

# **Enantioselektive Katalyse durch chirale Guanidine, Bisamidine und axial chirale Amidine**

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Naturwissenschaften

vorgelegt beim Fachbereich Biochemie, Chemie und Pharmazie  
der Goethe-Universität Frankfurt am Main

von  
Mariano Goldberg  
aus Buenos Aires

Frankfurt am Main  
2020  
(D30)

Vom Fachbereich Biochemie, Chemie und Pharmazie der Goethe-Universität Frankfurt am Main als Dissertation angenommen.

Dekan: Prof. Dr. Clemens Glaubitz

Erster Gutachter: Prof. Dr. Michael W. Göbel

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. Harald Schwalbe

Datum der Disputation: 23.06.2020



# Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde von Juli 2014 bis Februar 2020 unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Michael W. Göbel am Institut für Organische Chemie und Chemische Biologie der Goethe-Universität Frankfurt am Main angefertigt.

Herrn Prof. Dr. Michael W. Göbel möchte ich für die Aufnahme in den Arbeitskreis, die Freiheit bei der Wahl meiner Themenstellung, die hervorragenden experimentellen Bedingungen sowie die ausgezeichnete Betreuung danken. Des Weiteren möchte ich ihm für die stets offene Tür bei Problemen sowie zahlreichen Anregungen bei diversen Fragestellungen danken.

Frau Margitta Knöß danke ich für ihre besonders nette Art und ihrem fortwährenden Bemühen einem bei unterschiedlichsten bürokratischen Angelegenheiten zu helfen.

Frau Dr. Ute Scheffer danke ich für die Unterstützung bei jeglichen Fragen hinsichtlich der OLAT-Plattform, sowie ein offenes Ohr bei sämtlicher Art von Problemen.

Frau Elisabeth Kalden danke ich für die Bereitstellung benötigter Laborgeräte, Verbrauchsmaterialien oder für die Bestellung neuen Zubehörs. Ebenso für ihre stets interessanten Anekdoten, sowie ihrer freundlichen und herzlichen Art.

Herrn Frank Wurster danke ich für die sehr kollegiale Unterstützung hinsichtlich der Arbeit an der HPLC. Doch vor allem für die einzigartigen Gespräche, die stets für Aufheiterung während der Arbeitszeit sorgten.

Ein außerordentlich großer Dank geht an meine zwei Laborpartner und sehr guten Freunde Dr. Timo Weinrich und Felix Zellmann. Zum Einen führte ihre große Hilfsbereitschaft und fachliche Kompetenz dazu, dass so manches Problem gemeinsam gelöst werden konnte. Zum Anderen sorgten die familiäre Atmosphäre und gelegentlichen Absurditäten in der „Unterstadt“ zu einem hervorragenden Arbeitsklima, indem viel gelacht und Unfug gemacht wurde.

Des Weiteren bedanke ich mich beim Rest des Arbeitskreises, Jan Hornung, Mathias Bolz, Konstantinos Chionis, Alexander Kaiser, Frank Kaiser, Catharina Kost, Dennis Krug und Sandra Weber zum Einen für das angenehme Arbeitsklima und die gute Zusammenarbeit und zum Anderen für zahlreiche gesellige Mittagessen im „Lahmen Esel“.

Ebenso den „Ehemaligen“ des Arbeitskreises, Denis Sartakov, Dr. Daniela Wirth Hamdoune, Dr. Friederike Danneberg, Dr. Plamena Dogandzhyski, Bettina Trojanowski, Dr. Tina Stark, sowie den ehemaligen Mitarbeitern von Prof. Dr. Georg Manolikakes, Andreas Diehl, Dr. Tamara Beisel, Dr. Nai-Wei Liu und Kamil Hofman danke ich für ein angenehmes Arbeitsklima und gute Zusammenarbeit.



Ein großer Dank geht an meine guten und langjährigen Freunde Moritz Ostersetzer, Daniel Erd, die Gebrüder Valentin und Leonard Beck, sowie die Gebrüder Max und Raoul Kammann, die fortwährend an meinem wissenschaftlichen Fortschritt interessiert waren und für eine willkommene Ablenkung an Wochenenden und nach der Arbeit sorgten.

Ein großer Dank geht an meine zwei Schwestern Valeria und Karina Goldberg, die mich allzeit unterstützten und mir seit jeher liebevoll zur Seite standen.

Ein besonders großer Dank geht an meine Eltern Renata und Sergio Goldberg, die an mich geglaubt und mich ausnahmslos in jeder erdenklichen Weise unterstützt haben. Ohne ihre Unterstützung wären das Studium und die Anfertigung dieser Dissertation in diesem Rahmen nicht möglich gewesen.

Schließlich möchte ich mich bei meiner bezaubernden Frau Nihal bedanken, die mich mit ihrer verständnis- und liebevollen Art fortwährend unterstützt hat und mir sowohl bei Höhen als auch bei Tiefen zur Seite stand.

Zum Schluss bedanke ich mich bei meinem geliebten Sohn Levin, der mir durch seine unvergleichliche Lebensfreude und positive Ausstrahlung jede Lebenslage verschönert und mich mit seiner Fröhlichkeit jeden Tag aufs Neue ansteckt.

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
2	Organokatalyse.....	3
2.1	Katalyse über kovalente Bindungen .....	8
2.2	Katalyse durch Bildung chiraler Ionenpaare .....	14
2.3	Katalyse über Wasserstoffbrückenbindungen .....	18
3	Guanidine.....	24
3.1	Vorkommen und Eigenschaften .....	24
3.2	Synthesestrategien .....	27
3.3	Anwendungsbeispiele .....	32
4	Amidine .....	37
4.1	Vorkommen und Eigenschaften .....	37
4.2	Synthesestrategien .....	39
4.3	Anwendungsbeispiele .....	44
5	Estron.....	49
5.1	Struktur und Eigenschaften .....	49
5.2	Totalsynthesen von Estron .....	52
5.3	Quinkert-Dane-Estron-Synthese.....	58
6	Eigene Arbeiten.....	62
6.1	Bicyclisches Guanidin.....	62
6.1.1	Synthese des bicyclischen Guanidins .....	62
6.1.2	Katalyseergebnisse des bicyclischen Guanidins <b>356</b> .....	66
6.2	C <sub>2</sub> -symmetrische Bisamidine .....	73
6.2.1	Synthese der C <sub>2</sub> -symmetrischen Bisamidine.....	74
6.2.2	Katalyseergebnisse der C <sub>2</sub> -symmetrischen Bisamidine .....	81
6.3	Axial chirales Amidin .....	94
6.3.1	Synthese des axial chiralen Amidins .....	95
6.3.2	Katalyseergebnisse des axial chiralen Amidins <b>434-HTFPB</b> .....	107
7	Zusammenfassung und Ausblick .....	109
7.1	Zusammenfassung .....	109
7.2	Ausblick .....	114
8	Experimenteller Teil.....	115

8.1	Allgemeine experimentelle Bedingungen .....	115
8.2	Synthese des bicyclischen Guanidins <b>356</b> .....	117
8.2.1	( <i>R,S</i> )-3-Amino-3-phenylpropansäure <i>rac</i> - <b>349</b> .....	117
8.2.2	( <i>R,S</i> )-Propyl-3-amino-3-phenylpropionat <i>rac</i> - <b>348</b> .....	117
8.2.3	( <i>S</i> )-3-Amino-3-phenylpropansäure <b>349</b> .....	118
8.2.4	( <i>S</i> )-3-Amino-3-phenylpropan-1-ol <b>358</b> .....	119
8.2.5	( <i>S</i> )- <i>tert</i> -Butyl(3-hydroxy-phenylpropyl)carbammat <b>350</b> .....	119
8.2.6	( <i>S</i> )-3-(( <i>tert</i> -Butoxycarbonyl)amino)-3-phenylpropylmethansulfonat <b>359</b> .....	120
8.2.7	( <i>S</i> )- <i>tert</i> -Butyl(3-azido-1-phenylpropyl)carbammat <b>352</b> .....	121
8.2.8	( <i>S</i> )- <i>tert</i> -Butyl(3-amino-1-phenylpropyl)carbammat <b>353</b> .....	121
8.2.9	( <i>S</i> )- <i>tert</i> -Butyl(3-oxo-1-phenylpropyl)carbammat <b>351</b> .....	122
8.2.10	Di- <i>tert</i> -butyl((1 <i>S</i> ,1' <i>S</i> )-azadiylbis(1-phenylpropan-3,1-diyl))dicarbamat <b>354</b> ...	123
8.2.11	( <i>S</i> )- <i>N</i> <sup>1</sup> (( <i>S</i> )-3-Amino-3-phenylpropyl)-3-phenylpropan-1,3-diamin <b>355</b> .....	124
8.2.12	(2 <i>S</i> ,8 <i>S</i> )-2,8-Diphenyl-2,3,4,6,7,8-hexahydro-1 <i>H</i> -pyrimido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin- Hydroiodid <b>356·HI</b> .....	124
8.2.13	(2 <i>S</i> ,8 <i>S</i> )-2,8-Diphenyl-2,3,4,6,7,8-hexahydro-1 <i>H</i> -pyrimido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin <b>356</b> . .....	125
8.3	Synthese der <i>C</i> <sub>2</sub> -symmetrischen Bisamidine.....	127
8.3.1	1,2-Bis((4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)benzol <b>389</b> .....	127
8.3.2	(4 <i>R</i> ,4' <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,5' <i>R</i> )-2,2'-(1,2-Phenylen)bis(4,5-diphenyl-4,5-dihydro-1 <i>H</i> -imidazol- 3-ium)chlorid <b>389·2HCl</b> .....	128
8.3.3	(4 <i>R</i> ,4' <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,5' <i>R</i> )-2,2'-(1,2-Phenylen)bis(4,5-diphenyl-4,5-dihydro-1 <i>H</i> -imidazol- 3-ium)tetrakis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)borat <b>389·2HTFPB</b> .....	129
8.3.4	1,2-Bis((4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-4,5-di-(2'-hydroxyphenyl)-4,5-dihydro-1 <i>H</i> -imidazol-2- yl)benzol <b>390</b> .....	130
8.3.5	(4 <i>R</i> ,4' <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,5' <i>R</i> )-2,2'-(1,2-Phenylen)bis(4,5-bis(2-hydroxyphenyl)-4,5-dihydro- 1 <i>H</i> -imidazol-3-ium)chlorid <b>390·2HCl</b> .....	131
8.3.6	(4 <i>R</i> ,4' <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,5' <i>R</i> )-2,2'-(1,2-Phenylen)bis(4,5-bis(2-hydroxyphenyl)-4,5-dihydro- 1 <i>H</i> -imidazol-3-ium)tetrakis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)borat <b>390·2HTFPB</b> . .....	131
8.3.7	1,2-Bis((4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-4,5-di([1,1'-biphenyl]-4-yl)-4,5-dihydro-1 <i>H</i> -imidazol-2- yl)benzol <b>391</b> .....	132
8.3.8	(4 <i>S</i> ,4' <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,5' <i>S</i> )-2,2'-(1,2-Phenylen)bis(4,5-di([1,1'-biphenyl]-4-yl)-4,5-dihydro- 1 <i>H</i> -imidazol-3-ium)chlorid <b>391·2HCl</b> .....	133
8.3.9	(4 <i>S</i> ,4' <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,5' <i>S</i> )-2,2'-(1,2-Phenylen)bis(4,5-di([1,1'-biphenyl]-4-yl)-4,5-dihydro- 1 <i>H</i> -imidazol-3-ium)tetrakis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)borat <b>391·2HTFPB</b> . .....	134

8.3.10	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-1,2-Di(naphthalen-2-yl)ethan-1,2-diammoniumchlorid <b>457·2HCl</b> .....	135
8.3.11	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-1,2-Di(naphthalen-2-yl)ethan-1,2-diamin <b>457</b> .....	135
8.3.12	1,2-bis((4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-4,5-Di(naphthalen-2-yl)-4,5-dihydro-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)benzol <b>393</b> .....	136
8.3.13	(4 <i>S</i> ,4' <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,5' <i>S</i> )-2,2'-(1,2-Phenylen)bis(4,5-di(naphthalen-2-yl)-4,5-dihydro-1 <i>H</i> -imidazol-3-ium)chloride <b>393·2HCl</b> .....	137
8.3.14	(4 <i>S</i> ,4' <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,5' <i>S</i> )-2,2'-(1,2-Phenylen)bis(4,5-di(naphthalen-2-yl)-4,5-dihydro-1 <i>H</i> -imidazol-3-ium)tetrakis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)borat <b>393·2HTFPB</b> ..	137
8.3.15	1,2-bis((4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-4,5-Di(naphthalen-1-yl)-4,5-dihydro-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)benzol <b>392</b> .....	138
8.3.16	(4 <i>S</i> ,4' <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,5' <i>S</i> )-2,2'-(1,2-Phenylen)bis(4,5-di(naphthalen-1-yl)-4,5-dihydro-1 <i>H</i> -imidazol-3-ium)chlorid <b>392·2HCl</b> .....	139
8.3.17	(4 <i>S</i> ,4' <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,5' <i>S</i> )-2,2'-(1,2-Phenylen)bis(4,5-di(naphthalen-1-yl)-4,5-dihydro-1 <i>H</i> -imidazol-3-ium)tetrakis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)borat <b>392·2HTFPB</b> ..	140
8.4	Synthese des axial chiralen Amidins <b>434</b> .....	141
8.4.1	1,8-Diodnaphthalin <b>417</b> .....	141
8.4.2	8-Iod-1-naphthonitril <b>418</b> .....	141
8.4.3	<i>tert</i> -Butyl(2,4-dibromphenoxy)diphenylsilan <b>419</b> .....	142
8.4.4	<i>tert</i> -Butyl(2-bromophenyl)carbammat <b>420</b> .....	143
8.4.5	<i>tert</i> -Butyl(2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)carbammat <b>421</b> . .....	144
8.4.6	<i>tert</i> -Butyl(3'-bromo-4'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat <b>423</b> .....	145
8.4.7	<i>tert</i> -Butyl(3'-bromo-4'-((tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-yl)oxy)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat <b>424</b> .....	146
8.4.8	<i>tert</i> -Butyl(3'-(8-cyanonaphthalen-1-yl)-4'-((tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-yl)oxy)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat <b>425</b> .....	147
8.4.9	<i>tert</i> -Butyl(3'-(8-cyanonaphthalen-1-yl)-4'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat <b>426</b> .....	148
8.4.10	( <i>S</i> )-2-Aminopropan-1-ol <b>427</b> .....	149
8.4.11	( <i>S</i> )-2-(trimethylsilyl)ethyl(1-hydroxypropan-2-yl)carbammat <b>428</b> .....	149
8.4.12	( <i>S</i> )-2-(((2-(trimethylsilyl)ethoxy)carbonyl)amino)propyl-4-methylbenzolsulfonat <b>429</b> .....	150
8.4.13	Teoc- <i>tert</i> -Butyl(3'-(8-cyanonaphthalen-1-yl)-4'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat <b>430</b> .....	151
8.4.14	( <i>S</i> )- <i>tert</i> -Butyl(4'-(2-aminopropoxy)-3'-(8-cyanonaphthalen-1-yl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat <b>431</b> .....	152

8.4.15	( <i>E</i> )- <i>tert</i> -Butyl(2-(1-amino-3-methyl-3,4-dihydrobenzo[ <i>i</i> ]naphtho[1,8- <i>fg</i> ][1,4]oxazecin-8-yl)phenyl)carbammat <b>432</b> .....	153
8.4.16	( <i>E</i> )-8-(2-Aminophenyl)-3-methyl-3,4-dihydrobenzo[ <i>i</i> ]naphtho[1,8- <i>fg</i> ][1,4]oxazecin-1-amin <b>433</b> .....	154
8.4.17	( <i>R,E</i> )-1-Amino-8-(2-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)thioureido)-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydrobenzo[ <i>i</i> ]naphtho[1,8- <i>fg</i> ][1,4]oxazecin-2-iumchlorid <b>434·HCl</b> .....	155
8.4.18	( <i>R,E</i> )-1-Amino-8-(2-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)thioureido)-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydrobenzo[ <i>i</i> ]naphtho[1,8- <i>fg</i> ][1,4]oxazecin-2-ium-tetrakis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)borat <b>434·HTFPB</b> .....	156
8.5	Synthese der Edukte für die Diels-Alder-Reaktion nach Quinkert und Dane.....	157
8.5.1	6-Methoxy-1-vinyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ol <b>288</b> .....	157
8.5.2	7-Methoxy-4-vinyl-1,2-dihydronaphthalin <b>314</b> .....	158
8.5.3	3-Methylcyclopent-3-en-1,2-dion <b>332</b> .....	158
8.5.4	2-Ethylidencyclopentanon <b>461</b> .....	159
8.5.5	2-Methoxy-6-methylnaphthalin <b>416</b> .....	160
8.6	Durchführung der Kinetiken der Diels-Alder-Reaktion nach Quinkert und Dane...	161
8.6.1	HPLC-Bedingungen und Auswertung .....	161
8.6.2	Diels-Alder-Reaktion von Dien <b>314</b> mit Diketon <b>332</b> .....	162
8.7	Diels-Alder-Reaktionen zum Aufbau des Rings C im Steroidgerüst .....	163
8.7.1	(13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> )-16-Hydroxy-3-methoxy-13-methyl-11,12,13,14-tetrahydro-6 <i>H</i> -cyclopenta[ <i>a</i> ]phenanthren-17(7 <i>H</i> )-on <i>rac</i> - <b>342</b> .....	163
8.7.2	(13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> )-3-Methoxy-13-methyl-11,12,13,14-tetrahydro-6 <i>H</i> -cyclopenta[ <i>a</i> ]phenanthren-17(7 <i>H</i> )-on <i>rac</i> - <b>435</b> .....	164
8.7.3	(13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> )-3-Methoxy-13-methyl-7,8,12,13,15,16-hexahydro-6 <i>H</i> -cyclopenta[ <i>a</i> ]phenanthren-17(14 <i>H</i> )-on <i>rac</i> - <b>333</b> .....	165
8.7.4	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-Ethyl-2-formyl-7-methoxy-2-methyl-1,2,3,9,10,10a-hexahydrophenanthren-1-carboxylat <i>rac</i> - <b>412</b> & Ethyl-3-(8-methoxy-4,4a,5,6-tetrahydro-2 <i>H</i> -benzo[ <i>f</i> ]isochromen-4-yl)but-2-enoat <i>rac</i> - <b>414</b> .....	166
8.8	Reaktion von Anthron-Derivaten <b>363</b> und <b>364</b> mit <i>N</i> -Aryl-substituierten Maleimiden <b>365</b> , <b>366</b> und <b>367</b> .....	168
8.8.1	Allgemeine Reaktionsvorschrift .....	168
8.8.2	(9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> ,11 <i>S</i> ,15 <i>S</i> )-9-Hydroxy-13-phenyl-10,11-dihydro-9 <i>H</i> -9,10-[3,4]epipyrroloanthracen-12,14(13 <i>H</i> ,15 <i>H</i> )-dion <b>368</b> .....	168
8.8.3	(9 <i>R</i> ,10 <i>S</i> ,11 <i>S</i> ,15 <i>S</i> )-1,8-Dichloro-9-hydroxy-13-phenyl-10,11-dihydro-9 <i>H</i> -9,10-[3,4]epipyrroloanthracen-12,14(13 <i>H</i> ,15 <i>H</i> )-dion <b>369</b> .....	169
8.8.4	(9 <i>R</i> ,10 <i>S</i> ,11 <i>S</i> ,15 <i>S</i> )-1,8-Dichloro-13-(3-chloro-4-methylphenyl)-9-hydroxy-10,11-dihydro-9 <i>H</i> -9,10-[3,4]epipyrroloanthracen-12,14(13 <i>H</i> ,15 <i>H</i> )-dion <b>370</b> .....	169

8.8.5	3-(10-Oxo-9,10-dihydroanthracen-9-yl)-1-phenylpyrrolidin-2,5-dion <b>371</b> .....	170
8.8.6	1-(3-Chloro-4-methylphenyl)-3-(10-oxo-9,10-dihydroanthracen-9-yl)pyrrolidin-2,5-dion <b>372</b> .....	170
8.8.7	1-(4-Bromophenyl)-3-(10-oxo-9,10-dihydroanthracen-9-yl)pyrrolidin-2,5-dion <b>373</b> .....	171
8.8.8	1-(4-Bromophenyl)-3-(4,5-dichloro-10-oxo-9,10-dihydroanthracen-9-yl)pyrrolidin-2,5-dion <b>374</b> .....	172
9	Anhang.....	173
9.1	Abkürzungsverzeichnis .....	173
9.2	Literaturverzeichnis .....	178
9.3	Lebenslauf .....	186
9.4	Eidesstattliche Erklärung .....	188

# 1 Einleitung

Die organische Synthese ist maßgeblich an einer Vielzahl der wohl wichtigsten Entdeckungen des 20. Jahrhunderts im Bereich der Chemie, Biologie und Medizin beteiligt.<sup>[1]</sup> Des Weiteren spielt sie u. A. für die Wirkstoffentwicklung, für unzählige biomedizinische Prozesse aber auch in der Technologie bis zum heutigen Tag eine nicht mehr weg zu denkende Rolle. Neben all dem Nutzen, der sicherlich zur Verbesserung unseres Lebensstandards führt, sollten die negativen Aspekte nicht außer Acht gelassen werden. In der heutigen Zeit stellen die durch die chemische Industrie verursachte Umweltverschmutzung, der erhöhte Energieverbrauch und die globale Erwärmung mehr denn je eine ernstzunehmende Bedrohung für die Menschheit dar.<sup>[2]</sup>

Eine wichtige Aufgabe für Chemiker in der heutigen Zeit ist daher die Entwicklung neuer Methoden zur günstigen und umweltfreundlichen Transformation chemischer Verbindungen. Unter ihnen nimmt die Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Einfachbindungen einen fundamentalen Stellenwert ein.<sup>[3]</sup> Zu einer der nützlichsten Methoden, um C-C-Bindungen zu knüpfen, zählt hierbei sicherlich die Addition von Organometallverbindungen bzw. Enolaten an Elektrophile, wie sie in der Grignard-, Aldol- oder Michael-Reaktion zu finden ist. Handelt es sich bei dem hergestellten Produkt dabei um eine chirale Verbindung, so ist die Bildung eines bestimmten Enantiomers von äußerst großem Interesse. Da es bei pharmakologischen und biologischen Prozessen auf die spezifische Interaktion zwischen Substrat und Enzym ankommt, kann die biologische Aktivität zweier Enantiomere sowohl in der Stärke als auch in der Wirkungsweise variieren.

Zur Herstellung chiraler Verbindungen bedienen sich Chemiker in der Regel der asymmetrischen Katalyse. Während die meisten biologischen Moleküle (z.B. Aminosäuren, Zucker, Nukleinsäuren) chiral sind und in lebenden Zellen von Enzymen synthetisiert werden,<sup>[4]</sup> nutzen Chemiker meist Übergangsmetall- bzw. organokatalytische Prozesse. Die Übergangsmetallkatalyse ist äußerst nützlich und effizient, vor allem für die asymmetrische Hydrierung, doch hat sie den großen Nachteil, dass Spuren von toxischen Schwermetallen im Produkt zurückbleiben können. Im Gegensatz dazu sind Organokatalysatoren reine organische, metallfreie und meist kleine Moleküle. Sie sind üblicherweise mit einer Reihe an Lösungsmitteln kompatibel und zeigen in den meisten Fällen keinerlei Zersetzung beim Kontakt mit Luftsauerstoff.

Unter Zuhilfenahme eines Katalysators kann eine chemische Reaktion beschleunigt und der Energiebedarf reduziert werden. Der Katalysator wird während der Reaktion nicht verbraucht und kann in vielen Fällen reisoliert werden. Der Katalysator verändert weder das chemische Gleichgewicht einer Reaktion, noch ermöglicht er eine thermodynamisch verbotene Reaktion. Katalytische Prozesse können somit, durch eine gesteigerte Ausbeute und eine Verringerung der entstehenden Nebenprodukte und Abfälle ökologischer und ökonomischer geführt werden.

Stickstoff-haltige Basen, wie Amidine und Guanidine, sind aufgrund ihrer chemischen Eigenschaften und Einsatzmöglichkeiten von großem Nutzen<sup>[2]</sup> in der organischen Synthese. Diese Struktur motive finden sich vermehrt in neu entwickelten Organokatalysatoren wieder, die für diverse enantioselektive Transformationen zum Einsatz kommen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine Reihe von Organokatalysatoren mit Amidin- und Guanidingrundgerüst synthetisiert. Sie wurden als Katalysatoren für die enantioselektive Steuerung diverser Reaktionen eingesetzt, u. A. der Diels-Alder-, Morita-Baylis-Hillman-, Friedel-Crafts-Reaktion und dem Schlüsselschritt der Quinkert-Dane-Estron-Synthese. Bei Letzterem handelt es sich um eine Diels-Alder-Reaktion, um den C-Ring eines Steroidgerüsts aufzubauen, welches durch wenige chemische Transformationen in das bedeutende weibliche Sexualhormon Estron überführt werden kann.



## 2 Organokatalyse

Der Begriff Katalyse (griechisch *katálysis*, Auflösung) wurde im Jahr 1835 vom schwedischen Chemiker J. J. BERZELIUS geprägt<sup>[5]</sup> und 1894 vom späteren Chemie-Nobelpreisträger F. W. OSTWALD mit folgendem Satz definiert: „*Catalysis is the acceleration of a slow chemical process by the presence of a foreign material*“. <sup>[5]</sup> Heute, etwa 150 Jahre später, hat sich enorm viel Wissen in diesem Feld angehäuft. Katalysezyklen sind oftmals bis ins Detail erforscht, es können präzise Angaben über die *turnover number* (TON) und *turnover frequency* (TOF) getroffen werden und Energiebilanzen werden mitunter quantenmechanisch berechnet. Fast täglich erscheint eine neue Publikation mit neuen Strukturtypen an Katalysatoren und entsprechenden Anwendungen. Dabei ist die Funktionsweise eines Katalysators die Folgende: Der Katalysator interagiert mit einem Substrat und beschleunigt die Reaktion durch Absenken der Aktivierungsenergie, ohne dabei die Lage des Gleichgewichts zu verändern. Dadurch können bestimmte Reaktionspfade favorisiert werden oder ganz allgemein Reaktionen unter milderen Bedingungen geführt werden. Der Katalysator wird nicht verbraucht, sondern wird schließlich in seiner anfänglich eingesetzten Form freigesetzt und kann somit an weiteren Katalysezyklen teilnehmen. Eine gute Darstellung der Energie-Diagramme von katalysierten und unkatalysierten Reaktionen stellt das in Abbildung 1 dargestellte Modell von KOZUCH *et al.* dar.<sup>[6]</sup> Es sind die elektronischen Energiezustände des Reaktanten (R), des Produktes (P) und des Katalysators (C), sowie das daraus resultierende adiabatische Potential in gestrichelten Linien aufgeführt. Die Interaktion mit dem Katalysator führt von A) nach B) zu einer deutlichen Abnahme der Aktivierungsenergie (roter Pfeil). Je nach Beschaffenheit des Katalysators, vermag er die Aktivierungsenergie um einen bestimmten Betrag zu senken. So könnte der „perfekte Katalysator“ durch weiteres Absenken des elektronischen Energiezustands die Situation C) schaffen, in der die Aktivierungsenergie theoretisch auf Null reduziert werden würde. Umgekehrt würde ein „anti-Katalysator“ durch weiteres Absenken des elektronischen Zustands die Aktivierungsenergie vergrößern.

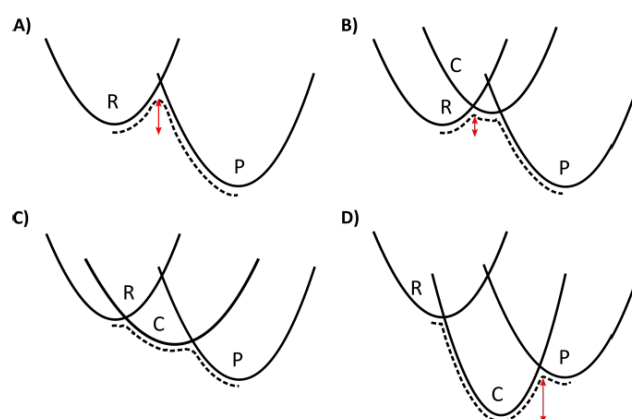


Abbildung 1: Energiediagramm einer Reaktion: A) unkatalysiert, B) katalysiert, C) katalysiert durch einen „perfekten Katalysator“ und D) katalysiert durch einen „anti-Katalysator“. Gestrichelte Linien: adiabatisches Potential; roter Pfeil: Aktivierungsenergie; R: Reaktant; P: Produkt; C: Katalysator. Übernommen von KOZUCH *et al.*<sup>[6]</sup>

Vor nicht allzu langer Zeit wurde im Bereich der Katalyse lediglich zwischen Enzym- und Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen unterschieden. Betrachtet man beispielsweise das 1996 erschienene Buch *Classics in Total Synthesis* von K. C. NICOLAOU und E. J. SORENSEN, welches zweifelsfrei einen Meilenstein in der Geschichte der organischen, präparativen Chemie darstellt, so wurde die asymmetrische Katalyse folgendermaßen definiert: „*In a catalytic asymmetric reaction, a small amount of an enantiomerically pure catalyst, either an enzyme or a synthetic, soluble transition metal complex, is used to produce large quantities of an optically active compound from a precursor that may be chiral or achiral*“.<sup>[7]</sup> Als dritte Komponente ist seit annähernd zwei Dekaden<sup>[4]</sup> die Organokatalyse hinzugekommen. Die Verwendung kleiner, organischer Moleküle, um unterschiedlichste Substrate zu aktivieren besitzt diverse Vorteile gegenüber den übrigen Methoden. Die Verwendung von oft toxischen Metallen und der Erzeugung großer Mengen Metallabfällen bei Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen ist aus Sicht des Umweltschutzes besorgniserregend. Durch den völligen Verzicht auf Metalle können Organokatalysatoren somit oftmals ökologischer und ökonomischer im Sinne der *Green Chemistry* eingesetzt werden. Einer der ersten dokumentierten Fälle einer organokatalytischen Reaktion ist vermutlich die 1860 von J. v. LIEBIG entdeckte Acetaldehyd-vermittelte Synthese von Oxalsäurediamid ausgehend von Dicyan und Wasser.<sup>[8]</sup>

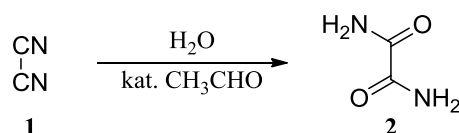


Abbildung 2: Acetaldehyd-katalysierte Synthese von Oxalsäurediamid **2** nach J. v. Liebig<sup>[8]</sup>

Unter Zuhilfenahme von Chinin **6** und Chinidin **7**, zwei in der Chinarinde natürlich vorkommenden Chinolin-Alkaloiden, beobachteten G. BREDIG und W. S. FISKE 1912 bei der Addition von Cyanwasserstoff **4** an Benzaldehyd **3** erstmals das Auftreten von Enantioselektivität in einer organokatalytischen Reaktion.<sup>[9]</sup>

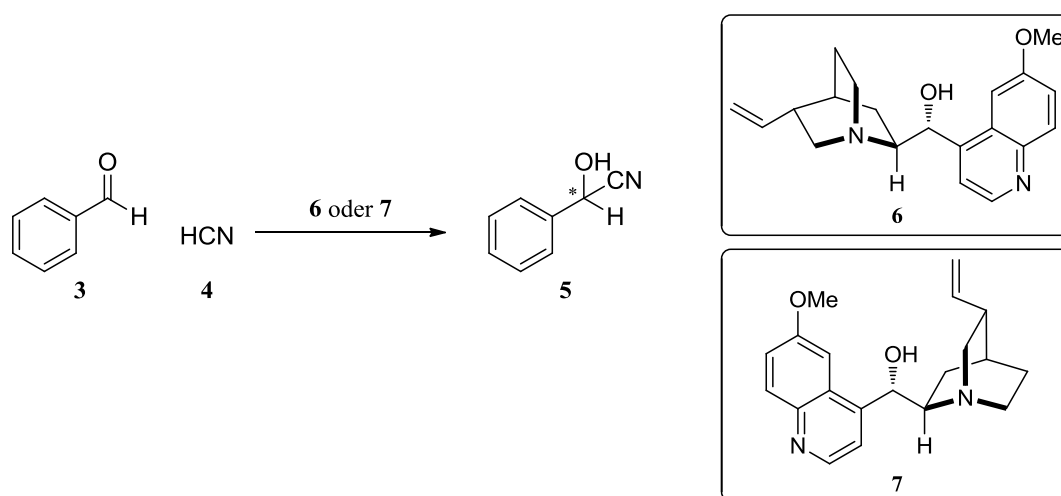


Abbildung 3: Chinin- und Chinidin-katalysierte Addition von HCN **4** an Benzaldehyd **3** nach BREDIG und FISKE<sup>[9]</sup>

Der Stellenwert der Chiralität in lebenden Organismen ist sicherlich unumstritten. Eine Mehrzahl der essentiellen Bausteine wie Aminosäuren, Zucker und Nukleinsäuren besitzen ein oder mehrere Chiralitätszentren. Und auch bei einem großen Teil der in der heutigen Zeit verbreiteten Arzneimittel handelt es sich um chirale Verbindungen, die eine sehr spezifische Wechselwirkung mit Enzymen und Rezeptoren aufweisen. Je nach appliziertem Enantiomer können daher dramatische Unterschiede in der Pharmakodynamik und -kinetik resultieren.<sup>[10]</sup> Zu den tragischen und wohl bekanntesten Beispielen zählt das Thalidomid. Ende der 1950er Jahre wurde es als Racemat unter dem Markennamen Contergan als Beruhigungsmittel und gegen Schwangerschaftsübelkeit vertrieben. Neben der sedierenden Wirkung des *R*-Enantiomers **8** konnte im Jahre 1961 die fruchtschädigende Wirkung des *S*-Enantiomers bestätigt werden, welches für die Missbildung von mehreren Tausenden Neugeborenen verantwortlich war.<sup>[11]</sup> Ein weiteres Beispiel ist das Ethambutol, welches in der *S,S*-Form **9** ein wirksames Antituberkulotikum darstellt, doch als *R,R*-Enantiomer zur Erblindung führen kann.<sup>[12]</sup> In Abbildung 4 ist eine kleine Auswahl<sup>[13]</sup> an chiralen Arzneimitteln aufgezeigt, u.A. das *S*-Zopiclon **11**, welches etwa 50 mal stärker<sup>[14]</sup> an den Benzodiazepin-Rezeptor bindet als sein Enantiomer, sowie das *S*-Tetrahydropalmitin **10**, welches als (-)-**10** die Dopaminrezeptoren im zentralen Nervensystem blockiert<sup>[15]</sup> und als (+)-**10** vermutlich Dopamin im Gehirn abbaut.

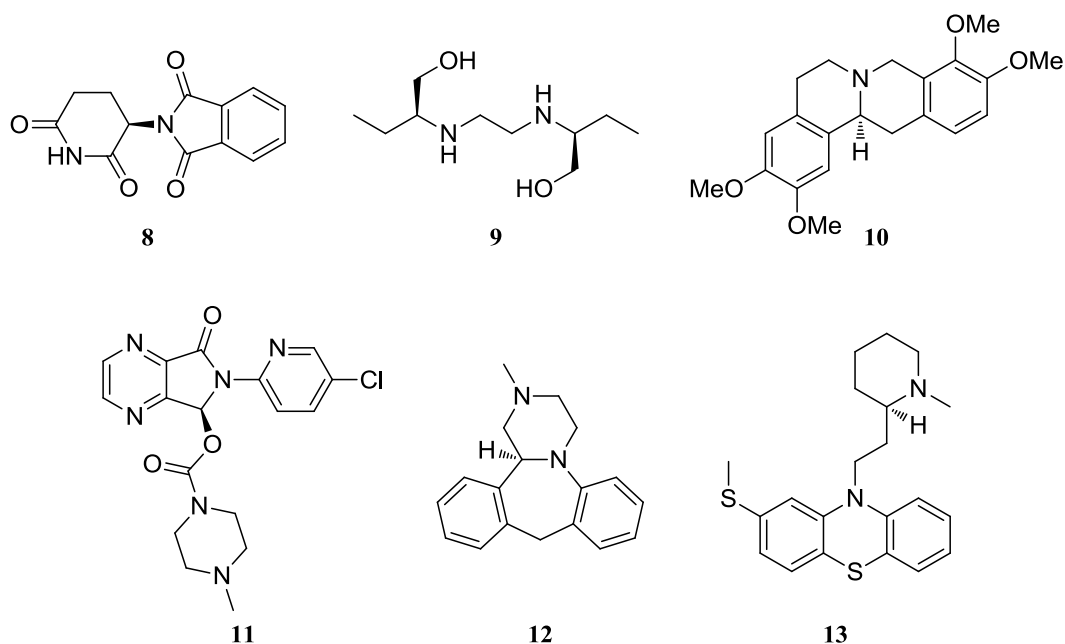


Abbildung 4: Auswahl chiraler Arzneimittel: oben v.l.n.r.: *R*-Thalidomid **8**, *S,S*-Ethambutol **9**, *S*-Tetrahydropalmitin **10**; unten v.l.n.r.: *S*-Zopiclon **11**, *S*-Mianserin **12**, *R*-Thioridazin **13**.

Heutzutage ist man in der Lage, durch geeignete Wahl des Katalysators und der Reaktionsbedingungen gewünschte Substrate in sehr guten Ausbeuten enantioselektiv herzustellen. Dabei befinden sich die gemessenen Enantiomerenüberschüsse nicht selten im Bereich von mehr als 90 % und können durch einmaliges Umkristallisieren meist enantiomerenreine Verbindungen liefern. Durch gründliche Optimierung der Systeme können Katalysatorbeladungen teilweise derart reduziert werden, dass sie selbst im ppm-Bereich noch exzellente Ergebnisse liefern.

Ein anschauliches Beispiel stellt die von LIST *et al.*<sup>[16]</sup> publizierte und in Abbildung 5 gezeigte Mukaiyama-Aldol-Reaktion von Enon **14** mit Silylenolether **15** dar, welche durch 2.8 ppm des chiralen BINOL-Katalysators *S,S*-**17** das Silyl-geschützte Aldol **16** in 86 % Ausbeute mit 90 % *ee* liefert. Die Verwendung immer geringerer Katalysatormengen scheint auf den ersten Blick ausschließlich Vorteile mit sich zu bringen. Es sollte allerdings berücksichtigt werden, dass ein Katalysezyklus ein äußerst komplexes System darstellt und die erhaltenen *ee*'s und Ausbeuten stark von äußeren Bedingungen abhängen. Im Jahr 2011 konnten GRÖGER und BERKESSEL<sup>[17]</sup> zeigen, dass die in Abbildung 6 gezeigte Aldol-Reaktion mit fünf mol-% *R,R*-**21** das Aldol *S*-**20** mit 47 % *ee* liefert. Erhöhte man die Katalysatorbeladung auf zehn mol-% kam es zu einem Verlust der Enantioselektivität (0 % *ee*). Verringerte man hingegen die Katalysatorbeladung stieg der gemessene *ee* sukzessive auf 93 % bei Verwendung von 0.5 mol-% *R,R*-**21** und stürzte schließlich rapide auf etwa zwei Prozent bei Verwendung von 0.1 mol-% ab. Dieser Effekt wurde durch einen möglichen Wechsel von kinetischer zu thermodynamischer Produktkontrolle der organokatalytischen Aldol-Reaktion begründet und zeigt kurzerhand welche hohen Auswirkungen eine kleine Veränderung des Systems bewirken kann.

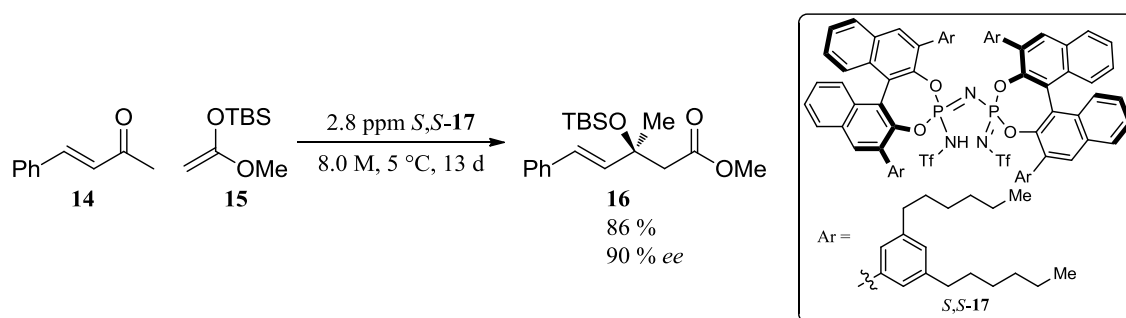


Abbildung 5: Katalyse der Mukaiyama-Aldol-Reaktion durch den chiralen BINOL-Katalysator *S,S*-**17**<sup>[16]</sup>

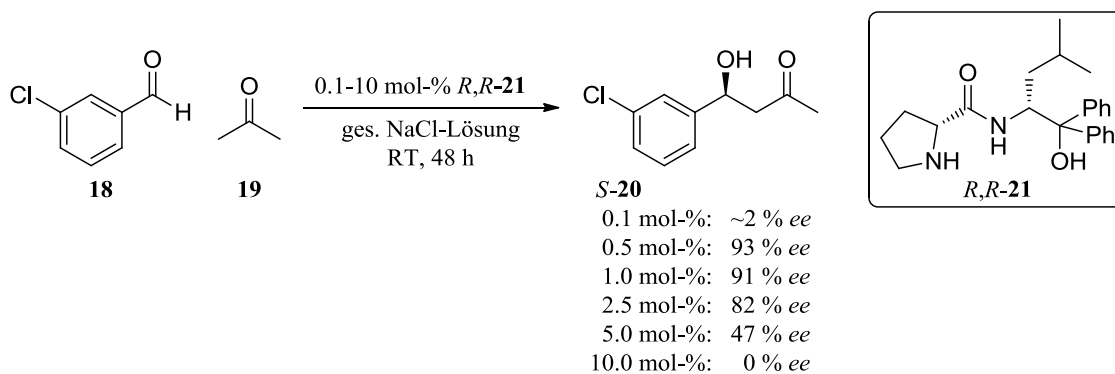


Abbildung 6: Gemessene Enantiomerenüberschüsse einer Aldol-Reaktion in Abhängigkeit der Katalysatorbeladung von *R,R*-**21**<sup>[17]</sup>

Ein Spezialfall der Chiralität ist die axiale Chiralität, bei der Moleküle kein chirales Zentrum sondern eine Chiralitätsachse aufweisen. Sowohl Atropisomere, als auch chirale Allene, Kumulene, bestimmte Spiroverbindungen und viele weitere Verbindungsklassen fallen in diese Gruppe. Dabei handelt es sich keineswegs um Einzelercheinungen sondern um Verbindungen, die ubiquitär in der Organokatalyse, als chirale Liganden, als bioaktive Moleküle und

in Naturstoffen<sup>[18]</sup> zu finden sind (siehe Abbildung 7). Spätestens im Jahr 1980, in dem NOYORI den bidentaten Diphosphinliganden BINAP vorstellte, der für die Übergangsmetallkatalysierte asymmetrische Hydrierung verwendet wird und für die er im Nachhinein mit dem Chemie-Nobelpreis ausgezeichnet wurde, sprach man diesem Phänomen die zustehende Wichtigkeit zu. Bei Atropisomeren handelt es sich um Rotamere, bei denen die Rotation um eine Einfachbindung durch sterisch anspruchsvolle Reste soweit eingeschränkt ist, dass unterschiedliche Konformere getrennt voneinander erhalten werden können. Dabei gilt die willkürliche, doch nützliche Definition, dass Atropisomere für die Isomerisierung des einen in das andere Rotamer eine Halbwertszeit  $\tau$  von mindestens 1000 s (16.7 min) bei einer bestimmten Temperatur besitzen müssen.<sup>[19, 20]</sup> Ganz gleich welches Strukturmotiv gewünscht ist, reichen die Synthesestrategien für axial chirale Verbindungen von Arylierungs-, Additions- und Cyclisierungsreaktionen über asymmetrische Organokatalyse und übergangsmetallkatalysierten asymmetrische Kreuzkupplungen bis hin zu kinetischer Racematspaltung racemischer Substrate und Desymmetrisierungsreaktionen.<sup>[18, 19, 21, 22, 23]</sup>

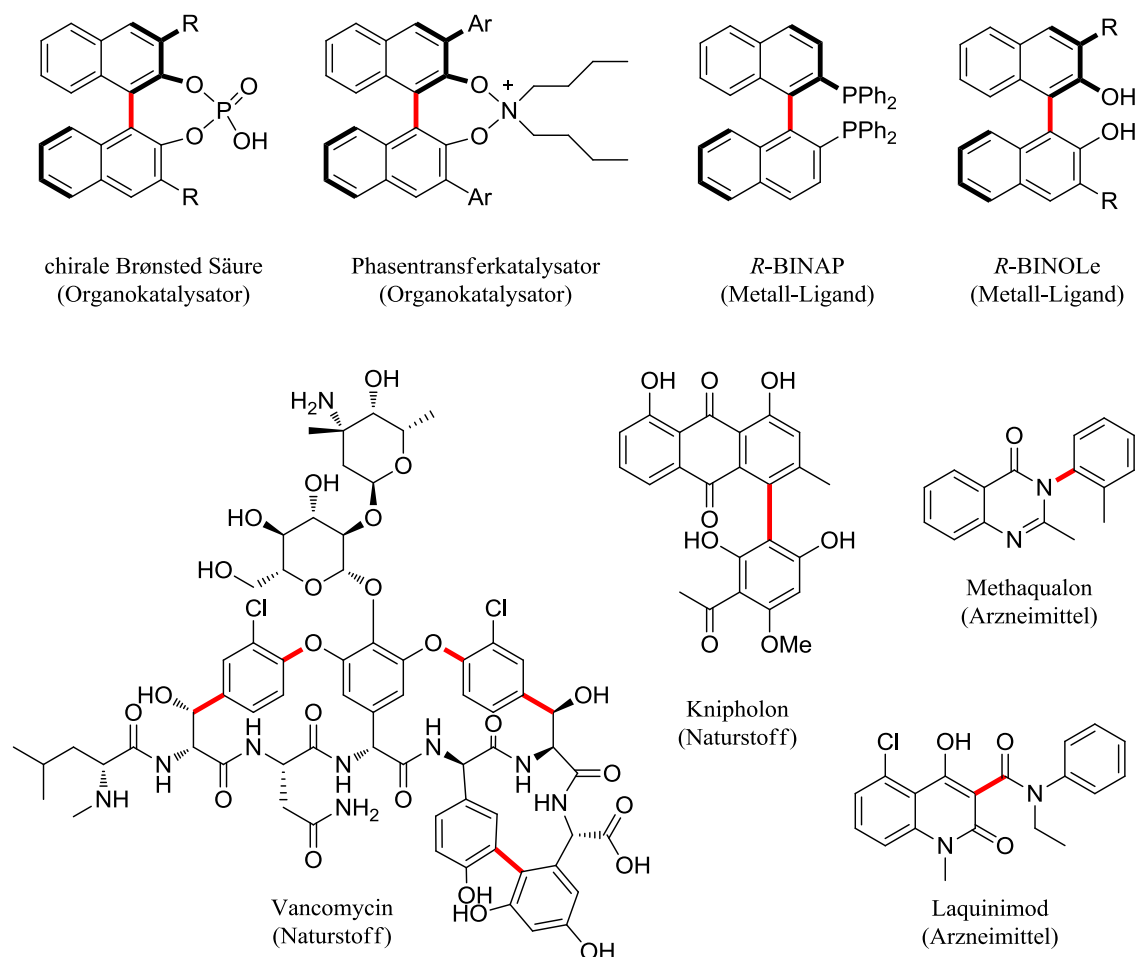


Abbildung 7: Auswahl an axial chiralen Organokatalysatoren, Metall-Liganden, Naturstoffen und Arzneimitteln. Die Chiralitätsachse ist zur Visualisierung rot gefärbt.

Die Substrataktivierung sowie die Übertragung chiraler Information mittels kleiner organischer Moleküle kann im Prinzip in drei Gruppen unterteilt werden. Der Organokatalysator kann eine kovalente Bindung mit dem eingesetzten Substrat eingehen, es kann sich ein

chirales Salz, bestehend aus Katalysator und Gegenion, bilden und die Katalyse kann über Wasserstoffbrücken-vermittelte Interaktionen stattfinden. Die drei Funktionsweisen werden nun in folgenden Kapiteln genauer erläutert.

## 2.1 Katalyse über kovalente Bindungen

Das klassische Beispiel für kovalente Organokatalyse stellt sicherlich die Verwendung der heterocyclischen  $\alpha$ -Aminosäure Prolin dar. In den frühen 1970er Jahren berichteten EDER, SAUER und WIECHERT<sup>[24]</sup> sowie HAJOS und PARRISH<sup>[25]</sup> unabhängig voneinander über die Bildung des chiralen Alkohols **27** ausgehen von Keton **23**. Es handelt sich zunächst um eine Kondensationsreaktion des sekundären Amins **22** mit einer Carbonylgruppe und Bildung eines Enamins **25**. Grundlegend für den Erfolg<sup>[26]</sup> der Prolin-katalysierten Aldol-Reaktion ist die in Abbildung 8 vorgeschlagene Wasserstoffbrückenbindung zwischen der Carbonsäure und der elektrophilen Carbonylgruppe. Nach nukleophilem Angriff des Enamins und anschließender Hydrolyse des entstandenen Iminiums **26** erhält man den chiralen Alkohol **27**, ein in der organischen Synthese durchaus nützliches Progesteron-Intermediat, welches durch Dehydratisierung das sogenannte Hajos-Wiechert-Keton liefert. Trotz der Nützlichkeit der erhaltenen Verbindungsklasse, dauerte es mehr als 20 Jahre bis dieser relativ simplen Methode die Anerkennung zugesprochen wurde, die sie verdiente. Erst im Jahr 2000 demonstrierten LIST *et al.*<sup>[27]</sup> eine verwandte Prolin-katalysierte, intermolekulare Aldol-Addition, welche die Verwendung sekundärer Amine für die Enamin-Katalyse wieder ins Rampenlicht stellte (siehe Abbildung 9) und dazu führte, dass zahlreiche Publikationen mit analogen Systemen folgten.

