauer, M. Keßeler, R. Stürmer, T. Zelinsky, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 788 - 824.
- [9] K. C. Hultsch, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 367-391.
- [10] V. I. Tararov, A. Börner, *Synlett* **2005**, 203 - 211.
- [11] F. Collet, R. H. Dodd, P. Dauban, *Chem. Commun.* **2009**, 5061 - 5074.
- [12] D. N. Zalatan, J. Du Bois, *Top. Curr. Chem.* **2010**, *292*, 347 - 378.
- [13] H. M. L. Davies, J. R. Manning, *Nature* **2008**, *451*, 417 - 424.
- [14] J. Du Bois, *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 758 - 762.
- [15] P. Dauban, R. H. Dodd, *Synlett* **2003**, 1571 - 1586.
- [16] M. M. Díaz-Requejo, P. J. Pérez, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3379 - 3394.
- [17] G. Smolinsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4717 - 4719.
- [18] G. Smolinsky, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4108 - 4110.
- [19] M. F. Sloan, W. B. Renfrow, D. S. Breslow, *Tetrahedron Lett.* **1964**, *5*, 2905 - 2909.
- [20] D. S. Breslow, M. F. Sloan, N. R. Newburg, W. B. Renfrow, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 2773 - 2779.
- [21] A. G. Anastassiou, H. E. Simmons, F. D. Marsh, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2296 - 2297.
- [22] W. Lwowski, T. W. Mattingly, *Tetrahedron Lett.* **1962**, *3*, 277 - 280.
- [23] W. Lwowski, T. W. Mattingly, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1947 - 1958.
- [24] H. Kwart, A. A. Khan, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 1951 - 1953.
- [25] D. S. Breslow, M. F. Sloan, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 5349-5352.
- [26] D. Carr, T. P. Seden, R. W. Turner, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 477 - 478.

- [27] J. P. Mahy, G. Bedi, P. Battioni, D. Mansuy, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1927 - 1930.
- [28] D. Mansuy, J. P. Mahy, A. Dureault, G. Bedi, P. Battioni, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1161 - 1163.
- [29] R. Breslow, S. H. Gellman, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1400 - 1401.
- [30] R. Breslow, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6728 - 6729.
- [31] P. Müller, C. Baud, Y. Jacquier, *Tetrahedron* **1996**, 52, 1543 - 1548.
- [32] P. Müller, C. Baud, Y. Jacquier, M. Moran, I. Nägeli, *J. Phys. Org. Chem.* **1996**, 9, 341 - 347.
- [33] I. Nägeli, C. Baud, G. Bernardinelli, Y. Jacquier, M. Moraon, P. Müllet, *Helv. Chim. Acta* **1997**, 80, 1087 - 1105.
- [34] S.-i. Hashimoto, N. Watanabe, S. Ikegami, *Synlett* **1994**, 353 - 355.
- [35] N. Watanabe, M. Anada, S.-i. Hashimoto, S. Ikegami, *Synlett* **1994**, 1031 - 1033.
- [36] M. C. Pirrung, J. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5987 - 5990.
- [37] X.-Q. Yu, J.-S. Huang, X.-G. Zhou, C.-M. Che, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2233 - 2236.
- [38] C. G. Espino, J. Du Bois, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 598 - 600.
- [39] S.-M. Au, J.-S. Huang, C.-M. Che, W.-Y. Yu, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7858 - 7864.
- [40] S.-M. Au, J.-S. Huang, W.-Y. Yu, W.-H. Fung, C.-M. Che, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9120 - 9132.
- [41] S. K.-Y. Leung, W.-M. Tsui, J.-S. Huang, C.-M. Che, J.-L. Liang, N. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16629 - 16640.
- [42] F. Collet, C. Lescot, C. Liang, P. Dauban, *Dalton Trans* **2010**, 39, 10401 - 10413.
- [43] X. Lin, C. Zhao, C.-M. Che, Z. Ke, D. L. Phillips, *Chem. Asian J.* **2007**, 2, 1101 - 1108.