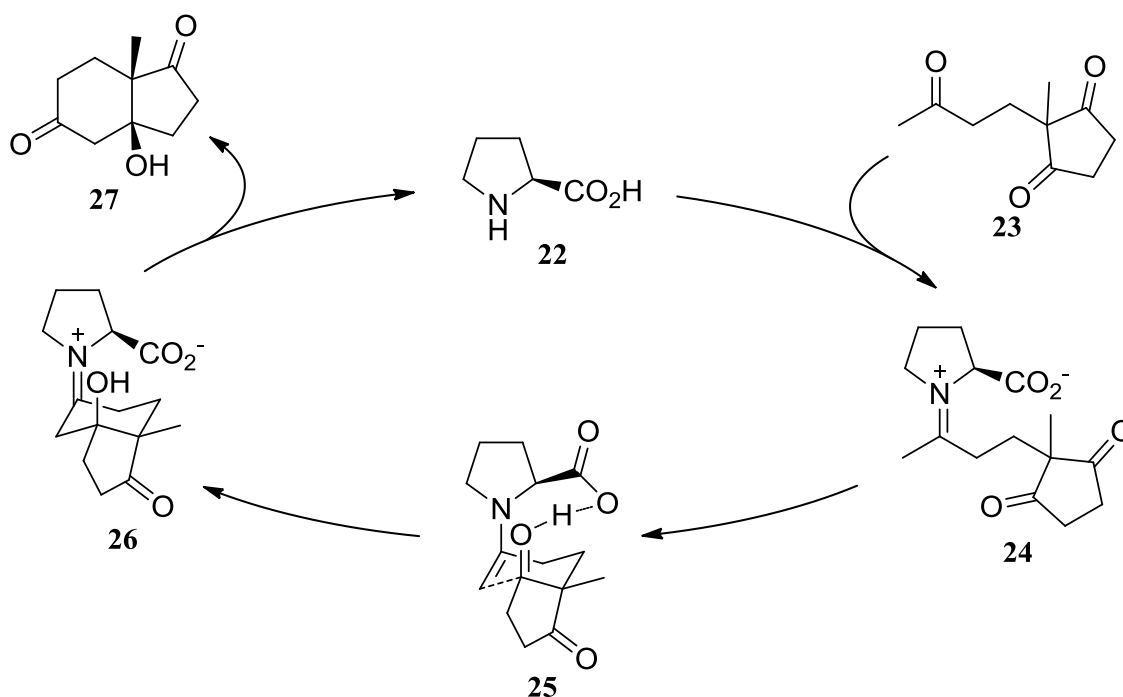
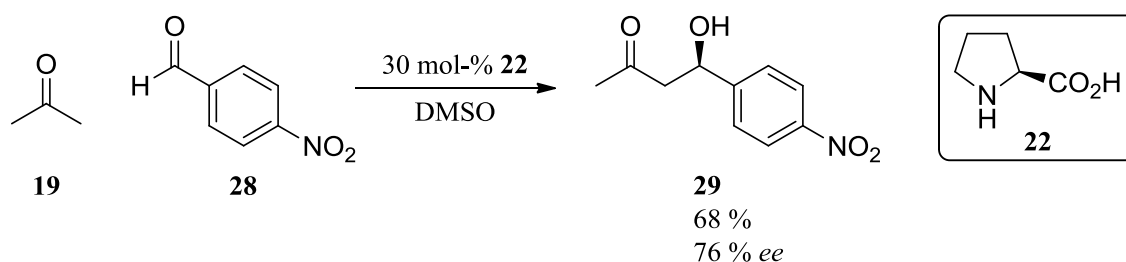
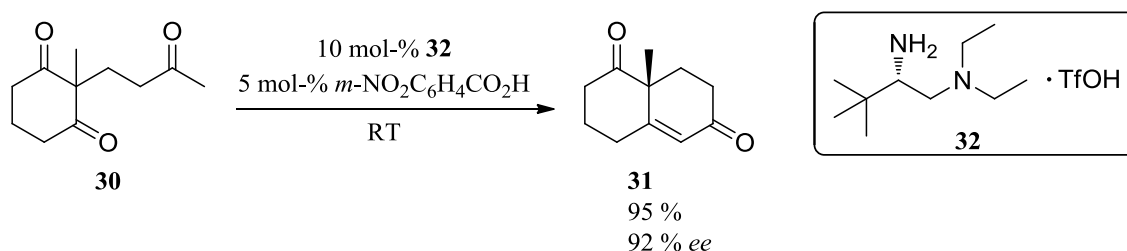


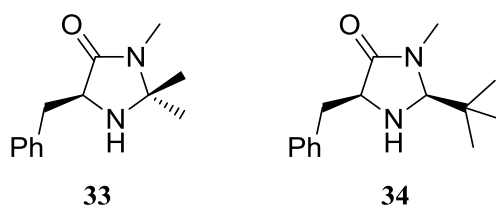
Abbildung 8: Vorgeschlagener Mechanismus der Prolin-katalysierten intramolekularen Aldol-Addition<sup>[26]</sup>

Abbildung 9: Prolin-katalysierte, intermolekulare Aldol-Addition nach LIST *et al.*<sup>[27]</sup>

Darüber hinaus zeigte sich Prolin als hervorragender Katalysator für die Mannich-Reaktion,<sup>[28, 29]</sup> für die Bildung vicinaler Dihydroxyverbindungen<sup>[30]</sup> und ebenfalls für die Kupplung zweier Aldehyde<sup>[31, 32]</sup> und lieferte in allen Fällen gute bis hervorragende Ausbeuten und *ee*'s. Die sogenannte Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion (HPESW) beschränkt sich aber keineswegs auf den Gebrauch von Prolin. Im Jahr 2012 verwendeten LUO *et al.*<sup>[33]</sup> das chirale, primäre Amin **32** um die in Abbildung 10 gezeigte Reaktion zu katalysieren und eine Vielzahl an analogen Verbindungen in hohen Ausbeuten mit exzellenten *ee*'s zu erhalten.

Abbildung 10: HPESW-Reaktion katalysiert durch chirales Amin **32** nach LUO *et al.*<sup>[33]</sup>

Die Aktivierung von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen *via* Iminiumionen stellt einen weiteren Bereich der kovalenten Organokatalyse dar. In den späten 1990er Jahren entwickelten MacMILLAN und seine Mitarbeiter die dafür benötigten sekundären Amine. Die erste und zweite Generation der Imidazolidinone **33** und **34** ist in Abbildung 11 aufgeführt.

Abbildung 11: Erste und zweite Generation der von MacMILLAN entwickelten Imidazolidinone<sup>[34]</sup>

Die chiralen Amine zeichnen sich durch folgende, für die Iminiumkatalyse essentiellen, Aspekte<sup>[34]</sup> aus:

- Effiziente und reversible Bildung des Iminiumions
- Hohe Kontrolle der Iminium-Geometrie
- Hohe Selektivität der Olefin-Freisetzung
- Einfache und günstige Herstellung des Katalysators

Die aktivierten Enale und Enone können mit einer breiten Palette an Substraten unterschiedliche Reaktionen eingehen. Die enantioselektive Diels-Alder-Reaktion von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden mit Cyclopentadien katalysiert durch **33** liefert beispielsweise durchweg hohe Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse bei einem *endo/exo*-Verhältnis von etwa 1:1.<sup>[35]</sup>

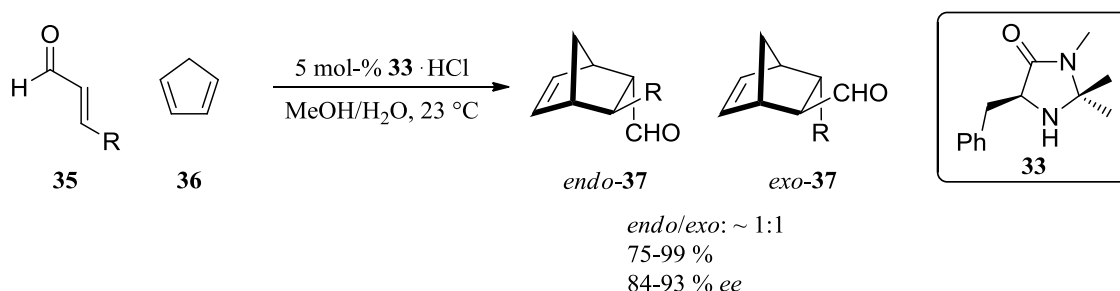


Abbildung 12: Imidazolidinon-katalysierte Diels-Alder-Reaktion zwischen Cyclopentadien und diversen Dienophilen<sup>[35]</sup>

Auch intramolekulare Diels-Alder-Reaktionen sind mit diesem Strukturtyp realisierbar, wie die asymmetrische Totalsynthese von Solanapyron D **40** demonstriert.<sup>[36]</sup>

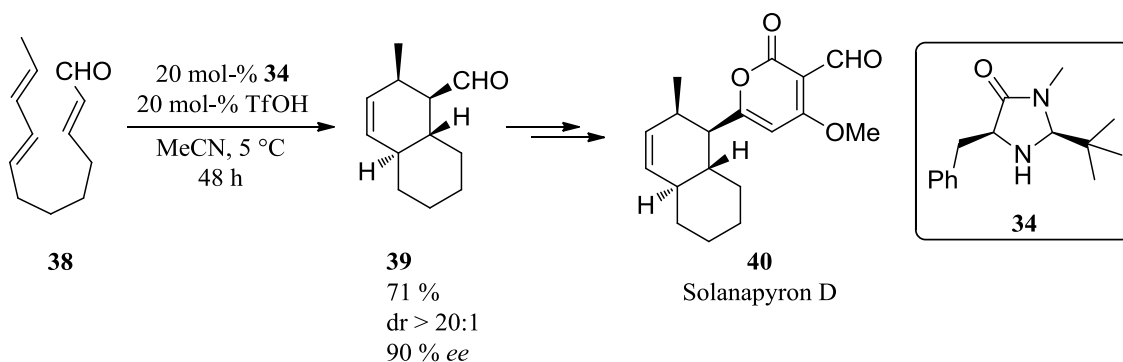


Abbildung 13: Imidazolidinon-katalysierte intramolekulare Diels-Alder-Reaktion und Totalsynthese von Solanapyron D **40** nach MacMILLAN *et al.*<sup>[36]</sup>

Das Potential der chiralen Iminium-Katalyse beschränkt sich allerdings nicht nur auf den Einsatz in [4+2]-Cycloadditionen. Es sind ebenso 1,3-Dipolare Cycloadditionen zur Bildung chiraler 1,2-Oxazolidine,<sup>[37]</sup> Friedel-Crafts-Alkylierungen,<sup>[38, 39]</sup> Michael-Reaktionen,<sup>[40, 41]</sup> Cyclopropanierungen,<sup>[42]</sup> asymmetrische Epoxidierungen,<sup>[43]</sup> enantioselektive Transferhydrierungen unter Zuhilfenahme des Hantzsch Esters<sup>[44]</sup> und viele weitere Reaktionstypen bekannt.

Ein weiteres, immer mehr an Beliebtheit zunehmendes Feld stellt die Katalyse mittels *N*-Heterocyclischer Carbene (NHC) dar. Die zu Beginn mit größtem Interesse betrachtete



Reaktion war die NHC-katalysierte Benzoin-Addition. Dabei handelt es sich um eine Umpolungs-Reaktion, bei der ein Aldehyd in eine nucleophile Spezies überführt wird und daraufhin mit einem weiteren Aldehyd reagiert.<sup>[45]</sup> Mechanistisch betrachtet wird zunächst von der Bildung des neutralen Enaminols **41** ausgegangen, welches erstmals von BRESLOW<sup>[46]</sup> vorgeschlagen wurde und daher bis heute allgemein als *Breslow Intermediat* bekannt ist.

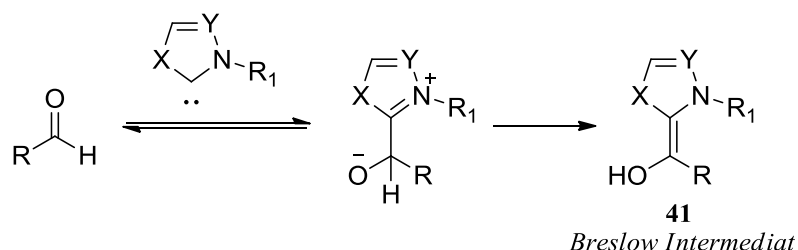


Abbildung 14: Postulierte Bildung des sogenannten *Breslow Intermediats* **41**<sup>[46]</sup>

Bis zum heutigen Tage wurden unzählige NHC-Katalysatoren entwickelt und sowohl in symmetrischen als auch gekreuzten Benzoin-Additionen getestet. In Abbildung 15 ist das von GRAVEL *et al.*<sup>[47]</sup> beschriebene System exemplarisch dargestellt, in dem Enantiomerenüberschüsse von 40 % erhalten werden konnten.

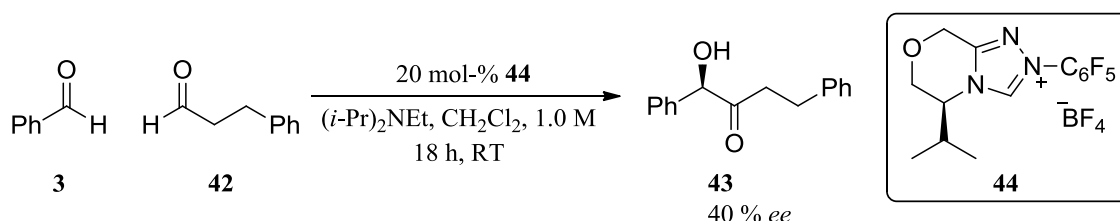


Abbildung 15: NHC-katalysierte gekreuzte Benzoin-Addition nach GRAVEL *et al.*<sup>[47]</sup>

Ebenso sind weitere Reaktionstypen mittels NHC-Katalysatoren zugänglich. Zu nennen wären hierbei beispielsweise die Morita-Baylis-Hillman-Reaktion,<sup>[48]</sup> ein klassischer Vertreter der nucleophilen Katalyse oder die Stetter-Reaktion,<sup>[49]</sup> eine klassische Umpolungsreaktion. Zusätzlich gelang es BODE *et al.*<sup>[50]</sup> im Jahr 2006, die erste NHC-katalysierte [4+2]-Hetero-Diels-Alder-Reaktion durchzuführen. Hierzu wurde ein  $N$ -geschütztes  $\alpha,\beta$ -ungesättigtes Imin mit einem Enal umgesetzt und lieferte in moderaten bis sehr guten Ausbeuten diverse Dihydropyridinon-Derivate mit exzellenten Enantiomerenüberschüssen.

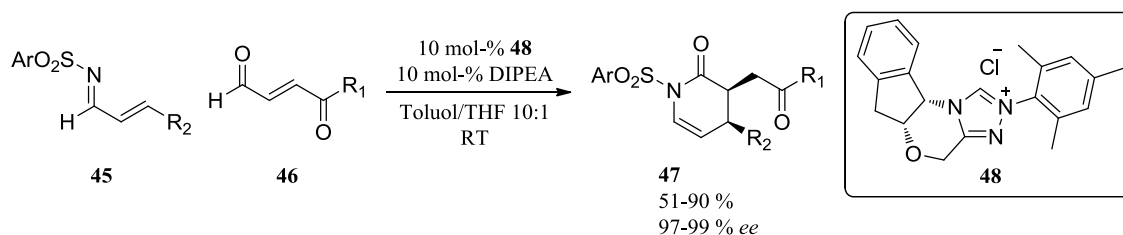


Abbildung 16: Erster Bericht einer NHC-katalysierten Hetero-Diels-Alder-Reaktion nach BODE *et al.*<sup>[50]</sup>

Es gibt noch eine Vielzahl an zusätzlichen Methoden, wie die Organokatalyse über chirale Dirole,<sup>[51]</sup> weitere Beispiele der asymmetrischen Aminokatalyse,<sup>[52]</sup> Multikomponentenreaktionen<sup>[53]</sup> und vieles mehr, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll. Allerdings soll noch ein detaillierter Überblick über die von COREY entwickelten Oxazaborolidine gegeben werden, deren Interaktionen mit Carbonylgruppen durchaus als kovalente Bindung angesehen werden können (siehe Abbildung 18). Ein stabiler Bor-Heterozyklus bildet hierbei das Grundgerüst des Katalysators, welcher ausgehend von Prolin **22** hergestellt werden kann.<sup>[54]</sup> Nach Cbz-Schutzung des sekundärenamins kann die Carbonsäure verestert werden und mit zwei equiv. des Phenyl-Grignard-Reagenz in den tertiären Alkohol **50** überführt werden. Nach Entschützung erhält man den benötigten Aminoalkohol **51**, der mit einer Alkylboronsäure in einer Kondensationsreaktion den stabilen Katalysator **52** liefert (in Abbildung 17 beispielhaft mit Methylboronsäure dargestellt).

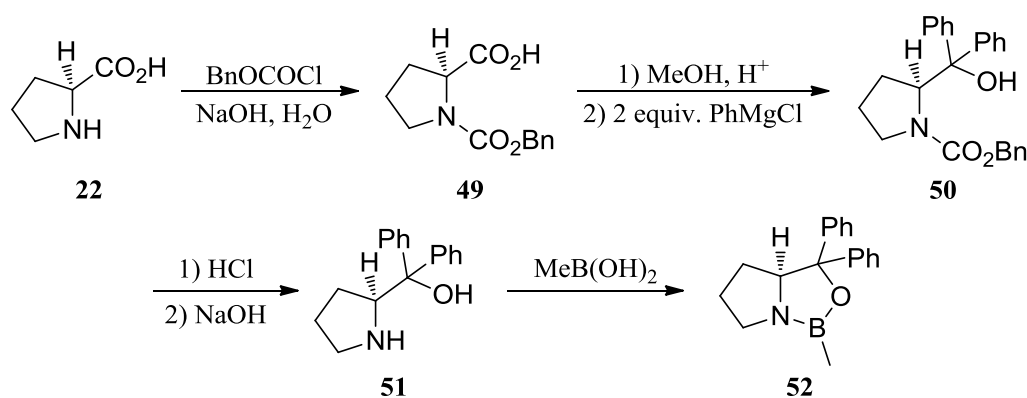


Abbildung 17: Synthese des Oxazaborolidin **52** ausgehend von S-Prolin **22**<sup>[54]</sup>

Die erste<sup>[55]</sup> und wohl bekannteste Anwendung dieses Strukturtyps liegt in der enantioselektiven Reduktion von prochiralen Ketonen. Bei der unter dem Namen Corey-Bakshi-Shibata-Reduktion (CBS) bekannten Transformation wird die aktive Spezies durch Komplexierung von  $\text{BH}_3$  an den Katalysator **52** *in situ* generiert. Für gewöhnlich reichen Katalysatorbeladungen von etwa drei bis zehn mol-% aus, um bei einer breiten Palette von verschiedenen Keton-Klassen sowohl Ausbeuten als auch Enantiomerenüberschüsse im Bereich von 95 % und höher zu erhalten.

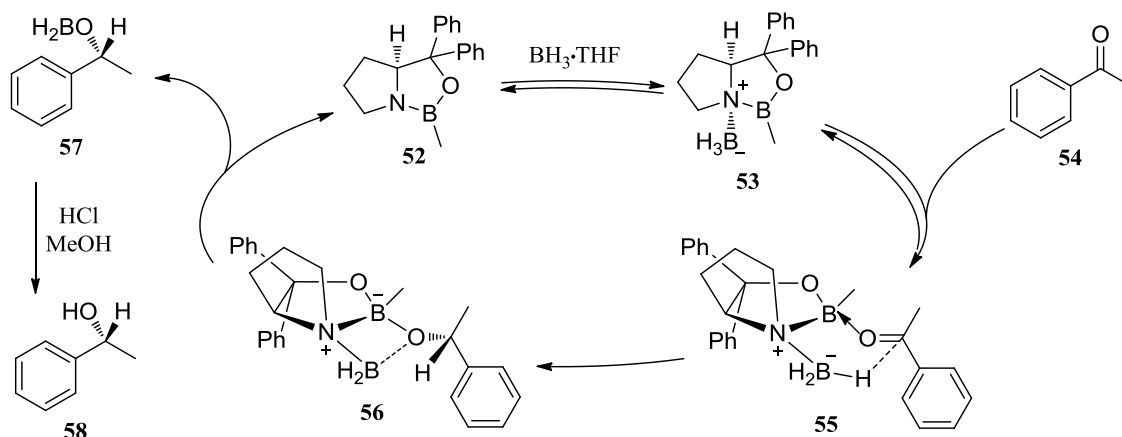


Abbildung 18: Vorgeschlagener Mechanismus der Oxazaborolidin-katalysierten enantioselectiven Reduktion prochiraler Ketone am Beispiel von Acetophenon **54**<sup>[56]</sup>

Durch Koordination von  $\text{BH}_3$  an den Katalysator bildet sich bevorzugt die *cis*-Geometrie<sup>[56]</sup> in **53** aus, welches gleichzeitig zu einer Erhöhung der Lewis-Acidität des Ring-Borans führt. Die Koordination des Ketons **54** erfolgt aufgrund von sterischer Hinderung hoch selektiv unter Ausbildung von **55**, welches nach intermolekularem Hydridtransfer vom Bor zum Kohlenstoff Verbindung **56** liefert. Der Katalysator wird freigesetzt und der chirale sekundäre Alkohol **58** kann durch Behandlung von **57** mit HCl in Methanol erhalten werden. Die Nützlichkeit solcher Strukturtypen geht allerdings über die enantioselective Reduktion von Ketonen weit hinaus. Der Einsatz von Oxazaborolidinen zur Herstellung komplexer Steroidgerüste wird in Anlehnung an die eigene Arbeit in Kapitel 6.2.2.3 an zwei Beispielen aufgezeigt. Zusätzlich werden in Abbildung 19 unterschiedliche Anwendungen anhand folgender Beispiele veranschaulicht:

- Enantioselective [4+2]-Cycloaddition zur Herstellung des Neuraminidase-Hemmers Oseltamivirphosphat **62** (Tamiflu<sup>®</sup>), einem Anti-Influenza Arzneistoff<sup>[57]</sup>
- Enantioselective (3+2)-Cycloaddition zur Herstellung des mikrobiellen Toxins Aflatoxin B<sub>2</sub> **67**<sup>[58]</sup>
- Enantioselective [2+2]-Cycloaddition zur Herstellung von Addukten, die in nützliche, bicyclische  $\alpha,\beta$ -Enone **70** derivatisiert werden können<sup>[59]</sup>

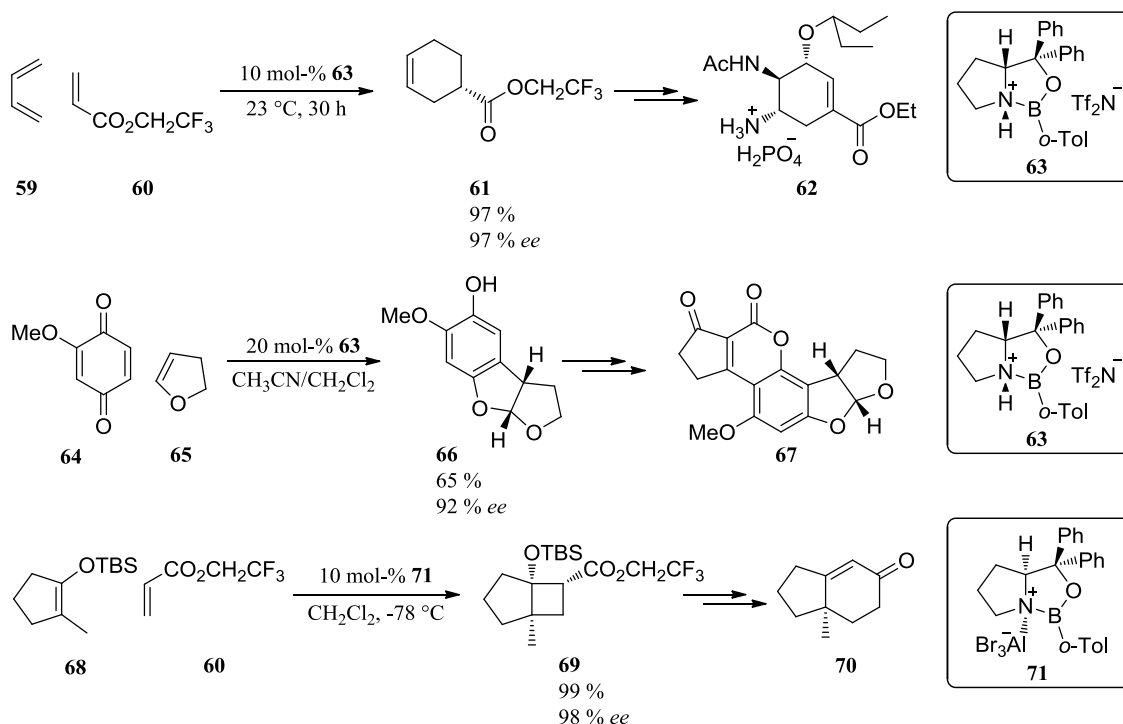


Abbildung 19: Drei Anwendungsbeispiele für Oxazaborolidin-katalysierte [4+2]- (3+2)- und [2+2]-Cycloadditionen<sup>[57, 58, 59]</sup>

## 2.2 Katalyse durch Bildung chiraler Ionenpaare

Die Verwendung von Brønsted-Säuren als Katalysator zur Knüpfung von C-C-Einfachbindungen ist ein großes und elaboriertes Teilgebiet der Organokatalyse. Dabei kann die allgemeine Funktionsweise in vereinfachter Form relativ leicht erklärt werden. Durch Protonierung von beispielsweise Carbonylgruppen, Iminen, Alkenen, Alkinen oder Hydroxylgruppen mit meist chiralen Brønsted-Säuren, bilden sich kationische Intermediate mit chiralen Gegenionen aus, die schließlich von Nucleophilen je nach Substratklasse enantio- oder diastereoselektiv angegriffen werden können. In Abbildung 20 ist ein solcher Katalysezyklus exemplarisch und vereinfacht dargestellt.<sup>[60]</sup>

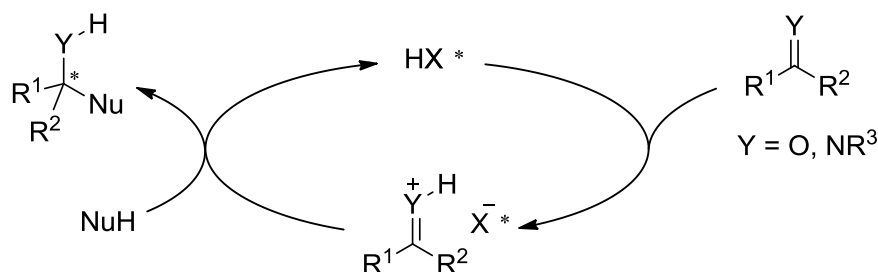


Abbildung 20: Vereinfachte Darstellung des Brønsted-Säure-Katalysezyklus<sup>[60]</sup>

Eine eindeutige Abgrenzung zwischen Brønsted-Säure-Katalyse und Katalyse über Wasserstoffbrückenbindungen ist häufig nicht trivial, gerade unter Verwendung von neutralen Verbindungen wie beispielsweise Thioharnstoffen, Squaramiden und TADDOL-Derivaten ist eine präzise Aussage nicht immer möglich.<sup>[61]</sup> So konnte beispielsweise von SEEBACH *et al.*<sup>[62]</sup> durch Röntgenstrukturanalyse gezeigt werden, dass es im TADDOL zur Bildung von intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen kommt, welches eine Erhöhung der OH-Acidität zur Folge hat.

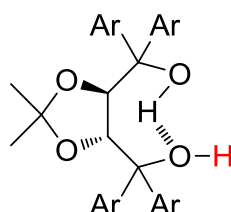


Abbildung 21: Erhöhung der OH-Acidität durch intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung bei einem *R,R*-TADDOL<sup>[62]</sup>

Deutlich stärkere XH-Acidität findet man bei den in Abbildung 22 aufgeführten, für die Katalyse oft eingesetzten und sich vom BINOL ableitenden Brønsted-Säuren. Die unter den Verbindungen aufgeführten  $pK_S$ -Werte sind von AKIYAMA *et al.*<sup>[61]</sup> übernommen.

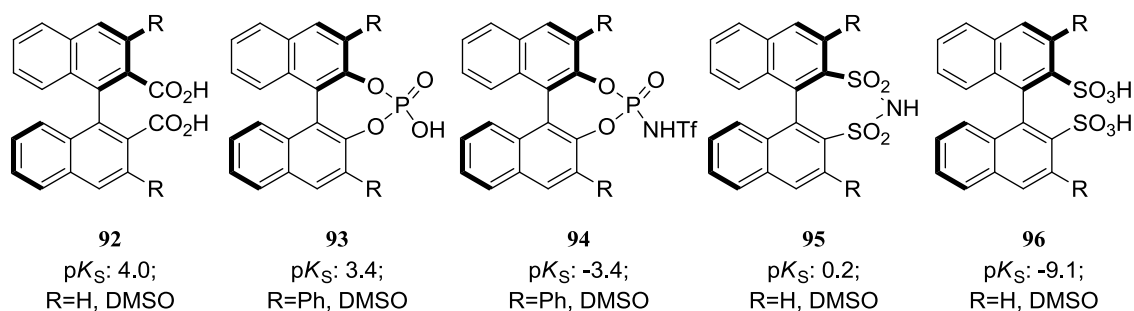


Abbildung 22: Auswahl chiraler Brønsted-Säuren mit zugehörigem  $pK_S$ -Wert<sup>[61]</sup>

Pionierarbeit auf dem Gebiet der Brønsted-Säuren-Katalyse leisteten AKIYAMA *et al.*<sup>[63]</sup> sowie TERADA *et al.*,<sup>[64]</sup> die im Jahr 2004 unabhängig voneinander den Gebrauch chiraler BINOL-Phosphate zur Katalyse asymmetrischer Mannich-artiger Reaktionen demonstrierten.

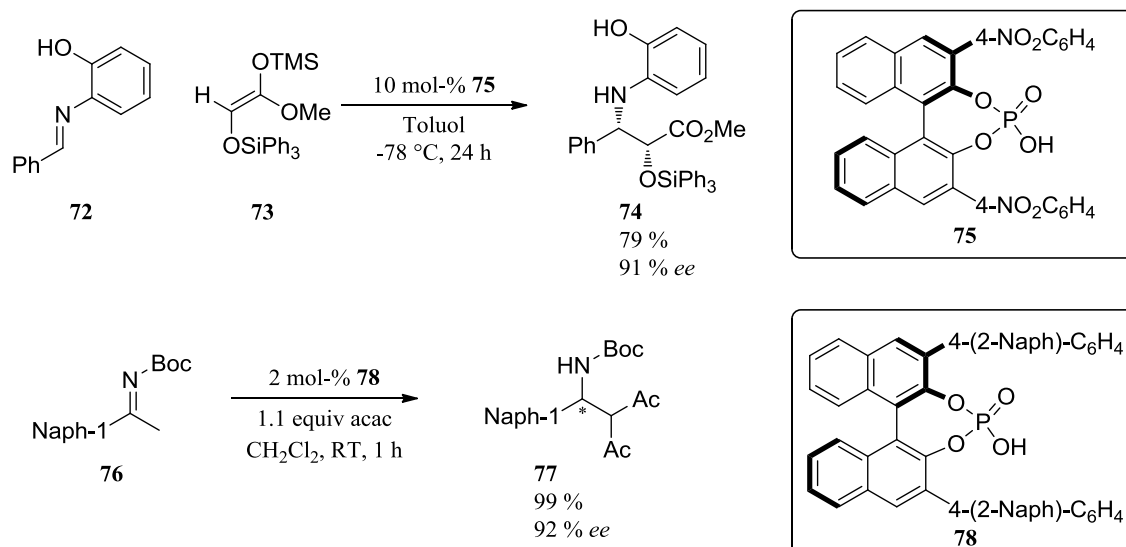


Abbildung 23: Erstes Beispiel einer Brønsted-Säure-katalysierten Mannich-artigen Reaktion von AKIYAMA *et al.*<sup>[63]</sup> und TERADA *et al.*<sup>[64]</sup>

Die stetige Weiterentwicklung dieser Katalysatoren führt zur Bildung von Katalysatortypen, die sich teilweise durch eine extrem hohe Säurestärke auszeichnen und zur Aktivierung reaktionsträger Verbindungen gebraucht werden. Ganz im Gegensatz dazu sind Enzyme durch den spezifischen strukturellen Aufbau in der Lage, bestimmte Säure-Base-Reaktionen zu katalysieren, ohne extreme Säurestärken an den Tag zu legen. Die Stabilisierung der entstehenden konjugierten Base durch elektrostatische Interaktionen, Metallkoordination und vieles mehr, führt dazu, dass die Säurestärke eines Enzyms oftmals um vier bis fünf Größenordnungen niedriger als prinzipiell erforderlich liegen kann.<sup>[65]</sup> Daher ist es naheliegend, Funktionalitäten von der Natur zu adaptieren um Katalysatorstrukturen im Sinne der Biomimetik optimal zu designen. In den letzten 15 Jahren hat sich allerdings nicht nur die Fülle an verwendeten Katalysatoren sondern auch die durch sie katalysierten asymmetrischen Transformationen enorm vergrößert. Bereits im Jahr 2005 zeigten RUEPING *et al.*<sup>[66]</sup> und LIST *et al.*<sup>[67]</sup> unabhängig voneinander den möglichen Einsatzbereich chiraler Brønsted-Säuren. Durch den Einsatz der chiralen Phosphorsäuren **81** und **85** konnten sie, unter Verwendung des Hantzsch-Dihydropyridins **82** als Hydridquelle, die erste Transferhydrierung dieser Art realisieren (siehe Abbildung 24). Nach unterschiedlich langen Reaktionszeiten beliefen sich die Ausbeuten für eine Vielzahl an Substraten in beiden Fällen zwischen 46 und 98 %. Man erhielt je nach Substitutionsmuster der Edukte Enantiomerenüberschüsse von 68 bis 93 %. Eine ähnliche, leicht abgewandelte Herangehensweise demonstrierten MacMILLAN *et al.*<sup>[68]</sup> lediglich ein Jahr später. Zur Herstellung der überaus wichtigen chiralen Amine wurde der Syntheseweg gewählt, der über eine reduktive Aminierung von Ketonen geht. Auch hier bediente man sich einer chiralen, vom BINOL abgeleiteten Brønsted-Säure **87**, die in allen untersuchten Fällen sowohl bei aromatischen und Alkyl-Alkyl-Ketonen als auch bei Verwendung von aromatischen und heterocyclischen Aminen gute bis sehr gute Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse lieferte (siehe Abbildung 25). Zur Reduktion des gebildeten Iminiums fiel die Wahl der Hydridquelle ebenfalls auf den Hantzsch-Ester **82**.

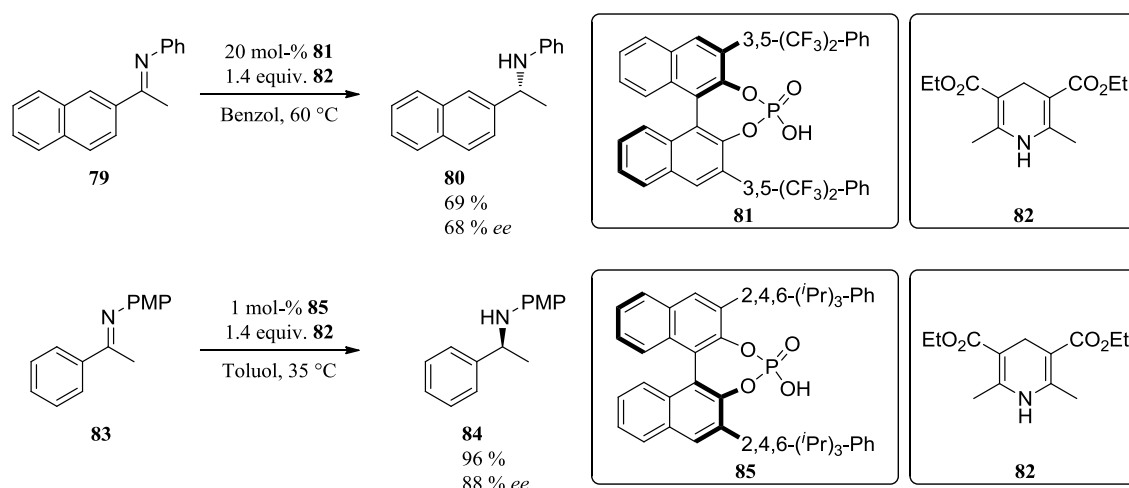


Abbildung 24: Enantioselective Brønsted-Säure-katalysierte Transferhydrierung prochiraler Imine nach RUEPING *et al.*<sup>[66]</sup> und LIST *et al.*<sup>[67]</sup> (PMP = *p*-Methoxyphenyl)

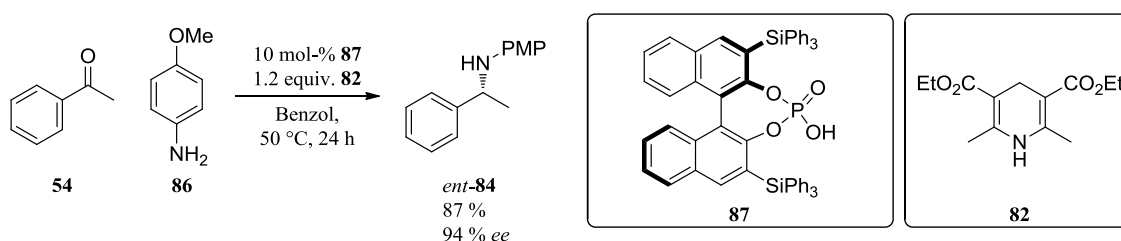


Abbildung 25: Reduktive Aminierung von Ketonen zu Herstellung chiraler Amine nach MacMILLAN *et al.*<sup>[68]</sup> (PMP = *p*-Methoxyphenyl)

Ein letztes und sehr interessantes Beispiel stellt die von LIST *et al.*<sup>[69]</sup> im Jahr 2009 vorgestellte asymmetrische Mukaiyama-Aldol-Reaktion, katalysiert durch Disulfonimid **91**, dar (siehe Abbildung 26). Während sowohl bei der Verwendung der eindeutig weniger acideren chiralen Phosphorsäure des Typs **93**, als auch durch den Einsatz der deutlich saureren Katalysatoren des Typs **94** und **96** (siehe Abbildung 22) Ausbeuten im kaum detektierbaren Bereich erhalten wurden, lieferte ausschließlich die Verwendung des Disulfonimids **91** gute Ausbeuten und *ee*'s.

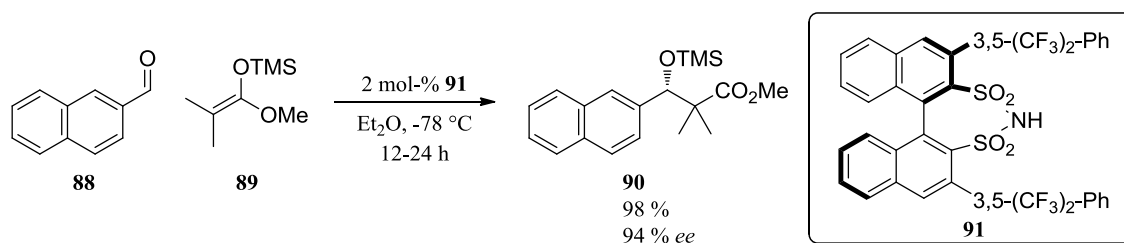


Abbildung 26: Disulfonimid-katalysierte asymmetrische Mukaiyama-Aldol-Reaktion nach LIST *et al.*<sup>[69]</sup>

Einen möglichen Erklärungsansatz liefert der in Abbildung 27 vorgeschlagene Reaktionsmechanismus. Da die Katalysator-Aktivität nicht mit der Säurestärke des eingesetzten Katalysators korreliert, scheint ein Lewis-Säure-Mechanismus nicht ganz unrealistisch zu sein. Dabei wird **91** als erstes von dem Silylenolether **89** silyliert und in das *N*-Silyl-Disulfonimid **97**

überführt. Dieses kann wiederum den Aldehyd **88** durch *O*-Silylierung aktivieren und man erhält das chirale Ionenpaar **98**. Durch nucleophilen Angriff des Silylenolethers **89** kann über die Stufe des chiralen Ionenpaars **99** schließlich das Produkt **90** erhalten werden. Somit stellt das *N*-Silylimid **97** den tatsächlichen Katalysator der Reaktion dar.

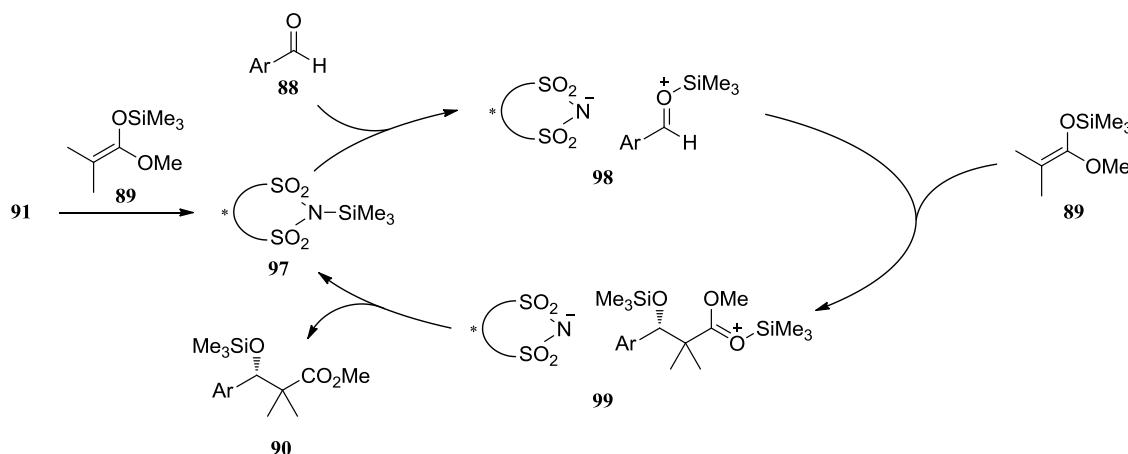


Abbildung 27: Vorgeschlagener Reaktionsmechanismus der asymmetrischen Mukaiyama-Aldol-Reaktion katalysiert durch **91**

Für die asymmetrische Katalyse mittels chiraler Brønsted-Säuren gibt es zahllose weitere Beispiele, angefangen bei der Pictet-Spengler-<sup>[70]</sup> und Friedel-Crafts-Reaktion<sup>[71]</sup> über Cycloadditions-Reaktionen<sup>[72]</sup> bis hin zur Peroxidation von Iminen<sup>[73]</sup> und viele mehr.

## 2.3 Katalyse über Wasserstoffbrückenbindungen

Wasserstoffbrücken sind nichtkovalente Wechselwirkungen, die in einem großen Bereich der Chemie und Biochemie zu finden sind. So verdanken wir ihnen beispielsweise die außergewöhnlichen Eigenschaften von flüssigem Wasser, die Proteinfaltung zu stabilen dreidimensionalen Strukturen, die DNA-Basenpaarung, die Bindung von Liganden an Rezeptoren und viele weitere Phänomene.<sup>[74]</sup> Betrachtet man biochemische Reaktionen, so zeigt sich oftmals, dass durch die Struktur des Enzyms Wasserstoffbrücken zu einem Substrat gebildet werden, dadurch die Elektronendichte des Elektrophils verringert und somit ein nucleophiler Angriff begünstigt wird. Ein Beispiel hierfür stellen die Serinproteasen dar (siehe Abbildung 28). Dabei werden Hydroxylgruppe des Serins durch allgemeine Basenkatalyse mithilfe eines Histidin/Aspartat-Protonentransfer aktiviert. Die Carbonylgruppe des Säureamids hingegen wird im aktiven Zentrum des Katalysators durch die von zwei Wasserstoffbrücken gebildete "Oxyanionhöhle" aktiviert. Durch den strukturellen Aufbau des Enzyms und die Anordnung der Substrate im aktiven Zentrum gelingt die Alkoholyse des Amids, ein aufgrund von geringer Elektrophilie des Amids sonst unmöglichen Vorgang.





Vergleicht man den Mechanismus der kovalenten mit dem der Wasserstoffbrückenvermittelten Katalyse, so zeigen sich fundamentale Unterschiede in Aufbau und Funktionsweise. Die nichtkovalenten Substrat-Katalysator-Interaktionen sind zum Einen schwächer und zum Anderen weniger abhängig von der Entfernung, weniger gerichtet und stärker von der Entropie betroffen als es die kovalenten Wechselwirkungen sind.<sup>[75]</sup> Nichtsdestotrotz können durch geeignete Wahl der Katalysatorstrukturen und Reaktionsbedingungen hervorragende Ergebnisse in Bezug auf Ausbeuten, Enantio- und Diastereoselektivitäten erzielt werden. Pionier-Arbeit auf dem Gebiet leisteten HINE *et al.*<sup>[76]</sup> bereits im Jahr 1985. Bei der Addition von  $\text{Et}_2\text{NH}$  **103** an das Epoxid **102** beobachteten sie eine signifikant höhere Reaktionsbeschleunigung bei Verwendung des Biphenylendiols **105** im Vergleich zu Phenol und *o*- sowie *m*-substituierten Phenolen. Die Fähigkeit von **105** gleichzeitig zwei Wasserstoffbrückenbindungen mit dem Epoxid auszubilden, diente als Erklärung für das beobachtete Phänomen.

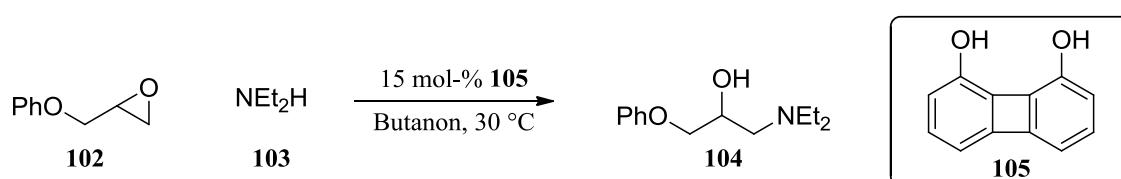


Abbildung 30: Biphenylendiol-katalysierte Addition von  $\text{NEt}_2\text{H}$  **103** an Epoxid **102** nach HINE *et al.*<sup>[76]</sup>

Auch wenn über die Jahre zahlreiche Entdeckungen von großer Bedeutung auf dem Gebiet hinzukamen, die auch die Anerkennung erhielten, die sie verdienten,<sup>[77]</sup> sollte es noch über zehn Jahre dauern bis Chemiker weltweit das tatsächliche Potential von Wasserstoffbrückenvermittelter Katalyse begriffen. Im Jahr 1998 stellten JACOBSEN *et al.*<sup>[78]</sup> die Harnstoff- und Thioharnstoff-vermittelte Hydrocyanierung von aliphatischen und aromatischen Iminen vor, was zu einer völlig neuen Wahrnehmung der Substrataktivierung führte. Die in Abbildung 31 dargestellte Katalysatorstruktur und eine Reihe weiterer analoger Strukturen waren ursprünglich als Liganden für Lewis-saure Metallzentren entwickelt worden, doch lieferten sie unerwarteterweise in Abwesenheit von Metallionen hohe Enantioselektivitäten.

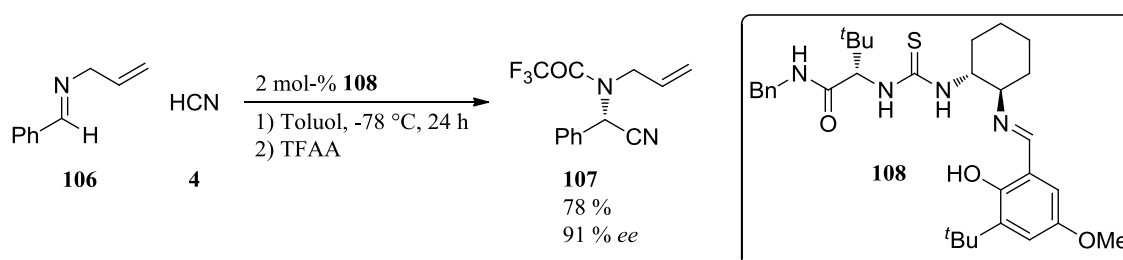


Abbildung 31: Thioharnstoff-vermittelte Hydrocyanierung von Iminen nach JACOBSEN *et al.*<sup>[78]</sup>

Eine weitere Herangehensweise zu Herstellung enantiomerenreiner Verbindungen stellt die bereits angesprochene Desymmetrisierungsreaktion prochiraler Verbindungen dar. Betrachtet man etwa das in Abbildung 32 gewählte Beispiel, zeigt sich bei der *meso*-Verbindung **109** folgendes Problem: Die Stelle an der der Katalysator mit der funktionellen Gruppe des Substrats interagieren soll, weist eine relativ hohe räumliche Entfernung sowohl zum prochiralen

Zentrum als auch zur zweiten, enantiotopen Hydroxylgruppe auf. Bei solchen Problemen fällt die Wahl oftmals auf Enzym-katalysierte Reaktionen, da die makromolekulare Struktur des Enzyms eine Molekülerkennung über größere Entfernungen erlaubt. Eine Lösung des Problems gelang MILLER *et al.*<sup>[79]</sup> im Jahr 2006 durch Verwendung des Katalysators **111**. Dieses relativ simple Pentapeptid-Gerüst weist eine nucleophile *N*-Methylimidazol-Einheit, sowie diverse Stellen zur Wasserstoffbrückenbindung mit dem Substrat auf und lieferte das gewünschte Produkt nahezu enantiomerenrein in guten Ausbeuten.

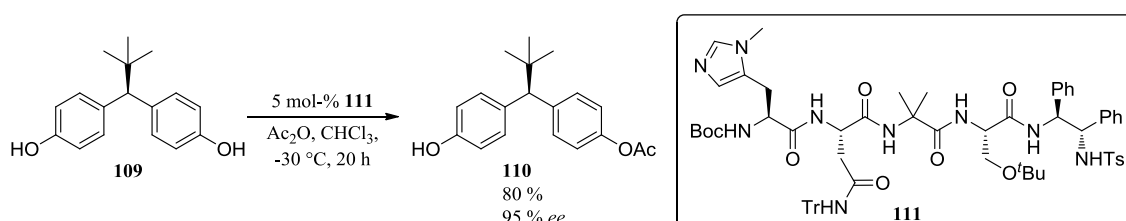


Abbildung 32: Desymmetrisierungsreaktion von Diphenol **109** katalysiert durch Pentapeptid **111** nach MILLER *et al.*<sup>[79]</sup>

Eine Reihe ausgewählter Organokatalysatoren, die als Wasserstoffbrücken-Donoren zum Einsatz kommen, sind in Abbildung 33 mit zugehörigem  $pK_S$ -Wert dargestellt.<sup>[77]</sup> Sie umfassen einen Bereich von über 20 Einheiten auf der  $pK_S$ -Skala und werden für eine Vielzahl an enantio- und diastereoselektiven Transformationen eingesetzt.

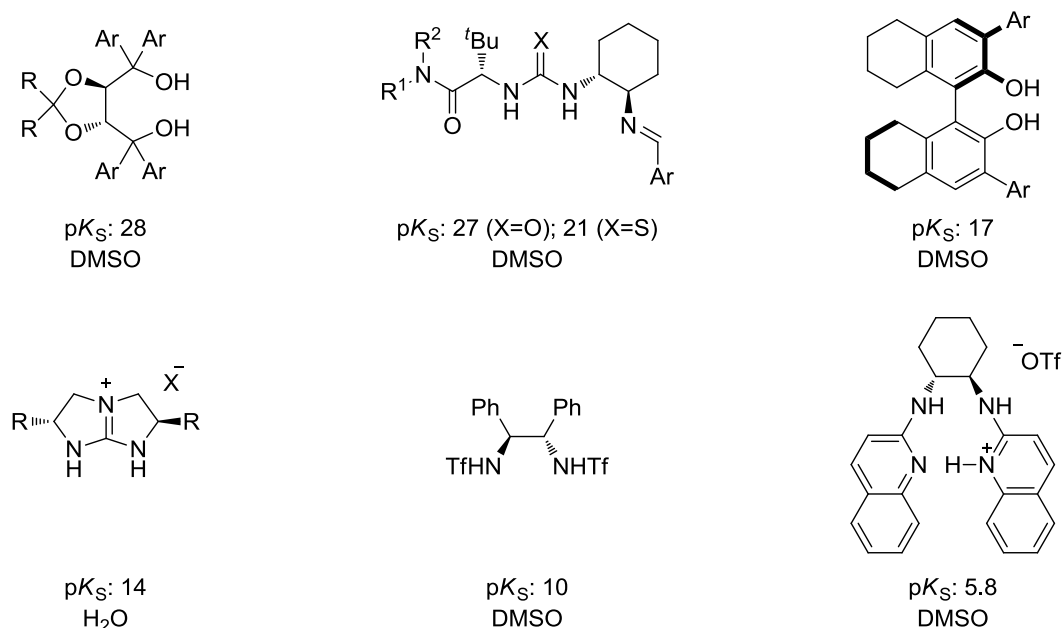


Abbildung 33: Ausgewählte Beispiele einiger chiraler Wasserstoffbrückendonoren mit zugehörigem  $pK_S$ -Wert<sup>[77]</sup>

Bei der Mehrheit von Transformationen handelt es sich, wie man den gezeigten Strukturen teilweise entnehmen kann, um eine Substrataktivierung über eine zweifache Wasserstoffbrücken-Bindung. So fand der (Thio-)Harnstoff (oben Mitte) in der bereits erwähnten Hydrocyanierung nach JACOBSEN *et al.*<sup>[78]</sup> Anwendung. Das bicyclische Guanidin (unten links) wiederum kennt man beispielsweise von der enantioselectiven Synthese von  $\alpha$ -Aminonitrilen nach COREY *et al.* (siehe Kapitel 6.1.1) oder der Diels-Alder-Reaktion von

Anthronen mit *N*-Arylmaleimiden nach TAN *et al.* (siehe Kapitel 6.1.2). Es gibt eine schier unüberschaubare Fülle an Anwendungen für Katalyse durch zweifache Wasserstoffbrücken-Aktivierung, von denen im Anschluss ausgewählte Beispiele präsentiert werden sollen, doch stellt die Ausbildung einer einfachen Wasserstoffbrücke tatsächlich eine Ausnahme dar.<sup>[74]</sup> Ein Beispiel hierfür sind die TADDOL-Katalysatoren. Auch wenn sie den Anschein erwecken mögen, zwei Hydroxylgruppen zur Komplexierung von Substraten bereitstellen zu können, so wurde die intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung durch Röntgenstrukturanalyse nachgewiesen und somit auf die in Abbildung 21 aufgeführte Bindungssituation geschlossen. Im Jahr 2003 beschrieben RAWAL *et al.*<sup>[80]</sup> die TADDOL-katalysierte Hetero-Diels-Alder-Reaktion zwischen Aminodien **112** mit diversen Aldehyden. Dies stellte die erste erfolgreiche Anwendung von TADDOL als enantioselektiven Wasserstoffbrückendonor und lieferte sowohl bei aliphatischen als auch bei aromatischen Aldehyden moderate bis sehr gute Ausbeuten und *ee*'s.

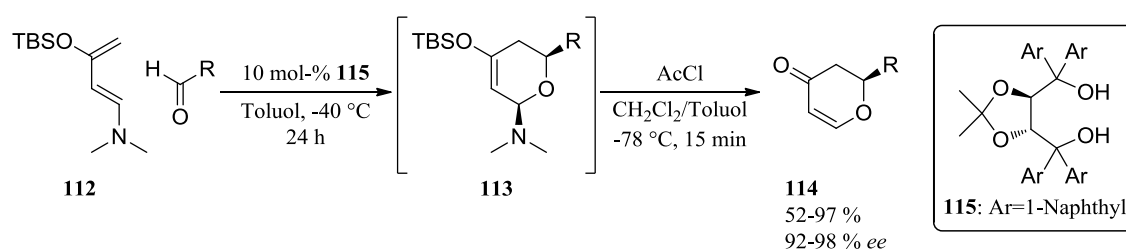


Abbildung 34: TADDOL-katalysierte Hetero-Diels-Alder-Reaktion von Aminodien **112** mit aliphatischen und aromatischen Aldehyden nach RAWAL *et al.*<sup>[80]</sup>

Eine Weiterentwicklung des bisher beschriebenen Konzepts stellen die bifunktionellen Wasserstoffbrückendonorkatalysatoren dar. Es handelt sich dabei um chirale Katalysatoren, die zum Einen eine Bindestelle für Wasserstoffbrückenakzeptoren aufweisen und zum Anderen eine Brønsted- oder Lewis-basische funktionelle Gruppe tragen. Somit sind sie in der Lage, sowohl Elektrophile als auch Nucleophile zeitgleich zu aktivieren. Ein anschauliches Beispiel für bifunktionelle Thioharnstoffderivate stellt der in Abbildung 35 vorgestellte Katalysator **119** mit Dimethylaminogruppe dar. Im Jahr 2003 zeigten TAKEMOTO *et al.*<sup>[81]</sup> wie dieser Thioharnstoff in einer enantioselektiven Michael-Reaktion zwischen Malonaten und Nitroolefinen sowohl das Nucleophil durch allgemeine Basenkatalyse, als auch das Elektrophil durch zweifache Wasserstoffbrücken aktiviert.

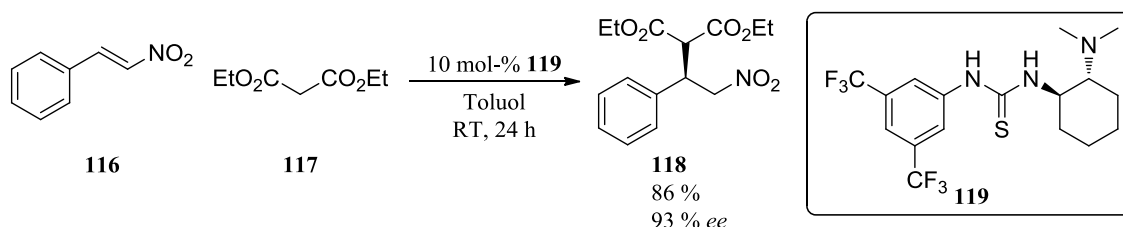


Abbildung 35: Enantioselektive Michael-Reaktion katalysiert durch bifunktionellen Thioharnstoff **119** nach TAKEMOTO *et al.*<sup>[81]</sup>

Bereits zwei Jahre später wurde mit selbigem Katalysator von TAKEMOTO *et al.*<sup>[82]</sup> die Michael-Addition von Malonitril an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Imide und von CHEN *et al.*<sup>[83]</sup> die asymmetrische Michael-Addition von Arylthiolen an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen vorgestellt. Durch leichte Modifikation des Katalysators führten JACOBSEN *et al.*<sup>[84]</sup> im Jahr 2014 die in Abbildung 36 gezeigte enantioselektive Povarov-Reaktion durch. Bei der Povarov-Reaktion handelt es sich im Wesentlichen um eine *aza*-Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf, die zur Herstellung substituierter Tetrahydrochinoline dient und für gewöhnlich als Dreikomponentenreaktion formuliert wird. Es sei noch angemerkt, dass dieses Beispiel nicht ganz in die Rubrik der klassischen Wasserstoffbrücken-vermittelten Organokatalyse fällt, da durch Zugabe der starken Brønstedtsäure *o*-Nitrobenzolsulfonsäure (NBSA) das Imin protoniert und somit zusätzlich aktiviert wird.

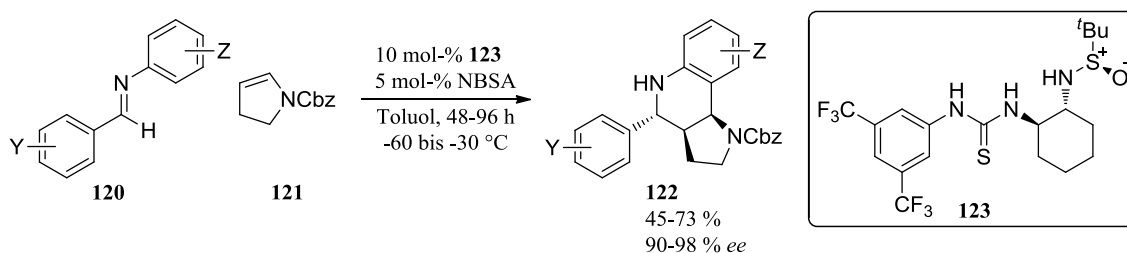


Abbildung 36: Enantioselektive Povarov-Reaktion nach JACOBSEN *et al.*<sup>[84]</sup>

Abschließend sei noch ein Blick auf den bifunktionellen Katalysator **127** gerichtet. Er besitzt eine BINOL-Aminopyridin-Struktur und wurde 2005 von SASAI *et al.*<sup>[85]</sup> für die *aza*-Morita-Baylis-Hillman-Reaktion entwickelt. Die Reaktion von Methyl- sowie Ethylvinylketonen **124** mit aromatischen und heteroaromatischen *N*-Tosyliminen **125** lieferte diverse substituierte Allylamine **126** in sehr guten Ausbeuten und hohen Enantiomerenüberschüssen. Betrachtet man die Funktionsweise des Organokatalysators, kann man von einer Kombination aus nucleophiler und wasserstoffbrückenvermittelter Katalyse ausgehen. Während eine Hydroxylgruppe des Katalysators die  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonyl-Verbindung durch Wasserstoffbrücken zum Sauerstoff aktiviert, kann die Lewis-basische Alkylamino-Funktion die  $\beta$ -Position des Substrates nucleophil angreifen. Es bildet sich ein chirales Michael-Intermediat, welches nach Aldol- und *retro*-Michael-Reaktion das gewünschte Produkt liefert und den bifunktionellen Organokatalysator wieder freisetzt.

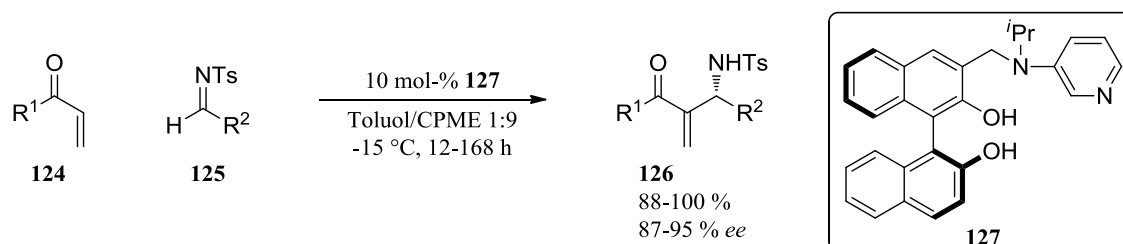


Abbildung 37: Enantioselektive *aza*-Morita-Baylis-Hillman-Reaktion katalysiert durch den bifunktionellen Katalysator **127** nach SASAI *et al.*<sup>[85]</sup> (CPME = Cyclopentylmethylether)

## 3 Guanidine

### 3.1 Vorkommen und Eigenschaften

Guanidin, das simpelste aller möglichen Guanidine, wurde erstmals von STRECKER<sup>[86]</sup> im Jahr 1861 durch oxidative Zersetzung von Guanin isoliert und die Struktur im Jahr 2013 von DRONSKOWSKI *et al.*<sup>[87]</sup> via Einkristall-Neutronenstreuung bestimmt. Guanidine werden als sehr starke organische Brønsted-Basen eingesetzt und sind daher als "Superbasen" bekannt.<sup>[2]</sup> So weist beispielsweise das bicyclische Guanidin TBD **131** einen  $pK_s$ -Wert von 25.98 in Acetonitril auf.<sup>[88]</sup> Man unterscheidet zwischen bicyclischen, monocyclischen und offenkettigen Guanidinen, die untereinander massive Unterschiede bezüglich konformationeller Flexibilität, chemischer Eigenschaften oder synthetischer Zugänglichkeit aufweisen.<sup>[89]</sup> Von den in Abbildung 38 gezeigten Guanidinen stellen sowohl die zwei offenkettigen Verbindungen 1,1,3,3-Tetramethylguanidin **128** und das als "Barton Base" bekannte 2-*tert*-Butyl-1,1,3,3-tetramethylguanidin **129** als auch die zwei bicyclischen Verbindungen 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-en **131** und das *N*-Methyl-Analogon **132** wohl die prominentesten Vertreter der käuflich zu erwerbenden Brønsted-Basen dar.

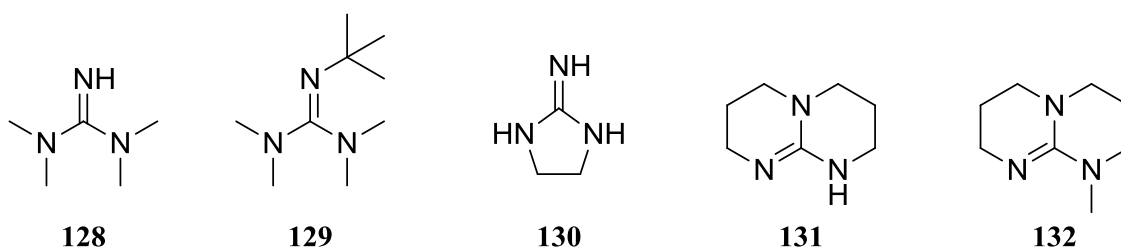


Abbildung 38: Auswahl einiger offenkettiger (**128**, **129**), monocyclischer (**130**) und bicyclischer (**131**, **132**) Guanidine

Die Delokalisierung der positiven Ladung in Guanidiniumionen spielt bei der Stabilisierung der kationischen Form eine große Rolle. Sie trägt maßgebend dazu bei, dass solche Verbindungen außergewöhnlich starke Brønsted-Basen darstellen. Als funktionelle Gruppe in der Seitenkette der Aminosäure Arginin spielt sie eine enorm wichtige Rolle in der Biochemie,<sup>[90, 91]</sup> hauptsächlich durch die Fähigkeit Ionenpaare zu bilden. Guanidin-Derivate decken allerdings ein sehr viel weiteres Spektrum ab. So findet sich das Strukturmotiv in zahlreichen Naturstoffen, Arzneimitteln, organischen Reagenzien, synthetischen Produkten, Liganden für Übergangsmetallkomplexe und sogar in Sprengstoffkomponenten wieder.<sup>[90, 91, 92]</sup> In Abbildung 39 ist unter Anderem das zwitterionische Alkaloid Tetrodotoxin gezeigt. Es besitzt eine Orthoester- und Guanidin-Struktur und ist ein extrem toxisches Nervengift. Es kommt bei Kugelfischen und einer Reihe weiterer mariner Giftfische vor. Das abgebildete Lugdunam stellt hingegen eine synthetische Verbindung dar. Es wurde 1994 an der Universität Lyon entwickelt und gehört, genau wie das strukturverwandte Carrelam, zur Familie der Guanidinessigsäuren. Lugdunam gilt als der stärkste bisher bekannte Süßstoff und weist, je

nach Studie, eine Süßkraft auf, die etwa der 230.000-fachen von handelsüblichem Zucker entspricht.<sup>[93]</sup>

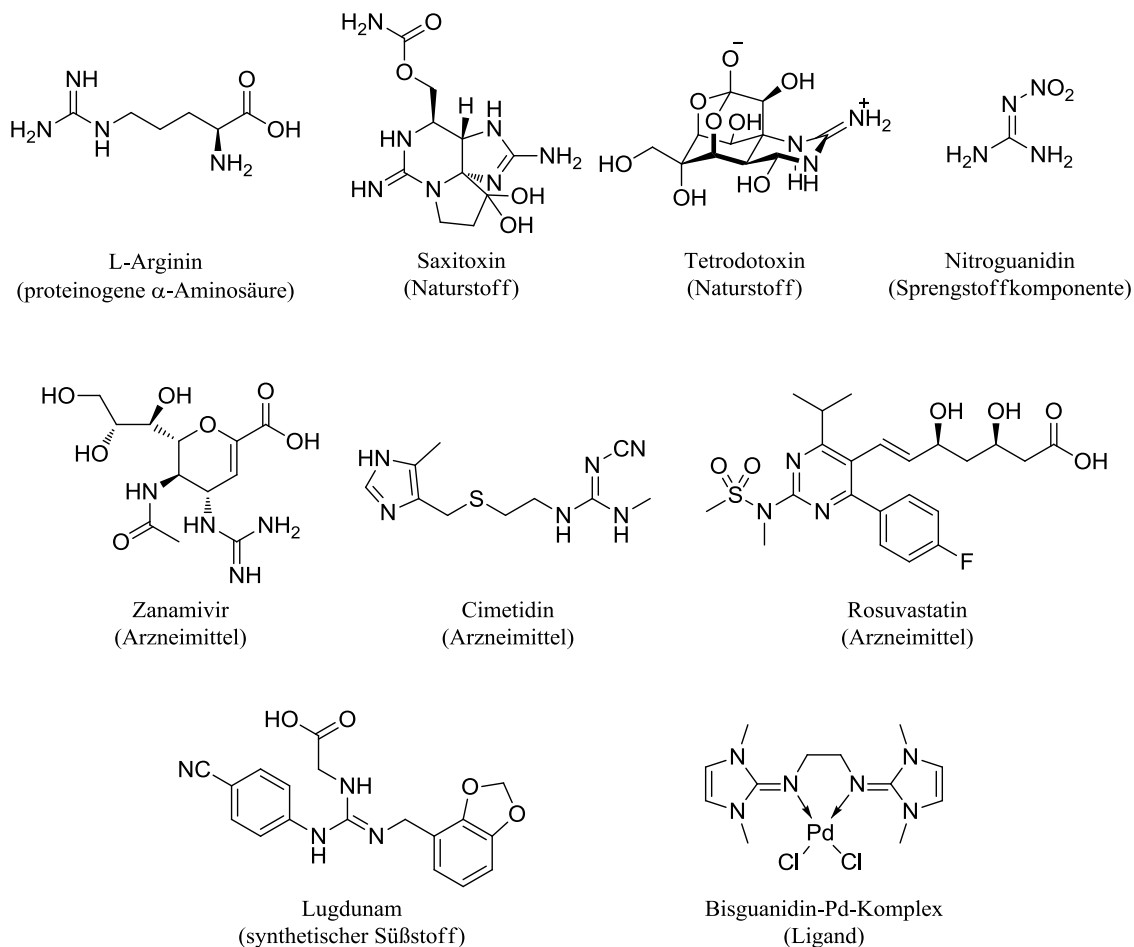


Abbildung 39: Ausgewählte Beispiele an Naturstoffen, Arzneimitteln, Sprengstoffen, synthetischen Produkten und Liganden mit Guanidin-Struktur

Die Verwendung von Guanidinen geht weit über den Einsatz als Brønsted-Basen hinaus. Bei näherem Betrachten zeigt sich ein weites Spektrum an nützlichen Funktionalitäten sowohl der neutralen als auch der kationischen Formen. So kann das neutrale Guanidin sowohl als Brønsted- und Lewis-Base, als auch als Wasserstoffbrücken-Donor und -Akzeptor fungieren. Das kationische Guanidinium-Ion kann dagegen als sehr schwache Brønsted-Säure formuliert werden und dient als bidentater, kationischer Wasserstoffbrücken-Donor.<sup>[89]</sup> Am Beispiel des bicyclischen TBDs sind all diese Funktionalitäten in Abbildung 40 illustriert.

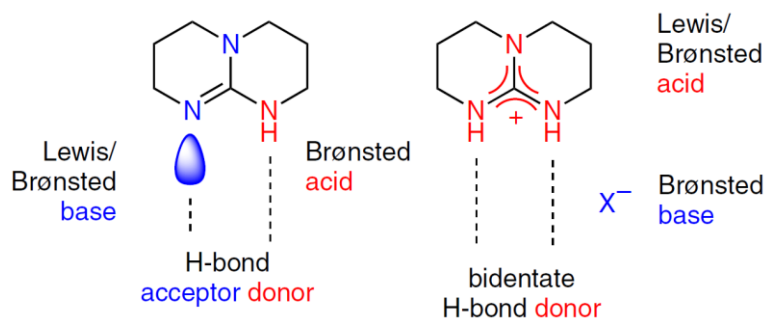


Abbildung 40: Nützliche Funktionalitäten von neutralen (links) und kationischen Guanidinen (rechts) am Beispiel des bicyclischen TBDs illustriert. Übernommen von SELIG.<sup>[89]</sup>

Doch auch die Umsetzung neutraler Guanidine in die anionischen Guanidate ist ein relativ einfacher Prozess. Für gewöhnlich werden die neutralen Guanidine hierfür mit Organolithium-Reagenzien umgesetzt und das Anion somit *in situ* generiert. Eine der größten Anwendungen finden Guanidate wohl in der Salzmetathese von Metallhalogeniden.<sup>[94]</sup> Bei den sich bildenden Metallguanidaten kann prinzipiell zwischen verschiedenen Koordinationsmustern unterschieden werden, wobei in Abbildung 41 zur Vereinfachung lediglich die Komplexierung eines einzelnen Metalls dargestellt ist.

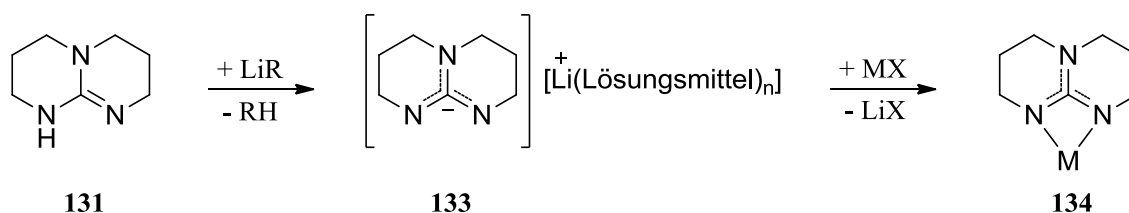


Abbildung 41: Organolithium-vermittelte Herstellung des Guanidats **133** und Anwendung in der Salzmetathese<sup>[94]</sup>

Durch die gerichtete Orientierung der zwei Wasserstoffbrücken-Donoren in beispielsweise TBD, eignen sich Strukturmuster dieser Art hervorragend zur spezifischen Bindung von Anionen. Vor allem inspiriert durch die Guanidiningruppe des Arginins in Biomakromolekülen, wurde bereits ab Ende der 1970er Jahre über künstlich hergestellte, kleine, organische Moleküle berichtet, die zur molekularen Erkennung von unter anderem Carboxylaten, Sulfaten oder Phosphaten genutzt werden konnten. Zwischen 1980 und 1990 berichteten sowohl SCHMIDTCHEN *et al.*<sup>[95, 96]</sup> als auch DeMENDOZA *et al.*<sup>[97]</sup> über Anion-bindende, bicyclische Guanidine. Über analoge Bindungsverhältnisse und Anwendungsmöglichkeiten mit den chemisch eng verwandten Amidinen berichtete ESCHENMOSER *et al.*<sup>[98]</sup> bereits im Jahr 1978.



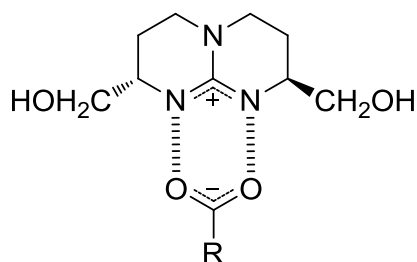


Abbildung 42: Molekulare Erkennung eines Carboxylats durch das bicyclische Guanidin nach SCHMIDTCHEN *et al.*<sup>[96]</sup>

## 3.2 Synthesestrategien

Zum Aufbau des Guanidingrundgerüsts gibt es, abhängig von Zielstruktur und eingesetzten Startmaterialien, eine Vielzahl an Synthesestrategien. Abhängig davon, ob offenkettige oder cyclische Strukturen gewünscht sind, können die Syntheserouten erheblich variieren. In Abbildung 43 sind einige gängige Transformationen exemplarisch für die Bildung eines Guanidins aufgeführt, von denen einige Beispiele hinterher im Detail diskutiert werden.<sup>[91, 99]</sup>

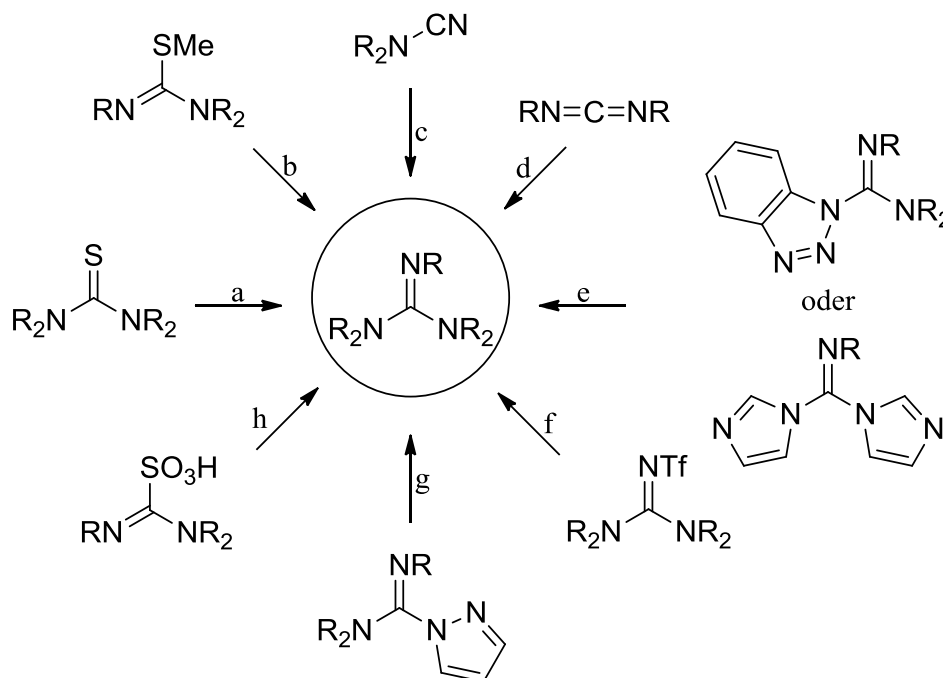


Abbildung 43: Klassische Reagenzien zur Herstellung substituierter Guanidine: (a) Thioharnstoffe; (b) Isothioharnstoffe; (c) Cyanamide; (d) Carbodiimide; (e) Benzotriazole und aktivierte Diimidazole; (f) Triflylguanidine; (g) Pyrazolcarboximidamide; (h) Aminoiminosulfon- und -sulfinsäuren.

Ein herkömmlicher Vorläufer zur Herstellung substituierter Guanidine sind Thioharnstoffe. Diese reagieren in meist guten Ausbeuten unter Entschwefelung mit Aminen zu den gewünschten Guanidinen, doch benötigen diese für gewöhnlich eine initiale Aktivierung. In

Kapitel 6.1.1 wird beispielsweise die Synthese des Katalysators **356** beschrieben, die über die Zwischenstufe eines Thioharnstoffes geht, welcher wiederum mittels Methyljodid aktiviert und in das gewünschte Guanidin überführt wird. Zu den effizientesten Aktivierungsreagenzien zählt sicherlich das toxische  $\text{HgCl}_2$ , welches mit dem Thioharnstoff unter Bildung von schwerlöslichem  $\text{HgS}$  reagiert. Doch auch ungiftigere Reagenzien wie das Mukajyama Reagenz **138** können, wie LIPTON *et al.*<sup>[100]</sup> im Jahr 1997 zeigten, eingesetzt werden und liefern je nach Substrat mäßige bis hervorragende Ausbeuten.

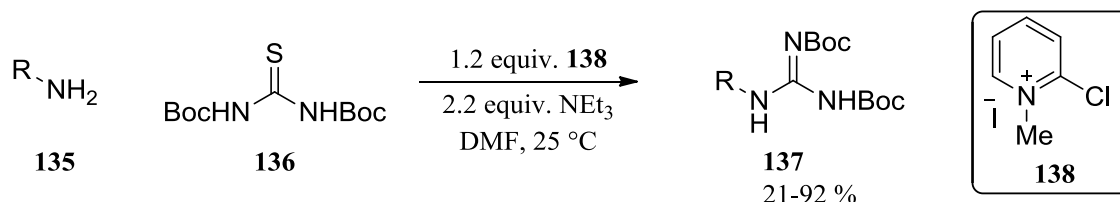


Abbildung 44: Guanidin-Synthese unter Zuhilfenahme des Mukaiyama Reagenz **138** nach LIPTON *et al.*<sup>[100]</sup>

Eine weitere Aktivierungsmöglichkeit der Thioharnstoffe besteht in der Oxidation des Schwefelatoms. Im Jahr 1986 präsentierten MARYANOFF *et al.*<sup>[101]</sup> die Methode, bei der Thioharnstoffe **139** mit  $\text{H}_2\text{O}_2$  und katalytischen Mengen Natriummolybdat in die entsprechenden Aminoiminosulfon- bzw. -sulfinsäuren **140** und **141** oxidiert werden. Folgereaktion mit einer Vielzahl an Aminen lieferten schließlich die gewünschten Guanidine **142** in mäßigen bis sehr guten Ausbeuten. Durch Weiterentwicklung dieser Synthesestrategie, konnte bei der Durchführung auf die Isolierung der Sulfon- und Sulfinsäuren gänzlich verzichtet und beide Teilschritte als Eintopfreaktion durchgeführt werden.<sup>[102]</sup>

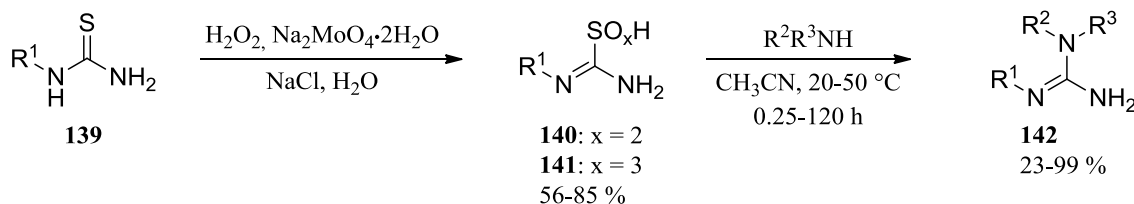


Abbildung 45: Guanidinsynthese nach MARYANOFF *et al.*<sup>[101]</sup> via Aminoiminosulfon- bzw. -sulfinsäuren

Geht man über zu den *S*-Methylisothioharnstoffen, kann das Guanidin, abhängig vom Substitutionsmuster, durch einfache Reaktion mit den Aminen hergestellt werden. Im Jahr 1988 stellten RASMUSSEN *et al.*<sup>[103]</sup> auf diese Weise 99 verschiedene elektronenreiche, elektronenarme und sterisch anspruchsvolle Guanidine her. Der *S*-Methylisothioharnstoff **143·HI** wurde dabei als Hydroiodid eingesetzt, mit 25 %-iger wässriger NaOH-Lösung versetzt und daraufhin mit diversen Aminen bei 83 °C umgesetzt.

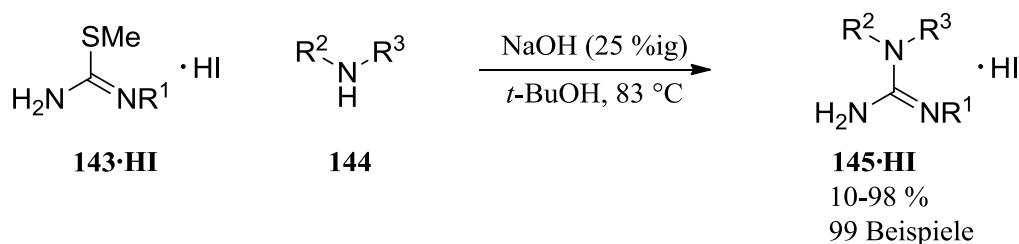


Abbildung 46: Synthese substituierter Guanidine **145·HI** durch Reaktion von Aminen **144** mit Isothioharnstoffen **143·HI** nach RASMUSSEN *et al.*<sup>[103]</sup>

Über die Herstellung von Guanidinen aus Cyanamiden berichtete BISCHOFF bereits im Jahr 1928.<sup>[104]</sup> Eine immense Vielfalt bezüglich eingesetzter Substrate und Reaktionsbedingungen ist bis heute daraus resultiert. Das Cyanamid stellt eine tautomere Form des Carbodiimids dar, weshalb bei Betrachtungen der Reaktivitäten stets ein alternativer Mechanismus bezüglich des Carbodiimids berücksichtigt werden muss. Ein modernes Beispiel ist die Sc(OTf)<sub>3</sub>-katalysierte Reaktion von Aminen mit Cyanamid **146** in Wasser von TANAKA *et al.*<sup>[105]</sup> aus dem Jahr 2014. Die relativ milde Methode hat den praktischen Vorteil, dass Substrate eingesetzt werden können, die sich nur in wässrigen Lösungen lösen, wie beispielsweise Peptide oder bestimmte, pharmakologisch wichtige Verbindungen. Das Cyanamid **146** addiert an die Lewis-Säure und bildet ein aktiviertes Carbodiimid, welches über <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden konnte. Nach nucleophilem Angriff des Amins **135** bildet sich das Guanidin **147** und der Katalysator wird regeneriert. Die Produkte bildeten sich durchweg in eins bis drei Stunden und lieferten sowohl bei aliphatischen als auch bei aromatischen und heteroaromatischen Aminen mäßige bis sehr gute Ausbeuten.

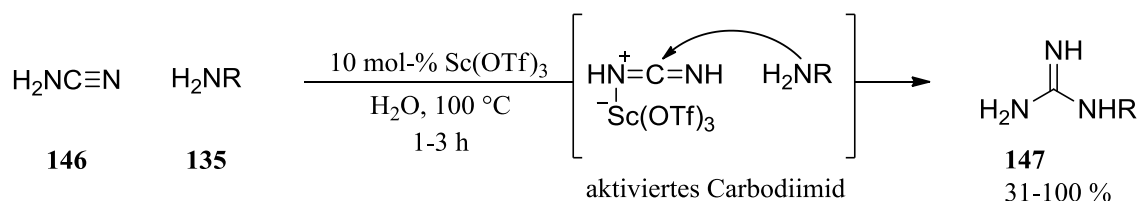


Abbildung 47: Sc(OTf)<sub>3</sub>-katalysierte Addition von Aminen an Cyanamid **146** nach TANAKA *et al.*<sup>[105]</sup>

Benzotriazolcarboxamide und aktivierte Diimidazole stellen ein weiteres Feld der Substratklassen zur Herstellung von Guanidinen dar. Durch Reaktion von Benzotriazol **148** mit Cyanamid **146** in siedendem Dioxan und in Anwesenheit von *p*-TsOH konnten KATRITZKY *et al.*<sup>[106]</sup> das Tosylat **149** in 77 % Ausbeute erhalten. Durch Substitution des Benzotriazol-Gerüsts durch primäre und sekundäre Amine in DMF, Acetonitril oder in Abwesenheit eines Lösungsmittels konnten diverse mono- und disubstituierte Guanidiniumtosylate **150** in 55-86 % Ausbeute erhalten werden.

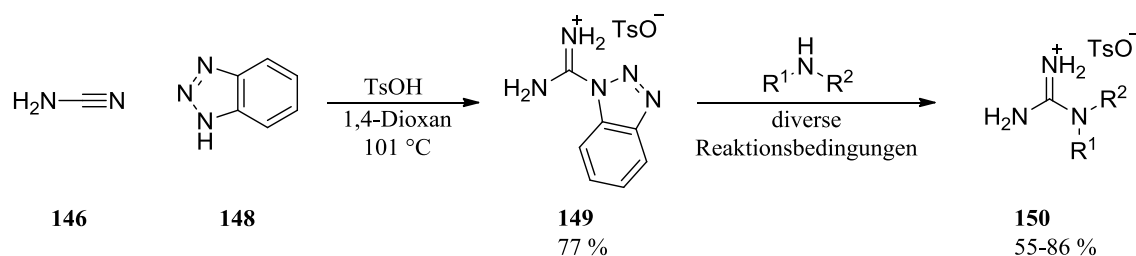


Abbildung 48: Benzotriazol-vermittelte Synthese mono- und disubstituierter Guanidine **150** nach KATRITZKY *et al.*<sup>[106]</sup>

Im Jahr 2000 zeigten KATRITZKY *et al.*<sup>[107]</sup> eine Weiterentwicklung des Konzeptes, welches zur Herstellung von tri- und tetrasubstituierter Guanidine diente. Umsetzung von zwei equiv. Benzotriazol mit dem hoch toxischen Bromcyan lieferte das Konstitutionsisomeregemisch **151** und **151'** in 65 % Ausbeute, welches nach Reaktion mit einem primären oder sekundären Amin bei Raumtemperatur Verbindung **152** lieferte. Reaktion mit einem weiteren Amin bei erhöhter Temperatur führte schließlich zum gewünschten Guanidin **153** in allgemein guten Ausbeuten.

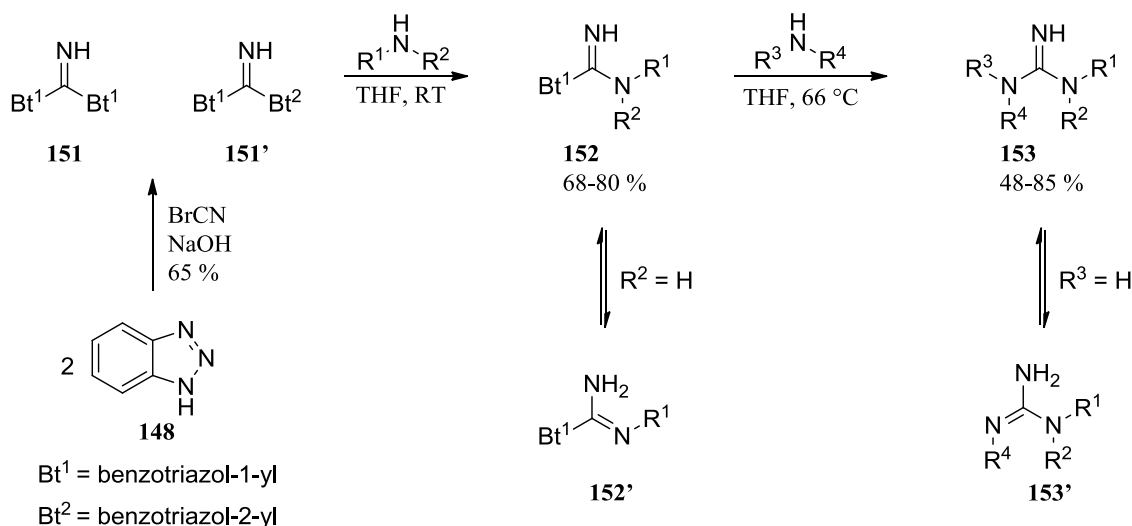


Abbildung 49: Reaktion von Benzotriazol **148** mit Bromcyan zur Herstellung tri- und tetrasubstituierter Guanidine **153** nach KATRITZKY *et al.*<sup>[107]</sup>

Im Jahr 1998 berichteten GOODMAN *et al.*<sup>[108]</sup> erstmals über Triflylguanidine, einem Reagenz zur einfachen und effizienten Herstellung geschützter Guanidine. Ausgehend von Guanidin-Hydrochlorid **154**, welches günstig und in großen Mengen erhältlich ist, wurden im ersten Schritt zwei Aminogruppen als Carbamat **155** oder **157** geschützt. Das Boc-geschützte Guanidin **155** kann in 88 % Ausbeute mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid (Tf<sub>2</sub>O) und NEt<sub>3</sub> in die gewünschte Verbindung **156** umgesetzt werden, während das Cbz-geschützte Guanidin **157** die Verwendung einer deutlich stärkeren Base wie NaH bedarf und das gewünschte Produkt **158** mit 75 % Ausbeute liefert. Beide Triflylguanidine sind stabile, kristalline Produkte, die nach mehreren Monaten bei Raumtemperatur keinerlei Zersetzung zeigen. Durch Reaktion mit aromatischen, aliphatischen, heterocyclischen und sterisch

anspruchsvollen Aminen werden die zweifach geschützten Guanidine **137** und **159** in sehr guten Ausbeuten und mit Ausnahme weniger Beispiele nach etwa einer Stunde erhalten.

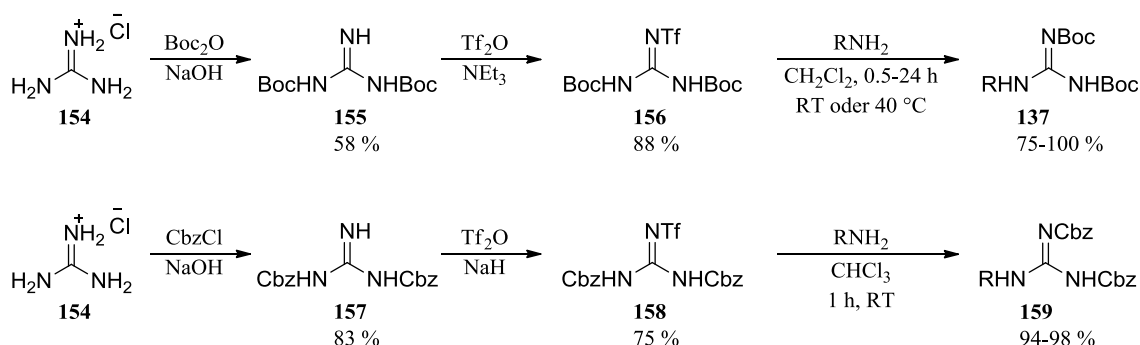


Abbildung 50: Synthese zweifach geschützter Triflylguanidine und Folgereaktion mit diversen Aminen nach GOODMAN *et al.*<sup>[108]</sup>

Bei allen bisher aufgeführten Synthesestrategien zum Aufbau substituierter Guanidine handelt es sich prinzipiell um eine Übersicht allgemein anwendbarer Methoden. In Abhängigkeit von der gewünschten Zielstruktur sind oft massive Optimierungen oder gar die Entwicklung gänzlich neuer Strategien von Nöten, die häufig ausschließlich zum Aufbau eines sehr spezifischen Strukturmusters dienen. Im Jahr 1993 stellten WAMHOFF *et al.*<sup>[109]</sup> beispielsweise die Dreikomponenten-Reaktion zwischen Iminophosphoranen, Isocyanaten und Iminen vor. Es handelt sich dabei genauer um eine [4+2]-Cycloaddition von Vinyl-Carbodiimiden mit Iminen, die unter anderem zum Aufbau von Pyrimidoazepin-, Pyrimidopyrimidin- und Pyrimidotriazinderivaten genutzt werden kann. Am Beispiel des Erstgenannten ist in Abbildung 51 die allgemeine Reaktionsgleichung aufgeführt.

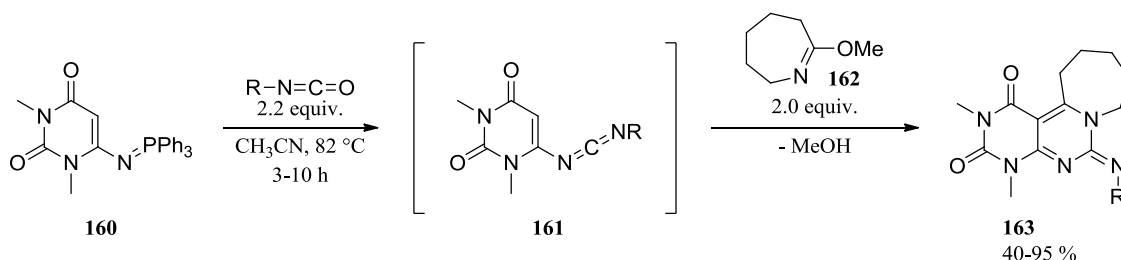
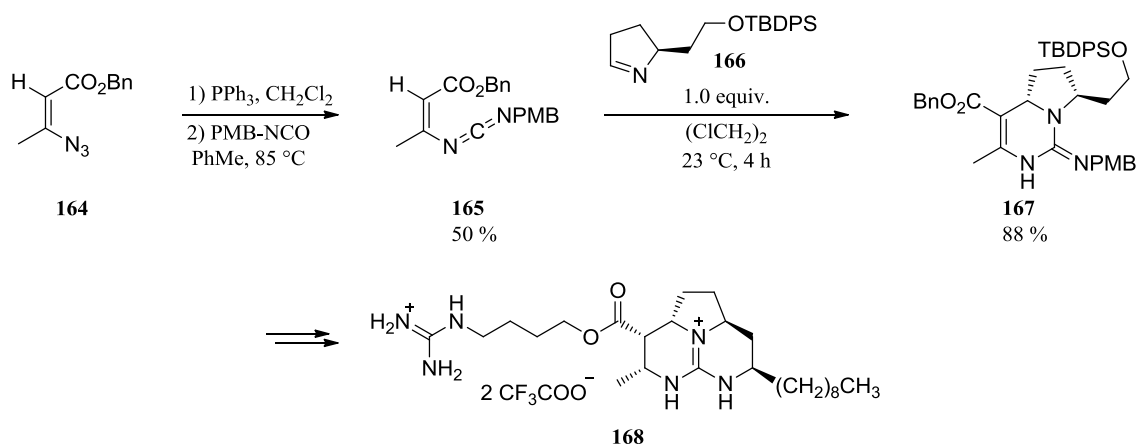


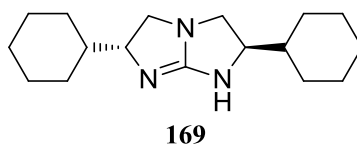
Abbildung 51: [4+2]-Cycloaddition von Vinyl-Carbodiimiden **161** und Iminen **162** zum Aufbau von Pyrimidoazepin-Derivaten **163** nach WAMHOFF *et al.*<sup>[109]</sup>

Das Iminophosphoran **160** reagiert dabei mit einer Reihe an Isocyanaten in einer *aza*-Wittig-Reaktion zum Vinyl-Carbodiimid-Intermediat **161**. Dieses bildet nach Cycloaddition mit Imin **162** das Guanidin **163** in moderaten bis sehr guten Ausbeuten. Eine eindrucksvolle Anwendung dieser Synthesestrategie zeigten GIN *et al.*<sup>[110]</sup> im Jahr 2006 bei der Totalsynthese diverser mariner Alkaloide mit tricyclischer Guanidin-Struktur. Am Beispiel des Batzelladin D **168** ist in Abbildung 52 die allgemeine Vorgehensweise dargestellt.