- [44] K. W. Fiori, C. G. Espino, B. H. Brodsky, J. Du Bois, *Tetrahedron* **2009**, 65, 3042-3051.
- [45] M. M. Díaz-Requejo, T. R. Belderráin, M. C. Nicasio, S. Trofimenko, P. J. Pérez, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12078 - 12079.
- [46] M. R. Fructos, S. Trofimenko, M. M. Díaz-Requejo, P. J. Pérez, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 11784 - 11791.

- [47] I. Cano, M. C. Nicasio, P. J. Pérez, *Dalton Trans* **2009**, 730 - 734.
- [48] D. P. Albone, S. Challenger, A. M. Derrick, S. M. Fillery, J. L. Irwin, C. M. Parsons, H. Takada, P. C. Taylor, D. J. Wilson, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 107 - 111.
- [49] R. Bhuyan, K. M. Nicholas, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3957 - 3959.
- [50] Y. M. Badiei, A. Krishnaswamy, M. M. Melzer, T. H. Warren, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15056 - 15057.
- [51] Y. M. Badiei, A. Dinescu, X. Dai, R. M. Palomino, F. W. Heinemann, T. R. Cundari, T. H. Warren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9961 - 9964.
- [52] Z. Li, D. A. Capretto, R. Rahaman, C. He, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5184 - 5186.
- [53] B. P. Gómez-Emeterio, J. Urbano, M. M. Díaz-Requejo, P. J. Pérez, *Organometallics* **2008**, *27*, 4126 - 4130.
- [54] F. Avenier, E. Gouré, P. Dubourdeaux, O. Sénèque, J.-L. Oddou, J. Pécaut, S. Chardon-Noblat, A. Deronzier, J.-M. Latour, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 715 - 717.
- [55] M. P. Jensen, M. P. Mehn, L. Que, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4357 - 4360.
- [56] Z. Wang, Y. Zhang, H. Fu, Y. Jiang, Y. Zhao, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1863 - 1866.
- [57] H. Lu, V. Subbarayan, J. Tao, X. P. Zhang, *Organometallics* **2010**, *29*, 389 - 393.
- [58] F. Ragaini, A. Penoni, E. Gallo, S. Tollari, C. Li Gotti, M. Lapadula, E. Mangioni, S. Cenini, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 249 - 259.
- [59] J. D. Harden, J. V. Ruppel, G.-Y. Gao, X. P. Zhang, *Chem. Commun.* **2007**, 4644 - 4646.
- [60] C. G. Espino, J. Du Bois, in *Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions* (Hrsg. P. A. Evans), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, S. 379 - 416.
- [61] C. G. Espino, K. W. Fiori, M. Kim, J. D. Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15378 - 15379.
- [62] D. F. Taber, R. P. Meagley, J. P. Louey, A. L. Rheingold, *Inorganica Chimica Acta* **1995**, *239*, 25 - 28.
- [63] H. M. L. Davies, C. Venkataramani, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1403 - 1406.
- [64] K. W. Fiori, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 562 - 568.
- [65] D. N. Zalatan, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7558 - 7559.

- [66] H. Lebel, K. Huard, S. Lectard, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*,
- [67] H. Lebel, K. Huard, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 639 - 642.
- [68] K. Huard, H. Lebel, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6222 - 6230.
- [69] H. M. L. Davies, M. S. Long, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3518 - 3520.
- [70] Y. Cui, C. He, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4210 - 4212.
- [71] W. G. Shou, J. Li, T. Guo, Z. Lin, G. Jia, *Organometallics* **2009**, *28*, 6847 - 6854.
- [72] M. E. Harvey, D. G. Musaev, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17207 - 17216.
- [73] J.-L. Liang, S.-X. Yuan, J.-S. Huang, C.-M. Che, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3610 - 3619.
- [74] Y. Kohmura, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3339 - 3342.