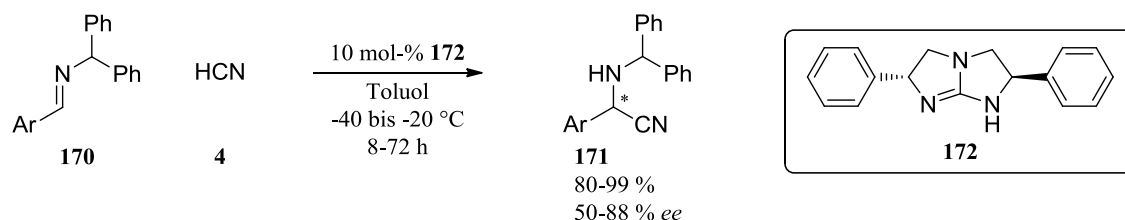
Abbildung 52: Totalsynthese von Batzelladin D **168** nach GIN *et al.*<sup>[110]</sup>

### 3.3 Anwendungsbeispiele

Bicyclische, monocyclische und acyclische Guanidine werden, aufgrund des Brønsted-basischen Charakters, hauptsächlich als Brønsted-Basen in enantioselektiven Katalysen, aber auch als Reagenzien für achirale Transformationen eingesetzt. Im Jahr 1989 berichteten COREY *et al.*<sup>[111]</sup> erstmals über die Synthese des  $C_2$ -symmetrischen Guanidins **169**, dessen katalytisches Potential zwar erkannt doch nicht weiter untersucht wurde.

Abbildung 53:  $C_2$ -symmetrisches bicyclisches Guanidin nach COREY *et al.*<sup>[111]</sup>

Zehn Jahre später stellten COREY *et al.*<sup>[112]</sup> das Phenyl-Derivat **172** vor und demonstrierten seine katalytische Aktivität in der enantioselektiven Synthese verschiedener  $\alpha$ -Aminonitrile **171**, ausgehend von *N*-Benzhydryliminen **170** und HCN **4**.

Abbildung 54: Enantioselektive Synthese von  $\alpha$ -Aminonitrilen **171** katalysiert durch Guanidin **172** nach COREY *et al.*<sup>[112]</sup>

Im Jahr 2006 ersetzten TAN *et al.*<sup>[113]</sup> die Phenylgruppen durch sterisch anspruchsvolle *tert*-Butyl-Gruppen und demonstrierten seine katalytische Aktivität unter Anderem in der Michael-Reaktion von *trans*-Chalkon **173** mit Nitroalkanen.

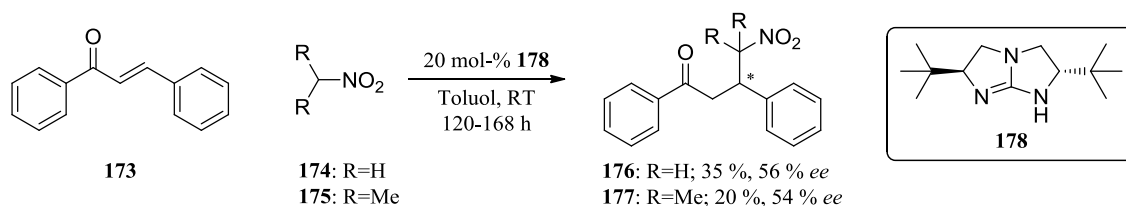


Abbildung 55: Michael-Reaktion von Chalkon **173** mit Nitroalkanen katalysiert durch Guanidin **178** nach TAN *et al.*<sup>[113]</sup>

Guanidin **178** wurde seit seiner Einführung 2006 für eine Vielzahl von Transformationen verwendet, lieferte in vielen Fällen ausgezeichnete Ergebnisse und gilt bis zum heutigen Tag als erfolgreichstes, bicyclisches Guanidin in der Organokatalyse.<sup>[89]</sup> Doch auch eine Vielzahl monocyclischer Guanidine finden Anwendung in asymmetrischen Katalysen. Im selben Jahr stellten TERADA *et al.*<sup>[114]</sup> beispielsweise das axial chirale, monocyclische Guanidin **182** mit BINOL-Grundgerüst vor. Mit einer Katalysatorbeladung von lediglich zwei mol-% lieferte es in der Michael-Reaktion diverser konjugierter Nitroalkene **179** mit Dimethylmalonat **180** exzellente Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse. Im Vergleich zu bicyclischen Guanidinen weist das monocyclische Grundgerüst allerdings eine deutlich höhere Flexibilität auf. Um diesen Effekt auszugleichen werden in Nachbarschaft zum Guanidin für gewöhnlich Gruppen mit deutlich höherem sterischen Anspruch benötigt.

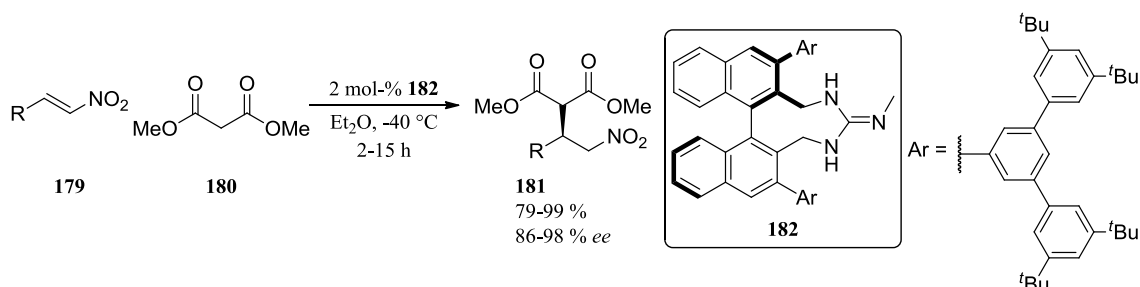


Abbildung 56: Enantioselektive Michael-Reaktion katalysiert durch axial chirales, monocyclische Guanidin **182** nach TERADA *et al.*<sup>[114]</sup>

In analoger Weise verfügen acyclische Guanidine über eine weitaus höhere konformationelle Flexibilität. Das von FENG *et al.*<sup>[115]</sup> im Jahr 2018 vorgestellte offenkettige, vierfach-substituierte Guanidin **189** besitzt beispielsweise eine Brønsted-saure Carboxamid-Gruppe, die eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung begünstigt und die freie Drehbarkeit des Guanidins somit beeinträchtigt. Das Sulfonamid kann ebenfalls über Wasserstoffbrücken bestimmte Elektrophile wie Carbonylgruppen aktivieren und macht das Guanidin somit zu einem bifunktionellen Katalysator. Es lieferte in der zweifachen Michael-Addition von 3-substituierten Oxindolen **183** bzw. **184** mit terminalen Alkin-Carbonyl-Verbindungen **185** gute Ausbeuten sowie Enantio- und Diastereoselektivitäten. Das erhaltene Spirooxindol **186** bzw. **187** konnte schließlich in das medizinisch relevante 3-Spirooxindol-Alkaloid Salacin **188** überführt werden.

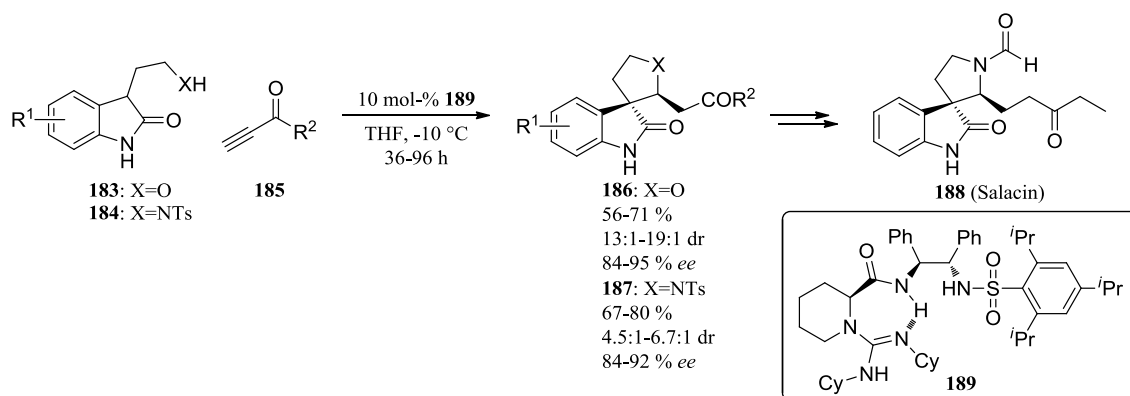


Abbildung 57: Zweifache Michael-Addition katalysiert durch Guanidin **189** und Folgereaktion zu Salacin **188** nach FENG *et al.*<sup>[115]</sup>

Das Guanidin **189** kann dabei als starke Brønsted-Base das *CH*-acide Oxindol **183** bzw. **184** zum Enolat deprotonieren und liegt anschließend als protoniertes Guanidinium-Ion vor. Über Wasserstoffbrückenbindungen können die entsprechenden Substrate folglich aktiviert und die chirale Information induziert werden. Während der Katalysator sowohl in diesem, als auch in den zuvor beschriebenen Beispielen, als freie Base eingesetzt wird, können in Reaktionen, in denen die Aktivierung ausschließlich auf der Ausbildung gerichteter Wasserstoffbrücken beruht und ein initialer Deprotonierungsschritt nicht stattfindet, die Katalysatoren als protonierte Form eingesetzt werden. Ein Beispiel hierfür stellt das offenkettige Guanidin dar, welches im Jahr 2008 von JACOBSEN *et al.*<sup>[116]</sup> präsentiert und in protonierter Form als  $\text{BAr}^{\text{F}}_4$ -Salz **194** für die enantioselective Claisen-Umlagerung eingesetzt wurde. Eine Reihe an Alkyl- und Aryl-substituierter Allyl-Vinylether **192** konnten mit einer Katalysatorbeladung von 20 mol-% in die gewünschten Produkte **193** in guten bis sehr guten Ausbeuten und *ee*'s überführt werden.

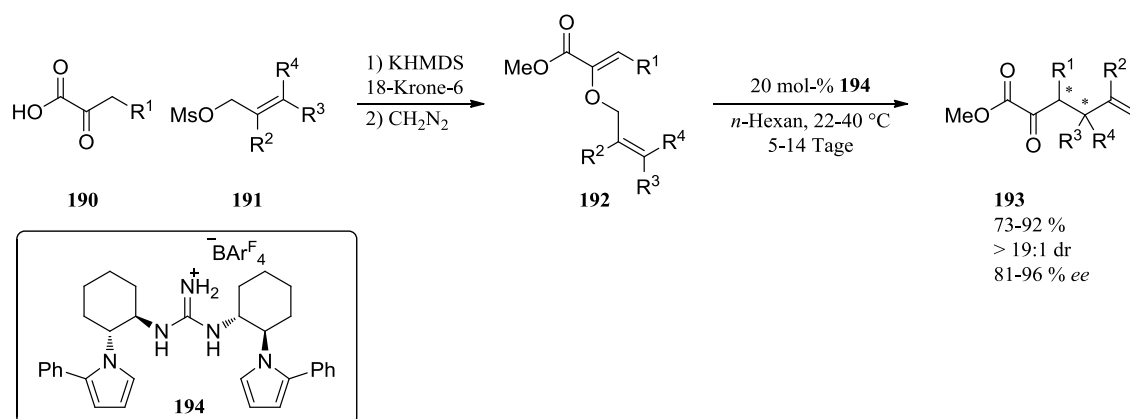


Abbildung 58: Wasserstoffbrücken-vermittelte enantioselective Claisen-Umlagerung katalysiert durch Guanidinium-Salz **194** nach JACOBSEN *et al.*<sup>[116]</sup>

Auch wenn Guanidine hauptsächlich in organokatalytischen Reaktionen als Brønsted-Basen und Wasserstoffbrücken-Donoren genutzt werden,<sup>[89]</sup> mehren sich die Anwendungsbeispiele, in denen der Lewis-basische Charakter der Guanidine genutzt wird und diese als nucleophile Katalysatoren eingesetzt werden. Im Jahr 2012 berichteten MAYR *et al.*<sup>[117]</sup> über den



Nucleophil-spezifischen Parameter  $N$ , als Messgröße, um die Stärke der Nucleophilie unterschiedlicher Verbindungen miteinander vergleichen zu können und nutzten hierfür die von ihnen entwickelte Benzhydrylium-Methode. Dabei konnte beispielsweise die außerordentlich hohe Nucleophilie von TBD nachgewiesen werden, die mit einem Wert von  $N(\text{TBD}) \approx 16.2$  selbst die Nucleophilie von DMAP mit  $N(\text{DMAP}) \approx 15.8$  überstieg. Die Parameter  $N$  stellen einen Wert auf der logarithmischen Skala dar, von denen einige weitere Beispiele in Abbildung 59 aufgeführt sind.

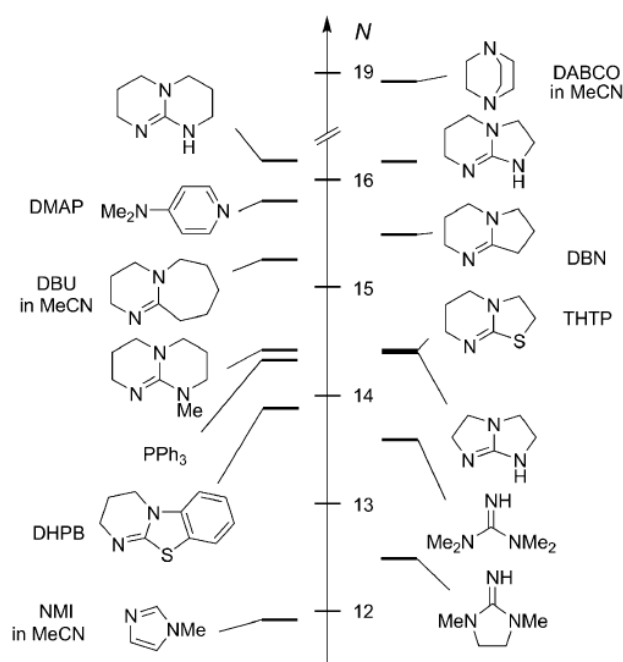


Abbildung 59: Vergleich des Nucleophilie-Parameters  $N$  bestimmter Guanidine mit weiteren nucleophilen Katalysatoren. Übernommen von MAYR *et al.*<sup>[117]</sup>

Ein klassisches Beispiel für nucleophile Katalyse stellt sicherlich die Morita-Baylis-Hillman-Reaktion (MBH) dar. Während für gewöhnlich DABCO oder DMAP als Katalysator genutzt wird nutzten LEADBEATER *et al.*<sup>[118]</sup> im Jahr 2001 Tetramethylguanidin (TMG) **128** für die Umsetzung von Methylacrylat **195** mit aliphatischen und aromatischen Aldehyden. Die MBH-Produkte **197** wurden in mäßigen bis guten Ausbeuten erhalten.

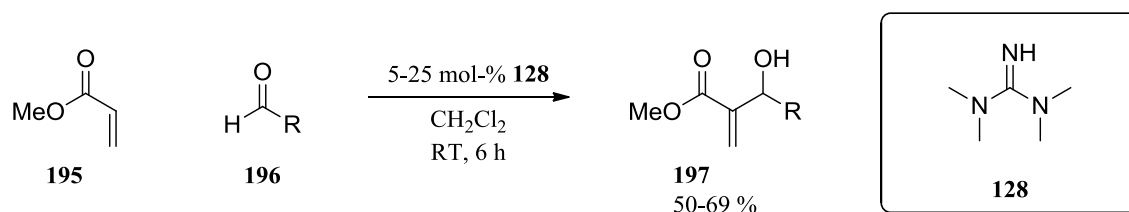


Abbildung 60: TMG-katalysierte MBH-Reaktion von Methylacrylat **195** mit verschiedenen Aldehyden nach LEADBEATER *et al.*<sup>[118]</sup>

Im Jahr 2013 nutzten SELIG *et al.*<sup>[119]</sup> das bicyclische Guanidin TBD **131** als Lewis-basischen Katalysator für die Reaktion von  $\gamma$ -substituiertem Allenolat **198** mit einer Reihe aromatischer Aldehyde.

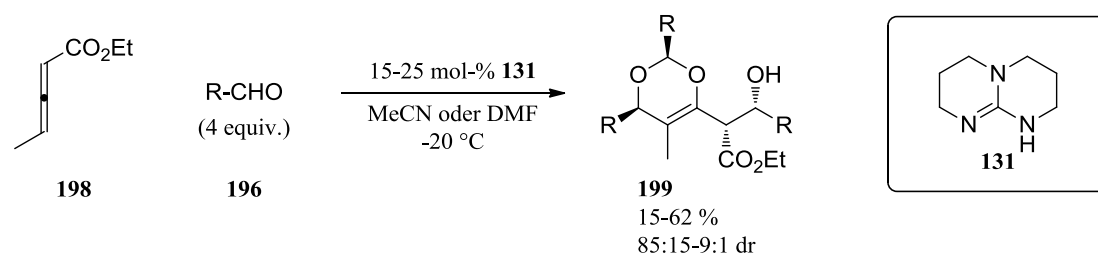


Abbildung 61: TBD-katalysierte Reaktion von Allenolat **198** mit aromatischen Aldehyden nach SELIG *et al.*<sup>[119]</sup>

Mechanistisch betrachtet handelt es sich um zwei aufeinanderfolgende MBH-Reaktionen, deren isolierbare Intermediate **200** und **201** mit schlechten Diastereoselektivitäten gebildet werden. Es kommt zur Addition eines weiteren Aldehyds unter Bildung des nicht isolierbaren Acetals **202**, welches schließlich nach diastereospezifischer Cyclisierung das gewünschte Produkt **199** liefert.

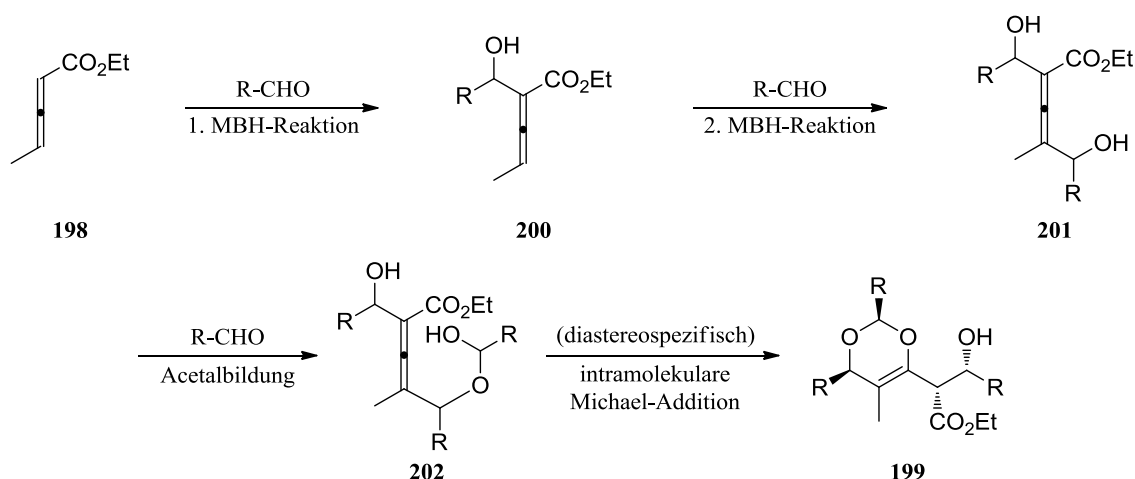


Abbildung 62: Betrachtung der einzelnen Intermediate bei der TBD-katalysierten Bildung von **199**<sup>[119]</sup>

## 4 Amidine

### 4.1 Vorkommen und Eigenschaften

Amidine können als Stickstoff-Analoga der Carbonsäuren interpretiert werden und besitzen zwei Stickstoffatome in Form einer Amino- und Iminogruppe. Mit einem  $pK_S$ -Wert der Amidinium-Ionen im Bereich von etwa fünf bis zwölf gelten Amidine als starke organische Brønsted-Basen, doch kommen durch das Fehlen eines dritten Stickstoffatoms nicht an die Stärke der in Kapitel 3.1 beschriebenen Guanidine heran.<sup>[120]</sup> Durch Deprotonierung der Amidine in stark alkalischen Lösungen können zwar die entsprechenden Anionen gebildet werden, doch werden sie für gewöhnlich in ihrer neutralen Form verwendet. Ein prominentes Beispiel hierfür ist das bicyclische Amidin DBU. Mit einem  $pK_S$ -Wert von zwölf dient es in zahllosen Reaktionen als starke organische Base und wird ferner als Katalysator in beispielsweise Baylis-Hillman-Reaktionen genutzt. Eine Reihe ausgewählter Beispiele an Naturstoffen und Arzneimitteln mit Amidin-Struktur sind in Abbildung 63 gezeigt. Das Noformycin stellt ein Imino-Pyroglutaminsäure-Derivat dar und wurde als Metabolit von Actinobacteria isoliert. Es hat antivirale Eigenschaften und inhibiert die Enzymaktivität der Stickstoffmonoxid-Synthase.<sup>[2, 121]</sup> Pentamidin und einige weitere Derivate mit aromatischem Diamidin-Grundgerüst können wiederum effektiv gegen die Afrikanische Trypanosomiasis und einige Formen der Leishmanien eingesetzt werden.<sup>[122, 123]</sup>

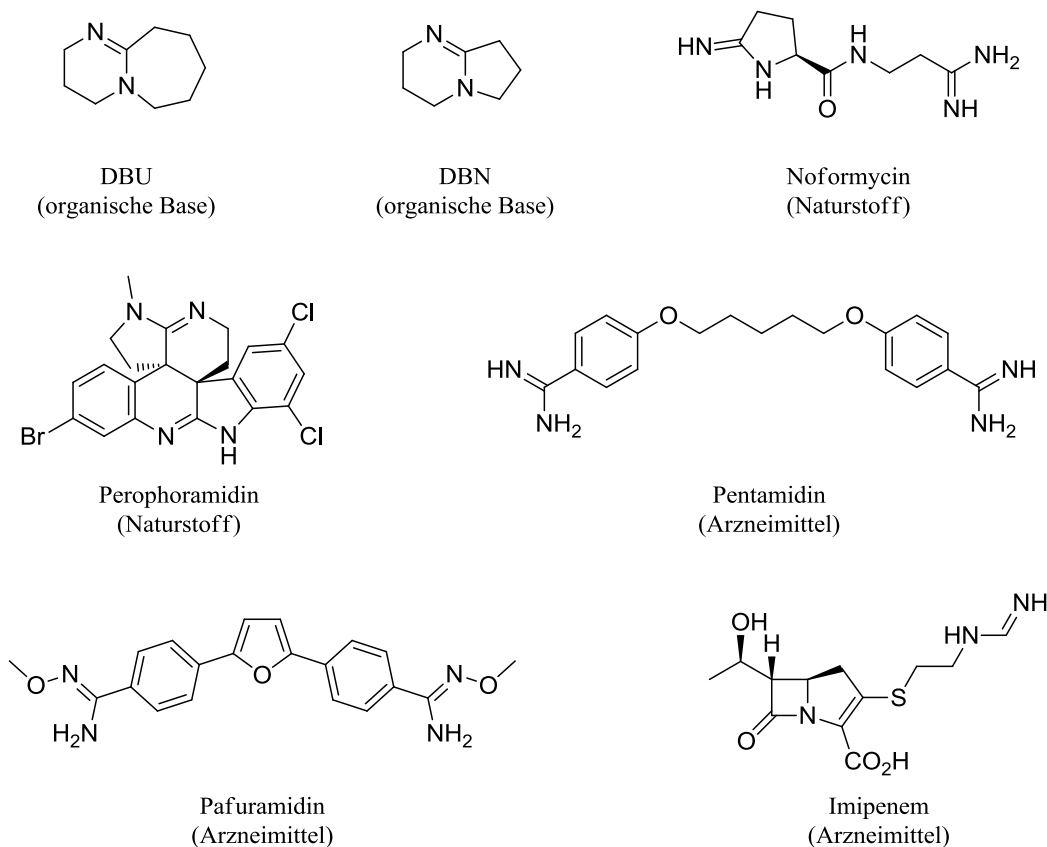


Abbildung 63: Ausgewählte Beispiele an Naturstoffen und Arzneimitteln mit Amidin-Struktur

Strukturell betrachtet können Amidine in fünf Kategorien nach SHRINER *et al.*<sup>[124]</sup> unterteilt werden. Die Klassifizierung erfolgt dabei in Abhängigkeit von der Anzahl und Verteilung Stickstoff-gebundener Substituenten und liefert die folgenden fünf generellen Typen.

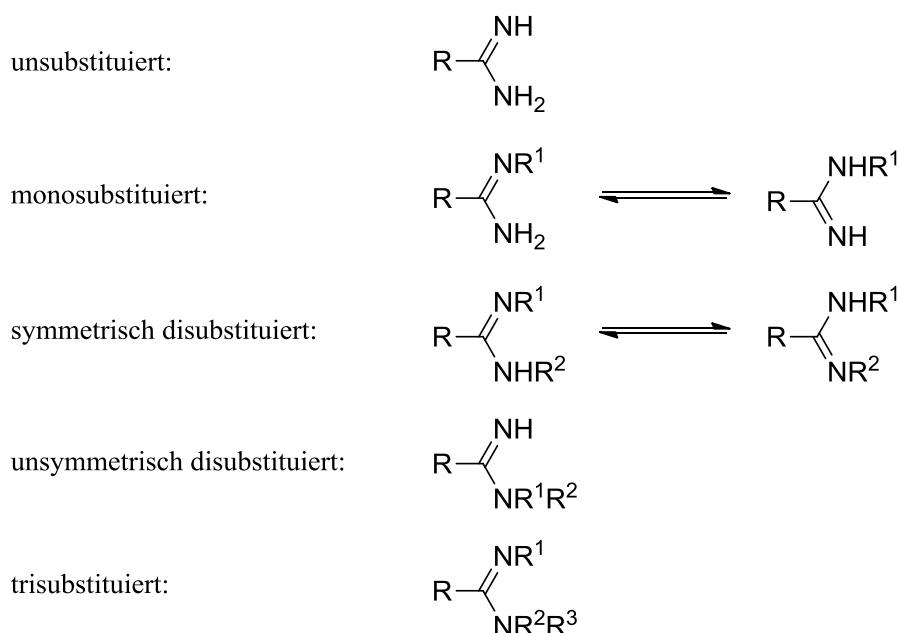


Abbildung 64: Fünf generelle Amidintypen nach SHRINER *et al.*<sup>[124]</sup>

Im Jahr 1978 stellten ESCHENMOSER *et al.*<sup>[98]</sup> ein sterisch stark gehindertes, bicyclisches Amidin vor. Analog zu der in Kapitel 3.1 beschriebenen Weise, dient das sogenannte Eschenmoser-Amidin **203** als nützliches Reagenz zur Komplexbildung von Carbonsäuren unter Bildung eines Salzes. Doch auch die Ausbildung von Komplexen mit weiteren, bidentaten Liganden wie Sulfite, Sulfate oder Phosphate konnten nachgewiesen werden. Im Jahr 1995 präsentierten DAVIS *et al.*<sup>[125]</sup> in Studien über Molekularerkennung, eine chirale Modifikation in Form des  $C_2$ -symmetrischen, bicyclischen Amidins **204**. Zusätzlich zur Ausbildung Wasserstoffbrücken-vermittelter Komplexe, konnte **204** in  $^1\text{H-NMR}$ -Experimenten zur analytischen Differenzierung zweier Enantiomere einer chiralen Carbonsäure genutzt werden.

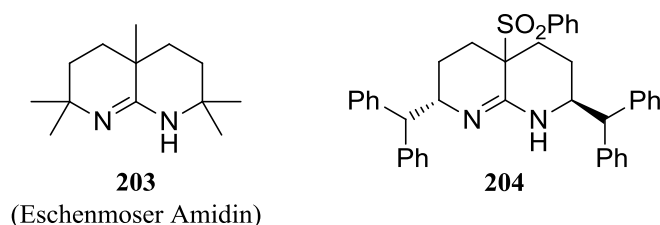


Abbildung 65: Bicyclische Amidine zur Molekularerkennung von Carbonsäuren und verwandten Substraten nach ESCHENMOSER *et al.*<sup>[98]</sup> und DAVIS *et al.*<sup>[125]</sup>

## 4.2 Synthesestrategien

Zum Aufbau des AmidinGrundgerüsts gibt es eine Vielzahl an Synthesestrategien. Abhängig davon, welche der fünf in Abbildung 64 gezeigten Amidinstrukturen benötigt werden, können die Synthesestrategien stark voneinander abweichen. In Abbildung 66 sind einige gängige Transformationen<sup>[120, 124]</sup> exemplarisch illustriert, von denen einige Fälle im Anschluss detailliert diskutiert werden.

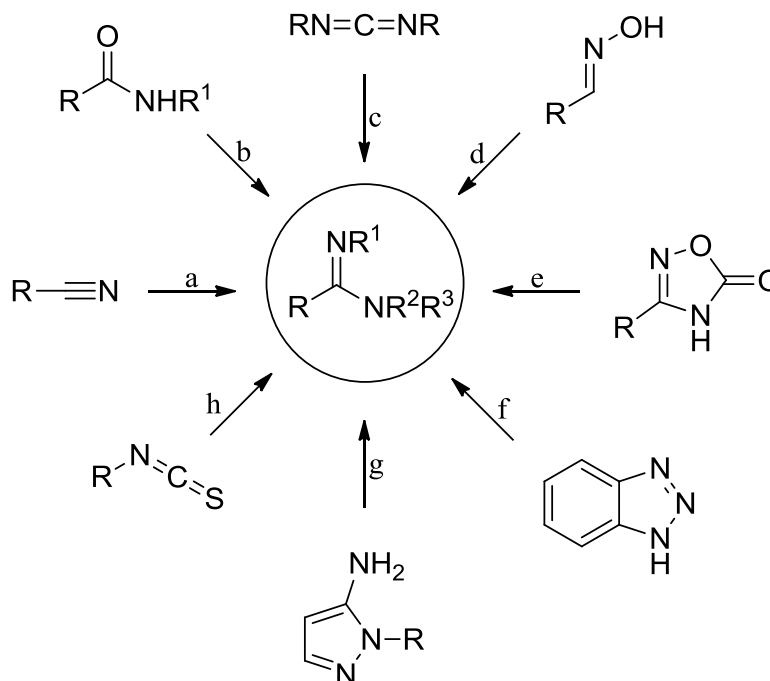


Abbildung 66: Klassische Reagenzien zur Herstellung substituierter Amidine: (a) Nitrile; (b) Amide; (c) Carbodiimide; (d) Aldoxime; (e) 1,2,4-Oxadiazolin-5-one; (f) 1,2,3-Benzotriazole; (g) Amino-pyrazole; (h) Isothiocyanate.

Nitrile stellen eine äußerst nützliche Verbindungsklasse zur Herstellung substituierter Amidine dar. Die wohl weitverbreitetste Methode stellt hierbei sicherlich die Pinner-Reaktion dar. Im Jahr 1877 berichteten PINNER *et al.*<sup>[126]</sup> erstmals über die Säure-vermittelte Umwandlung von Nitrilen in Amidine. Im ersten Schritt (Abbildung 67) wird durch Protonierung des Stickstoffatoms die Elektrophilie des Kohlenstoffatoms im Nitril erhöht, wodurch die Addition eines Alkoholmoleküls, hier Ethanol, erleichtert wird. Nach intramolekularem Protonentransfer von **207** erhält man das Carboximidat in Form des Hydrochlorids **208**, welches im Allgemeinen als Pinner-Salz bezeichnet wird. Im zweiten Schritt reagiert das Amin über einen Additions-Eliminierungs-Mechanismus mit **208** und liefert somit das *N*-substituierte Amidiniumchlorid **209**. Bei der Durchführung der Reaktion muss strikt auf Feuchtigkeitsausschluss geachtet werden, da das elektrophile Pinner-Salz **208** mit Wasser zu den entsprechenden Carbonsäureestern reagiert. Durch die Umsetzung mit Alkoholen sind Orthocarbonsäureester zugänglich.

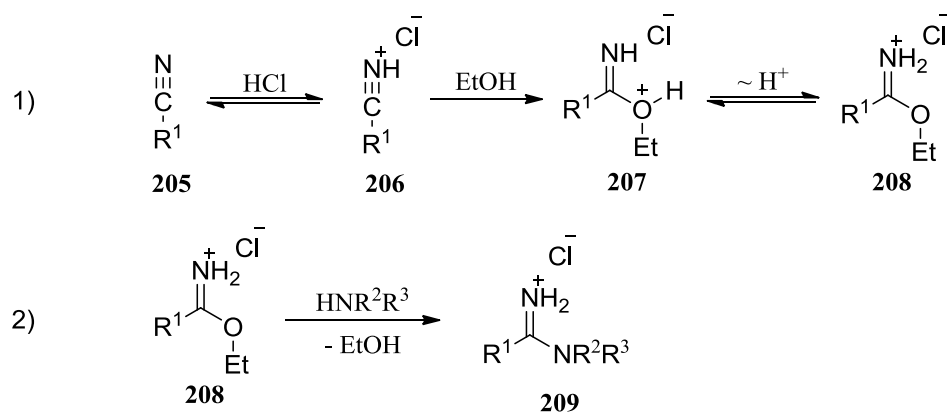


Abbildung 67: Säure-vermittelte Umwandlung eines Nitrils **205** in ein Amidin **209** nach PINNER *et al.*<sup>[126]</sup>

Die Nützlichkeit der Pinner-Reaktion zeigten unter Anderem HEGARTY *et al.*<sup>[127]</sup> im Jahr 1971. Im Schlüsselschritt der Indospicin-Synthese konnte der Cyanoester **210** in das Amidin **211** überführt werden.

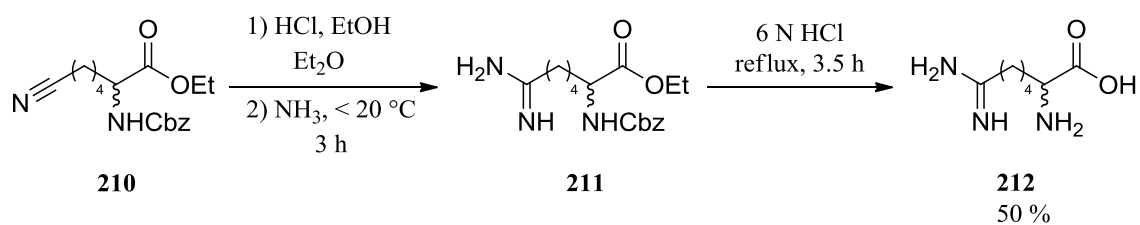


Abbildung 68: Pinner-Reaktion im Schlüsselschritt der Totalsynthese von Indospicin **212** nach HEGARTY *et al.*<sup>[127]</sup>

In Analogie zur Pinner-Reaktion können Nitrile auch durch Substrate mit Lewis-sauren Metallzentren aktiviert werden. Häufig werden hierfür  $\text{Al}^{\text{III}}$ -Verbindungen nach GARIGIPATI<sup>[128]</sup> oder  $\text{Cu}^{\text{I}}$ -Salze verwendet. CAPDEVIELLE *et al.*<sup>[129]</sup> konnten sowohl aromatische als auch aliphatische Nitrile durch  $\text{Cu}^{\text{I}}$ -Verbindungen aktivieren und mit einer Reihe primärer und sekundärer Amine zu den entsprechenden Amidinen umsetzen. Als Lösungsmittel diente hierbei entweder das Nitril selbst bzw. ein Alkohol (Methanol/Ethanol) oder DMSO. Das gewünschte Amidin wurde, mit Ausnahme eines Beispiels, in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten.



Abbildung 69:  $\text{Cu}^{\text{I}}$ -katalysierte Synthese substituierter Amidine nach CAPDEVIELLE *et al.*<sup>[129]</sup>

In umgekehrter Weise kann auch das reagierende Amin, durch Behandeln mit starken Basen und Überführen in das stark nucleophile Anion, aktiviert werden. Im Jahr 2015

demonstrierten HALEY *et al.*,<sup>[130]</sup> wie durch Behandeln aliphatischer, aber auch weniger reaktiver aromatischer Amine mit *n*-BuLi die erforderlichen Anionen erhalten werden konnten. Diese addierten effizient an eine Reihe, selbst elektronenreicher, *p*-substituierter Benzonnitrile **215** und lieferten nach wässriger Aufarbeitung die Amidine in Form des Hydrochlorids **216**.

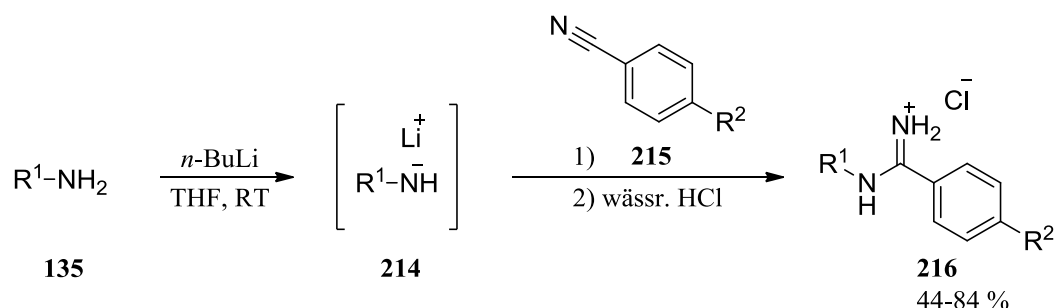


Abbildung 70: Amidin-Synthese durch Addition deprotonierter Amine **214** an aromatisch Nitrile **215** nach HALEY *et al.*<sup>[130]</sup>

Geht man über zu Carboxamiden, so lassen sich Amidine formal in einer Kondensationsreaktion mit Aminen herstellen. Aufgrund der geringen Elektrophilie bedürfen aber auch Amide einer initialen Aktivierung. Eine Möglichkeit hierfür stellten CHARETTE *et al.*<sup>[131]</sup> im Jahr 2000 vor, indem sie eine Reihe aromatischer und aliphatischer Amide **217** mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid (Tf<sub>2</sub>O) in Pyridin umsetzten. Das sich bildende Salz **218** stellt eine äußerst elektrophile Spezies dar und ist in seiner Reaktivität vermutlich mit der von Chloriminium-Ionen in der Vilsmeier-Haack-Reaktion zu vergleichen. Eine Fülle di- und trisubstituierter Amidine **219** konnte auf diesem Weg mit Ausbeuten von bis zu 84 % hergestellt werden.

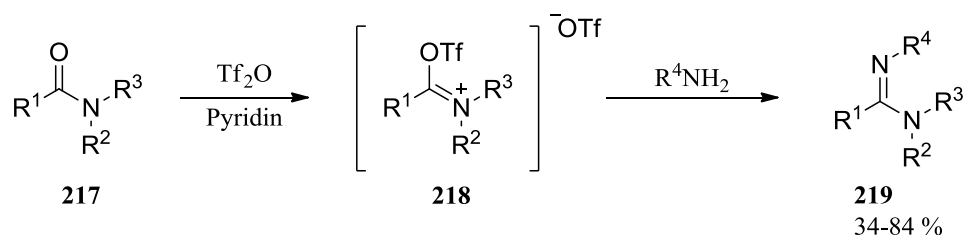


Abbildung 71: Aktivierung von Amiden **217** mit Tf<sub>2</sub>O und Reaktion mit Aminen zu Amidinen **219** nach CHARETTE *et al.*<sup>[131]</sup>

Ebenso wie Carboxamide, können auch Thioamide als Edukte eingesetzt werden. Im Jahr 2009 demonstrierten dies ŌMURA *et al.*<sup>[132]</sup> in der Kondensationsreaktion zwischen Tripeptid **220** und Thioamid **221**. Die intermolekulare Amidinbildung wurde mit einer Kombination aus Hg(OTf)<sub>2</sub> und 2,6-Lutidin unter milden Bedingungen realisiert und lieferte das Amidin **222** mit 96 % Ausbeute. Diese Reaktion stellte einen Schlüsselschritt in der Totalsynthese des makrocyclischen Peptids Bottromycin A<sub>2</sub> **223** dar, welcher als Naturstoff antibakterielle Aktivität gegenüber grampositiven Bakterien und Mykoplasmen aufweist.

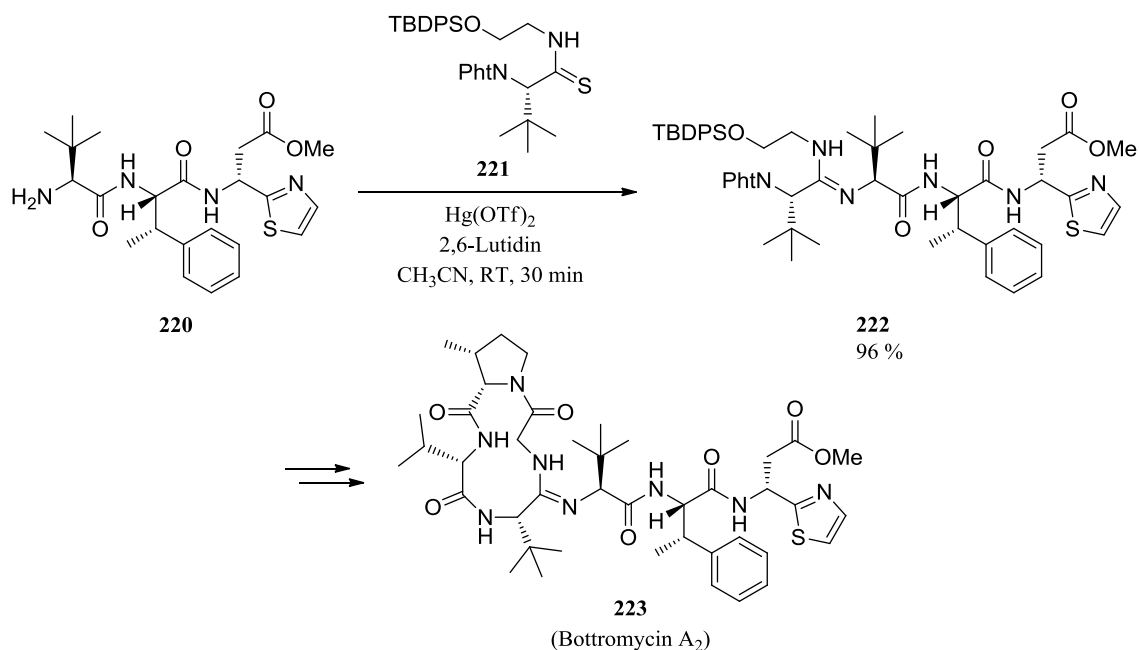


Abbildung 72: Kondensation von Amin **220** und Thioamid **221** zum Amidin **222** in der Totalsynthese von Battromycin A<sub>2</sub> **223** nach ÖMURA *et al.*<sup>[132]</sup>

Im Jahr 1907 berichteten BUSCH und HOBEIN<sup>[133]</sup> über die Reaktivität von Grignard-Reagenzien mit C=N-Doppelbindungen verschiedener Oxime. In entsprechender Weise können Amidine durch Addition von Organometall-Verbindungen an Carbodiimiden synthetisiert werden. Dieser Mechanismus ist in Abbildung 73 für die Reaktion eines Carbodiimids **225** mit einem Grignard-Reagenz **224** schematisch dargestellt.

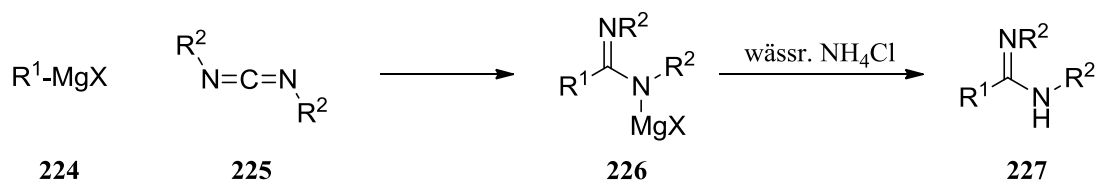


Abbildung 73: Reaktion einer Grignard-Verbindung **224** mit dem Carbodiimid **225** zum Amidin **227**

Dieses Prinzip nutzten KEMPE *et al.*<sup>[134]</sup> im Jahr 2013 zur Herstellung Aryl-substituierter Amidine **232**, welche im Nachhinein zu Titan-Amidinen umgesetzt und in Ziegler Aufbau-reaktion zur Polyethylen-Polymerisation genutzt wurden. Durch Lithium-Halogen-Austausch der *p*-Brom-substituierten Aromaten **228** und anschließender Addition an aromatische Carbodiimide **230** konnten zunächst die Lithium-Amidinate **231** und nach wässriger Aufarbeitung die gewünschten Amidine **232** erhalten werden (siehe Abbildung 74).



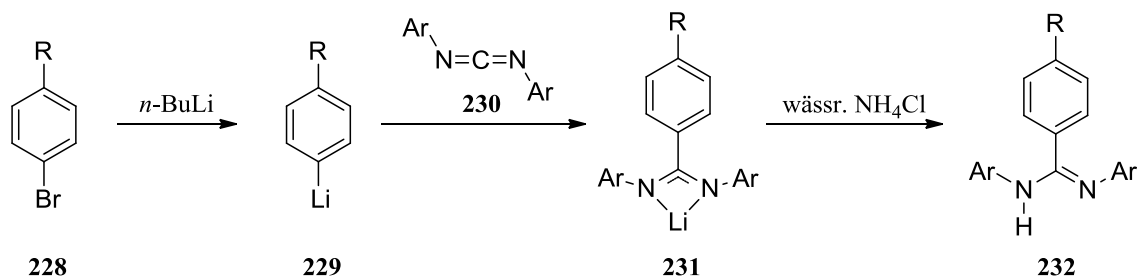


Abbildung 74: Amidin-Synthese durch Addition von Aryllithium-Verbindungen **229** an aromatische Carbodiimide **230** nach KEMPE *et al.*<sup>[134]</sup>

Eine weitere Substratklasse zur Herstellung von Amidinen stellen 1,2,4-Oxadiazolin-5-one dar, welche im weiteren Sinne als Schutzgruppe für Amidine verstanden werden können. Im Jahr 1995 berichteten COOTE *et al.*<sup>[135]</sup> über die Möglichkeit, die heterocyclischen Verbindungen **233** und **234**, durch Hydrieren unter milden Bedingungen, in das gewünschte Amidin **235** zu überführen. Durch Hydrogenolyse des 1,2,4-Oxadiazols **233** kann im ersten Schritt das 1,2,4-Oxadiazolin-5-on **234** hergestellt werden, welches unter diesen Reaktionsbedingungen erneut hydriert wird und nach Decarboxylierung das Amidin **235** liefert (siehe Abbildung 75).

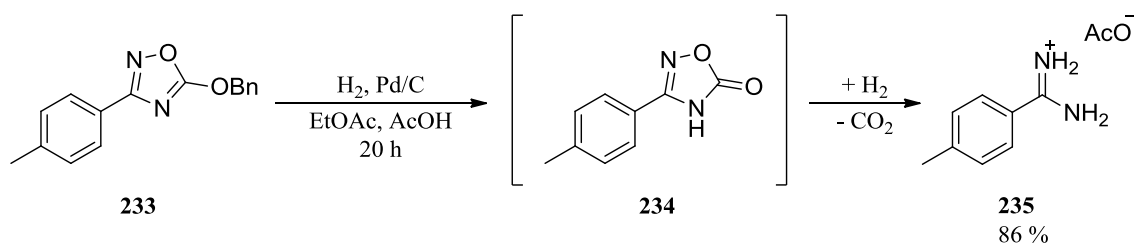


Abbildung 75: Amidinsynthese durch Hydrierung von 1,2,4-Oxadiazols **233** nach COOTE *et al.*<sup>[135]</sup>

Die Synthese von **233** erfolgt ausgehend vom Amidoxim **236**, welches im ersten Schritt in einer Kondensationsreaktion mit Chlorameisensäureethylester in das Oxadiazolinon **234** überführt wird. Nach Chlorierung mit POCl<sub>3</sub> in Pyridin und Reaktion mit Benzylalkoholat erhält man das 1,2,4-Oxadiazol **233** in einer Gesamtausbeute von 31 % über drei Schritte (siehe Abbildung 76).