- [75] J. V. Ruppel, R. M. Kamble, X. P. Zhang, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4889 - 4892.
- [76] H. Lu, J. Tao, J. E. Jones, L. Wojtas, X. P. Zhang, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1248 - 1251.
- [77] H. Lu, H. Jiang, L. Wojtas, X. P. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 10192 - 10196.
- [78] D. N. Barman, K. M. Nicholas, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 908 - 911.
- [79] C. G. Espino, P. M. Wehn, J. Chow, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6935 - 6936.
- [80] J. J. Fleming, K. W. Fiori, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2028 - 2029.
- [81] K. W. Fiori, J. J. Fleming, J. Du Bois, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4349 - 4352.
- [82] P. M. Wehn, J. Du Bois, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4685 - 4688.
- [83] M. Kim, J. V. Mulcahy, C. G. Espino, J. Du Bois, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1073 - 1076.
- [84] T. Kurokawa, M. Kim, J. Du Bois, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2777 - 2779.
- [85] D. E. Olson, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11248 - 11249.
- [86] B. J. Stokes, H. Dong, B. E. Leslie, A. L. Pumphrey, T. G. Driver, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7500 - 7501.
- [87] M. Shen, B. E. Leslie, T. G. Driver, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5056 - 5059.

- [88] H. M. L. Davies, R. E. J. Beckwith, *Chemical Reviews* **2003**, *103*, 2861 - 2904.
- [89] D. N. Zalatan, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9220 - 9221.
- [90] K. P. Kornecki, J. F. Berry, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5872 - 5832.
- [91] P. Müller, C. Fruit, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2905 - 2919.
- [92] F. Collet, C. Lescot, P. Dauban, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1926 - 1936.
- [93] C. Fruit, P. Müller, *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 1607 - 1615.
- [94] C. Fruit, P. Müller, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1019 - 1026.
- [95] R. Reddy, H. M. L. Davies, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5013 - 5016.
- [96] J.-L. Liang, S.-X. Yuan, J.-S. Huang, C.-M. Che, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3610 - 3619.
- [97] J.-L. Liang, S.-X. Yuan, J.-S. Huang, W.-Y. Yu, C.-M. Che, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3465 - 3468.
- [98] J.-L. Liang, J.-S. Huang, X.-Q. Yu, N. Zhu, C.-M. Che, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1563 - 1572.
- [99] E. Milczek, N. Boudet, S. Blakey, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6825 - 6828.
- [100] P. M. Wehn, J. Lee, J. Du Bois, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4823 - 4826.
- [101] C. Liang, F. Robert-Peillard, C. Fruit, P. Müller, P. Dauban, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4641 - 4644.
- [102] C. Liang, F. Collet, F. Robert-Peillard, P. Müller, R. H. Dodd, P. Dauban, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 343 - 350.
- [103] H. Lebel, C. Spitz, O. Leogane, C. Trudel, M. Parmentier, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5460 - 5463.
- [104] F. Mühltau, D. Stadler, A. Goepfert, G. A. Olah, G. K. S. Prakash, T. Bach, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9668 - 9675.
- [105] F. Mühltau, O. Schuster, T. Bach, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9348 - 9349.
- [106] D. Stadler, F. Mühltau, P. Rubenbauer, E. Herdtweck, T. Bach, *Synlett* **2006**, 2573 - 2576.
- [107] P. Rubenbauer, T. Bach, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1125 - 1130.
- [108] D. Stadler, A. Goepfert, G. Rasul, G. A. Olah, G. K. S. Prakash, T. Bach, *J. Org. Chem.* **2008**, *74*, 312 - 318.
- [109] D. Stadler, T. Bach, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 272 - 284.
- [110] R. H. Hoffmann, *Synthesis* **2004**, 2075 - 2090.
- [111] K. Guthikonda, J. D. Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13672 - 13673.

- [112] H. O. House, G. H. Rasmusson, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4278 - 4281.
- [113] M. Moreno-Manas, R. Pleixats, M. Villarroya, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4925 - 4928.
- [114] G. Höfle, W. Steglich, W. Vorbrüggen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 569 - 583.
- [115] M. Orfanopoulos, I. Smonou, *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 833 - 839.
- [116] S. E. Denmark, B. S. Kesler, Y. C. Moon, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4912 - 4924.
- [117] A. S. Khartulyari, M. Kapur, M. E. Maier, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5833 - 5836.
- [118] J. R. Gage, D. A. Evans, *Org. Synth.* **1990**, *68*, 83-87.
- [119] E. Tyrrell, M. W. H. Tsang, G. A. Skinner, J. Fawcett, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9841 - 9852.
- [120] S. J. Garden, R. B. d. Silva, A. C. Pinto, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8399 - 8412.
- [121] T. Helbich, Bachelorarbeit, Technische Universität München, **2011**.
- [122] M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry*, Ausg. 5, John Wiley and Sons, New York, **2001**.
- [123] A. Nörder, E. Herdtweck, S. M. Huber, T. Bach, zur Publikation eingereicht.
- [124] D. Hobbs-Mallyon, W. Li, D. A. Whiting, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 1511 - 1516.
- [125] H. Matsubara, S. Yasuda, H. Sugiyama, I. Ryu, Y. Fujii, K. Kita, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4071 - 4076.
- [126] A. Chatterjee, D. Roy, S. K. Chatterjee, *Synthesis* **1981**, 449 - 451.
- [127] D. Brown, S., B. A. Marples, P. Smith, L. Walton, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3587 - 3606.
- [128] E. W. Hagemann, P. C. Ho, L. L. Brown, F. M. Schell, M. C. Woody, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7445 - 7450.
- [129] D. Meziane, J. Hardouin, A. Elias, E. Guénin, M. Lecouvey, *Heteroatom Chem.* **2009**, *20*, 369 - 377.
- [130] G. B. Hammond, T. Calogeropoulou, D. F. Wiemer, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4265 - 4268.
- [131] A. A. Cordi, I. Berque-Bestel, T. Persigand, J.-M. Lacoste, A. Newman-Tancredi, V. Audinot, M. J. Millan, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 787 - 805.
- [132] D. C. Harrowven, R. F. Dainty, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 15771 - 15786.
- [133] M. Rubin, T. Schwier, V. Gevorgyan, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1936 - 1940.

- [134] Y. Hatanaka, M. Watanabe, S.-y. Onozawa, M. Tanaka, H. Sakurai, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 422 - 423.
- [135] Y.-Y. Yeung, X. Gao, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9644 - 9645.
- [136] J.-J. Shie, J.-M. Fang, C.-H. Wong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5788 - 5791.
- [137] J. Gilmet, B. Sullivan, T. Hudlicky, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 212 - 220.
- [138] H. Prinzbach, K.-H. Müller, C. Kaiser, D. Hunkler, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3475 - 3478.
- [139] M. Hirama, M. Iwashita, Y. Yamazaki, S. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4963 - 4964.
- [140] S. Raghavan, V. Krishnaiah, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 748 - 761.
- [141] X. Cai, X. Liu, Y. Hui, J. Jiang, W. Wang, W. Chen, L. Lin, X. Feng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6160 - 6164.
- [142] J.-f. Wei, L.-H. Zhang, Z.-G. Chen, X.-Y. Shi, J.-J. Cao, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3280 - 3284.
- [143] Z.-G. Chen, J.-F. Wei, M.-Z. Wang, L.-Y. Zhaou, C.-J. Zhang, X.-Y. Shi, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2358 - 2368.
- [144] V. V. Thakur, S. Kumar, A. Sudalai, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 861 - 864.
- [145] A. Nörder, P. Herrmann, E. Herdtweck, T. Bach, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3690 - 3692.
- [146] J. Li, W. Qian, Y. Zhang, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5793 - 5798.