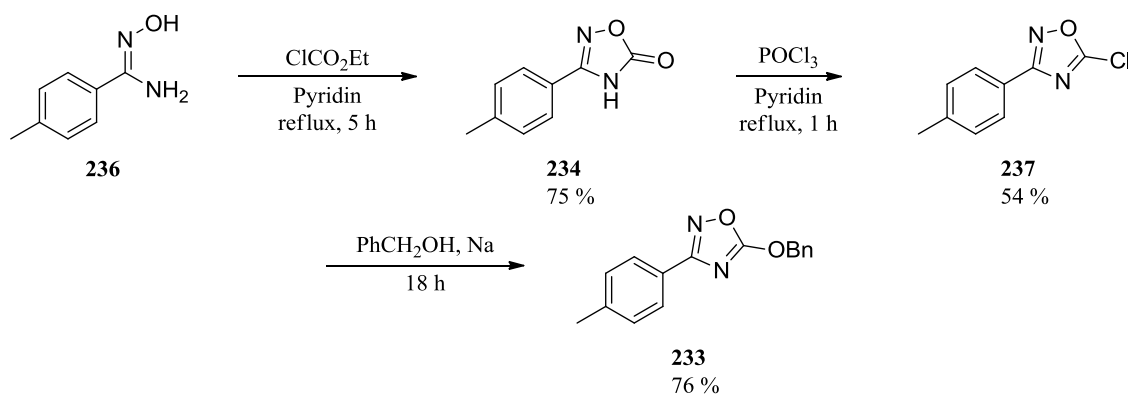


Abbildung 76: Synthese des 1,2,4-Oxadiazols **233** ausgehend von Amidoxim **236** nach COOTE *et al.*<sup>[135]</sup>

Geht man von Amidoximen wie **236** zu den strukturell verwandten Aldoximen über, können auch diese zur Herstellung monosubstituierter Amidine genutzt werden. Im Jahr 2010 präsentierten KUSURKAR *et al.*<sup>[136]</sup> eine Methode, in der zunächst verschiedene aromatische Aldoxime **238** durch Chlorierung mittels NCS in das Intermediat **239** überführt wurden. Diese bilden unter basischen Bedingungen Nitriloxide, die in einer 1,3-dipolaren Cycloaddition mit Iminen zum Aufbau des 4,5-Dihydro-1,2,4-oxadiazol-Gerüsts **241** genutzt wurden. Durch reduktive N-O-Bindungsspaltung vermittelt durch Raney-Ni und H<sub>2</sub> konnten schließlich die monosubstituierten *N*-Arylamidine **242** in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten werden.

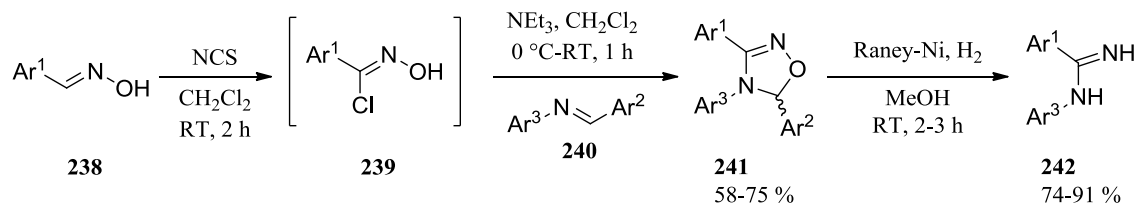


Abbildung 77: 1,3-dipolare Cycloaddition von Iminen mit Nitriloxiden zur Herstellung monosubstituierter Amidine **242** nach KUSURKAR *et al.*<sup>[136]</sup>

### 4.3 Anwendungsbeispiele

Das Hauptanwendungsgebiet der Amidine in der präparativen Chemie liegt sicherlich im Einsatz als starke organische Brønsted-Basen. So werden DBU und DBN standardmäßig in organischen Reaktionen eingesetzt, wie das Beispiel in Abbildung 78 zeigt. MORKEN *et al.*<sup>[137]</sup> berichteten im Jahr 2005 über die Totalsynthese des Naturstoffes Fraxinellonon **245**, bei der im vorletzten Schritt der Synthese eine DBU-vermittelte Epoxidöffnung über einen E1<sub>cB</sub>-Mechanismus den Alkohol **244** lieferte. Nach Oxidation mit TPAP/NMO erhielt man den Naturstoff **245** in sehr guten Ausbeuten.

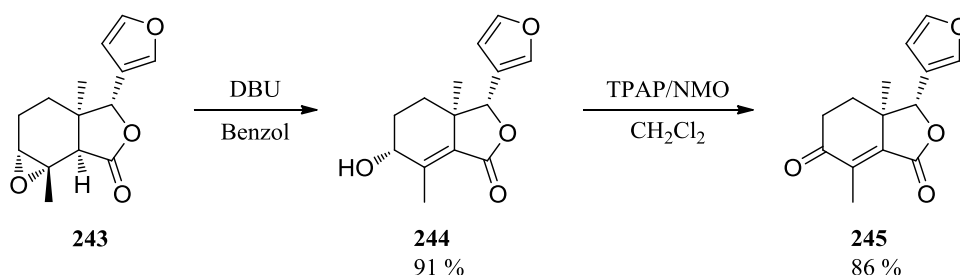


Abbildung 78: DBU-vermittelte Epoxidöffnung in der Totalsynthese von Fraxinellonon **245** nach MORKEN *et al.*<sup>[137]</sup>

DBU und DBN weisen zusätzlich zu ihrem Brønsted-basischen auch einen stark nucleophilen Charakter auf. Das Auftreten unerwarteter Nebenprodukte in einer Reihe von DBU- und DBN-vermittelten Reaktionen ließ in der Vergangenheit schon mehrfach darauf schließen.<sup>[123]</sup> Im Jahr 1981 beobachteten McCOY *et al.*<sup>[138]</sup> bei der Dehydrohalogenierung von **246** die Bildung des tetracyclischen Nebenprodukts **250** und postulierten dabei den in Abbildung 79

dargestellten Reaktionsmechanismus. Im ersten Schritt wird durch Deprotonieren Chlorid eliminiert und somit das Cyclopropen-Derivat **247** gebildet. Durch nucleophilen Angriff von DBU an die  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindung **247** bildet sich zunächst **248**, welches nach Umprotonierung und Dieckmann-artiger Reaktion des Enamins **249** zu **250** cyclisiert.

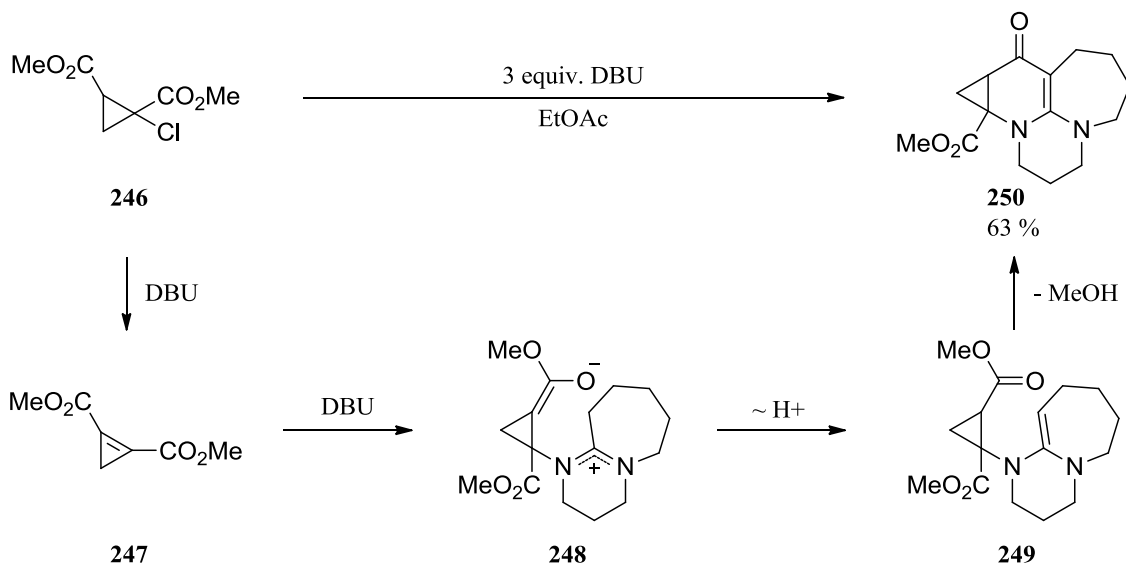


Abbildung 79: Unerwartete Bildung des tetracyclischen Nebenprodukts **250** bei der DBU-vermittelten Dehydrohalogenierung von **246** nach McCoy *et al.*<sup>[138]</sup>

Die Verwendung chiraler Amidine kann äußerst nützlich zum Aufbau stereogener Zentren sein. Während der Fokus dieser Arbeit hauptsächlich auf organokatalytischen Reaktionen liegt, so gibt es durchaus auch interessante metallorganische Anwendungen. Im Jahr 1997 stellten ACHIWA *et al.*<sup>[139]</sup> das chirale Phosphor-Amidin **255** vor, welches ausgehend von L-Valin in einer sechsstufigen Synthese hergestellt werden konnte. Als Ligand in der Tsuji-Trost-Reaktion konnten dabei effiziente Umsätze und hervorragende *ee*'s für die Pd-katalysierte allylische Alkylierung von **251** bzw. **252** beobachtet werden.

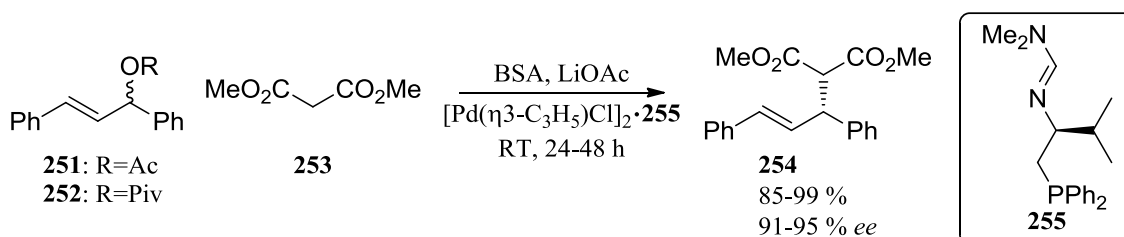


Abbildung 80: Asymmetrische, allylische Alkylierung von **251** bzw. **252** katalysiert durch den Pd-Komplex von Amidin **255** nach ACHIWA *et al.*<sup>[139]</sup> (BSA=Bis(trimethylsilyl)acetamid)

Man kann enantiomerenreine Amidine als nucleophile Katalysatoren für die kinetische Racematspaltung sekundärer Alkohole nutzen.<sup>[140]</sup> Erstmals zeigten dies BIRMAN *et al.*<sup>[141]</sup> im Jahr 2004. In Gegenwart von Propionsäureanhydrid **257** konnten dabei eine Reihe aromatischer oder allylischer sekundärer Alkohole *rac*-**256** in die entsprechenden Verbindungen **256** und **258** überführt werden. Dabei zeigte sich, dass die Acylierungsrate durch den Zusatz von Hünig-Base merklich stieg.

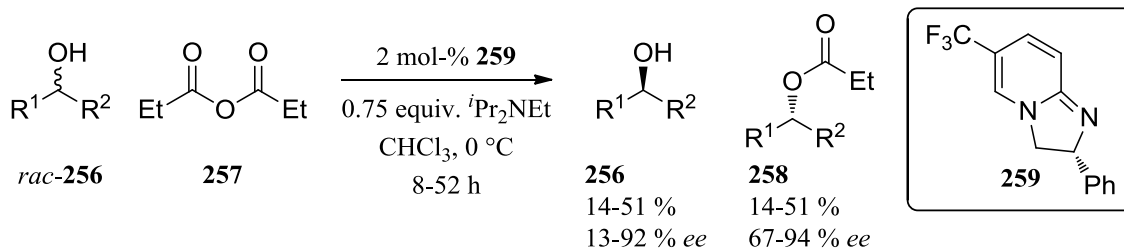


Abbildung 81: Kinetische Racematspaltung des sekundären Alkohols *rac*-**256** durch chirales Amidin **259** nach BIRMAN *et al.*<sup>[141]</sup>

Mechanistisch betrachtet wird davon ausgegangen, dass  $\pi$ - $\pi$ - bzw.  $\pi$ -Kation-Wechselwirkungen zwischen den Arylgruppen des Alkohols und dem Pyridiniumring des Katalysators im Übergangszustand der Reaktion vorliegen.<sup>[142]</sup> Es bildet sich bevorzugt das Produkt, bei der die sterische Repulsion zwischen der Alkylgruppe des Alkohols und der Acylgruppe am geringsten ist, in Abbildung 82 am Beispiel eines Benzylalkohols dargestellt.

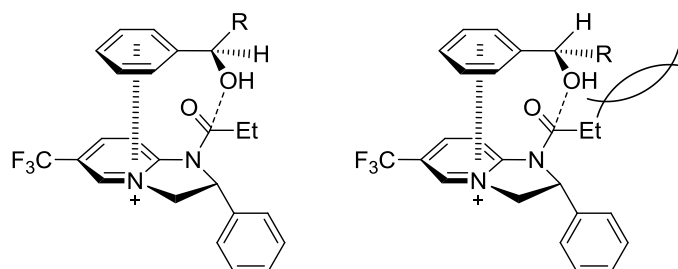


Abbildung 82: Vorgeschlagener Übergangszustand für die kinetische Racematspaltung von Aryl-Alkyl-Alkoholen nach BIRMAN *et al.*<sup>[142]</sup>

Im Jahr 2010 präsentierten FUJIOKA *et al.*<sup>[143]</sup> das  $C_3$ -symmetrische Trisamidin **262**, welches Anwendung in der enantioselektiven Bromlactonisierung diverser  $\delta,\epsilon$ -ungesättigter Carbonsäuren **260** fand. Auch wenn der Reaktionsmechanismus nicht völlig geklärt werden konnte, wird die Ausbildung von Ionenpaaren zwischen dem Katalysator und der Carbonsäure im Sinne der Molekularerkennung als wesentlicher Faktor für die asymmetrische Induktion angenommen. Mit 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin (DBDMH) als Bromierungsreagenz und einer Katalysatorbeladung von zehn mol-% wurden mehrere Bromlactone **261** mit durchweg guten Ausbeuten und *ee*'s erhalten.

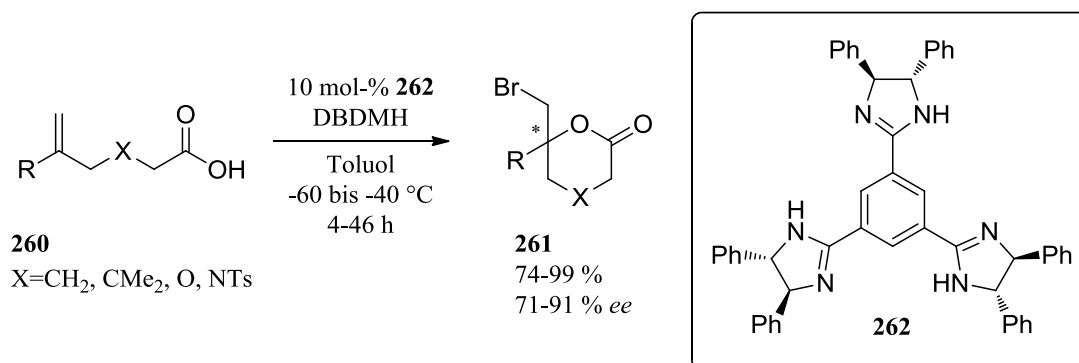


Abbildung 83: Enantioselektive Bromlactonisierung katalysiert durch  $C_3$ -symmetrisches Trisamidin **262** nach FUJIOKA *et al.*<sup>[143]</sup> (DBDMH=1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin)

Ebenfalls können enantiomerenreine Amidine für eine Vielzahl chemischer Transformationen als chirale Brønsted-Basen genutzt werden. Im Jahr 2013 zeigten JOHNSTON *et al.*<sup>[144]</sup> dies eindrucksvoll in der Totalsynthese des Krebs-Chemotherapeutikum Nutlin-3 **266**. Unter Verwendung von 0.5 mol-% des chiralen Bisamidins **267** konnte der Schlüsselschritt im Multi-gramm Maßstab durchgeführt werden und lieferte das *aza*-Henry-Produkt **265** mit 91 % *ee* und einer Ausbeute von 23 g (siehe Abbildung 84). Die 13-stufige Synthese liefert schließlich 17 g des gewünschten Produkts **266**.

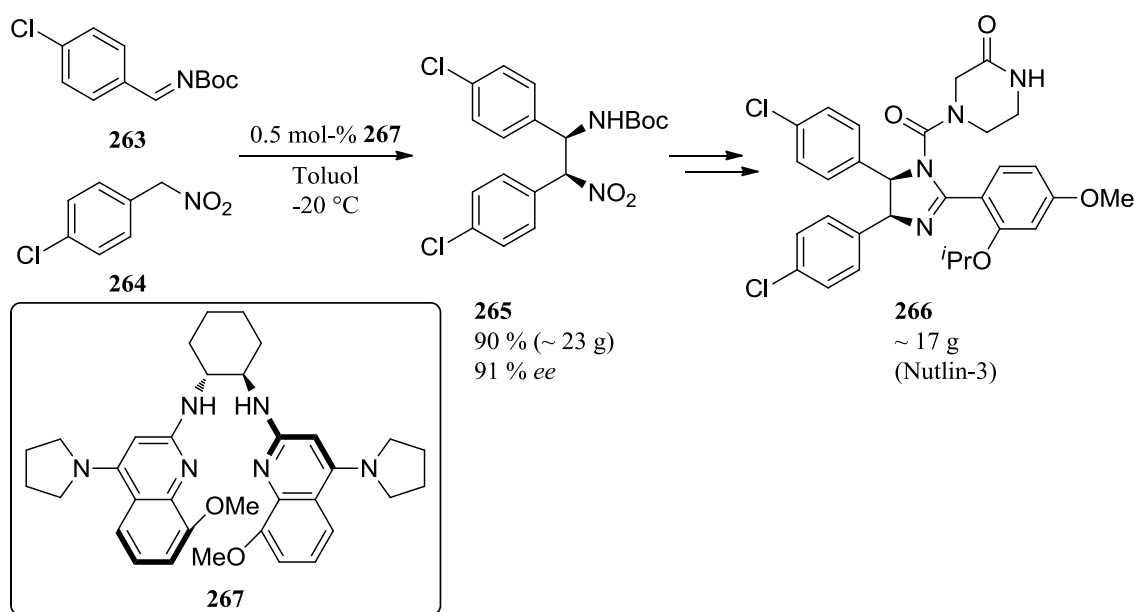


Abbildung 84: Enantioselektive *aza*-Henry-Reaktion in der Totalsynthese von Nutlin-3 **266** nach JOHNSTON *et al.*<sup>[144]</sup>

Ein letzter Blick sei noch auf Imidazolidine gerichtet. Sie stellen cyclische Aminale dar und finden große Anwendung in der präparativen Chemie. Im Jahr 2019 stellten ARAI *et al.*<sup>[145]</sup> den aromatischen Palladium NCN Pincer-Katalysator **271** mit Imidazolidinstruktur vor. Dieser stellte sich als sehr effizient für die enantioselektive, *aza*-Friedel-Crafts-artige Reaktion von Indolen **269** mit *N*-Cbz-geschützten Iminen **268** heraus.

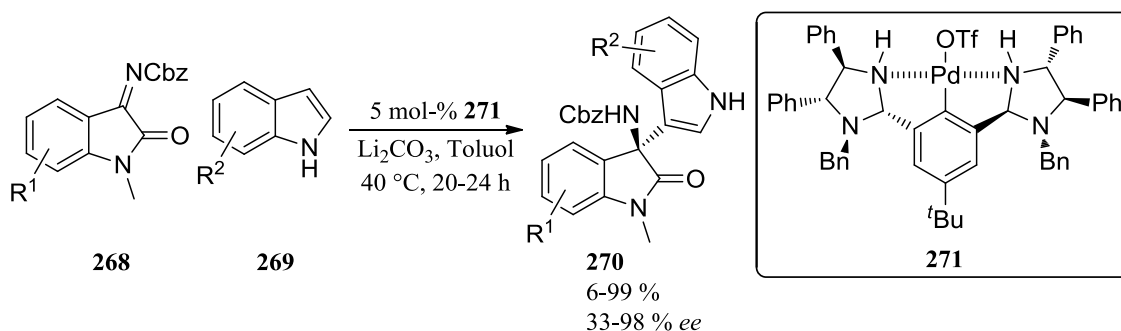


Abbildung 85: *Aza*-Friedel-Crafts-artige Reaktion katalysiert durch NCN Pincer-Katalysator **271** nach ARAI *et al.*<sup>[145]</sup>

Imidazolidine können prinzipiell in einer Kondensationsreaktion von Ethylendiaminen **272** mit Aldehyden **196** hergestellt werden. Im Jahr 2000 zeigten PERILLO *et al.*<sup>[146]</sup> wie durch den Einsatz diverser Reagenzien, wie beispielsweise *N*-Bromsuccinimid (NBS), *N*-Bromacetamid (NBA), *N*-Iodsuccinimid (NIS) oder 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ), eine Reihe Imidazolidine **273** in die entsprechenden Amidinium-Verbindungen **274** umgesetzt werden konnten. Für den Fall, dass  $R^3=H$  ist, ergibt sich somit die Möglichkeit, Amidine durch Brønsted-basische Extraktion zu erhalten.

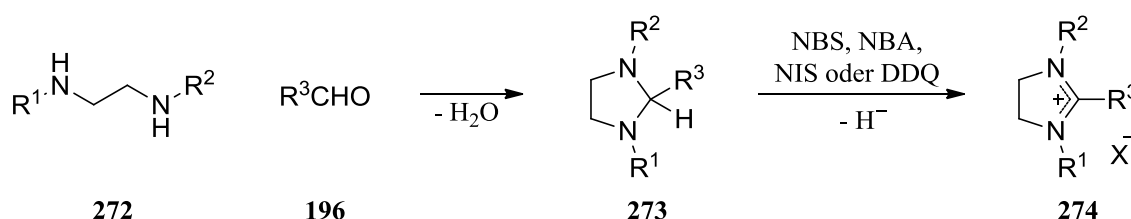


Abbildung 86: Allgemeines Schema der Imidazolidin-Synthese und Oxidation zu den entsprechenden Amidiniumverbindungen **274** nach PERILLO *et al.*<sup>[146]</sup>

Im Jahr 2006 nutzten WILHELM *et al.*<sup>[147]</sup> diese Methode zur Herstellung diverser, enantiomerenreiner Aminale und Bisaminale, die im Anschluss mittels NBA in die entsprechenden Amidiniumbromide überführt wurden. Zum Einen wurden diese Verbindungen als Shiftreagenzien genutzt. In  $^1H$ -NMR-Studien dienten sie zur chiralen Unterscheidung einer racemischen Probe des Kalium-Salzes der Mosher-Säure. Zum Anderen wurden sie mit nicht-koordinierenden Gegenionen als Katalysatoren für die *aza*-Diels-Alder-Reaktion von Danishefsky's Dien **275** mit Aryliminen **276** getestet (siehe Abbildung 87). Auch wenn in mehreren Fällen deutliche Reaktionsbeschleunigungen festgestellt werden konnten, blieben Enantiomerenüberschüsse in allen Fällen aus. In Abbildung 87 ist die Reaktion exemplarisch mit dem Katalysator **278** aufgeführt.

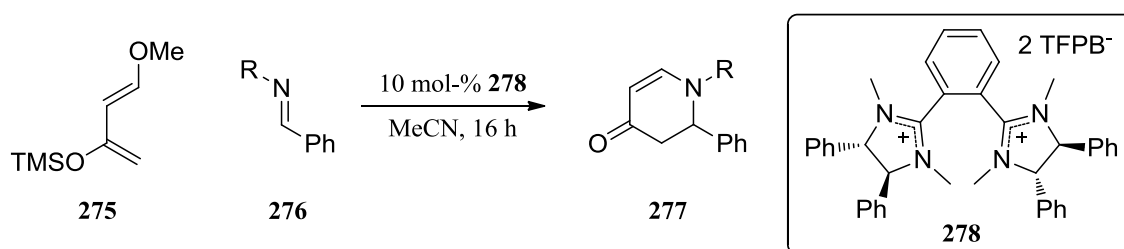


Abbildung 87: *Aza*-Diels-Alder-Reaktion katalysiert durch chiralen Bisamidinium-Katalysator **278** nach WILHELM *et al.*<sup>[147]</sup> (TFPB<sup>-</sup> =  $B[3,5-(CF_3)_2-C_6H_3]_4^-$ )

## 5 Estron

### 5.1 Struktur und Eigenschaften

Estron **280**,  $17\beta$ -Estradiol **281** und Estriol **282** stellen drei repräsentative Beispiele von Steroiden mit Estran-Grundgerüst dar. Sie gehören zur Gruppe der Estrogene und besitzen die in Abbildung 88 gezeigten Strukturen. Bei diesen drei Estrogen-Hormonen handelt es sich um C18-Steroide, die eine Phenol-Struktur im Ring A aufweisen.<sup>[148]</sup>

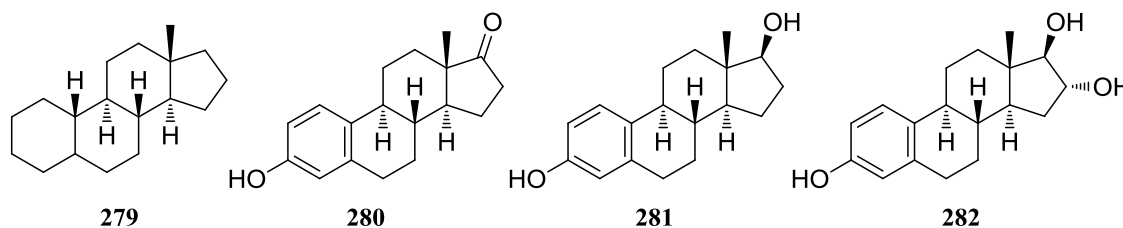


Abbildung 88: Strukturformel von Estran **279**, Estron **280**,  $17\beta$ -Estradiol **281** und Estriol **282**<sup>[148]</sup>

Estrogene sind die bedeutendsten weiblichen Sexualhormone aus der Klasse der Steroidhormone und werden hauptsächlich in Ovarien unter dem Einfluss des follikelstimulierenden Hormons gebildet.<sup>[149]</sup> Die Biosynthese erfolgt ausgehend von Cholesterol **283** über Pregnenolon **284** und Androstendion **285**. Letzteres wird schließlich nach Aromatisierung und Demethylierung durch das Enzym Aromatase in Estron **280** umgewandelt. Estron und das hormonell aktivere  $17\beta$ -Estradiol stehen über die Isoenzyme  $17\beta$ -HSD1 und  $17\beta$ -HSD2 in einem dynamischen, metabolischen Gleichgewicht.<sup>[148, 149]</sup>

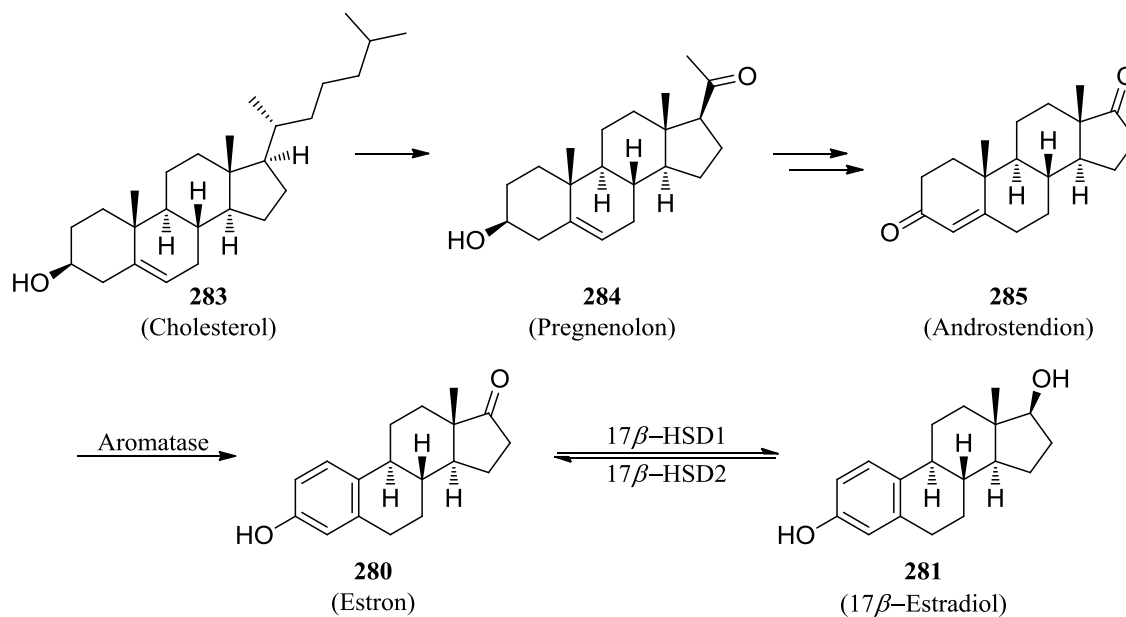


Abbildung 89: Vereinfachte Darstellung der Estrogen-Biosynthese ausgehend von Cholesterol **283**<sup>[148, 149]</sup>

Estrogene spielen eine große Rolle im weiblichen Körper und regulieren eine Vielzahl physiologischer Prozesse, unter anderem im Uterus, in der Brust, in den Knochen, im Gehirn und





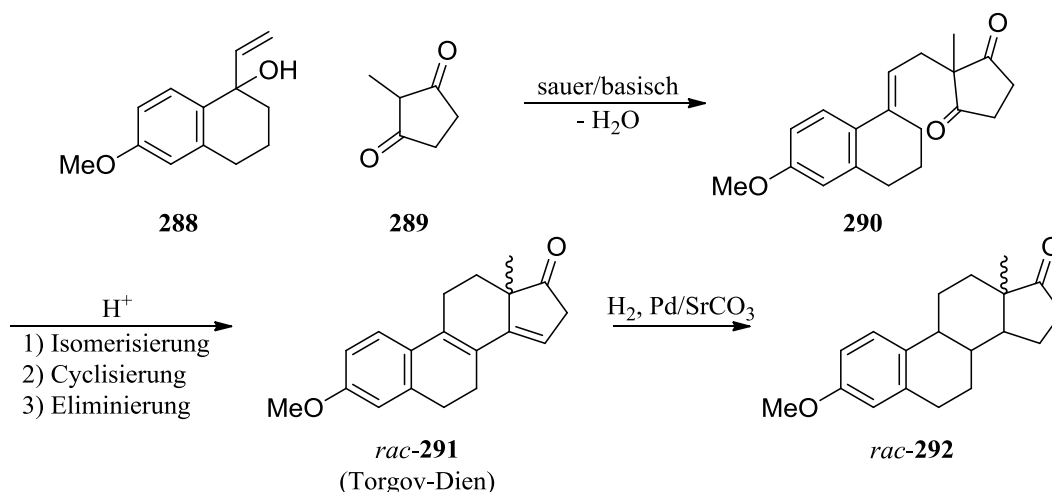


Abbildung 91: Torgov-Reaktion zur Synthese von Steroidgerüsten wie Estron<sup>[155]</sup>

Auch in großtechnischen Prozessen wird die Torgov-Reaktion zur Produktion verschiedener Steroidhormone genutzt.<sup>[156]</sup> Im Jahr 1966 präsentierten GIBIAN *et al.*<sup>[157]</sup> der Schering AG zunächst eine mikrobiologische Abwandlung der Torgov-Reaktion. Da alle bis zu diesem Zeitpunkt durchgeführten Steroid-Totalsynthesen zu Racematen führten, mussten diese mit den üblichen, chemischen Methoden mühsam in das gewünschte Enantiomer überführt werden, was den Verlust von mindestens 50 % der Substanzmenge zur Folge hatte. Mithilfe spezieller Hefestämme, wie dem *Saccharomyces uvarum*, konnte eine der zwei Ketogruppen von **290** in Ausbeuten von 60-70 % stereospezifisch reduziert werden. Säurekatalysierte Cyclisierung lieferte folglich das Steroidgerüst **294** mit der gewünschten Konfiguration der Methylgruppe, welches in mehreren Schritten zum natürlich vorkommenden Estron umgesetzt werden konnte.

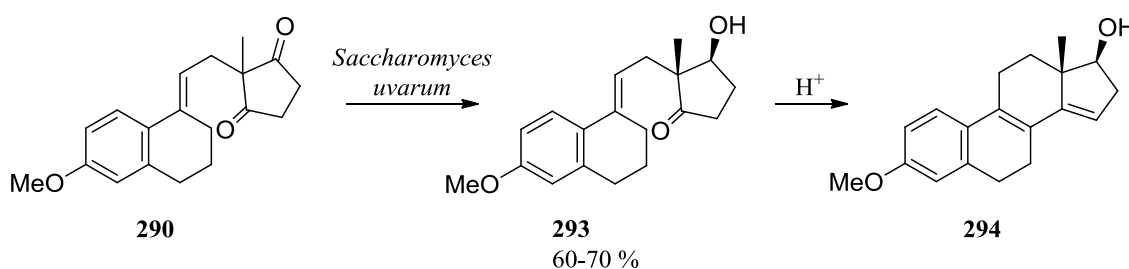


Abbildung 92: Mikrobiologische Abwandlung der Torgov-Reaktion nach GIBIAN *et al.*<sup>[157]</sup>

Im Jahr 1998 berichteten ENEV *et al.*<sup>[158]</sup> der Schering AG schließlich über die erste Lewis-Säure-katalysierte, asymmetrische Torgov-Reaktion. Sie nutzten hierfür sowohl BINOL- als auch TADDOL-basierte Katalysatoren und erhielten mit dem in Abbildung 93 gezeigten BINOL **295** die besten Ergebnisse. Die Cyclisierung von **290** verlief mit 72 % Ausbeute und einem Enantiomerenüberschuss von 70 %.

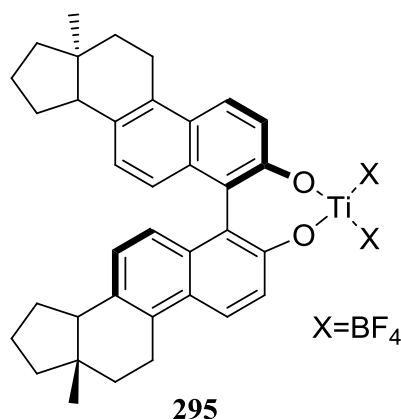


Abbildung 93: Verwendeter BINOL-Katalysator für die asymmetrische Torgov-Reaktion nach ENEV *et al.*<sup>[158]</sup>

Aufgrund der bereits erwähnten hohen physiologischen Bedeutsamkeit von Estron und verwandten Steroidhormonen, sind diese Verbindungen oftmals Zielstrukturen für angestrebte Totalsynthesen. Doch auch für die Demonstration einer neu entwickelten Methode stellen sie eine beliebte Gruppe von synthetischen Zielmolekülen dar. Nachfolgend ist ein Überblick ausgewählter Beispiele präsentiert.

## 5.2 Totalsynthesen von Estron

Eine eindrucksvolle Synthese von racemischem Estron stellt die Cobalt-katalysierte Cyclotrimerisierung von Alkinen nach VOLLHARDT *et al.*<sup>[159, 160]</sup> dar (siehe Abbildung 94). Ausgehend vom cyclischen Enon **299** kann das Zielmolekül in lediglich fünf Stufen hergestellt werden. Der Schlüsselschritt der Reaktion ist die Überführung des Dialkins **301** in den Estron-Vorläufer **305**. Dabei findet zunächst eine Cobalt-vermittelte Cyclotrimerisierung zwischen dem Dialkin **301** und Bis(trimethylsilyl)acetylen **302** (BTMSA) unter Bildung des Cyclobutens **303** statt. Bei Reaktionstemperaturen von über 170 °C erfolgt eine konrotatorische Ringöffnung des viergliedrigen Ringes unter Bildung von **304**, welches nach intramolekularer Diels-Alder-Reaktion den Estron-Vorläufer **305** in 71 % Ausbeute liefert.

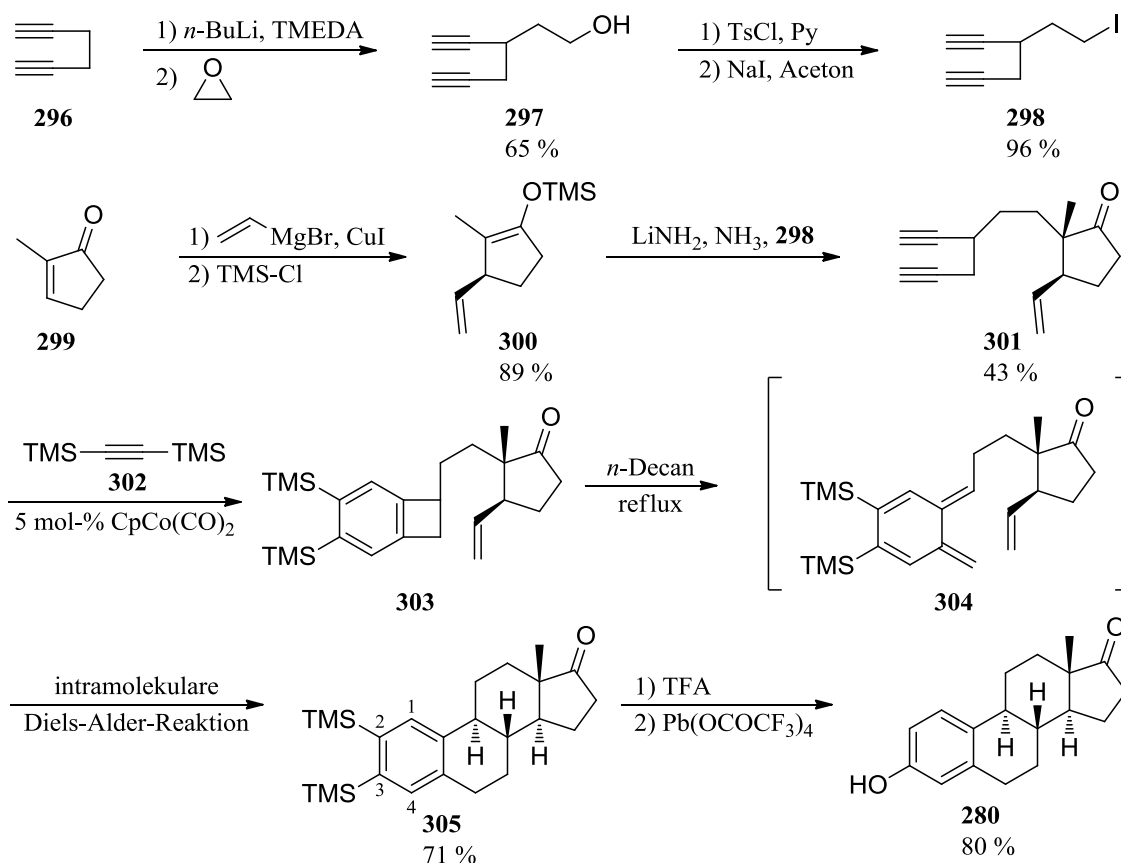
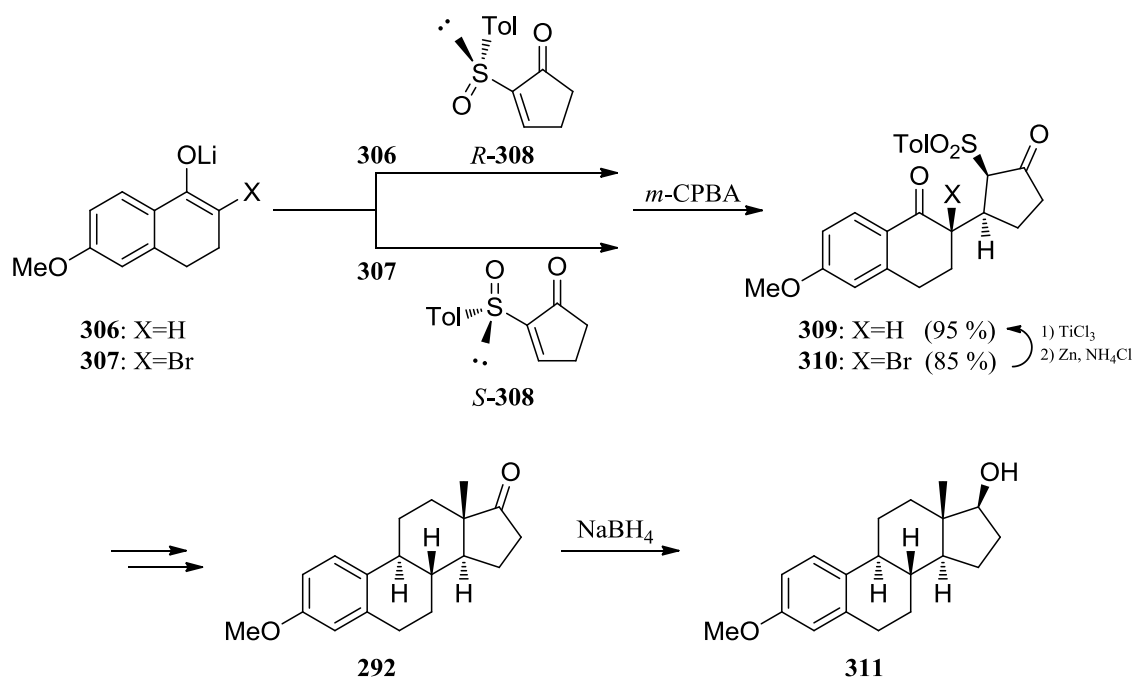


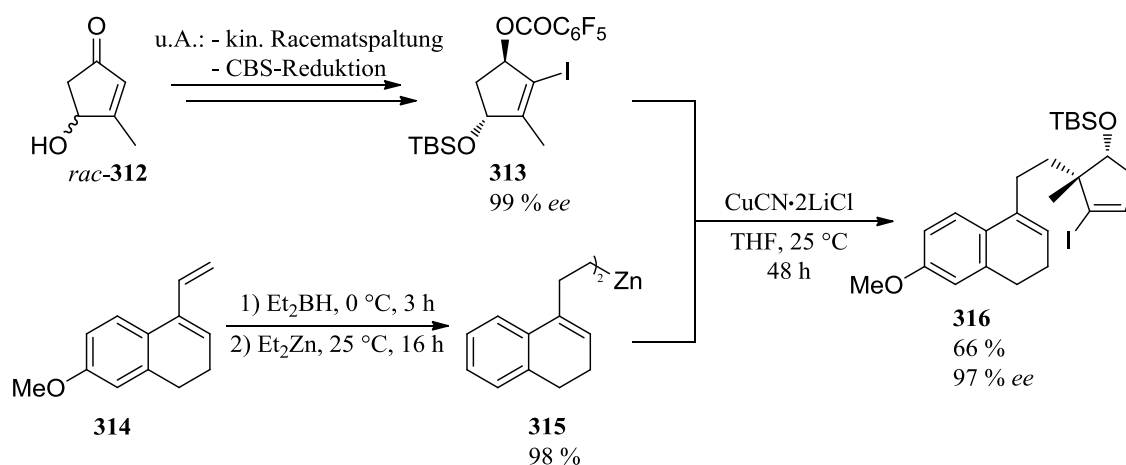
Abbildung 94: Totalsynthese von racemischen Estron *rac*-**280** nach VOLLHARDT *et al.*<sup>[159]</sup>

Im letzten Schritt der Syntheseroute muss die TMS-Gruppe an C-2 durch Wasserstoff und die TMS-Gruppe an C-3 durch eine Hydroxylgruppe ersetzt werden.<sup>[161]</sup> Es zeigte sich, dass Position zwei empfindlicher bezüglich eines elektrophilen Angriffs ist, weshalb durch den Einsatz von TFA bei -30 °C in CCl<sub>4</sub> unter milden Bedingungen die einseitige Desilylierung realisiert werden konnte. Durch oxidative Spaltung der verbliebenen Aryl-Silicium-Bindung mithilfe von Blei(IV)tetrakis(trifluoracetat) konnte schließlich das gewünschte Produkt in sehr guter Ausbeute als Racemat erhalten werden.

Im Jahr 1986 präsentierten POSNER *et al.*<sup>[162]</sup> eine Syntheseroute, welche eine asymmetrische Michael-Addition an ein ungesättigtes Sulfoxid beinhaltete und sowohl Estron, als auch Estradiol in Form der Methylether, mit sehr hoher Enantiomerenreinheit lieferte. Die Beobachtungen zeigten, dass das  $\alpha$ -monosubstituierte Lithiumenolat **306** mit dem Cyclopentenon-Sulfoxid *R*-**308** in einer nicht-chelatisierenden Form reagierte. Das  $\alpha,\alpha$ -disubstituierte Lithiumenolat **307** reagierte hingegen selektiv mit dem Sulfoxid *S*-**308** über eine chelatisierende Form und lieferte **310** in sehr guten Ausbeuten (siehe Abbildung 95). Somit konnten, durch Kombination von **306** und **307** mit *R*-**308** und *S*-**308**, die entsprechenden Michael-Addukte in der gewünschten absoluten Konfiguration in sehr guten Ausbeuten und mit einer Diastereoselektivität von 91-94 % hergestellt werden. Nach weiteren acht Syntheseschritten konnte der (+)-Estron Methylether **292** mit einer Gesamtausbeute von sechs Prozent erhalten werden.


 Abbildung 95: Totalsynthese von (+)-Estron Methylether **292** nach POSNER *et al.*<sup>[162]</sup>

Im Jahr 2007 präsentierten KNOCHEL *et al.*<sup>[163]</sup> eine formale enantioselective Synthese von (+)-Estron **280**. Der Schlüsselschritt der Reaktion stellt eine asymmetrische, allylische Substitution zwischen **313** und **315** dar und liefert das Alkenyliodid **316**, welches in vier Syntheseschritten in das Torgov Dien **291** überführt werden konnte. Das Cyclopentendiol-Derivat **313** wird in mehreren Schritten ausgehend vom cyclischen Aldol *rac*-**312** erhalten (siehe Abbildung 96). Die ersten zwei Schritte beinhalten dabei eine enzymatische, kinetische Racematspaltung gefolgt von einer CBS-Reduktion. Die Dialkylzink-Verbindung **315** kann ausgehend von Dane's Dien **314** nach Hydroborierung und B/Zn-Austausch erhalten werden. In Anwesenheit von  $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$  findet die Cu(I)-vermittelte *anti*- $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Substitution statt und liefert **316** mit 66 % Ausbeute und 97 % *ee*.


 Abbildung 96: Herstellung des Alkenyliodis **316** nach KNOCHEL *et al.*<sup>[163]</sup>

Die geplante intramolekulare Heck-Reaktion von **316** zur Fertigstellung der Synthese lieferte jedoch unter den in Abbildung 97 gezeigten Reaktionsbedingungen nicht das gewünschte Produkt **317**. Stattdessen erhielt man das pentacyclische Produkt **318** mit einer Ausbeute von 57 %.

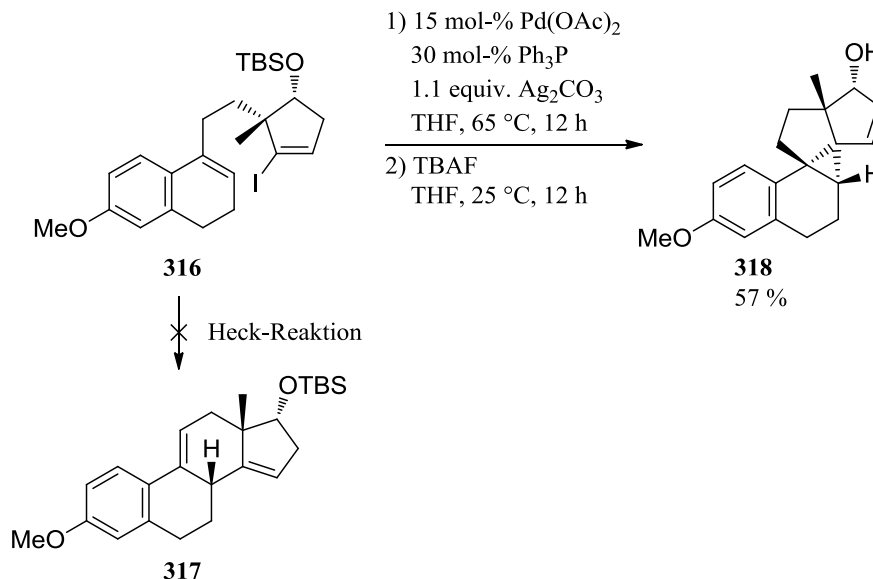


Abbildung 97: Unerwartete Bildung des pentacyclischen Produkts **318** bei der geplanten intramolekularen Heck-Reaktion von **316** nach KNOCHEL *et al.*<sup>[163]</sup>

Der erforderliche Ringschluss wurde schließlich über eine alternative Syntheseroute realisiert. Zunächst wurde **316** durch Reaktion mit *t*-BuLi, anschließender Behandlung mit B(OMe)<sub>3</sub> und Oxidation mit Natriumperborat (NaBO<sub>3</sub>·4H<sub>2</sub>O) in das Keton **319** überführt. Säurekatalysierte Cyclisierung, Entfernen der Silyl-Schutzgruppe mit TBAF und Oxidation des entstandenen Alkohols mit CrO<sub>3</sub> lieferte schließlich das Torgov Dien **291** mit einem Enantiomerenüberschuss von 99 %.