- [147] H. I. Tashtoush, R. Sustmann, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 1759 - 1762.
- [148] M. B. Runge, M. T. Mwangi, A. L. Miller, M. Perring, N. B. Bowden, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 935 - 939.
- [149] D. Acetti, E. Brenna, C. Fuganti, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 488 - 492.
- [150] M. Kinoshita, T. Miyake, Y. Arima, M. Oguma, H. Akita, *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, *56*, 118 - 123.
- [151] M. Nozawa, K. Takahashi, K. Kato, H. Akita, *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 272 - 277.
- [152] M. G. Kociolek, K. P. Kalbarczyk, *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 4387 - 4394.
- [153] V. J. Bulbule, V. H. Deshpande, S. Velu, A. Sudalai, S. Sivasankar, V. T. Sathe, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9325 - 9332.
- [154] P. J. Black, G. Cami-Kobeci, M. G. Edwards, P. A. Slatford, M. K. Whittlesey, J. M. J. Williams, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 116 - 125.

- [155] Z. Ding, J. Yang, T. Wang, Z. Shen, Y. Zhang, *Chem. Commun.* **2009**, 571 - 573.
- [156] B. Saito, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6694 - 6695.
- [157] S. Barradas, M. C. Carreno, M. Gonzalez-Lopez, A. Latorre, A. Urbano, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5019 - 5022.
- [158] N. Ortega, M. Brovetto, J. I. Padron, V. S. Martin, T. Martin, A. Feher-Voelger, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 963 - 972.
- [159] F. L. Schadt, C. J. Lancelot, P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 228 - 246.
- [160] P. E. Dietze, W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4549 - 4555.
- [161] H. Miyachi, M. Nomura, T. Tanase, M. Suzuki, K. Murakami, K. Awano, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 333 - 336.
- [162] J. F. King, R. Rathore, Z. Guo, M. Li, N. C. Payne, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10308 - 10324.
- [163] F. Manescalchi, M. Orena, D. Savoia, *Synthesis* **1979**, 445 - 446.
- [164] E. Marcantoni, S. Cingolani, G. Bartoli, M. Bosco, L. Sambri, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3624 - 3630.
- [165] P. M. Gannett, D. L. Nagel, P. J. Reilly, T. Lawson, J. Sharpe, B. Toth, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1064 - 1071.
- [166] S. Kobayashi, H. Miyamura, R. Akiyama, T. Ishida, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9251 - 9254.
- [167] A. B. Dounay, N. S. Barta, J. A. Bikker, S. A. Borosky, B. M. Campbell, T. Crawford, L. Denny, L. M. Evans, D. L. Gray, P. Lee, E. A. Lenoir, W. Xu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1159 - 1163.
- [168] M. Voets, I. Antes, C. Scherer, U. Mueller-Vieira, K. Biemel, S. Marchais-Oberwinkler, R. W. Hartmann, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2222 - 2231.
- [169] S. H. Kim, J. R. Gunther, J. A. Katzenellenbogen, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4931 - 4934.
- [170] D. K. Banerjee, S. Chatterjee, C. N. Pillai, M. V. Bhatt, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 3769 - 3775.
- [171] M. Mehmandoust, D. Buisson, R. Azerad, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6461 - 6462.

- [172] C. Ezzili, D. G. Hochstatter, D. L. Boger, M. Mileni, R. C. Stevens, J. Z. Long, B. F. Cravatt, N. McGlinchey, E. J. Bilsky, S. G. Kinsey, A. H. Lichtman, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2805 - 2822.
- [173] K. Tiefenbacher, J. Mulzer, L. Troendlin, A. Pfaltz, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6508 - 6513.
- [174] R. Perrone, F. Berardi, N. A. Colabufo, M. Leopoldo, V. Tortorella, M. G. Fornaretto, C. Caccia, R. A. McArthur, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 4928 - 4934.
- [175] D. G. New, Z. Tesfai, K. D. Moeller, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1578 - 1598.