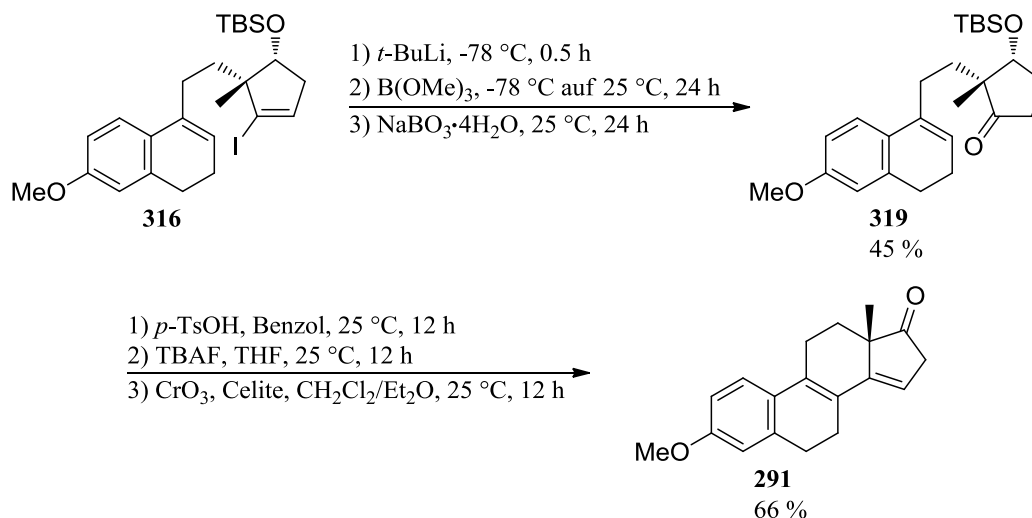


Abbildung 98: Synthese des Torgov Diens **291** nach KNOCHEL *et al.*<sup>[163]</sup>

Im Gegensatz dazu, stellt die von TIETZE *et al.*<sup>[164]</sup> im Jahr 1998 präsentierte Syntheseroute ein Beispiel dar, in dem die erfolgreiche inter- als auch intramolekulare Heck-Reaktion als Schlüsselschritt der Synthese verschiedener Steroidgerüste genutzt werden konnte. Als Edukt diente hierbei der *o*-Brom-substituierte Halovinylaromat **322**. Ausgehend vom Aldehyd **320** konnte zunächst in einer Corey-Fuchs-Reaktion Verbindung **321** hergestellt und anschließend selektiv ein Brom-Atom gegen Wasserstoff in einer Pd-katalysierten Reaktion mit *n*-Bu<sub>3</sub>SnH ausgetauscht werden.

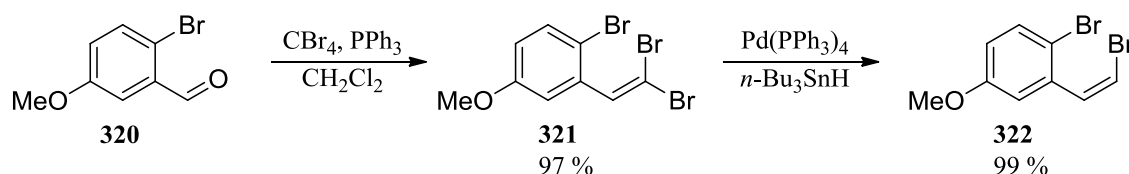


Abbildung 99: Zweistufige Synthese des kupplungsfähigen Fragments **322** nach TIETZE *et al.*<sup>[164]</sup>

Die intermolekulare Heck-Reaktion zwischen **322** und dem chiralen Bicyclus **323** verläuft äußerst selektiv. Eine Bildung von möglichen Diastereomeren, Regioisomeren oder Doppelbindungsisomeren konnte nicht beobachtet werden. Für die intramolekulare Heck-Reaktion wurden diverse Katalysatoren untersucht, wobei der Palladacyclus **326** mit der Bildung eines einzigen Diastereoisomers **325** in quantitativen Ausbeuten ein hervorragendes Ergebnis lieferte (siehe Abbildung 100).

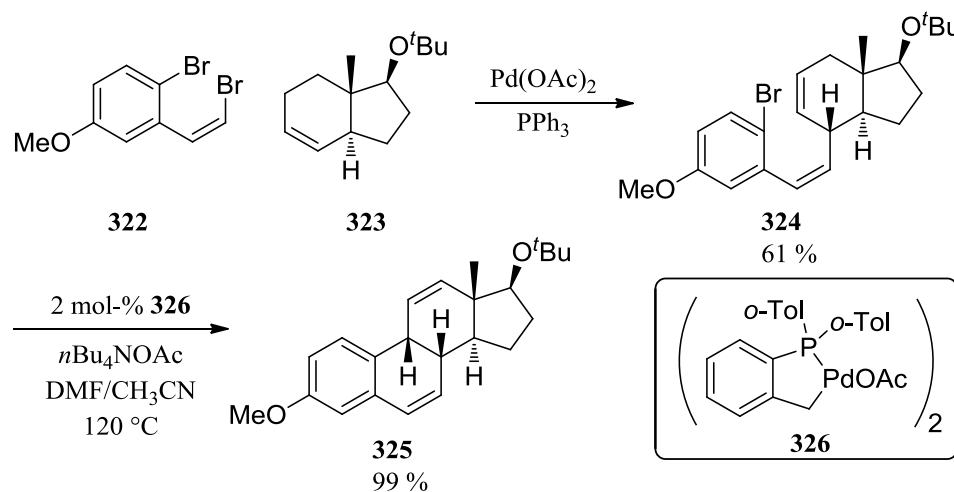
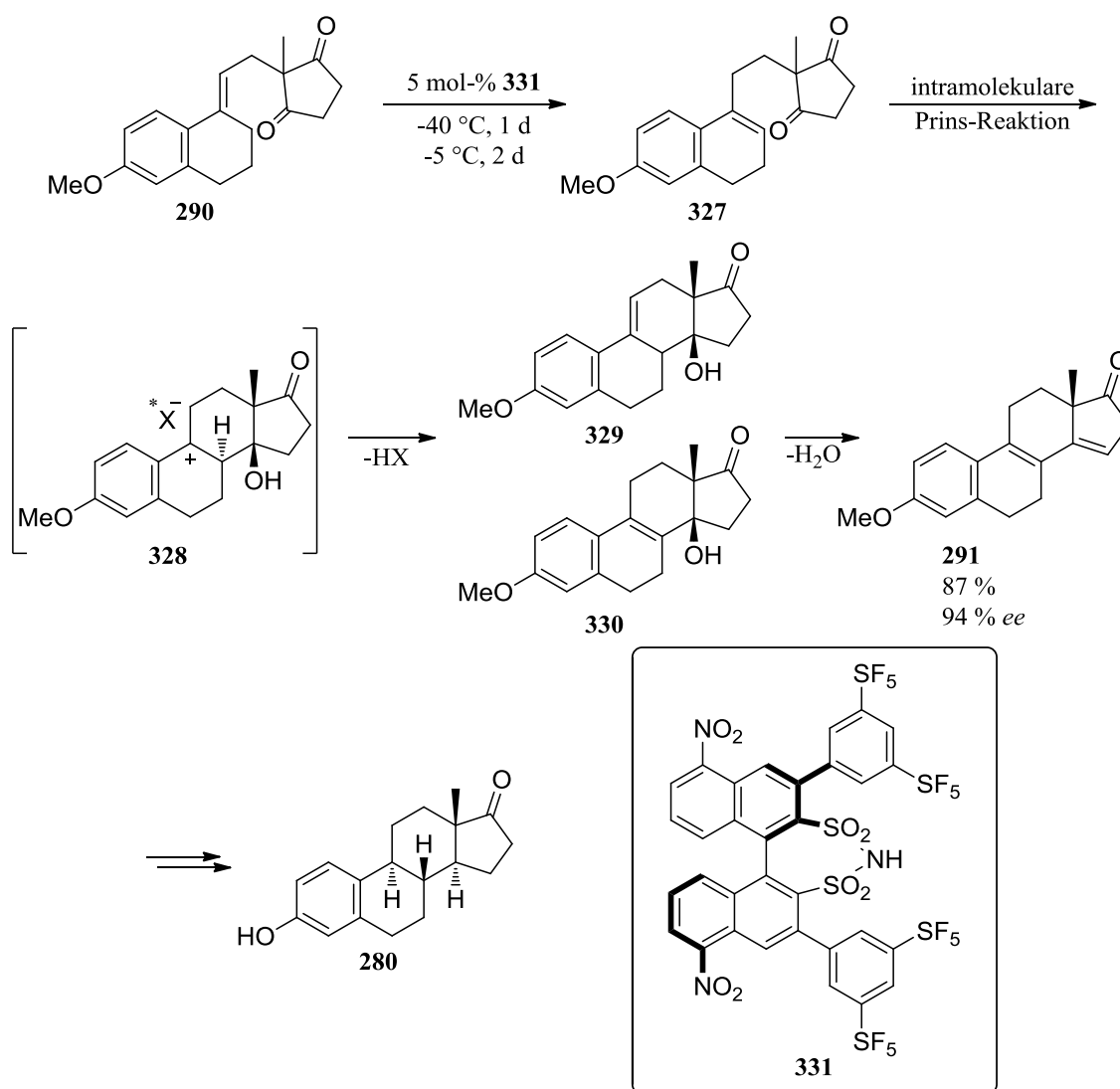


Abbildung 100: Inter- und intramolekulare Heck-Reaktion nach TIETZE *et al.*<sup>[164]</sup>

Als letztes Beispiel sei noch die katalytische, asymmetrische Torgov-Cyclisierung nach LIST *et al.*<sup>[165]</sup> erwähnt (siehe Abbildung 101).


 Abbildung 101: Totalsynthese von (+)-Estron **280** nach LIST *et al.*<sup>[165]</sup>

Wie in Kapitel 5.1 bereits angesprochen, beinhaltet die Torgov-Reaktion die folgenden vier Schritte, welche unter Säurekatalyse stattfinden:

- Isomerisierung des Alkens **290** in die endocyclische Verbindung **327**
- Intramolekulare Prins-Reaktion unter Bildung des Carbokations **328**
- Deprotonierung von **328** unter Bildung von **329** und **330**
- Isomerisierung und Dehydratisierung unter Bildung des Torgov-Diens **291**

Als Katalysator wurde hierfür das chirale und hoch Brønsted-saure Disulfonimid **331** entwickelt. Während Disulfonimide dieser Art ohnehin schon eine hohe Säurestärke aufweisen, wurde der Katalysator zusätzlich mit zwei elektronenziehenden Nitrogruppen in der 5- und 5'-Position funktionalisiert. Dadurch erhöht sich der Brønsted-saure Charakter, jedoch ohne den sterischen Einfluss am aktiven Zentrum zu beeinflussen.

Eine Vielzahl weiterer, spannender Estron-Synthesen sind im Laufe der letzten 50 bis 60 Jahre realisiert worden, auf die im Detail, aufgrund des begrenzten Umfangs dieser Arbeit, nicht eingegangen wird. Es sei allerdings auf die Arbeiten von DANISHEFSKY *et al.*,<sup>[166]</sup> OGASAWARA *et al.*,<sup>[167]</sup> NICOLAOU *et al.*,<sup>[168]</sup> GRIECO *et al.*,<sup>[169]</sup> COREY *et al.*,<sup>[170, 171, 172]</sup> PATTENDEN *et al.*,<sup>[173]</sup> MUKAI *et al.*,<sup>[174]</sup> und LINCLAU *et al.*,<sup>[175]</sup> hingewiesen, die mit den bereits besprochenen Synthesen wohl die bekanntesten Beispiele darstellen und teilweise mit neuartigen, bahnbrechenden Methoden den Weg für die moderne organische Chemie gebnet haben.

### 5.3 Quinkert-Dane-Estron-Synthese

Im Jahr 1939 erkannte DANE<sup>[153]</sup> die Möglichkeit, ausgehend von Enon **299** und Dien **314** das tetracyclische Gerüst **333** aufzubauen. Wie zu erwarten war, zeigte sich **299** sehr reaktionsträge in der angestrebten Diels-Alder-Reaktion. Sie erhöhte die Elektrophilie des Dienophils durch Einführung einer zweiten Carbonylgruppe. Durch Riley-Oxidation mit SeO<sub>2</sub> stellte sie das Diketon **332** her, welches schließlich die gewünschte Cycloadditions-Reaktion einging.

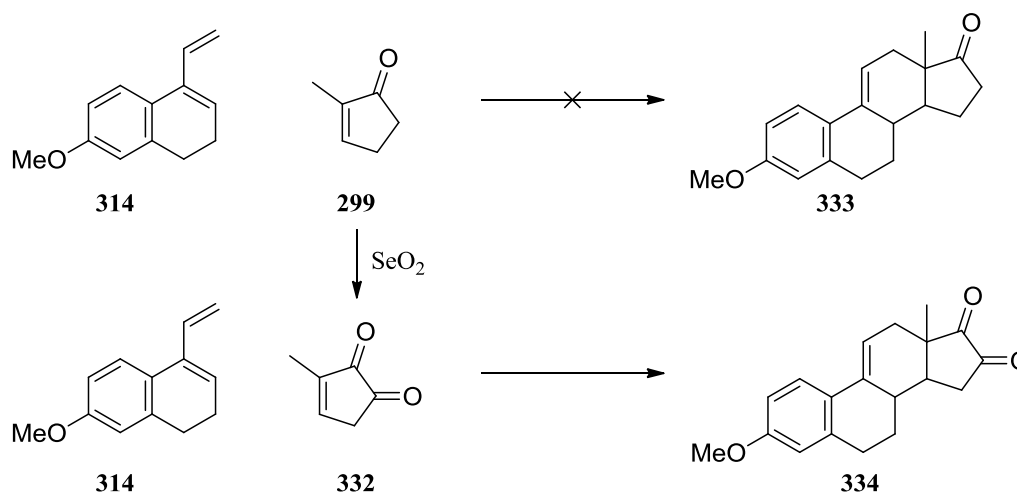


Abbildung 102: Synthese tetracyclischer Gerüste nach DANE<sup>[153]</sup>

Knapp 20 Jahre nach den Arbeiten von DANE konnte SINGH<sup>[176]</sup> nachweisen, dass es sich bei der angegebenen Struktur des Produktes **334** um eine Fehlinterpretation gehandelt hatte. Er konstatierte, dass es sich bei dem Produkt um das Konstitutionsisomer **335** handelte, welches in eine isomere Form des Estrons transformiert werden würde. Zusätzlich zu **335** konnte SINGH die Anwesenheit von Verbindung **336** nachweisen (siehe Abbildung 103).



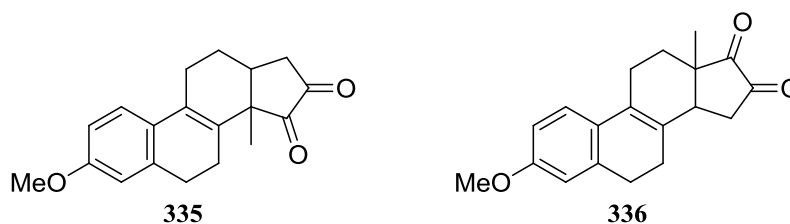


Abbildung 103: Korrigierte Struktur der Produkte bei der Diels-Alder-Reaktion von Dien **314** mit Diketon **332** nach SINGH<sup>[176]</sup>

Bereits im Jahr 1980 hatte die QUINKERT-Gruppe eine photochemische Syntheseroute zur Herstellung von Estron aufgezeigt.<sup>[233, 234]</sup> Im Jahr 1991 gelang es QUINKERT *et al.*<sup>[178]</sup> erstmals durch Verwendung achiraler Lewis-Säuren die Bildung des Konstitutionsisomeren-Verhältnis umzukehren. Die ungewünschte *cis*-Verknüpfung der Ringe C und D ist den stereostrukturellen Anforderungen der Diels-Alder-Reaktion geschuldet (*cis*-Prinzip) und muss durch eine Reihe chemischer Transformationen korrigiert werden. Die Bildung des gewünschten Konstitutionsisomers (Methylgruppe an C(13) und nicht C(14)) konnte hingegen durch Verwendung von  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  in Diethylether bei  $-15^\circ\text{C}$  realisiert werden. Nach Überführen der Enole *rac*-**337** und *rac*-**338** in die Silylenolether *rac*-**339** und *rac*-**340** wurde ein Konstitutionsisomeren-Verhältnis von 98:2 zugunsten von *rac*-**339** ermittelt.

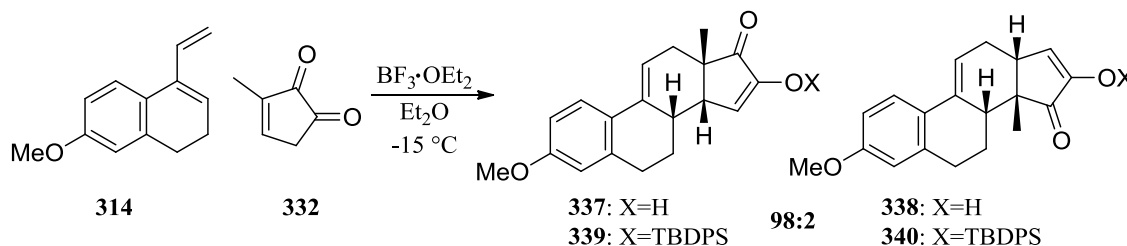


Abbildung 104:  $\text{BF}_3$ -katalysierte Diels-Alder-Reaktion von Dien **314** mit Diketon **332** nach QUINKERT *et al.*<sup>[178]</sup>

Des Weiteren gelang es QUINKERT *et al.*<sup>[178]</sup> erstmals die Reaktion von Dien **314** mit Enon **299** zu katalysieren. Durch Verwendung von  $\text{TiCl}_4$  bei  $-80^\circ\text{C}$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  konnte das tetracyclische Steroidgerüst *rac*-**341** mit 87 % Ausbeute erhalten werden.

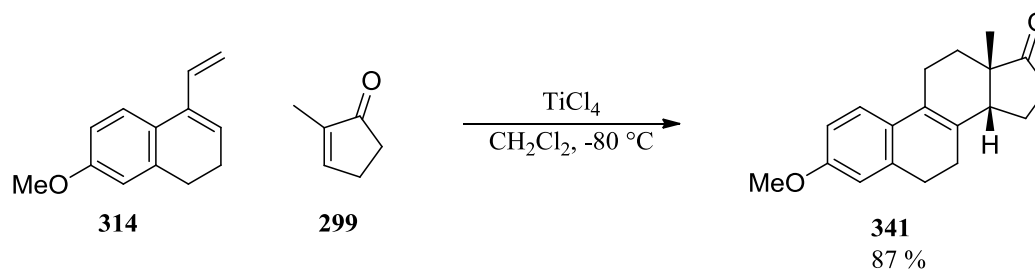


Abbildung 105:  $\text{TiCl}_4$ -katalysierte Diels-Alder-Reaktion von Dien **314** mit Enon **299** nach QUINKERT *et al.*<sup>[178]</sup>

Im Jahr 1995 stellten QUINKERT *et al.*<sup>[179]</sup> schließlich eine enantioselektive Variante der Diels-Alder-Reaktion vor, die von chiralen Ti-TADDOLaten Gebrauch macht. Unter einer Vielzahl getesteter Katalysatoren wurden die besten Ergebnisse mit dem TADDOLat **343** erhalten. Durch 200 mol-% des Katalysators konnte nach zwei Tagen bei -80 °C das gewünschte Produkt mit 65 % Ausbeute und einem *ee* von 93 % erhalten werden. Durch Verringerung der Katalysatorbeladung auf 25 mol-% verlängerte sich die Reaktionszeit auf sieben Tage, wobei die Ausbeute zwar leicht auf 78 % stieg doch die chirale Induktion auf 85 % *ee* fiel.

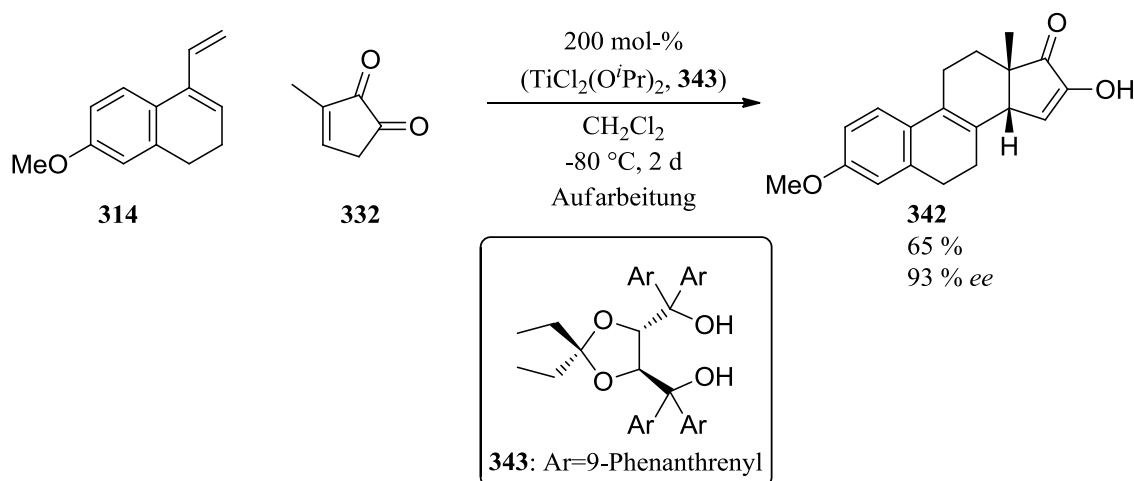


Abbildung 106: Ti-TADDOLat-katalysierte enantioselektive Diels-Alder-Reaktion von Dien **314** mit Diketon **332** nach QUINKERT *et al.*<sup>[179]</sup>

Eine metallfreie Variante der Reaktion wurde in unserem Arbeitskreis entwickelt. Im Jahr 2010 präsentierten GÖBEL *et al.*<sup>[180]</sup> das axial chirale Amidin **343·HTPPB**, worauf in Kapitel 6.3.1 genauer eingegangen wird. Zur Herstellung von natürlichem (+)-Estron wurde hierfür die enantiomere Form des in Abbildung 107 gezeigten Katalysators in Form des TPPB-Salzes eingesetzt. Mit 15 mol-% *ent*-**343·HTPPB** konnte bei -30 °C nach zwei Tagen das gewünschte Konstitutionsisomer **342** in 91 % Ausbeute und 81 % *ee* erhalten werden.

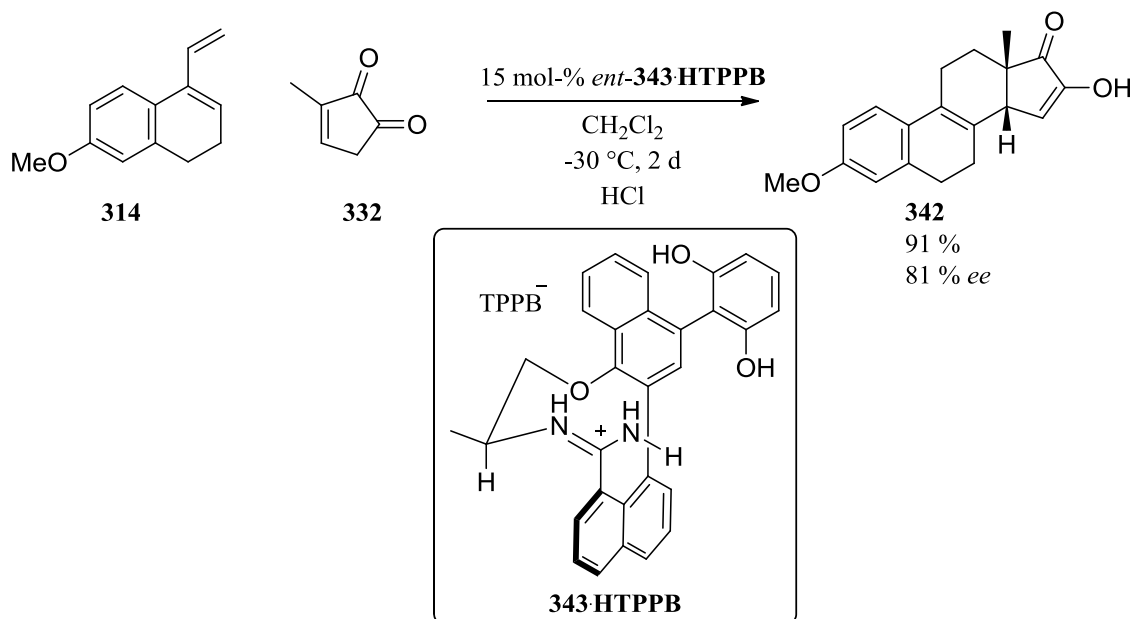


Abbildung 107: Enantioselektive Diels-Alder-Reaktion katalysiert durch axial chirales Amidin *ent*-**343-HTPPB** nach GÖBEL *et al.*<sup>[180]</sup>

## 6 Eigene Arbeiten

### 6.1 Bicyclisches Guanidin

Der in diesem Kapitel beschriebene Katalysator stellt ein chirales Analogon des bicyclischen Guanidins TBD **131** dar (siehe Abbildung 108). Die 13-stufige Synthese von **356** beginnt mit einer Knoevenagel-artigen Kondensationsreaktion<sup>[181, 182]</sup> von Benzaldehyd **3**, Ammoniumacetat und Malonsäure **357** dessen Produkt *rac*-**349** daraufhin mittels *n*-PrOH und H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> verestert wird. Kinetische Racematspaltung des racemischen Esters *rac*-**348** unter Verwendung der käuflich zu erwerbenden Lipase (Amano-Lipase PS, aus *Burkholderia cepacia*)<sup>[183, 184]</sup> liefert in sehr guten Ausbeuten enantiomerenreines (*S*)- $\beta$ -Phenylalanin **349**, welches als Ausgangsverbindung der überwiegend linearen Synthese dient. Das im Zuge der Synthese hergestellte chirale Triamin **355** wird schließlich mithilfe von Dimethyltrithiocarbonat (DMTTC) in Nitromethan zum Guanidin **356** cyclisiert.

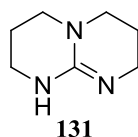


Abbildung 108: Strukturformel des bicyclischen Guanidins 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-en (TBD) **131**

#### 6.1.1 Synthese des bicyclischen Guanidins **356**

Als Vorbild für das Design des Katalysators **356**, diente das von COREY *et al.*<sup>[112]</sup> hergestellte bicyclische Guanidin **172**, welches unter Anderem für die enantioselektive Synthese von  $\alpha$ -Aminonitrilen ausgehend von *N*-Benzhydryliminen und HCN zum Einsatz kam. Die Idee, die nun bestand, war eine Ringvergrößerung des Kohlenstoffgerüsts hin zu einem System mit zwei annelierten Sechsringen. Durch diese Modifikation verkleinert sich der Winkel der zwei Phenyl-Substituenten von 180° auf 120° und sollte beim Einsatz als Katalysator durch eine höhere Abschirmung diverser Nucleophile im Übergangszustand der Reaktion die Enantioselektivität der Produktbildung erhöhen. Anders als in der Syntheseroute für die Herstellung des Guanidins **172**, bei der von dem Methylester der nicht-proteinogenen Aminosäure  $\alpha$ -Phenylglycin ausgegangen wird und bei der im Laufe der Synthese zwei unterschiedliche Schutzgruppen verwendet werden (siehe Abbildung 109), dient hier (*S*)- $\beta$ -Phenylalanin **349** als Startmaterial für die Synthese, bei der ausschließlich die Boc-Schutzgruppe zum Einsatz kommt.

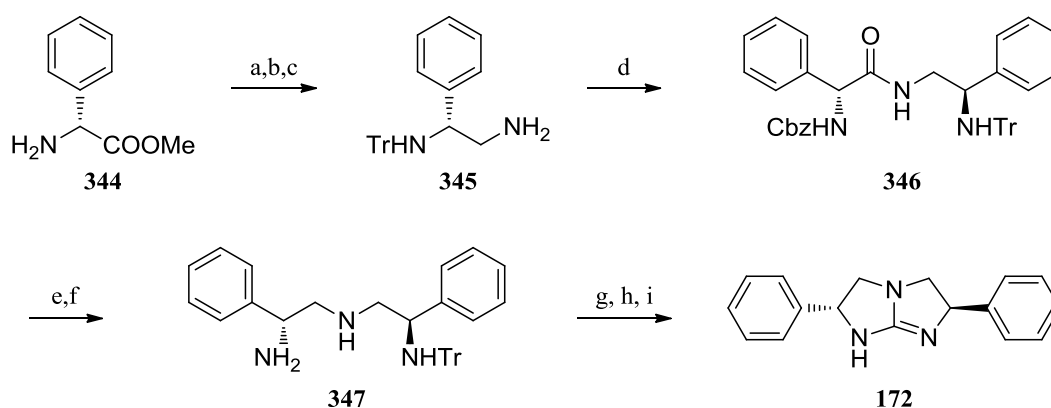


Abbildung 109: Syntheseroute des bicyclischen Guanidins **172** nach COREY *et al.*<sup>[112]</sup>: (a) NH<sub>3</sub>, MeOH, 23 °C, 24 h, 86 %; (b) TrCl (1 equiv.), NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 23 °C, 1 h, 97 %; (c) LiAlH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O, reflux, 35 h, 95 %; (d) (*R*)-Cbz-Phenylglycin, DCC, HOBT, THF, 0 °C, 8 h, 77 %; (e) H<sub>2</sub>, 10 % Pd/C, 1:1 THF/MeOH, 23 °C, 6 h; (f) Red-Al (5 equiv.), PhH, reflux, 2,5 h, 76 %; (g) Thiophosgen (1.05 equiv.), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O, 0 °C, 15 min, 95 %; (h) MeI (3 equiv.), MeOH, 50 °C; (i) DMF, 100 °C, 2 h, 55 % über zwei Schritte.

In Abbildung 110 ist zunächst die Syntheseroute des bicyclischen Guanidins **356** dargestellt. Die Quelle der Chiralität ist (*S*)- $\beta$ -Phenylalanin **349**, welches mit einer Reihe weiterer  $\beta$ -Aminosäuren eine wichtige Ausgangsverbindung für die pharmazeutische Industrie darstellt und in zahlreichen Naturstoffen und Pharmazeutika als funktionelle Gruppe zu finden ist. So überrascht es nicht, dass es viele Herstellungsmöglichkeiten für diese Verbindungsklasse gibt: von der asymmetrischen Hydrierung prochiraler Enamide über die diastereoselektive Hydrierung chiraler Enamine über klassisch chemische Methoden wie die Arndt-Eistert-Homologisierung chiraler Cbz-geschützter  $\alpha$ -Aminosäuren bis hin zu enzymatischen Methoden, die mithilfe bestimmter Acylasen und Lipasen fantastische Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse erzielen.<sup>[185]</sup> Im Rahmen dieser Arbeit fiel die Wahl auf die Verwendung einer Lipase.

Die Synthese des Katalysators begann mit einer Knoevenagel-artigen Reaktion von Benzaldehyd **3**, Ammoniumacetat und Malonsäure **357** in EtOH und lieferte im ersten Schritt die racemische  $\beta$ -Aminosäure *rac*-**349** mit einer Ausbeute von 38 %. Diese wurde in einer klassischen Fischer-Veresterung mit *n*-PrOH und H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> zum Sieden erhitzt und ergab den entsprechenden Ester *rac*-**348** mit einer Ausbeute von 82 %. Eine kinetische Racematspaltung dieser Verbindung konnte mithilfe von Amano-Lipase (aus *Burkholderia cepacia*) realisiert werden. Hierfür wurde die Lipase in einem wässr. Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>-Puffer (pH: 7.00) gelöst und zu einer auf 50 °C erhitzten Lösung des Racemats *rac*-**348** in MTBE zugetropft. Nach anschließendem Rühren bei 50 °C für 24 h konnte mittels Kristallisation die *S*-konfigurierte  $\beta$ -Aminosäure **349** mit einer Ausbeute von 90 % (bezogen auf *S*-**348**) und Enantiomerenüberschüssen  $\geq 99$  % in Ansatzgrößen von über 15 g erhalten werden. Die Verwendung anderer Lösungsmittel und das Filtrieren der Lipase-Lösung führten zu erheblichen Ausbeuteverlusten.

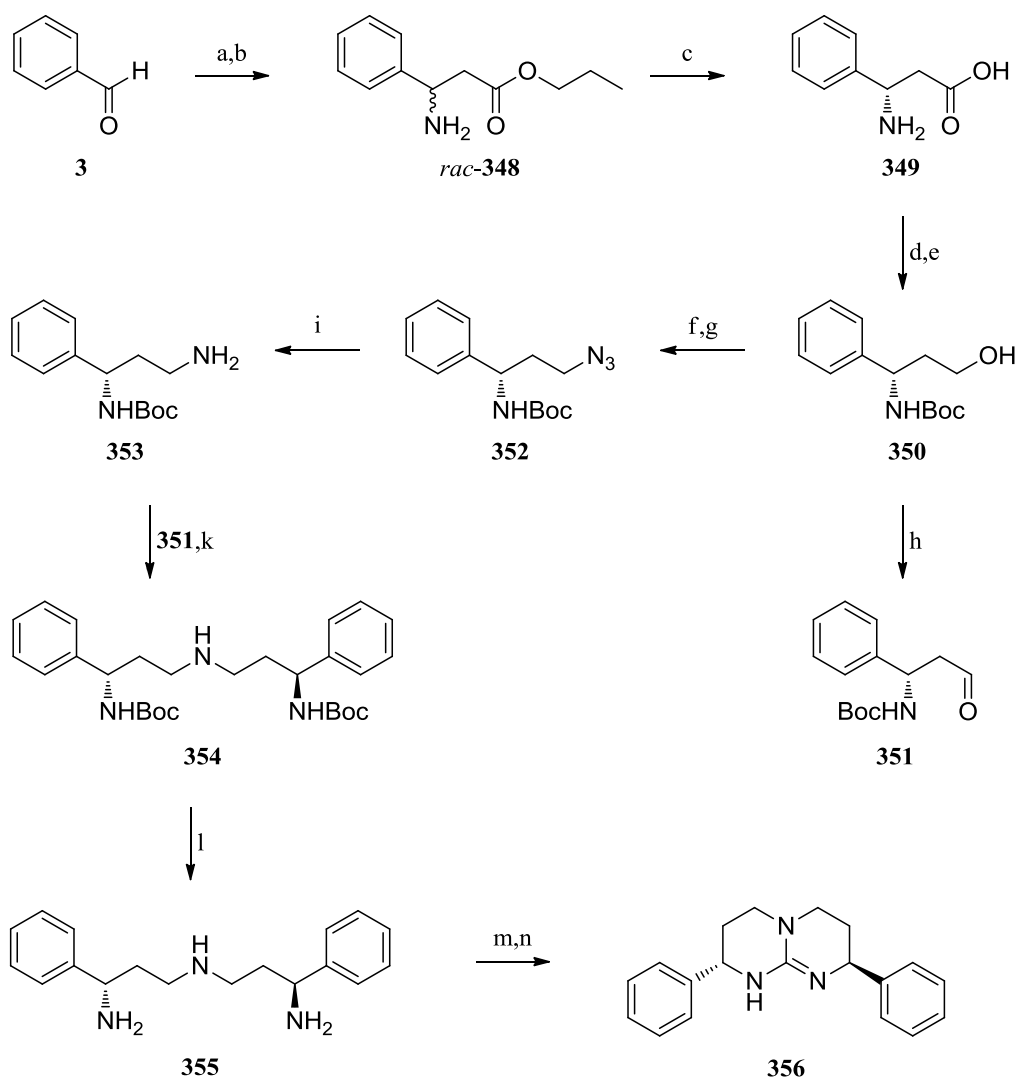


Abbildung 110: Syntheseroute des bicyclischen Guanidins **356**: (a) HOOC-CH<sub>2</sub>-COOH (1 equiv.), NH<sub>4</sub>OAc (2 equiv.), EtOH, 78 °C, 5 h, 38 %; (b) *n*-PrOH (10 equiv.), H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1.5 equiv.), 97 °C, 4 h, 82 %; (c) Amano-Lipase PS (aus *Burkholderia cepacia*), wässr. Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>-Puffer, pH 7.00, 50 °C, 1 h, Methyl-*tert*-butylether, 50 °C, 24 h, 90 %, > 99 % *ee*; (d) NaBH<sub>4</sub> (2.5 equiv.), I<sub>2</sub> (1.2 equiv.), THF, 66 °C, 18 h, 86 %; (e) Boc<sub>2</sub>O (1 equiv.), NEt<sub>3</sub> (1.2 equiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 3 h, 100 %; (f) MsCl (1.1 equiv.), NEt<sub>3</sub> (1.1 equiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 3 h, 79 %; (g) NaN<sub>3</sub> (3 equiv.), DMF, 24 °C, 120 h, 96 %; (h) SO<sub>3</sub>·Py (2 equiv.), Pyridin (2.3 equiv.), NEt<sub>3</sub> (4.1 equiv.), DMSO, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 10 min, 24 °C, 2 h, 87 %; (i) H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH, ü.N., 84 %; (k) **351** (1 equiv.), THF, 48 h, NaBH<sub>4</sub> (2 equiv.), MeOH, 96 h, 58 %; (l) TFA (10 equiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 40 °C, 24 h, 100 %; (m) DMTTC (1.3 equiv.), MeNO<sub>2</sub>, 101 °C, 2 h, AcOH (4 equiv.), MeI (2 equiv.), 101 °C, 3 h, 67 %; (n) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, wässr. 20 M NaOH, MgSO<sub>4</sub>, 95 %.

Durch Reaktion von **349** mit NaBH<sub>4</sub> und I<sub>2</sub> in siedendem abs. THF konnte zunächst der Aminoalkohol **358** in 86 % Ausbeute dargestellt werden. Dieser wurde im Anschluss mit Boc<sub>2</sub>O und NEt<sub>3</sub> in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> quantitativ in Verbindung **350** umgesetzt. Auf dieser Stufe wurde der *ee* mittels chiraler HPLC bestimmt (siehe Abbildung 111; Bedingungen siehe Kapitel 8.2.5). Die *S*-Konfiguration des Enantiomers konnte mithilfe eines Literaturvergleichs<sup>[183, 184, 185]</sup> verifiziert werden.

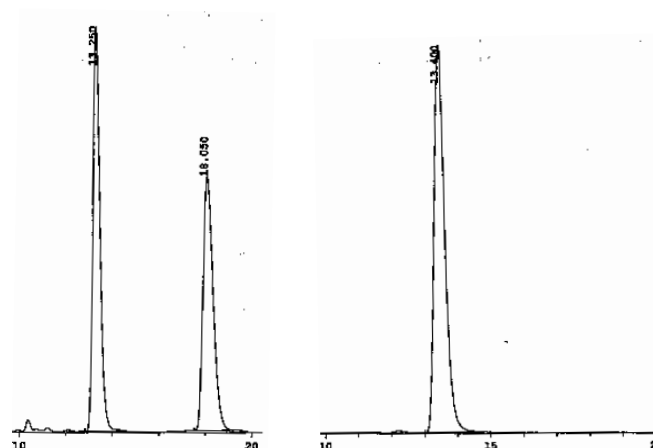


Abbildung 111: Ausschnitt der HPLC-Chromatogramme von *rac*-**350** (links) und **350** (rechts)

Der somit erhaltene enantiomerenreine Aminoalkohol **350** wurde zum Einen bei 0 °C in abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mit NEt<sub>3</sub>, DMSO, Pyridin und einem SO<sub>3</sub>·Py-Komplex mit einer Ausbeute von 87 % zu dem entsprechenden Aldehyd oxidiert. Bei dieser sogenannten Parikh-Doering-Oxidation,<sup>[186]</sup> welche analog zur Swern-Oxidation aktiviertes DMSO als Oxidationsmittel nutzt, werden für gewöhnlich bereits bei 0 °C gute Ergebnisse erzielt, ganz im Gegensatz zur Swern-Oxidation, die das Arbeiten bei -40 °C oder tiefer erfordert, um eine Pummerer-Umlagerung zu inhibieren.

Zum Anderen wurde der Aminoalkohol **350** in drei Reaktionsschritten in das Amin **353** als kupplungsfähigen Baustein überführt. Mesylierung in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mit Methansulfonsäurechlorid und NEt<sub>3</sub> lieferte das Mesylat **359** in 79 % Ausbeute. Mit der nun geschaffenen sehr guten Abgangsgruppe konnte das Azid über eine S<sub>N</sub>2-Reaktion eingeführt werden. Das Mesylat **359** wurde in DMF mit NaN<sub>3</sub> versetzt und man erhielt das Azid **352** nahezu quantitativ. Schließlich wurde die Hydrierung des Azids in Methanol mit Pd/C und H<sub>2</sub> durchgeführt und man erhielt das Amin **353** in 84 % Ausbeute.

Die somit erhaltenen zwei Fragmente **351** und **353** konnten nun über eine reduktive Aminierung miteinander gekuppelt werden. Zunächst bildete sich in THF bei Raumtemperatur das entsprechende Imin, welches anschließend mit NaBH<sub>4</sub> in Methanol zum sekundären Amin **354** mit einer Ausbeute von 58 % reduziert werden konnte. Die Abspaltung der Boc-Schutzgruppen gelang mit TFA in siedendem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> quantitativ. Das entstandene Triamin **355** wurde in siedendem Nitromethan mit DMTTC umgesetzt, woraufhin sich ein Thioharnstoff-Intermediat ausbildete. Dieses konnte *in situ* durch Zugabe von MeI und AcOH über eine S-Alkylierung aktiviert werden. Anschließend kommt es durch Refluxieren des Reaktionsgemisches zur Cyclisierung und somit zur Ausbildung des Guanidin-Derivats **356·HI** in Form des Hydroiodids mit einer Ausbeute von 67 %. Zum Erhalt der freien Base des bicyclischen Guanidins **356** wurde das Hydroiodid in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und mit einer wässr. NaOH-Lösung (20 M) neutralisiert (95 %).

Unter Verwendung von Benzoat als Gegenion gelang es, geeignete Einkristalle des Guanidins **356** für die Röntgenstrukturanalyse zu züchten. Hierfür ließ man *n*-Hexan langsam in eine äquimolare Lösung des Guanidins **356** und Benzoesäure in Ethylacetat eindiffundieren

und erhielt auf diesem Weg farblose Kristalle. In die Kristallstruktur (siehe Abbildung 112) ist ein Lösungsmittelmolekül Ethylacetat eingelagert.

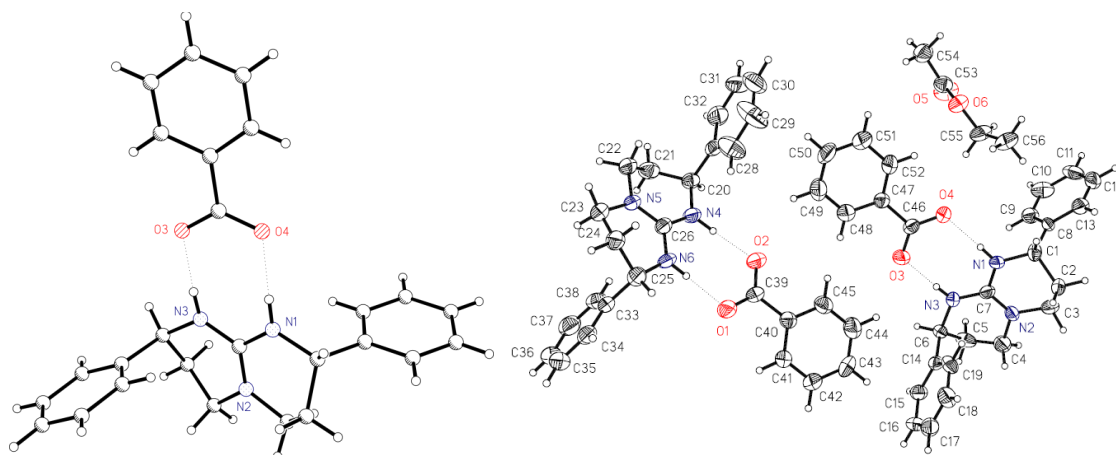


Abbildung 112: Kristallstruktur des Guanidins **356** mit Benzoat als Gegenion (links) und asymmetrische Einheit (rechts)

Die asymmetrische Einheit besteht aus zwei Guanidinium-Kationen, zwei Benzoat-Anionen sowie einem Lösungsmittelmolekül Ethylacetat. Jedes Kation ist über zwei N-H...O Wasserstoffbrückenbindungen mit einem Anion verbunden. Beide Ringe des Kations nehmen annähernd eine „envelope“-Konformation mit Phenyl-Ringen in pseudo-axialer Position an. Die Ionenpaare und das Lösungsmittelmolekül sind zudem über eine Reihe von sehr schwachen intermolekularen C-H... $\pi$  (Phenyl) und C-H...O Bindungen miteinander verbunden.

### 6.1.2 Katalysergebnisse des bicyclischen Guanidins **356**

Das chirale Guanidin **356** wurde im Rahmen dieser Arbeit ausgiebig in Katalyseexperimenten getestet. Mit Ausnahme von einem Fall, in dem es in protonierter Form als TPPB-Salz für die Kinetik-Messung der Friedel-Crafts-artigen Reaktion von 1-Methylindol mit *trans*- $\beta$ -Nitrostyrol zum Einsatz kam und somit als Wasserstoffbrückendonator fungierte (siehe Kapitel 6.2.2.1), lag das Hauptaugenmerk in der Verwendung als chirale Brønsted-Base. Hierfür wurde die Reaktion zwischen den Anthronen **363** und **364** mit den *N*-Aryl-substituierten Maleimiden **365**, **366** und **367** gewählt (siehe Abbildung 114). Abhängig von dem Substitutionsmuster beider Edukte, sowie der Stärke der eingesetzten Base kann es zur Bildung von Diels-Alder- oder Michael-Produkten führen. Werden beispielsweise  $\text{NEt}_3$  oder das in Abbildung 113 gezeigte metallfreie Bisoxazolin **360** als Base verwendet, so führt dies ausschließlich zur Bildung von Diels-Alder-Produkten.<sup>[187]</sup> Bei Verwendung stärkerer Basen wie dem bicyclischen Guanidin **361** können unter bestimmten Bedingungen auch Michael-Produkte erhalten werden.<sup>[188]</sup> Mechanistisch betrachtet handelt es sich zunächst einmal um eine schnell ablaufende, konzertierte [4+2]-Cycloaddition des deprotonierten Anthrons



mit der Doppelbindung des Maleimids.<sup>[189]</sup> Michael-Produkte hingegen sind Sekundärprodukte und werden durch Basen-induzierte Ringöffnung der Diels-Alder-Produkte in Form einer Retro-Aldol-Reaktion erhalten.

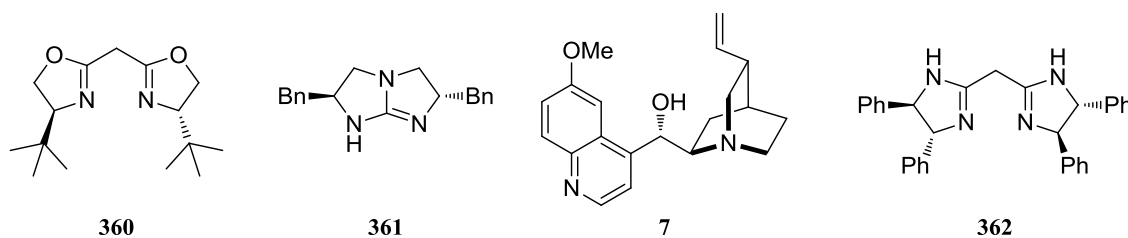


Abbildung 113: Auswahl einiger Stickstoff-Basen für die Katalyse von Anthronen mit Maleimiden; v.l.n.r.: metallfreies Bisoxazolin **360**,<sup>[187]</sup> bicyclisches Guanidin **361**,<sup>[188]</sup> Chinidin **7**<sup>[190]</sup> und C<sub>2</sub>-symmetrisches Bisamidin **362**<sup>[211]</sup>

Der Einsatz der chiralen Base **356** führt im Deprotonierungsschritt des Anthrons zur Bildung eines chiralen Ionenpaares, welches im nächsten Schritt das Maleimid addiert.

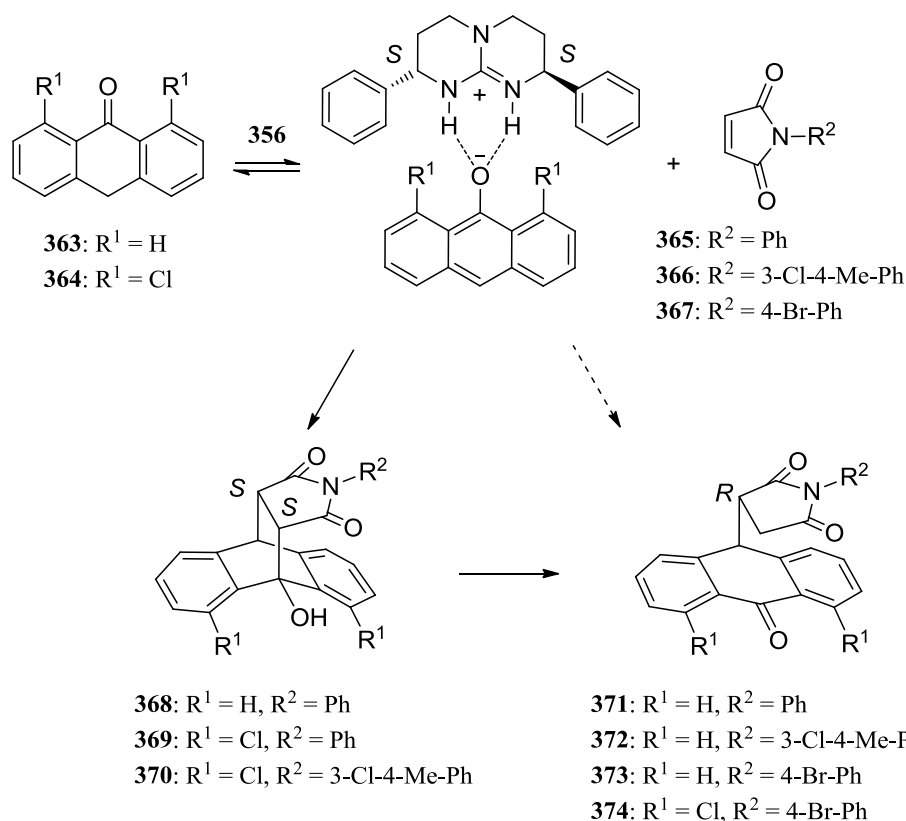


Abbildung 114: Reaktion von Anthronen mit N-Aryl-substituierten Maleimiden katalysiert durch Guanidin **356**

Bereits im Jahr 1994 setzten KAGAN *et al.*<sup>[190]</sup> diverse Phenylethylamine sowie Chinolin-Alkaloide als chirale Basen ein und konnten mit dem in Abbildung 113 bereits gezeigten Chinidin Enantiomerenüberschüsse von bis zu 61 % erzielen. Unangefochten bezüglich Ausbeuten und *ee*'s bleiben wohl TAN *et al.*<sup>[188]</sup> mit dem bicyclischen Guanidin **361**. Bei einer Vielzahl an durchgeführten Reaktionen wurden weitgehend Ausbeuten im Bereich von 90 %

und *ee*'s im Bereich von 95-99 % erzielt. Die Beobachtung der ausnahmslosen Bildung von Diels-Alder-Produkten bei Reaktionen von Anthronen auf der einen Seite und der Bildung von Michael-Produkten bei Verwendung von 1,8-Dihydroxyanthronen auf der anderen Seite spiegelt keineswegs die Ergebnisse dieser Arbeit wider, die nun im Folgenden aufgeführt werden.

Bereits in der Vergangenheit<sup>[191]</sup> zeigte sich, dass durch Kieselgel und Glasoberflächen diverse Reaktionen katalysiert werden. Aus diesem Grund wurden alle präparativ durchgeführten Katalyse-Experimente in Sarstedt® Kunststoff-Zentrifugenröhrchen durchgeführt. Zunächst einmal galt es, optimale Bedingungen für die Durchführung der Katalyse zu finden. Hierfür wurde mit dem strukturell einfachsten Fall, der Reaktion von Anthron **363** mit Maleimid **365**, begonnen, der sich im Nachhinein als komplexester herausstellte. Im Gegensatz zu den übrigen Anthron-Maleimid-Konstellationen, in denen nämlich ausschließlich Cycloadditionsprodukte oder Michael-Produkte entstanden, konnten hier beide Produktsorten isoliert werden. Es wurden bei gleichbleibender Katalysatorbeladung (zehn mol-%), Temperatur (-15 °C) und Reaktionsdauer (64 h) diverse Lösungsmittel getestet und die erhaltenen Ausbeuten sowie *ee*'s miteinander verglichen. Es zeigte sich, dass die besten aber dennoch relativ niedrigen *ee*'s für die Diels-Alder-Produkte in chlorierten Lösungsmitteln wie CHCl<sub>3</sub> (37 %) und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (34 %) erzielt werden konnten. Deutlich höhere *ee*'s der Michaelprodukte wurden hingegen in Lösungsmitteln erhöhter Polarität wie THF (83 %) und CH<sub>3</sub>CN (74 %) erhalten. Nun könnte man vermuten, dass man ähnliche *ee*-Werte für beide sich bildende Produkte erhält, da das Michael-Produkt aus dem Diels-Alder-Produkt über eine Retro-Aldol-artige Reaktion erhalten wird. Vergleicht man die in Tabelle 1 dargestellten *ee*'s beider Produkte im selben Lösungsmittel, wird offensichtlich, dass dies nicht der Fall ist. Vielmehr schließt sich der Cycloaddition mit mäßiger Stereoselektivität eine kinetische Racematspaltung der Enantiomere über eine Retro-Aldol-Reaktion an, wobei beide Teilschritte durch das Guanidin **356** katalysiert werden. Die abgebildeten Werte sind somit nicht konstant, sondern hängen von der sogenannten *turnover-number* der jeweiligen Reaktion ab und sind somit als Funktion der Zeit zu interpretieren.

Tabelle 1: Reaktion von Anthron **363** mit *N*-Phenylmaleimid **365** katalysiert durch 10 mol-% Guanidin **356** in verschiedenen Lösungsmitteln (-15 °C, 64 h)

Lösungsmittel	Diels-Alder-Produkt <b>368</b>		Michael-Produkt <b>371</b>	
	Ausbeute	<i>ee</i> 's	Ausbeute	<i>ee</i> 's
Toluol	36 %	22 %	51 %	47 %
CICH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	88 %	6 %	8 %	35 %
CHCl <sub>3</sub>	3 %	37 %	91 %	25 %
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	28 %	34 %	70 %	41 %
THF	51 %	6 %	42 %	83 % (99 %) <sup>a</sup>
CH <sub>3</sub> CN	15 %	1 %	53 %	74 %

<sup>a</sup>) Nach einmaligem Umkristallisieren aus *c*-Hexan/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Die Reaktionen des 1,8-Dichloranthrons **364** mit den Maleimiden **365** und **366** lieferten unter analogen Reaktionsbedingungen ausschließlich die Cycloadditionsprodukte **369** und **370**. Bei den Reaktionen des Anthrons **363** mit den Maleimiden **366** und **367**, sowie des

1,8-Dichloranthrons **364** mit dem Maleimid **367** wurden hingegen lediglich die Michael-Produkte **372**, **373** und **374** beobachtet. Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse sind der Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 2: Reaktion von Anthronen **363** und **364** mit *N*-Arylmaleimiden **365**, **366** und **367** katalysiert durch 10 mol-% Guanidin **356** in angegebenem Lösungsmittel (-15 °C, 64 h)

Eingesetzte Edukte	Diels-Alder-Produkt		Michael-Produkt	
	Ausbeute	<i>ee</i> 's	Ausbeute	<i>ee</i> 's
<b>364</b> + <b>365</b>	36 % <sup>a)</sup>	25 %	-	-
<b>364</b> + <b>366</b>	57 % <sup>a)</sup>	28 %	-	-
<b>363</b> + <b>366</b>	-	-	21 % <sup>b)</sup>	61 % (98 %) <sup>c)</sup>
<b>363</b> + <b>367</b>	-	-	42 % <sup>b)</sup>	48 % (95 %) <sup>c)</sup>
<b>364</b> + <b>367</b>	-	-	45 % <sup>a)</sup>	21 %

<sup>a)</sup> Reaktion in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. <sup>b)</sup> Reaktion in THF. <sup>c)</sup> Nach einmaligem Umkristallisieren aus *c*-Hexan/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Schließlich wurde der Fokus auf die Aufklärung der Stereochemie, der sich bildenden Produkte, gelegt. Um ohne jeden Zweifel Aussagen treffen zu können, galt es, den an chiraler HPLC gemessenen Peaks eindeutige absolute Konfigurationen zuzuordnen zu können. Zunächst wurde versucht, für die Röntgenstrukturanalyse geeignete Einkristalle des Michael-Produkts **373** zu erzeugen. Hierfür wurde das quasi enantiomerenreine Michael-Produkt **373** in *c*-Hexan/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und durch eine kleine Öffnung im Gefäß das Verdunsten von CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ermöglicht. Es schieden sich farblose Nadeln ab, mit einem Schmelzpunkt von 189-191 °C und der geeigneten Qualität zur Bestimmung der Kristallstruktur (siehe Abbildung 115).

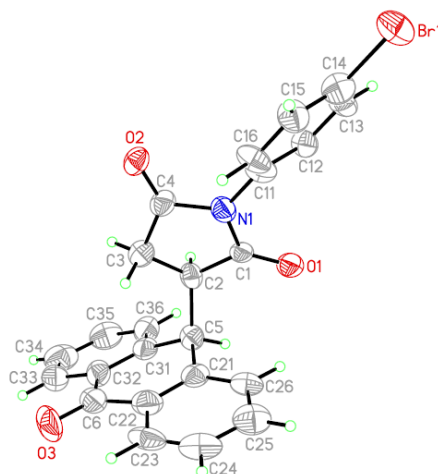


Abbildung 115: Kristallstruktur des Michael-Produkts **373**; *R*-Konfiguration mittels anomaler Dispersion bestimmt

Über anomale Dispersion konnte schließlich die absolute Konfiguration auf *R* bestimmt werden. Dieses Stereoisomer entspricht dem langsamer laufenden Peak (siehe Abbildung 116) auf der chiralen Säule (Chiralpak IA) mit einer Retentionszeit von 30.4 min (Enantiomer: 16.5 min.).

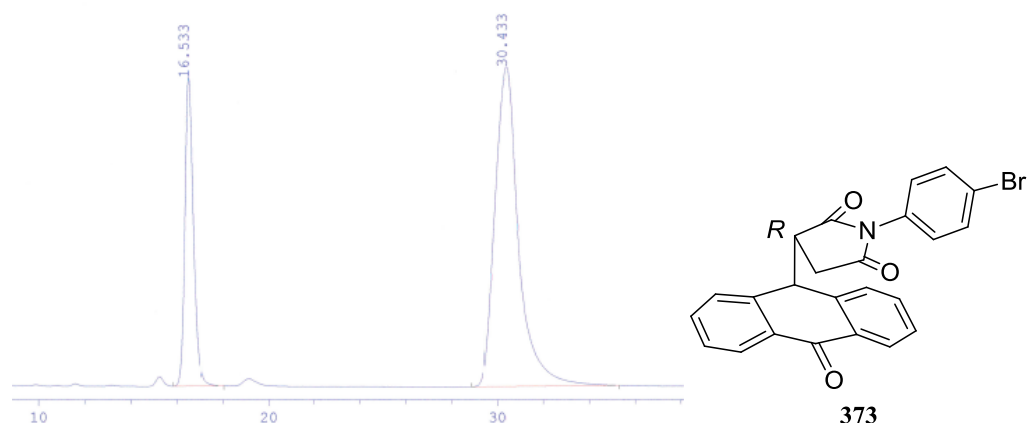


Abbildung 116: Ausschnitt des HPL-Chromatogramms des Michael-Produkts **373**

Eine Probe des Michael-Produkts **373** mit einem *ee* von 95 % sollte in Michael-Produkt **371** überführt werden. Hierzu wurden 14 mg in abs. Methanol (20 mL) gelöst, mit einer kleinen Menge Pd/C (10 % Pd) versetzt und 1 h unter H<sub>2</sub>-Gas (Ballon) gerührt. Die schwarze Suspension wurde über Celite<sup>®</sup> filtriert, die klare Lösung im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt ohne weitere Reinigungsschritte zur Analyse mittels chiraler HPLC verwendet. Der Austausch von Brom gegen Wasserstoff lieferte selbstverständlich das *R*-konfigurierte Michael-Produkt **371** mit einem *ee* von 90 %, welches dem langsamer laufenden Peak auf der chiralen Säule (Chiralpak IA) mit einer Retentionszeit von 18.9 min. (Enantiomer: 15.3 min.) entspricht.

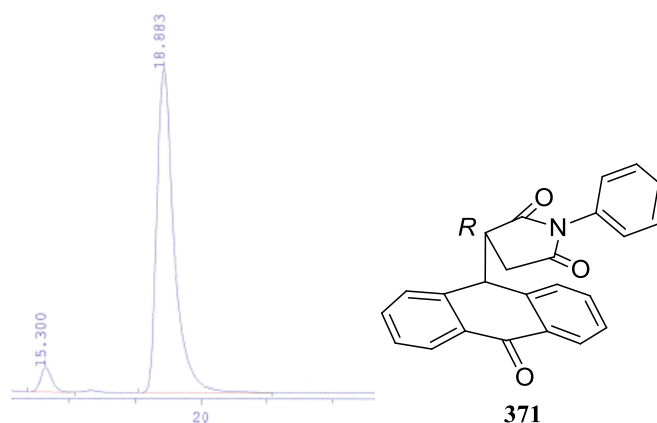


Abbildung 117: Ausschnitt des HPL-Chromatogramms des Michael-Produkts **371**

Beide *R*-konfigurierten Michael-Produkte **373** und **371** müssen wie in Abbildung 114 aufgezeigt aus den *S,S*-konfigurierten Diels-Alder-Produkten **375** und **368** unter Retention der Konfiguration entstanden sein. Der Wechsel von *S* zu *R* ist lediglich auf eine Änderung in der Priorität in der CIP-Nomenklatur zurückzuführen.

Es wurde zunächst *rac*-**368** mit zehn mol-% des Katalysators **356** bei -15 °C in THF umgesetzt. Bei einem Umsatz von 22 % konnten Enantiomerenüberschüsse von 18 % und 70 % für die jeweiligen Produkte **368** und **371** ermittelt werden. Das Hauptisomer von **371** stellte sich mit dem nun vorhandenen Wissen als *R*-konfiguriert raus, weshalb es sich beim schneller

laufenden Isomer des Diels-Alder-Produkts mit einer Retentionszeit von 11.5 min. (Enantiomer: 13.1 min.) und geringerer Fläche um das *S,S*-konfigurierte Produkt handeln muss.

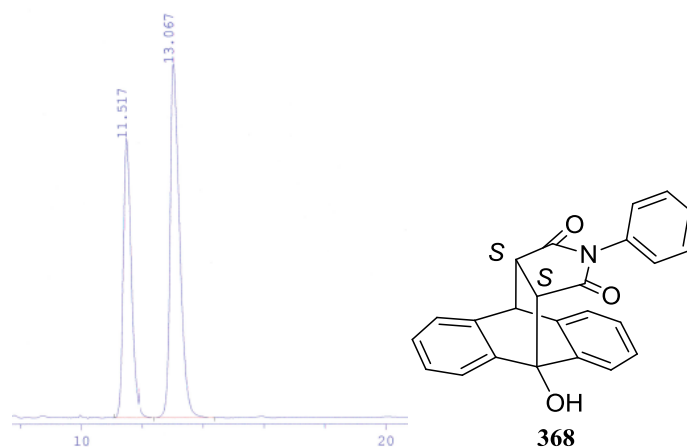
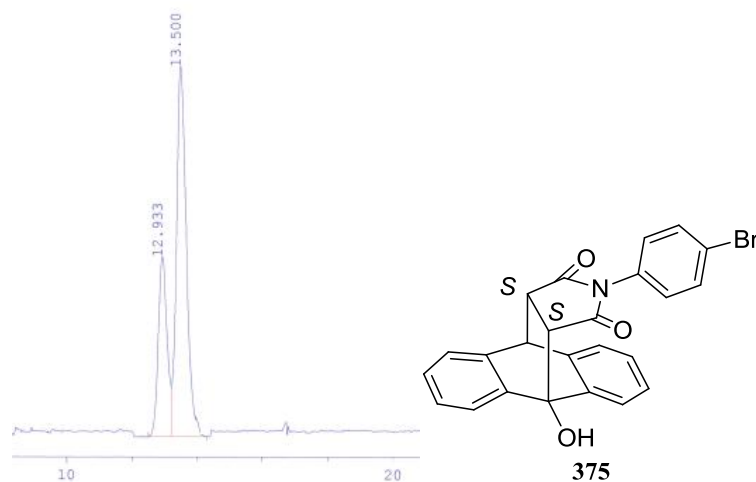


Abbildung 118: Ausschnitt des HPL-Chromatogramms des Diels-Alder-Produkts **368**

Das *p*-Brom-substituierte Diels-Alder-Produkt **375** sollte nun in analoger Weise in das Phenyl-substituierte Diels-Alder-Produkt **368** hydriert werden. Zur Herstellung von **375** wurde das in Abbildung 113 bereits aufgeführte Bisoxazolin **360** genutzt und in der Vergangenheit durchgeführte Experimente<sup>[187]</sup> wiederholt. Durch Katalyse von Anthron **363** und *N-p*-Bromphenylmaleimid **367** mit besagtem Bisoxazolin **360** konnte das Cycloadditions-Produkt **375** mit 40 % *ee* erhalten werden und die früheren Resultate somit aufs Neue reproduziert werden. Zu einer Lösung von **375** (23 mg) in abs. Methanol (10 mL) wurde eine kleine Menge Pd/C (10 % Pd) zugegeben und 22 h unter H<sub>2</sub>-Gas (Ballon) gerührt. Die schwarze Suspension wurde über Celite<sup>®</sup> filtriert, die klare Lösung im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt ohne weitere Reinigungsschritte zur Analyse mittels chiraler HPLC verwendet. Durch den Austausch von Brom gegen Wasserstoff erhielt man das *S,S*-konfigurierte Diels-Alder-Produkt **368** mit einem *ee* von 35 %. Um nun das Konzept der Konfigurationsbestimmung durch chemische Korrelation endgültig abzuschließen und das Gesamtbild zu komplettieren (siehe Abbildung 120), wurde eine Probe von **375** mit einem *ee* von 40 % (Retentionszeit der *S,S*-Konfiguration auf Chiralpak IA: 13.5 min.; Enantiomer: 12.9 min.) unter bekannten Bedingungen<sup>[189]</sup> in das Michael-Produkt **373** überführt.

Abbildung 119: Ausschnitt des HPL-Chromatogramms des Diels-Alder-Produkts **375**

Zu einer Lösung aus **375** (48 mg) in Methanol (20 mL) wurde  $\text{NEt}_3$  (0.01 mL) zugegeben und 1 h bei RT gerührt. Die klare Lösung wurde im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und daraufhin, um überschüssiges  $\text{NEt}_3$  zu entfernen, über Kieselgel filtriert (EtOAc). Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigungsschritte zur Analyse mittels chiraler HPLC verwendet, und zeigte einen Enantiomerenüberschuss von 31 % bezüglich der *R*-Konfiguration von **373**.

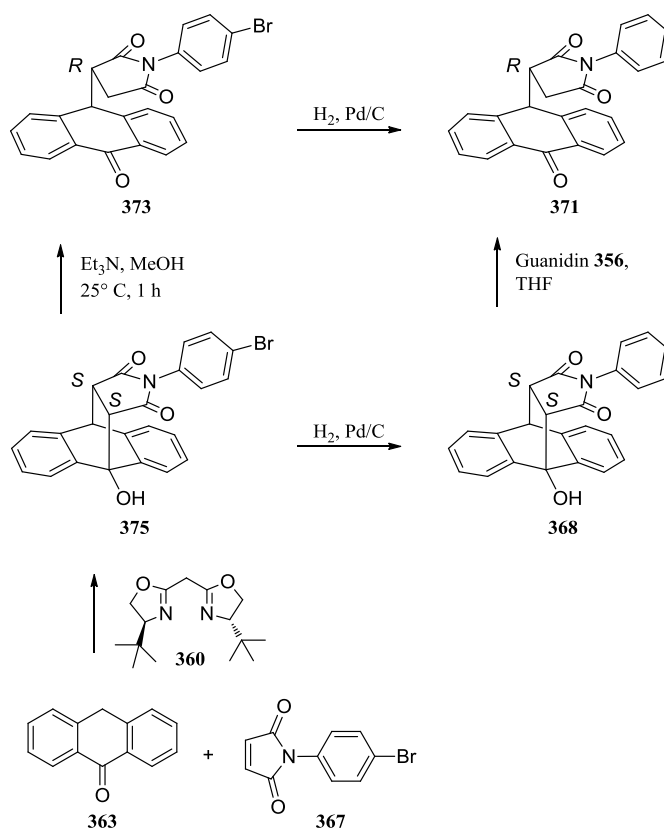


Abbildung 120: Zuordnung der abs. Konfiguration mittels chemischer Korrelation

Schlussendlich wurde versucht, eine Kristallstruktur des enantiomerenreinen Michael-Produkts **372** zu erhalten. In analoger Vorgehensweise zu der vorig besprochenen, wurde **372** in *c*-Hexan/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und durch eine kleine Öffnung im Gefäß das Verdunsten von CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ermöglicht. Man erhielt farblose Kristalle, die geeignet für die Röntgenstrukturanalyse waren und die in Abbildung 121 gezeigte Festkörperstruktur lieferten.

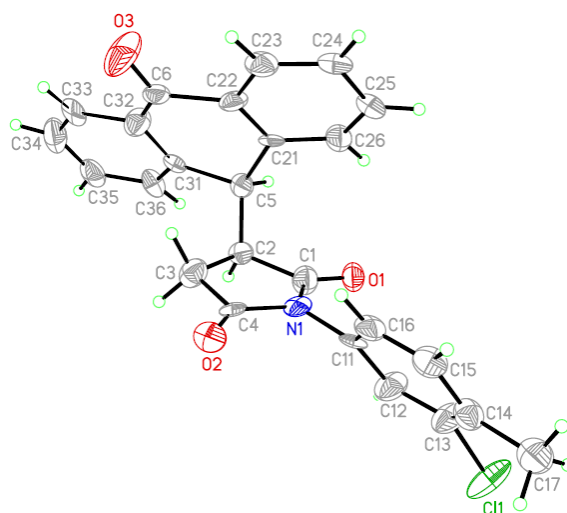


Abbildung 121: Kristallstruktur des Michael-Produkts **372**

Zusammenfassend stellte sich heraus, dass Guanidin **356** nicht als idealer Katalysator für die Herstellung der beschriebenen Diels-Alder-Produkte diene. Mäßige Stereoselektivitäten von maximal 37 % *ee* und schnelle Ringöffnungs-Reaktionen in einigen Fällen führten bedauerlicherweise nicht zu vergleichbar hohen Selektivitäten, die TAN *et al.*<sup>[188]</sup> mit dem bicyclischen Guanidin **361** beobachteten. Nichtsdestotrotz gelang es in nachfolgenden Retro-Aldol-Reaktionen Enantiomerenüberschüsse von bis zu 83 % *ee* zu erzielen und in drei Fällen durch einmaliges Umkristallisieren nahezu enantiomerenreine Michael-Produkte zu isolieren.

## 6.2 C<sub>2</sub>-symmetrische Bisamidine

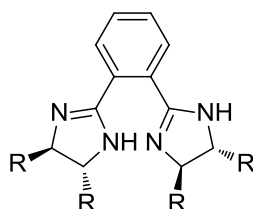


Abbildung 122: Grundgerüst des C<sub>2</sub>-symmetrischen Bisamidins

Eine Reihe an C<sub>2</sub>-symmetrischen Bisamidinen wurde hergestellt. Sie besitzen das in Abbildung 122 gezeigte Grundgerüst (bzw. das Enantiomer), welches strukturell gesehen mit den von KRAFT *et al.*<sup>[192, 193, 194, 195]</sup> beschriebenen Trisamidinen vergleichbar ist. Sie können

bequem in einer *N*-Acetylcystein-katalysierten Reaktion zwischen Phthalonitril **376** und den entsprechenden chiralen, vicinalen Diaminen nach SCHÄFER *et al.*<sup>[196]</sup> hergestellt werden. Die erhaltenen Ausbeuten der Bisamidine werden unmittelbar durch den sterischen Anspruch der Substituenten des jeweils eingesetzten Diamins bestimmt. Auf der einen Seite konnten bei Verwendung 1- und 2-Naphthyl-substituierter Diamine nur mäßige Ausbeuten von 20-36 % erzielt werden. Auf der anderen Seite konnte man durch den Einsatz kleinerer Reste wie Phenyl nahezu quantitative Ausbeuten erzielen. Die Herstellung chiraler, vicinaler Diamine wurde über eine Diaza-Cope-Umlagerung nach CHIN *et al.*<sup>[197]</sup> realisiert.

### 6.2.1 Synthese der $C_2$ -symmetrischen Bisamidine

Bevor im Detail auf die Herstellung der genannten Strukturtypen und deren Vorläufer eingegangen wird, lohnt der Blick in die Synthese eines strukturell äußerst ähnlichen Vertreters der Bisamidine.

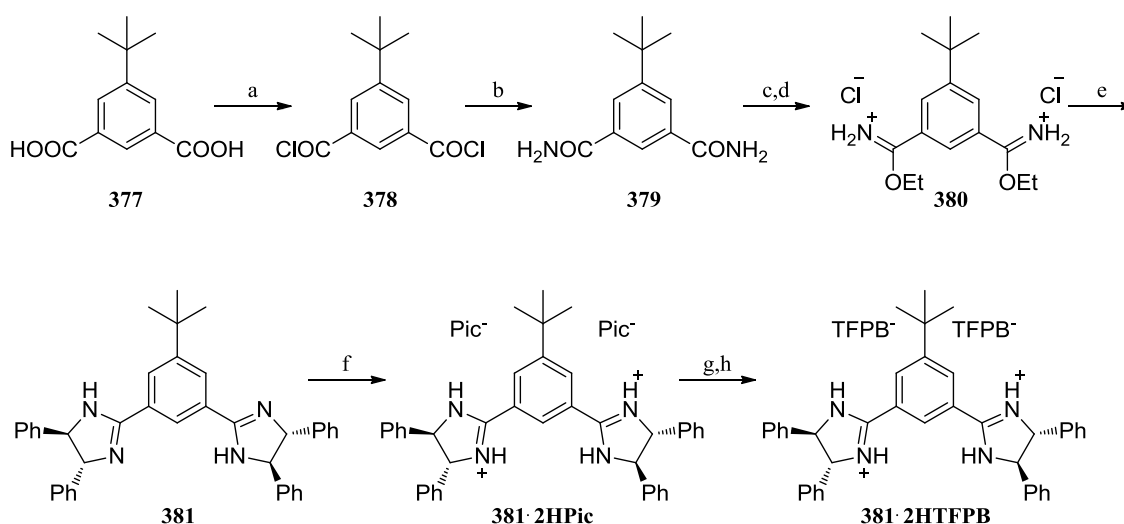


Abbildung 123: Syntheseroute des 1,3-disubstituierten Bisamidin **381** nach GÖBEL *et al.*<sup>[198]</sup>: (a)  $\text{PCl}_5$ , 100 %; (b)  $\text{NH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 97 %; (c)  $\text{Et}_3\text{OBF}_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT; (d)  $\text{HCl}$ ,  $\text{EtOH}$ , RT, 70 % über zwei Schritte; (e) (*R,R*)-(+)-1,2-Diphenyl-1,2-ethandiamin,  $\text{EtOH}$ , reflux, 51 %; (f) Pikrinsäure,  $\text{MeOH}$ , 86 %; (g) Dowex  $1 \times 8 \text{ Cl}^-$  Form,  $\text{MeOH}$ ; (h)  $\text{NaTFPB} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 100 % über zwei Stufen.

Im Jahr 2003 zeigten GÖBEL *et al.*<sup>[198]</sup> die katalytische Wirksamkeit des 1,3-disubstituierten Bisamidins **381·2HTFPB** für den Schlüsselschritt der Quinkert-Dane-Estron-Synthese, die im Kapitel 6.2.2.3 ausführlicher diskutiert werden soll. Für die Synthese des Katalysators **381** wurde von 5-*tert*-Butylisophthalsäure **377** ausgegangen, welche durch Umsetzen mit  $\text{PCl}_5$  zunächst in das Carbonsäurechlorid **378** und dann mit  $\text{NH}_3$  zum Carbonsäureamid **379** nahezu quantitativ umgesetzt wurde (siehe Abbildung 123). Das Carboximidat in Form des Hydrochlorids **380** wurde durch Reaktion mit dem Meerwein-Salz  $\text{Et}_3\text{OBF}_4$  und  $\text{HCl}$  in Ethanol erhalten. Durch Reaktion mit dem chiralen Diamin **382**, erhielt man das 1,3-disubstituierte Bisamidin **381**, welches zunächst als Pikrat **381·2HPic** gefällt wurde, über eine



Ionenaustascher-Säule in die Chlorid-Form, und letzten Endes durch Reaktion mit NaTFPB in das  $\text{BAr}^{\text{F}_4}$ -Salz **381·2HTFPB** überführt wurde. Die Reaktion des Diamins mit dem Carboximidat stellt mit einer Produktausbeute von 51 % wohl den kritischsten Schritt der Synthese dar. Stellt man die Anzahl an Reaktionsschritten von acht und die Gesamtausbeute von knapp 30 % bis hin zum  $\text{BAr}^{\text{F}_4}$ -Salz **381·2HTFPB** der Syntheseroute gegenüber, die in vorliegender Arbeit verfolgt wurde, so muss man deutlich sagen, dass die Verwendung von Dinitrilen in Kombination mit *N*-Acetylcystein nach SCHÄFER *et al.*<sup>[196]</sup> wohl die Methode der Wahl zur Herstellung von Bisamidinen ist (vgl. analoger Phenyl-Fall: 3 Reaktionsschritte, 90 % Gesamtausbeute).

Höhere Gesamtausbeuten konnten für das zwar nicht aromatische, aber dennoch strukturell verwandte Bisamidin **385**<sup>[199]</sup> erhalten werden, dessen Hydrochlorid in einer zweistufigen Synthese darstellbar ist (Abbildung 124).

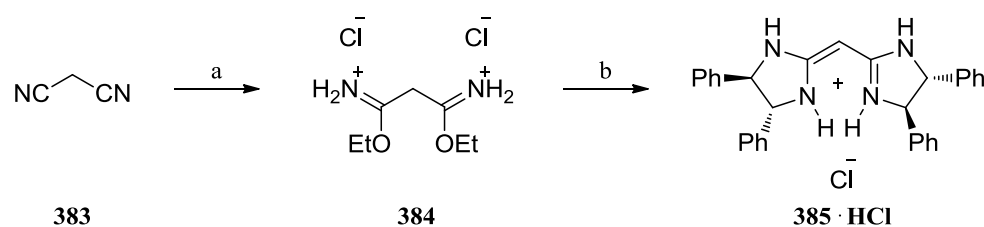


Abbildung 124: 2-stufige Synthese des Bisamidins **385·HCl** nach GÖBEL *et al.*<sup>[199]</sup>: (a) HCl (g), EtOH, Dioxan, RT, 91 %; (b) (*R,R*)-(+)-1,2-Diphenyl-1,2-ethandiamin, EtOH, 75 °C, 16 h, 92 %.

Das Bisamidin in Form des Hydrochlorids **385·HCl** entsteht durch Reaktion von Diamin **382** mit dem Imidat **384** in 92 % Ausbeute. Das Imidat **384** ist wiederum über eine klassische Pinner-Reaktion von Malonsäuredinitril **383** mit HCl in Ethanol zugänglich.

In dieser Arbeit wurden alle Bisamidine durch die Reaktion von Phthalonitril **376** mit den entsprechenden Diaminen und Zuhilfenahme von *N*-Acetylcystein als Katalysator hergestellt. In Analogie zur bereits angeführten Pinner-Reaktion, bei der das Pinner-Salz **384** die reaktive Spezies im Lauf der Amidin-Synthese darstellt, kann das Nitril durch Reaktion mit *N*-Acetylcystein **386** in das reaktive Intermediat **387** überführt werden (siehe Abbildung 125). Dieser Imino-Thioether zeichnet sich durch eine erhöhte Elektrophilie aus und bildet durch Substitution mit dem von SCHÄFER *et al.*<sup>[196]</sup> ausschließlich verwendeten  $\text{NH}_3$  das terminale Amidin **388**. *N*-substituierte Amidine sind, wie in dieser Arbeit gezeigt, durch den Einsatz primärer Amine als Nukleophil darstellbar. Durch die Zunahme der Nukleophilie des Amins verglichen mit  $\text{NH}_3$  kann davon ausgegangen werden, dass sich für die Fälle, in denen der sterische Anspruch der Alkyl- bzw. Arylreste zu vernachlässigen ist, die Reaktionsgeschwindigkeit erhöht.



*n*-Pentan langsam in eine Lösung des Bisamidins **389** in Ethylacetat eindiffundieren und erhielt auf diesem Weg farblose Kristalle.

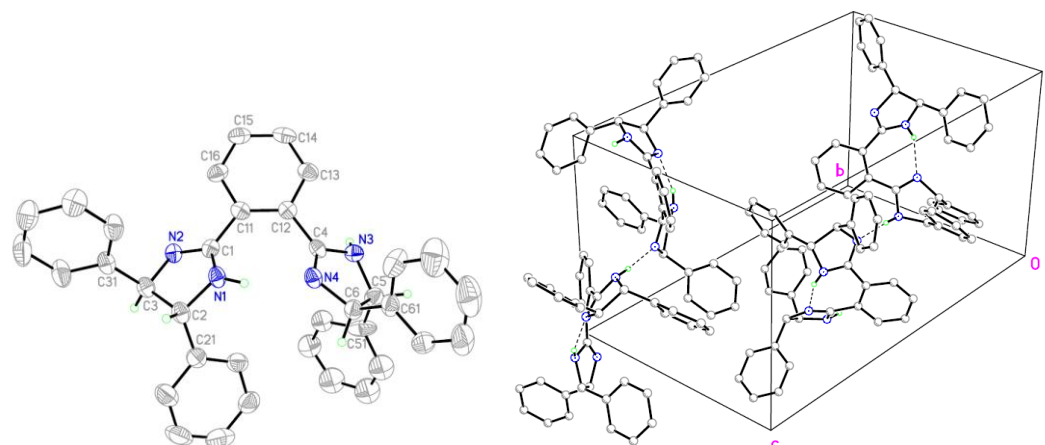


Abbildung 127: Kristallstruktur des Bisamidins **389** (links) und Packungsbild (rechts)

In Abbildung 127 ist rechts das Packungsbild gezeigt, in der die Wasserstoffbrücken zwischen dem Stickstoff-Atom und den Wasserstoff-Atomen benachbarter Imidazolin-Ringe desselben sowie des benachbarten Moleküls, als gestrichelte Linien dargestellt sind. Im Fall der intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung beträgt die N-H-Bindung  $0.83 \text{ \AA}$  und die N-H $\cdots$ N-Wasserstoffbrückenbindung  $2.06 \text{ \AA}$ . Die drei Atome bilden einen Winkel von  $147^\circ$  aus, sodass es zu einer Entfernung beider Stickstoff-Atome von  $2.79 \text{ \AA}$  kommt. Im Fall der intermolekularen Wasserstoffbrückenbindung beträgt die N-H-Bindung  $0.90 \text{ \AA}$  und die N-H $\cdots$ N-Wasserstoffbrückenbindung  $2.05 \text{ \AA}$ . Die drei Atome bilden einen Winkel von  $174^\circ$  aus, sodass es zu einer Entfernung beider Stickstoff-Atome von  $2.94 \text{ \AA}$  kommt.

Ein äußerst interessanter Befund trat bei NMR-spektroskopischen Untersuchungen des 2-Hydroxyphenyl-substituierten Bisamidins **390** auf. Während beim Protonenspektrum der freien Base die NH- sowie OH-Signale mit Integralen von zwei und vier bei  $9.61$  und  $3.17 \text{ ppm}$  zu finden waren, kam es beim Hydrochlorid **390·2HCl** zu einer gewaltigen, eher unüblichen Tieffeld-Verschiebung von mehr als  $7 \text{ ppm}$  des letztgenannten Peaks (siehe Abbildung 128). Da dieses Phänomen einzig bei diesem Substitutionsmuster auftrat, muss dies folglich mit der Anwesenheit der aromatischen Hydroxygruppe zusammenhängen. Interne Wasserstoffbrückenbindungen der Art N-H $\cdots$ O-H scheinen solch eine starke Entschirmung hervorzurufen (in Abbildung 129 exemplarisch für einen Rest dargestellt). Die Gewissheit, bei den zwei Peaks mit einem Integral von insgesamt acht, über die OH- und NH-Signale sprechen zu können, erlangte man durch simplen Wasserstoff-Deuterium-Austausch. Durch Zugabe eines Tropfens  $\text{D}_2\text{O}$  verschwanden die zwei Peaks im neu aufgenommenen  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum fast gänzlich. Bei solch einer Bindungssituation, die in dem  $\text{BAr}^{\text{F}_4}$ -Salz **390·2HTFPB**, ebenfalls vorliegt, lag die Vermutung nahe, dass der endgültige Katalysator, aufgrund von fehlender oder nicht existenter Bindestellen, für die Lewis-Säure-Aktivierung nicht die gewünschten Katalyseeigenschaften zeigen würde. In der Tat konnte durch Messen diverser Reaktionskinetiken gezeigt werden, dass **390·2HTFPB** im Vergleich zu anderen Bisamidinen eine deutlich langsamere Beschleunigung der in Kapitel 6.2.2 beschriebenen Reaktion zeigte.

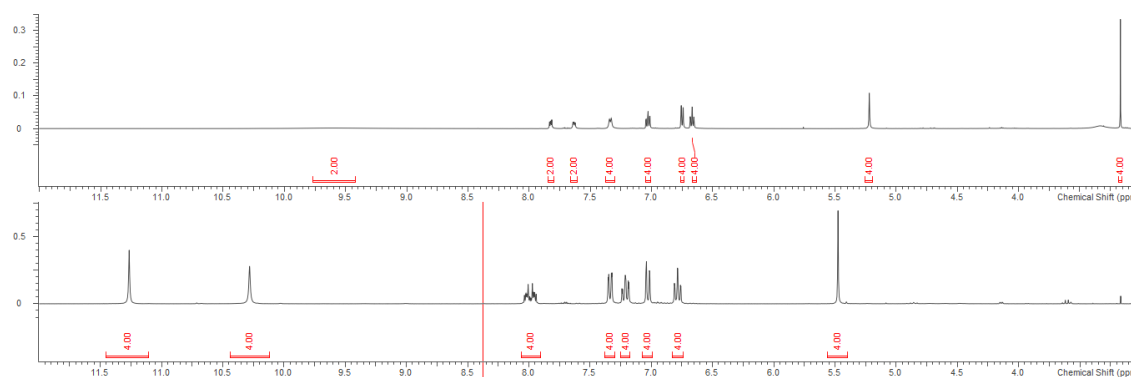


Abbildung 128: Ausschnitt der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren von Bisamidin **390** (oben) und dessen Hydrochlorid **390·2HCl** (unten)

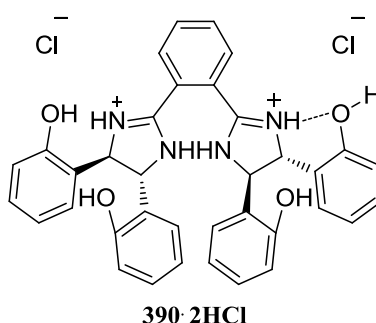


Abbildung 129: Entschirmung von OH beim Hydrochlorid **390·2HCl** durch interne Wasserstoffbrückenbindung (exemplarisch für einen Rest dargestellt)

Die zuvor erwähnten Diamine, welche als Edukte für die Bisamidin-Synthese zum Einsatz kommen, können in einigen Fällen käuflich erworben werden, doch müssen die meisten eigenständig synthetisiert werden. Es gibt eine Vielzahl an Herstellungsmöglichkeiten für chirale, vicinale Diamine. Zwei der allgemein gebräuchlichsten Methoden sind wohl die reduktive Aminierung von Benzil-Derivaten nach COREY *et al.*<sup>[201, 202, 203]</sup> und die Niob-katalysierte, reduktive Kupplung von Iminen nach PEDERSEN *et al.*<sup>[204]</sup> Bei erst genannter Methode (siehe Abbildung 130) wird das Benzil-Derivat **394** durch Reaktion mit Cyclohexanon und  $\text{NH}_4\text{OAc}$  in siedender Essigsäure in die Spiroverbindung **395** überführt. Birch-Reduktion liefert stereospezifisch das *trans*-Produkt *rac*-**396**, welches nach saurer Hydrolyse mit wässr. HCl und anschließender basischer Extraktion das Diamin *rac*-**397** liefert, welches einer Racematspaltung unterzogen werden muss. Durch Zugabe von L-(+)-Weinsäure kommt es zur Salzbildung und anschließender Kristallisation der entstandenen Diastereomere.

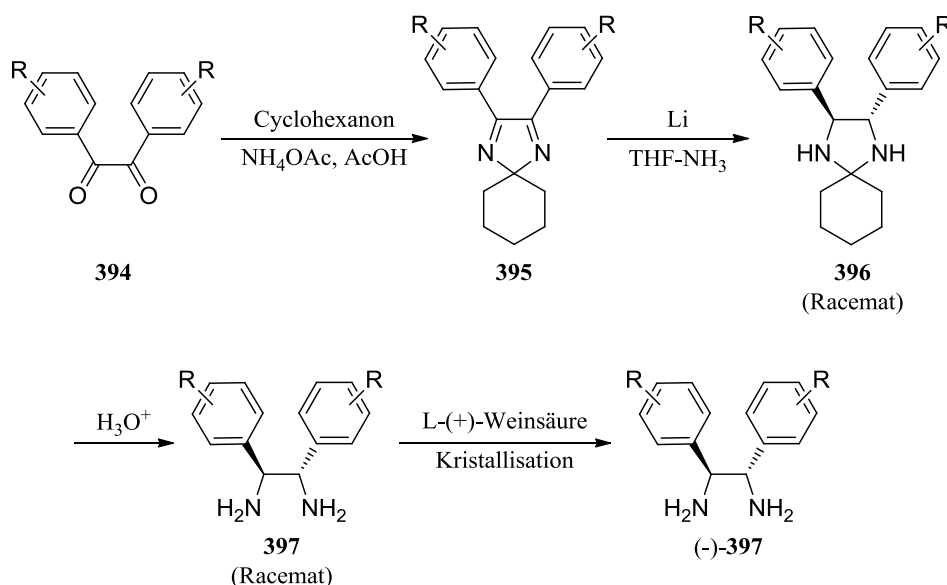


Abbildung 130: Synthese chiraler, vicinaler Diamine nach COREY *et al.*<sup>[201, 202, 203]</sup>

Im Gegensatz dazu handelt es sich bei der von CHIN *et al.*<sup>[197]</sup> entwickelten und in dieser Arbeit verwendeten Methode um eine hoch stereospezifische sigmatrope Umlagerungsreaktion, die das gewünschte Diamin nahezu enantiomerenrein in meist guten bis sehr guten Ausbeuten liefert. Am Beispiel des *R,R*-konfigurierten Mutterdiamins **398** ist zunächst die Reaktion mit zwei equiv. des aromatischen Aldehyds **399** zum Diimin (*R,R*)-**400** dargestellt. Eine der drei denkbaren sechsgliedrigen Übergangszustände (ÜZ), die im Laufe der [3,3]-sigmatropen Diaza-Cope-Umlagerung durchlaufen werden können, ist in Abbildung 131 gezeigt.

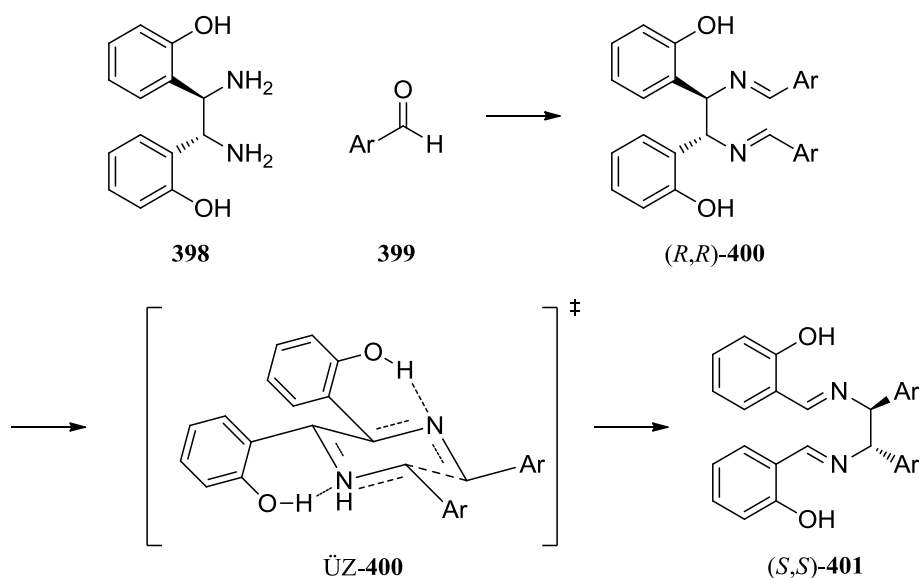


Abbildung 131: Synthese chiraler, vicinaler Diamine nach CHIN *et al.*<sup>[197]</sup>

Die Konformation wird durch Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Hydroxygruppen und den Stickstoffatomen stabilisiert. Im Vergleich zu weiteren zwei ÜZ, in denen einer oder zwei der Aryl-Reste in pseudoaxialer Position stehen, befinden sich sämtliche Aryl-Reste in ÜZ-400 in pseudoequatorialer Position. DFT-Rechnungen dieses ÜZ zeigten die niedrigste

Aktivierungsenthalpie von  $\Delta H^\ddagger = 15.4$  kcal/mol und somit eine Differenz von 7.7 beziehungsweise 15.3 kcal/mol zu den übrigen zwei ÜZ. In der Reaktion erfolgt unter Inversion der Stereochemie die Umlagerung zum thermodynamisch günstigerem Diimin (*S,S*)-**401**, welches durch saure Hydrolyse und anschließender basischer Extraktion in das enantiomerenreine, chirale, vicinale Diamin überführt werden kann.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ausschließlich mit dem *R,R*-konfigurierten Mutterdiamin **398** gearbeitet, weshalb alle auf diesem Weg synthetisierten Diamine eine *S,S*-Konfiguration aufweisen. Als Edukte für die Bildung der Bisamidine wurden das Mutterdiamin sowie das Phenyl-substituierte Diamin **382** jedoch in der käuflich erworbenen *R,R*-Konfiguration eingesetzt, weshalb es abhängig vom betrachteten Rest des Diamins zu unterschiedlichen Konfigurationen der Bisamidine kommt (siehe Abbildung 132). Wie bereits erwähnt, hat die Größe der Aryl-Substituenten einen enormen Einfluss auf die in der Bisamidin-Synthese erreichten Ausbeuten. Mäßige Ausbeuten für  $R = 2$ -Naphthyl bis hin zu exzellenten Ergebnisse für  $R = \text{Ph}$  sind Tabelle 3 zu entnehmen.

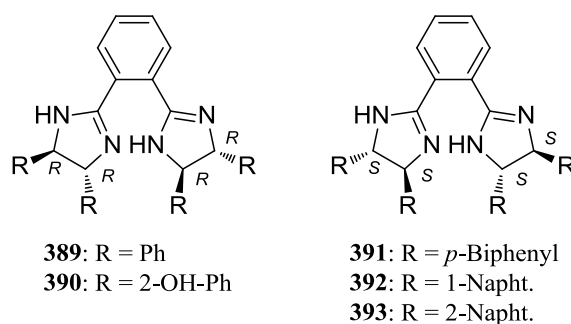


Abbildung 132: Übersicht hergestellter Bisamidine unter Berücksichtigung der abs. Konfiguration

Tabelle 3: Erzielte Ausbeuten in der Bisamidin-Synthese abhängig vom sterischen Einfluss des Restes R

R	Ausbeute
Ph	94 %
2-OH-Ph	64 %
<i>p</i> -Biphenyl	65 %
1-Napht.	36 %
2-Napht.	20 %

## 6.2.2 Katalyseergebnisse der $C_2$ -symmetrischen Bisamidine

### 6.2.2.1 Initiale Experimente

In einer vorangegangenen, nicht veröffentlichten Arbeit<sup>[205]</sup> wurde die Reaktionskinetik für die Friedel-Crafts-artige Reaktion zwischen 1-Methylindol und *trans*- $\beta$ -Nitrostyrol (siehe Abbildung 133) mit dem neutralen Thioharnstoff **404**, sowie dem bereits besprochenen bikationischen 1,3-disubstituierten Bisamidin **381·2HTFPB** gemessen. Hierfür wurden in einem NMR-Röhrchen zwei equiv. des Indols **402** mit 1 equiv. des Styrols **116** in 0.5 mL  $CDCl_3$  vorgelegt und nach Zugabe von 0.38 mol-% des jeweiligen Katalysators unverzüglich mit der NMR-Messreihe bei 25 °C begonnen. Durch Integration eines charakteristischen Eduktpeaks und Vergleich mit einem sich bildenden Produktpeak konnte auf diese Weise der Umsatz der Reaktion berechnet werden.

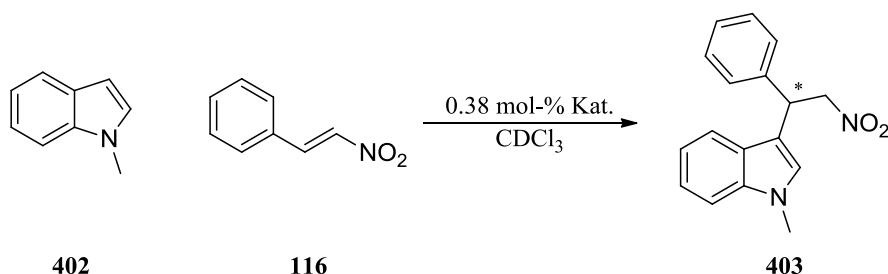


Abbildung 133: Friedel-Crafts-artige Reaktion von 1-Methylindol **402** und *trans*- $\beta$ -Nitrostyrol **116** katalysiert durch 0.38 mol-% unterschiedlicher Katalysatoren

Nun galt es die beschleunigende Wirkung von Guanidinium-Ion **356·HTPPB** und Bisamidinium-Ion **389·2HTFPB** für diese Reaktion den beiden anderen Katalysatoren (siehe Abbildung 134) gegenüberzustellen. In einem Gesamtvolumen von 0.8 mL  $CDCl_3$ , aber sonst identischen Bedingungen, wurde die NMR-Messreihe wiederholt.

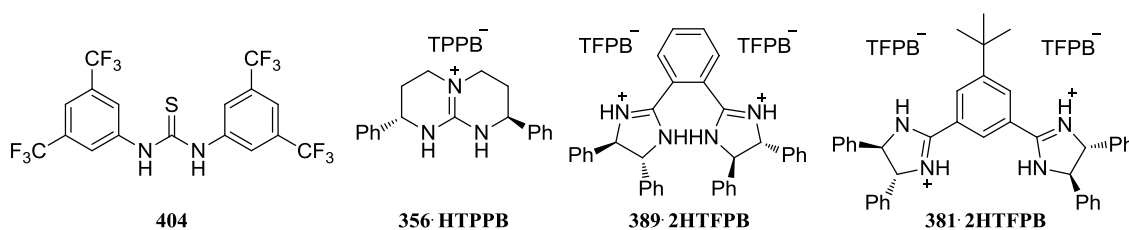


Abbildung 134: Eingesetzte Katalysatoren für die Friedel-Crafts-artige Reaktion zwischen 1-Methylindol **402** und *trans*- $\beta$ -Nitrostyrol **116**

Durch Ausbildung von Wasserstoffbrücken zwischen Katalysator und Nitro-Gruppe von **116**, wird eine positive Partialladung an der C=C-Doppelbindung induziert, welche durch eine positive Ladung am Katalysator begünstigt wird und infolgedessen zu einer Beschleunigung der Reaktion führt. Durch Verwendung nicht-geladener Wasserstoffbrücken-Donoren, wie dem Thioharnstoff **404**, ist ein solcher Effekt am geringsten ausgeprägt, und spiegelt sich in dem in Abbildung 135 gezeigten Graphen wieder. Eine deutlich schnellere Produktbildung wird

durch den Einsatz des einfach protonierten Guanidins **356-HTPPB** beobachtet. Schließlich führt der Einsatz der zweifach protonierten Bisamidine **381-2HTFPB** und **389-2HTFPB** zu den größten Reaktionsbeschleunigungen. Während durch den Einsatz des Bisamidins **381-2HTFPB** bereits nach 24 min ein Umsatz von knapp 95 % erreicht ist, zeigt die Verwendung von Bisamidin **389-2HTFPB** nur einen Umsatz von knapp 14 % nach gleicher Reaktionszeit und verglichen mit Guanidin **356-HTPPB** lediglich eine Geschwindigkeitserhöhung um einen Faktor von etwas weniger als zwei. Die unerwartet langsame Beschleunigung der Reaktionsgeschwindigkeit, die von Bisamidin **389-2HTFPB** ausgeht, zeigt, dass dieser Katalysator ungeeignet für diesen Reaktionstyp ist. In der Tat muss in Betracht gezogen werden, dass das Struktur-Motiv von **381-2HTFPB** für die Komplexierung von Verbindungen des Typs **116** entworfen wurde. Während die Wasserstoffbrückendonoren, durch die 1,3-Verknüpfung am Phenylring, eine optimale Distanz zur Lewis-Säure-Aktivierung von Nitroverbindungen, 1,2- und möglicherweise 1,3-Dicarbonylverbindungen besitzen, sind die Entfernung und Geometrie der beiden NH-Atome in Bisamidin **389-2HTFPB** für das Koordinieren von *mono*-Carbonylverbindungen ausgerichtet. Des Weiteren konnte für diesen Reaktionstyp keine Enantioselektivität durch Bisamidin **389-2HTFPB** generiert werden. Ein präparativer Ansatz der Reaktion mit fünf mol-% **389-2HTFPB** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> lieferte nach 43 h bei -40 °C das Produkt **403** als Racemat in 74 % Ausbeute.

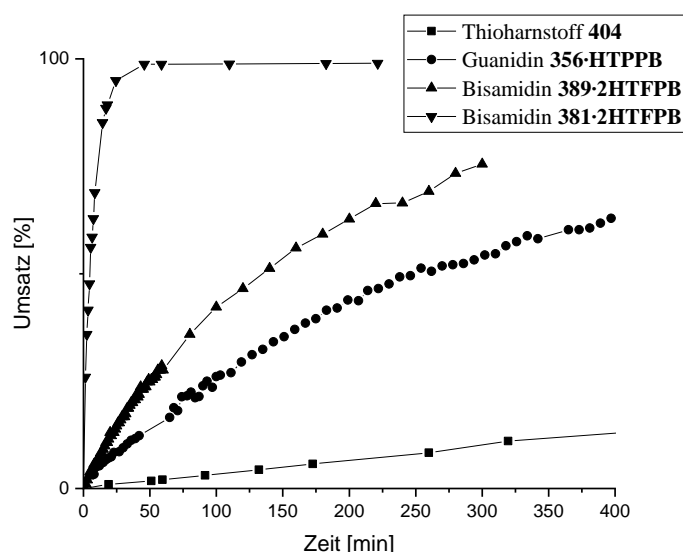
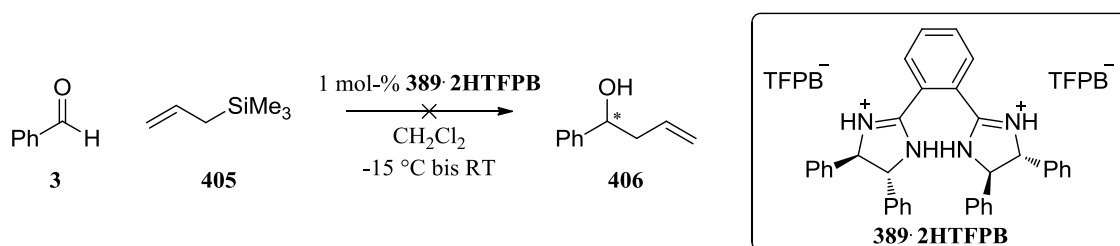


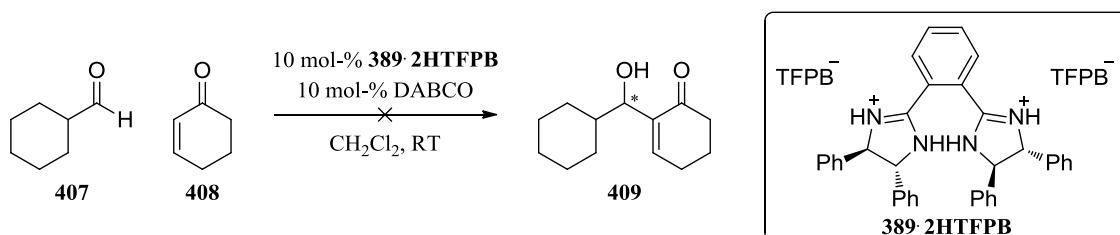
Abbildung 135: Kinetik der Reaktion von 1-Methylindol **402** und *trans*- $\beta$ -Nitrostyrol **116** katalysiert durch 0.38 mol-% Thioharnstoff **404**, Guanidin **356-HTPPB**, Bisamidin **381-2HTFPB** und Bisamidin **389-2HTFPB** in CDCl<sub>3</sub> bei 25 °C.

Der Fokus wurde daher erst einmal auf die Verwendung von *mono*-Carbonylverbindungen als Substratklasse gelegt. Hierfür wählte man zunächst Benzaldehyd **3** als Testsystem. Dabei wurde versucht, die Elektrophilie von Benzaldehyd **3**, durch Lewis-Säure-Aktivierung des Bisamidins **389-2HTFPB**, zu steigern und somit die Addition von Allyltrimethylsilan **405** in einer Sakurai-Reaktion zu erleichtern.<sup>[206, 207, 208]</sup> Nach 24 h bei -15 °C und einer Katalysatorbeladung von einem mol-% konnte keinerlei Produkt detektiert werden. Dies veränderte sich auch nach Erwärmen des Reaktionsansatzes auf Raumtemperatur für sechs Tagen nicht.



Abbildung 136: Sakurai-Reaktion von Benzaldehyd **3** mit Allyltrimethylsilan **405**

Nachfolgend wurde, in Anlehnung an ITO *et al.*<sup>[209]</sup> versucht, durch leicht veränderte Reaktionsbedingungen die in Abbildung 137 gezeigte asymmetrische Morita-Baylis-Hillman-Reaktion (MBH) zu realisieren. Zu einer Lösung von jeweils zehn mol-% Bisamidin **389-2HTFPB** und DABCO in insgesamt 1 mL abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurden bei Raumtemperatur und unter einer Ar-Atmosphäre eine Lösung von 1 equiv. Aldehyd **407** und drei equiv. Cyclohexenon **408** in jeweils 1 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  zugegeben. Auch in diesem Fall konnte nach 20 h bei Raumtemperatur keinerlei Produktbildung registriert werden. Infolgedessen wurde sich vorläufig auf die Reaktion der Anthrone mit Maleimiden fokussiert, welche im folgenden Kapitel präsentiert werden.

Abbildung 137: Asymmetrische MBH-Reaktion von Aldehyd **407** mit Cyclohexenon **408**

### 6.2.2.2 Diels-Alder-Reaktion zwischen Anthronen und Maleimiden

Aufbauend auf den in Kapitel 6.1.2 präsentierten Ergebnissen, soll nun die Katalysierbarkeit der Reaktion zwischen Anthronen und Maleimiden mittels Bisamidin **389-2HTFPB** betrachtet werden. In einem relativ frühen Stadium dieser Arbeit, in der ausschließlich der Phenylsubstituierte Katalysator synthetisiert war, wurde eine Reihe an Experimenten durchgeführt. Alle Ergebnisse beziehen sich somit auf Katalysator **389-2HTFPB** und wurden, zum Einen aus Zeitgründen, zum Anderen aus größerem Interesse für die Katalyse des Schlüsselschritts der Quinkert-Dane-Estron-Synthese, mit keinem der anderen Bisamidine wiederholt. In Analogie zu bereits erwähnten Strukturtypen<sup>[187, 188, 210, 211]</sup> wurde auch das Bisamidin in deprotonierter Form als Brønsted-Base eingesetzt. Es wurde sich bei der Katalyse, bis auf Ausnahme des *N-p*-Bromphenylmaleimids **367**, ausschließlich auf die Verwendung von Anthron **363** und *N*-Phenylmaleimid **365** konzentriert. Die Verwendung unterschiedlicher Lösungsmittel lieferte auch hier zum wiederholten Mal stark voneinander abweichende

Ergebnisse. Nutzte man beispielsweise  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  als Solvent, konnte sowohl das Diels-Alder- als auch das Michael-Produkt detektiert werden. Bei allen getesteten Reaktionstemperaturen beliefen sich, trotz quantitativer Ausbeuten, die erhaltenen Enantiomerenüberschüsse im niedrigen, einstelligen Prozent-Bereich. Im Gegensatz dazu wurde bei Verwendung von THF, Toluol,  $\text{CHCl}_3$  und Acetonitril ausschließlich das Diels-Alder-Produkt erhalten und je nach Lösungsmittel schlechte bis zufriedenstellende Enantiomerenüberschüsse erhalten. Bei einer Katalysatorbeladung von zehn mol-% und einer Temperatur von  $-15\text{ }^\circ\text{C}$  für die ersten 16 h und RT für die folgenden 48 h konnte bei Verwendung von THF das Diels-Alder-Produkt **368** in 86 % Ausbeute mit 46 % *ee* isoliert werden. Durch einmaliges Umkristallisieren aus *c*-Hexan/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  konnte der *ee* auf 84 % gesteigert werden. Bei dem angereicherten Enantiomer handelte es sich, mit Verweis auf Kapitel 6.1.2, um das *S,S*-konfigurierte Isomer **368**. Die Reaktion von Anthron **363** mit *N-p*-Bromphenylmaleimid **367**, ebenfalls katalysiert durch zehn mol-% des Bisamidins **389-2HTFPB**, zeigte bei einer Reaktionsdauer von 16 h bei  $-15\text{ }^\circ\text{C}$  keinerlei Produktbildung. Nach Erwärmen auf RT wurde der Reaktionsansatz für sechs Tage bei RT gerührt, woraufhin sowohl das Diels-Alder-Produkt **375** in 89 % Ausbeute (29 % *ee*) als auch das Michael-Produkt **373** in 4 % Ausbeute (20 % *ee*) isoliert werden konnte. Durch die besagte Zuordnung der absoluten Konfigurationen wies man dem Diels-Alder-Hauptisomer die *S,S*-Konfiguration und dem Michael-Hauptisomer die *R*-Konfiguration zu. In Tabelle 4 und Tabelle 5 sind die Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse für die jeweiligen Produkte, bei Verwendung bestimmter Lösungsmittel, aufgelistet. Alle Katalysen wurden mit einer Katalysatorbeladung von zehn mol-% und, falls nicht anders angemerkt, für eine Dauer von 16 h bei  $-15\text{ }^\circ\text{C}$  und weiteren 48 h bei RT durchgeführt.

Tabelle 4: Reaktion von Anthron **363** mit *N*-Phenylmaleimid **365** katalysiert durch 10 mol-% Bisamidin **389-2HTFPB** in verschiedenen Lösungsmitteln ( $-15\text{ }^\circ\text{C}$ , 16 h; RT 48 h)

Lösungsmittel	Diels-Alder-Produkt <b>368</b>		Michael-Produkt <b>371</b>	
	Ausbeute	<i>ee</i> 's	Ausbeute	<i>ee</i> 's
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ <sup>a</sup>	92 %	6 %	8 %	4 %
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	92 %	2 %	8 %	0 %
THF	86 %	46 % (84 %) <sup>b</sup>	-	-
Toluol	82 %	29 %	-	-
$\text{CHCl}_3$	100 %	-18 % <sup>c</sup>	-	-
$\text{CH}_3\text{CN}$	83 %	0 %	-	-

<sup>a)</sup>  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 5 h, RT, 42 h. <sup>b)</sup> Nach einmaligem Umkristallisieren aus *c*-Hexan/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . <sup>c)</sup> Ein negativer *ee* steht für einen Überschuss von *R,R*-**368**.

Tabelle 5: Reaktion von Anthron **363** mit *N-p*-Bromphenylmaleimid **367** katalysiert durch 10 mol-% Bisamidin **389-2HTFPB** in THF (RT, 6 Tage)

Lösungsmittel	Diels-Alder-Produkt <b>375</b>		Michael-Produkt <b>373</b>	
	Ausbeute	<i>ee</i> 's	Ausbeute	<i>ee</i> 's
THF	89 %	29 %	4 %	20 %

Während, bei der Katalyse des Diels-Alder-Produkts **368** durch Bisamidin **389-2HTFPB**, das *S,S*-Isomer in schlechten bis akzeptablen Enantiomerenüberschüssen bevorzugt gebildet

wurde, ist eine besonders auffällige Beobachtung die Anreicherung des *R,R*-Isomers, bei Verwendung von  $\text{CHCl}_3$  bei sonst gleichbleibenden Reaktionsbedingungen. Eine Erklärung konnte für dieses Phänomen nicht gefunden werden, allerdings muss davon ausgegangen werden, dass sich die Strukturen der jeweiligen Übergangszustände voneinander unterscheiden.

### 6.2.2.3 Quinkert-Dane-Estron-Synthese

Die chirogene Diels-Alder-Reaktion zwischen Dien **314** und Diketon **332** sowie **410** stellt den Schlüsselschritt in der Totalsynthese von Estron und Norgestrel nach QUINKERT<sup>[179]</sup> und DANE<sup>[153]</sup> dar. Wie in Kapitel 5.3 ausführlich diskutiert, wird die Bevorzugung der Bildung eines der zwei möglichen Konstitutionsisomere **337** und **338** durch die Wahl des Katalysators und der Reaktionsbedingungen bestimmt. Während **337** in mehreren Reaktionsschritten in das natürlich vorkommende (+)-Estron **280** umgesetzt werden kann, ist **338** für diese Synthesesequenz unbrauchbar.

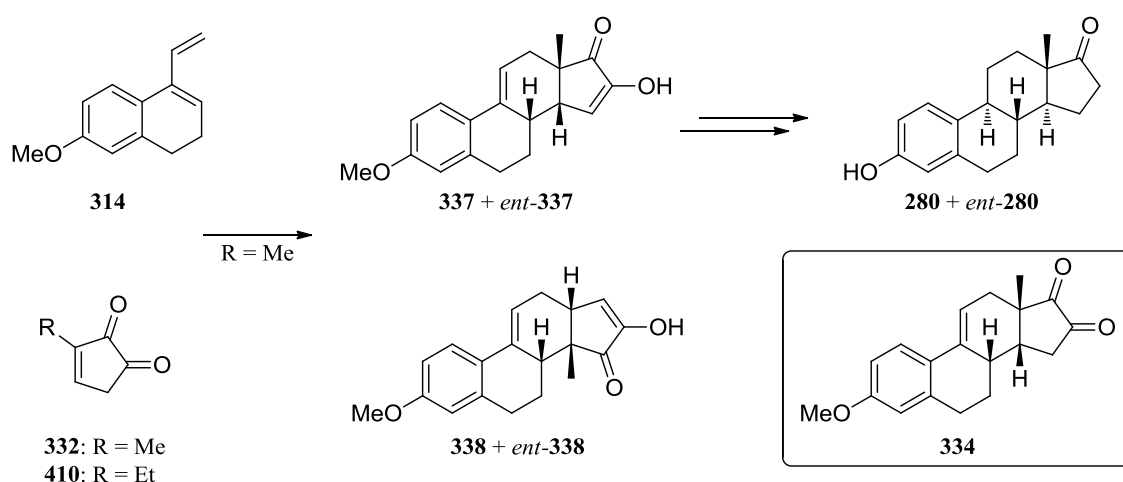


Abbildung 138: Diels-Alder-Reaktion von Dien **314** mit Diketon **332** bzw. **410** nach QUINKERT<sup>[179]</sup> und DANE,<sup>[153]</sup> sowie Folgereaktionen zu Estron **280**; Die Cycloaddukte entstehen zunächst als 1,2-Diketone wie Verbindung **334**, die anschließend mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten zu Keto-Enolen **337** und **338** tautomerisieren.

Zunächst einmal bestand, aus zuvor genannten Gründen, allerdings großes Interesse das Zielmolekül (+)-Estron **280** auf einem Weg herzustellen, indem von *mono*-Carbonylverbindungen ausgegangen wird. Der Grund hierfür findet sich in der Katalysatorstruktur wieder, welche zur Komplexbildung von einfachen C=O-Doppelbindungen konzipiert wurde. Eine Methode hierfür stellt die von COREY *et al.*<sup>[170]</sup> beschriebene und in Abbildung 139 gezeigte Synthese von Estron dar. Die Reaktion von Dien **314** und dem  $\alpha,\beta$ -ungesättigtem Aldehyd **411** wird durch das chirale Oxazaborolidinium-Ion **413** katalysiert und liefert nach acht h bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  das Cyclohexen-Derivat **412** in 92 % Ausbeute mit 94 % *ee*. Nach einmaligem Umkristallisieren aus *c*-Hexan/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wird das Produkt enantiomerenrein erhalten. Durch Einsatz des Ethyl-Analogen des Aldehyds **411** und einigen zusätzlichen Transformationen in der nachfolgenden Synthesesequenz konnte in vergleichbaren Ausbeuten und

Enantiomerenüberschüssen das Zielmolekül Desogestrel synthetisiert werden, welches als kommerziell erhältliches Kontrazeptivum weitverbreitet ist.

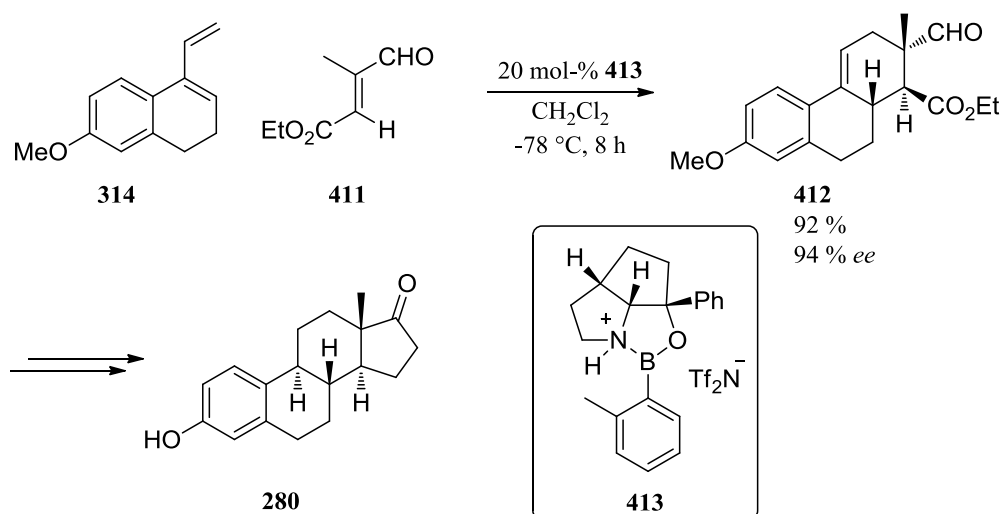


Abbildung 139: Diels-Alder-Reaktion von Dien **314** mit Aldehyd **411** katalysiert durch **413** nach COREY *et al.*<sup>[170]</sup>

Zunächst orientierte man sich an den bekannten Bedingungen. Bei einer Temperatur von  $-70\text{ }^\circ\text{C}$  und einer Katalysatorbeladung des Bisamidins **389-2HTFPB** von 20 mol-% zeigte sich nach 24 h keinerlei Produktbildung, weshalb die Temperatur auf  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  erhöht wurde. Auch hier zeigte sich keine Veränderung, sodass in Abständen von etwa 24 h sukzessiv die Temperatur um  $20\text{ }^\circ\text{C}$  erhöht wurde. Obschon sich der Reaktionsansatz bei RT, im Einklang mit Coreys Beobachtungen, braun verfärbte, konnte nach „Quenchen“ mit  $\text{NEt}_3$  und Entfernen des Lösungsmittels kein Produkt detektiert werden. In zahlreichen weiteren Experimenten wurde die Temperatur in einem Bereich von  $-70\text{ }^\circ\text{C}$  bis RT, bei Verwendung von  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sowie Toluol und zum Teil unter Verwendung von Molsieb ( $3\text{ \AA}$ ), variiert, doch auch verlängerte Reaktionszeiten lieferten in keinem dieser Fälle Verbindung **412**. Entsprechende Katalyse-Experimente wurden schließlich mit Bisamidin **390-2HTFPB** wiederholt, ohne jedoch positivere Resultate erzielen zu können. Es erschien zu diesem Zeitpunkt sinnvoll, das Hauptaugenmerk vorerst auf die Herstellung der racemischen Verbindung zu legen und somit gleichzeitig eine Referenz für die Dünnschichtchromatographie (DC) zu haben. Da das Racemat von COREY *et al.* nicht synthetisiert wurde und sich in der Literatur keinerlei Referenz finden ließ, galt es diese Bedingungen zu eruieren. Dafür wurden zwei equiv. des Aldehyds **411** mit einem equiv. des Diens **314** in abs. Toluol gelöst und unter einer Ar-Atmosphäre vier Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das erneute Ausbleiben der Produktbildung erstaunt doch sehr, wenn man in Betracht zieht, dass **314** ein relativ elektronenreiches Dien und **411**, als  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindung, ein relativ elektronenarmes Dienophil darstellt. In diversen Testansätzen wurde probiert, die Reaktion durch 25 mol-%  $\text{Et}_2\text{AlCN}$  zu katalysieren, doch auch in einem Bereich von  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  bis RT war keine Produktbildung zu beobachten. Der Einsatz von 25 mol-%  $\text{EtAlCl}_2$  bei RT führte rasch zu einer Verfärbung der Reaktionslösung von farblos über dunkelrot bis hin zu schwarz und zeigte laut DC eine völlige Zersetzung der Reaktionsmischung. Lediglich bei  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  bildete sich durch Einsatz von  $\text{EtAlCl}_2$  das Produkt,

welches zunächst über DC-MS nachgewiesen werden konnte. Ein präparativer Ansatz wurde daraufhin unter gleichen Bedingungen bei  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  in abs. Toluol durchgeführt. DC-Analyse mittels *c*-Hexan/EtOAc 4:1 stellte sich als problematisch heraus und zeigte zunächst nur das gewünschte Produkt. Erst bei Verwendung von *c*-Hexan/EtOAc 25:1 erschien ein zusätzlicher Produkt-Spot, der im Nachhinein eindeutig über ein  $^1\text{H}^1\text{H}$ -COSY-Spektrum dem Hetero-Diels-Alder-Produkt *rac*-**414** zugeschrieben werden konnte. Dieses in Abbildung 140 gezeigte, literaturunbekannte Konstitutionsisomer besitzt eine Isochromen-Struktur, welche in der Literatur<sup>[212, 213]</sup> oftmals über eine Prins- bzw. Prins/Friedel-Crafts-Cyclisierung aufgebaut wird. Obwohl die DC-Analyse einen unvollständigen Umsatz anzeigte, wurde die Reaktion aufgearbeitet und man erhielt nach säulenchromatographischer Reinigung beide Produkte in einer Gesamtausbeute von 50 % und einem Konstitutionsisomeren-Verhältnis von etwa 1.6 zu 1 zugunsten des Aldehyds **412**.

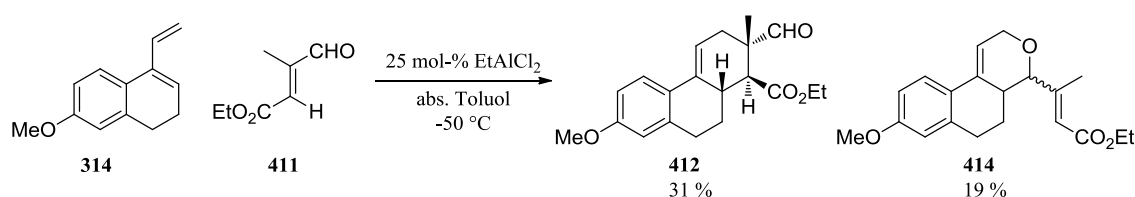


Abbildung 140: EtAlCl<sub>2</sub>-katalysierte Herstellung von *rac*-**412** und unerwartete Bildung von *rac*-**414**

Mit den bekannten DC-Bedingungen durch die Referenz wurden einige Katalyse-Experimente wiederholt, doch konnte in keinem Fall eine Produktbildung beobachtet werden. Das CBS-Analogon **413** stellt natürlich eine extrem starke, dem BF<sub>3</sub> vergleichbare, Lewis-Säure dar, doch gestaltete sich die Herstellung von Verbindung *rac*-**412**, angesichts der hohen von COREY *et al.* bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  erhaltenen Ausbeute, überraschend kompliziert.

Eine weitere Syntheseroute zum Estron stellt die Diels-Alder-Reaktion des Diens **314** mit 2-Methyl-2-cyclopentenon **299** dar. Im Jahr 2008 zeigten COREY *et al.*,<sup>[172]</sup> wie durch den Einsatz des strukturell sehr ähnlichen Oxazaborolidinium-Ions **415** das Cycloadditionsprodukt **333** in nahezu quantitativer Ausbeute und relativ guten *ee*'s erhalten werden kann.

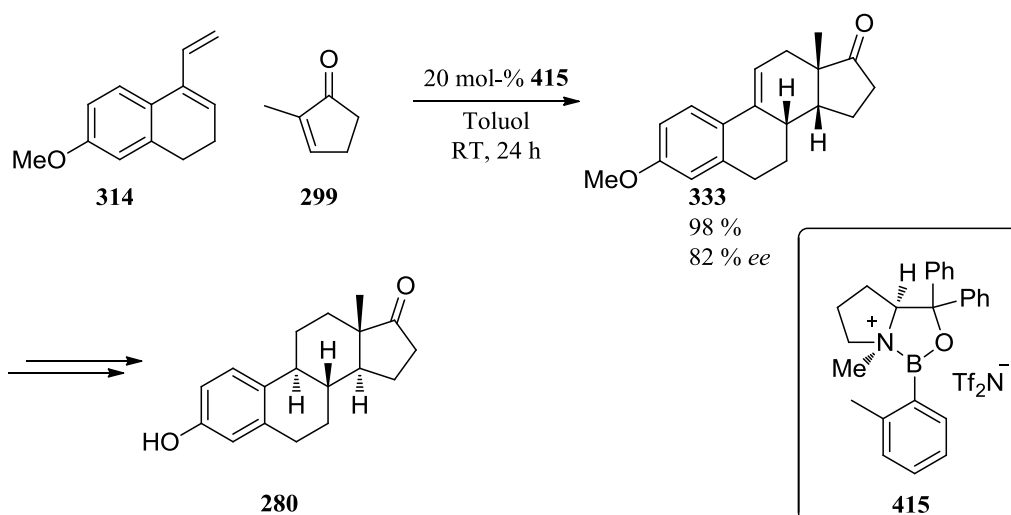


Abbildung 141: Diels-Alder-Reaktion von Dien **314** mit Cyclopentenon **299** katalysiert durch **415** nach COREY *et al.*<sup>[172]</sup>

Zuerst wurde mit der Synthese des Racemats gestartet. Die Reaktion von 1.2 equiv. des Diens mit einem equiv. des Cyclopentenons in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei  $0^\circ\text{C}$  gestaltete sich problemlos. Ein equiv. des Katalysators  $\text{Et}_2\text{AlCl}$  wurde als 1.8 M Lösung in Toluol zugegeben und nach sechs Stunden bei  $0^\circ\text{C}$  über Nacht auf RT erwärmt. Man erhielt das farblos kristalline Produkt *rac*-**333**, dessen Analytik in völliger Übereinstimmung mit bekannter Literatur<sup>[179]</sup> war, und dessen Ausbeute sich auf vergleichbar moderate Werte von 47 % belief.

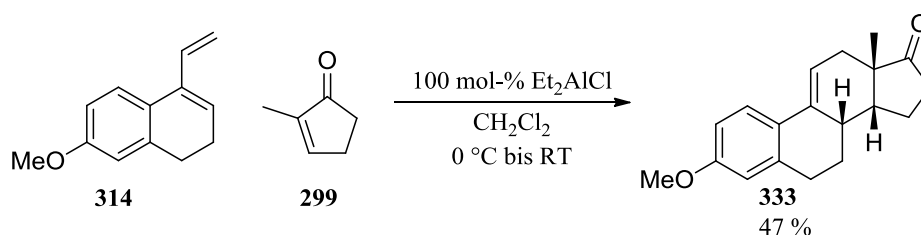


Abbildung 142: Herstellung von *rac*-**333** katalysiert durch  $\text{Et}_2\text{AlCl}$

Analog zur Oxazaborolidin-katalysierten Reaktion wurden nun zehn mol-% Bisamidin **389-2HTFPB** als Katalysator eingesetzt und der Ansatz für 22 h bei RT gerührt. Nachdem kein Produkt gebildet wurde, erhitze man das Gemisch für 2.5 h auf  $80^\circ\text{C}$ , was zu einer partiellen Zersetzung der Reaktionsmischung führte. Entsprechende Experimente in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei RT lieferten dieselben Ergebnisse. Durch Inkubation der zwei Reaktanten mit zehn mol-% **389-2HTFPB** wurde letzten Endes das Produkt nach 67 h bei  $40^\circ\text{C}$  in Spuren gebildet. Nach säulenchromatographischer Reinigung erhielt man **333** in Form eines Racemats mit einer schlechten Ausbeute von neun Prozent. Um auszuschließen, dass die Verbindung **389-2HTFPB** die Reaktion womöglich blockiert statt sie zu beschleunigen, wurde die Reaktion unter identischen Bedingungen in Abwesenheit des Katalysators wiederholt. Nach drei Tagen bei  $40^\circ\text{C}$  war keine Produktbildung oder Zersetzung der Reaktionsmischung zu verzeichnen. Mit diesen Ergebnissen wurde der Versuch der Estron-Synthese unter Verwendung einer *mono*-Carbonylverbindung verworfen. Das weitgehende Ausbleiben der Produktbildung in beiden Syntheserouten lässt sich vermutlich auf die wesentlich schwächere Lewis-Säure-Aktivität der hier verwendeten Katalysatoren verglichen mit den CBS-artigen Katalysa-

toren von COREY zurückführen. Des Weiteren zeigt der Vergleich der Reaktionsbedingungen, dass bei ähnlicher Katalysatorstruktur der Oxazaborolidine deutlich höhere Temperaturen für die Bildung von **333** erforderlich sind. Umso bemerkenswerter ist die Tatsache, dass sich durch Bisamidin **389-2HTFPB** ausschließlich Verbindung **333** bildet und die Entstehung von **412** völlig ausbleibt.

Basierend auf den erhaltenen Ergebnisse ging man von *mono-* zu *di-*Carbonylverbindungen über. Es wurde nun die Cycloadditions-Reaktion des Diens **314** mit dem 1,2-Diketon **332** betrachtet. Durch eine deutlich höhere Elektrophilie der Carbonylgruppen und einer damit einhergehenden Abnahme der Elektronendichte der C=C-Doppelbindung, zeigte sich das System nun erwartungsgemäß deutlich reaktiver. Die zuvor erwähnten Schwierigkeiten, keine Produktbildung oder gar chirale Induktion durch Bisamidin **389-2HTFPB** generieren zu können, traten nun in keinem der durchgeführten Experimente auf. Präparative Ansätze wurden ausschließlich mit dem in Abbildung 143 gezeigten Katalysator durchgeführt, doch in Experimenten zur Messung der Reaktions-Kinetik (siehe Kapitel 6.2.2.4) mit allen weiteren Bisamidinen wiederholt. Je nach Wahl des Lösungsmittels, Temperatur, Reaktionsdauer oder Katalysatorbeladung, wurden schlechte bis sehr gute Ausbeuten mit Enantiomerenüberschüssen bis zu 28 % erhalten. Es sei angemerkt, dass die *ee*'s des primären Cycloaddukts **334** über Normalphasen-HPLC gemessen wurden. Bei Benutzung von RP-HPLC, die zur Messung der Kinetik sowie für die genaue Bestimmung des Konstitutionsisomeren-Verhältnisses nötig ist, erscheinen diese Addukte aufgrund von Hydratbildung als sehr breite, kaum auswertbare Peaks.<sup>[191]</sup> Die Vorgehensweise zur vollständigen Tautomerisierung in die jeweilige Keto-Enol-Form mittels Acetonitril und Wasser ist in Kapitel 8.6 detailliert aufgeführt.

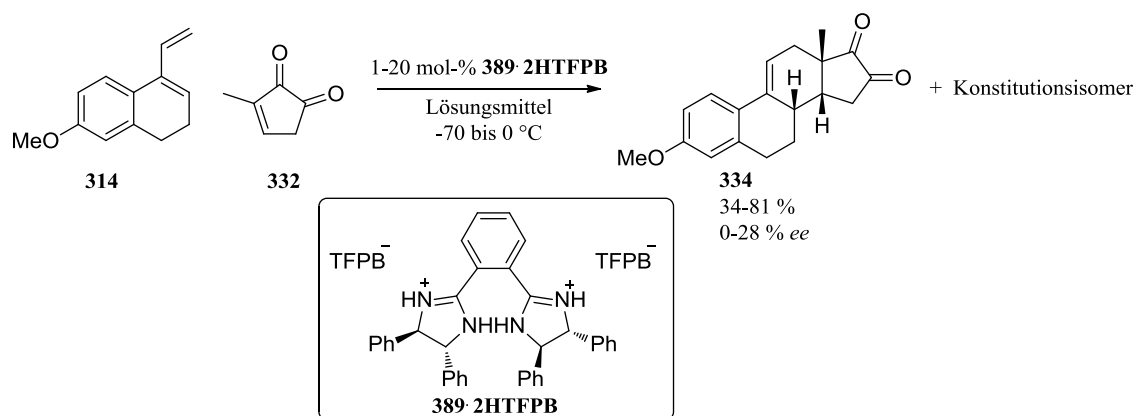


Abbildung 143: Schlüsselschritt der Quinkert-Dane-Estron-Synthese katalysiert durch **389-2HTFPB** bei unterschiedlichen Reaktionsbedingungen

Da Kieselgel und Glasoberflächen, wie bereits erwähnt, Reaktionen katalysieren können, wurden alle präparativ durchgeführten Katalyse-Experimente in Sarstedt<sup>®</sup> Kunststoff-Zentrifugenröhrchen durchgeführt. Bei Verwendung von zehn mol-% Katalysator in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> konnte Cycloaddukt **334** nach 21 h bei -40 °C in einer Ausbeute von 81 % mit 23 % *ee* erhalten werden. Durch Absenken der Temperatur auf -70 °C verringerten sich bei sonst gleichbleibenden Reaktionsbedingungen die Ausbeute auf 64 % und der Enantiomerenüberschuss auf 18 %. Bei Kinetik-Messungen konnte TSOGOEVA<sup>[198]</sup> nach zwei Tagen in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei

-16 °C mit 100 mol-% des Bisamidins **381·2HTFPB** die tautomerisierten Produkte **337** und **338** in einer Gesamtausbeute von 78 %, einem Konstitutionsisomeren-Verhältnis von 10:1 zugunsten von **337** und einem *ee* von -25 % des Letztgenannten erhalten. Trotz der im Prinzip geeigneteren Beschaffenheit von **381·2HTFPB** zur Komplexierung von 1,2-Dicarbonylverbindungen, durch die 1,3-Verknüpfung des Katalysators, konnte im Vergleich dazu mit 20 mol-% Bisamidin **389·2HTFPB** nach 1.5 h in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei -20 °C das primäre Cycloadditions-Produkt **334** in 77 % Ausbeute mit 19 % *ee* erhalten werden.

Tabelle 6: Ergebnisse der Diels-Alder-Reaktion katalysiert durch Bisamidin **389·2HTFPB** bei unterschiedlichen Reaktionsbedingungen

Katalysatorbeladung	Reaktionsbedingungen	Ausbeute <b>334</b> <sup>a</sup>	<i>ee</i> von <b>334</b> <sup>b</sup>
10 mol-%	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , MS 3 Å, -40 °C, 21 h	81 %	23 %
10 mol-%	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , MS 3 Å, -70 °C, 21 h	64 %	18 %
10 mol-% + 1.5 mol-% <b>389</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , MS 3 Å, -70 °C, 21 h	77 %	18 %
10 mol-% + 3 mol-% <b>389</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , MS 3 Å, -70 °C, 21 h	61 %	14 %
1 mol-%	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , MS 3 Å, -70 °C, 139 h	34 %	9 %
20 mol-%	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , MS 3 Å, -20 °C, 1.5 h	77 %	19 %
20 mol-%	Toluol, MS 3 Å, -20 °C, 21 h	65 %	28 %
10 mol-%	Toluol, MS 3 Å, 0 °C, 67.5 h	46 %	26 %

<sup>a</sup>) Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung (*c*-Hexan/EtOAc 10:1 → 4:1). <sup>b</sup>) Ein positiver *ee* steht für einen Überschuss des Enantiomers mit der längeren Retentionszeit. Die absolute Konfiguration der Verbindungen **334** und *ent*-**334** wurde nicht bestimmt.

Im Zuge der Katalysator-Synthese aller Bisamidine wurde die freie Base zunächst mit einer HCl-Lösung versetzt und somit das Hydrochlorid erhalten. Umsalzen mit NaTFPB lieferte schlussendlich das für die Katalyse brauchbare Salz. Aus diesem Grund bestand anfangs die Befürchtung, es könne in Spuren HCl im eingesetzten Salz verblieben sein. Die zusätzliche Aktivierung des Diketons durch die Anwesenheit von freien Protonen hätte dann eine schnellere Produktbildung und Reduktion der Stereoselektivität zur Folge haben können. Um diese Möglichkeit auszuschließen wurden zwei weitere Experimente durchgeführt (Tabelle 6), in denen zusätzlich zum Katalysator **389·2HTFPB** steigende Mengen von dessen freier Base zugegeben wurden. Die Base **389** sollte frei diffundierende Protonen abfangen, würde eventuell aber auch einen Teil des Katalysators in das nur einfach geladene Salz **389·1HTFPB** überführen. Wären freie Protonen für das Katalyseergebnis von **389·2HTFPB** verantwortlich, sollte die Zugabe von **389** eine drastische Verlangsamung zur Folge haben. Bei Vorliegen von HCl-freiem **389·2HTFPB** hingegen würde sich ein kleiner Teil des Katalysators in das Salz **389·1HTFPB** umwandeln, das ein deutlich schwächerer Katalysator ist (siehe Kapitel 6.2.2.4): Daraus würde nur eine geringe Verlangsamung der Reaktion resultieren. Tatsächlich beobachtete man bei vergleichbaren Ausbeuten im Bereich von 60-80 % sowohl den gleichen, als auch einen um vier Prozent niedrigeren *ee* von 14 %, was im Rahmen der Messgenauigkeit nahezu identisch ist. Dies spricht für die Abwesenheit von HCl im verwendeten Katalysator. Durch Verringerung der Katalysatorbeladung auf einen mol-% und gleichzeitiger Erhöhung der Reaktionszeit auf 139 h konnte das Produkt bei -70 °C immerhin noch mit einer



Ausbeute von 34 % und neun Prozent *ee* erhalten werden. Höhere Enantiomerenüberschüsse erzielte man schließlich durch Verwendung von abs. Toluol als Lösungsmittel. Bei -20 °C konnte durch 20 mol-% **389-2HTFPB** zwar nur eine Ausbeute von 65 % erhalten werden, jedoch ein *ee* von 28 % generiert werden. Reduktion der Katalysatorbeladung auf zehn mol-% und Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 0 °C verringerte die Ausbeute um knapp 20 % bei fast gleichbleibendem *ee*.

#### 6.2.2.4 Kinetik-Messungen

In gleicher Weise wie in den präparativ durchgeführten Experimenten, wurde ebenfalls auf die Verwendung von Glasgeräten verzichtet. Alle Reaktionen wurden in kleinen Polyethylengefäßen (1.5 mL Eppendorf-Caps) durchgeführt. In Übereinstimmung mit vorangegangenen Arbeiten<sup>[191, 198, 214]</sup> wurde zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse dasselbe Testsystem genutzt. Bei 5 °C wurden 250 µL einer 45 mM Lösung des Diens **314** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zu 250 µL einer 30 mM Lösung des Diektions **332** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zugegeben und, falls nicht anders angemerkt, mit zehn mol-% des Katalysators für 24 Stunden inkubiert. Die 1.5-fache Menge des Diens ist dadurch begründet, dass, wie bereits gezeigt werden konnte, **314** langsam durch Diels-Alder-Reaktion dimerisiert und somit im leichten Überschuss eingesetzt werden muss. Um die HPLC-Chromatogramme schließlich quantitativ auswerten zu können, waren die Reaktionsansätze 10 mM an dem internen Standard 2-Methoxy-6-methylnaphthalin **416**.<sup>[214]</sup> Die benötigten Eichfaktoren für das Dien **314**, den Standard **416** sowie den beiden Konstitutionsisomeren **337** und **338** wurden eigenhändig bestimmt und sind in Kapitel 8.6.1 aufgelistet. Es wurden nach definierten Zeitabständen Aliquote entnommen, mit Acetonitril verdünnt und bis zur RP-HPLC-Messung in flüssigem Stickstoff aufbewahrt. Durch die zuvor bestimmten Eichfaktoren konnten auf diese Weise die in den Chromatogrammen erhaltenen Peakflächen in absolute Konzentrationen umgerechnet werden. Zur Bestimmung der Geschwindigkeitskonstanten wurde schließlich die Abnahme der Dien-Konzentration innerhalb der ersten vier Stunden berücksichtigt. Für die Berechnung wurde eine Kinetik zweiter Ordnung vorausgesetzt, welcher sowohl die Diels-Alder-Reaktion als auch die Dimerisierung des Diens zugrunde gelegt wurden.<sup>[191, 214]</sup> Hierbei sei „Produkt“ die Summe aller sich bildenden Diels-Alder-Addukte und „Nebenprodukt“ die Summe aller möglichen Nebenprodukte des Diens. Weiterhin stellen  $k_{DA}$  und  $k_{Dim}$  die Geschwindigkeitskonstanten der jeweiligen Gesamtreaktionen dar.

Diels-Alder-Reaktion:



Dimerisierung des Diens nach einer angenommenen Reaktion zweiter Ordnung:



Somit ergeben sich folgende Gleichungen für die Konzentrationen der einzelnen Komponenten zum Zeitpunkt  $n + 1$ :

$$[\text{Dienophil}]_{n+1} = [\text{Dienophil}]_n - k_{\text{DA}}[\text{Dienophil}]_n[\text{Dien}]_n\Delta t$$

$$[\text{Dien}]_{n+1} = [\text{Dien}]_n - k_{\text{DA}}[\text{Dienophil}]_n[\text{Dien}]_n\Delta t - k_{\text{Dim}}[\text{Dien}]_n^2\Delta t$$

$$[\text{Produkt}]_{n+1} = [\text{Produkt}]_n + k_{\text{DA}}[\text{Dienophil}]_n[\text{Dien}]_n\Delta t$$

$$[\text{Nebenprodukt}]_{n+1} = [\text{Nebenprodukt}]_n + k_{\text{Dim}}[\text{Dien}]_n^2\Delta t$$

Mit den experimentellen und den zugehörigen berechneten Werten lassen sich die Abweichung  $\sigma_{\text{Dien}}$  sowie die Summe der Fehlerquadrate  $\Delta$  bestimmen.

$$\sigma_{\text{Dien}} = [\text{Dien}]_{\text{exp}} - [\text{Dien}]_{\text{ber}}$$

$$\Delta = \sum \sigma_{\text{Dien}}^2$$

Durch Variation der Konstanten  $k_{\text{DA}}$  und  $k_{\text{Dim}}$  lässt sich die Summe der Fehlerquadrate minimieren und auf diesem Weg die Geschwindigkeitskonstanten bestimmen.

Ein Chromatogramm zu Beginn der Kinetik-Messung ist exemplarisch in Abbildung 144 gezeigt. Aufgrund von teils tautomerisierten und teils untautomerisierten Cycloadditionsprodukten (siehe Abbildung 138) ergeben sich diverse Peaks zwischen Minute 4 und 13. Die stark elektrophilen Diketone wie **334** addieren reversibel Wasser zum Hydrat, was zu extremer Peakverbreiterung führt. Auch durch zusätzliche Hydratbildung<sup>[191]</sup> wird die Auswertung der Chromatogramme zusätzlich erschwert. Jedoch ist sowohl für die Bestimmung des Konstitutionsisomerenverhältnisses als auch für die anschließende semipräparative Trennung eine vollständige Tautomerisierung in die jeweilige Keto-Enol-Form unabdingbar.

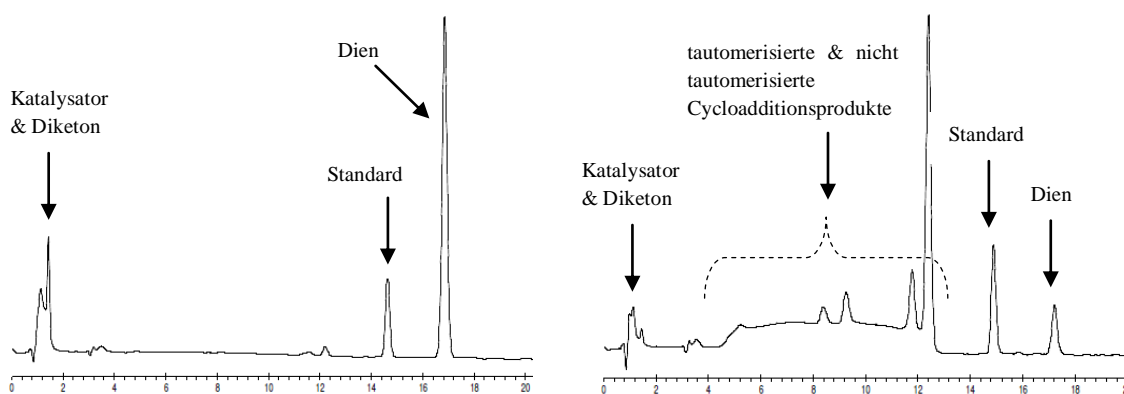


Abbildung 144: Ausschnitt eines exemplarischen RP-HPLC-Chromatogramms der katalysierten Quinkert-Dane-Estron-Synthese nach 1 min (links) und nach 4 h (rechts)

Für analytische Zwecke wird ein Aliquot der zu untersuchenden Probe mit 500  $\mu\text{L}$   $\text{H}_2\text{O}$  versetzt und nach 24 h untersucht. Dieses Vorgehen liefert das in Abbildung 145 gezeigte Chromatogramm mit den zwei Keto-Enol-Isomeren **337** und **338** und der Möglichkeit das gebildete Verhältnis zu bestimmen. Für die semipräparative Trennung wird die gesamte Probe

vom Lösungsmittel befreit und ebenfalls für 24 h mit 1 mL H<sub>2</sub>O/Acetonitril 1:1 inkubiert (genaue Bedingungen sind in Kapitel 8.6 aufgeführt). Die erhaltenen Addukte **337** und **338** können schließlich zur Messung der Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler RP-HPLC genutzt werden.

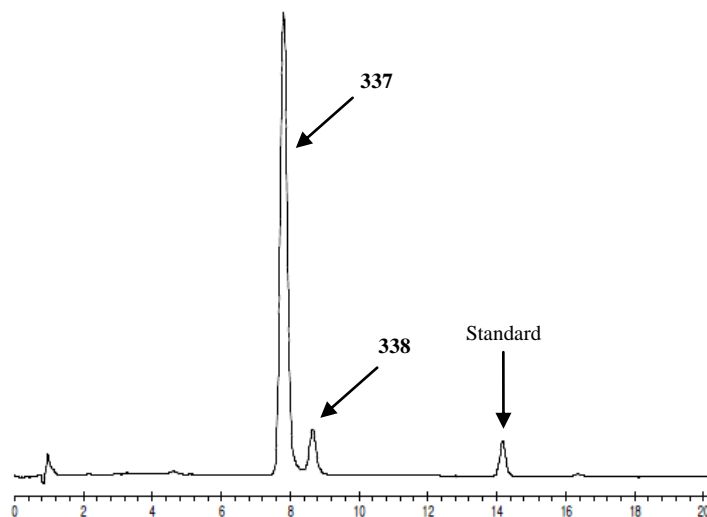


Abbildung 145: Ausschnitt eines exemplarischen RP-HPL-Chromatogramms der katalysierten Quinkert-Dane-Estron-Synthese nach 24 h Tautomerisierung

Die höchste Reaktionsbeschleunigung im Schlüsselschritt der Quinkert-Dane-Estron-Synthese unter Verwendung der synthetisierten Bisamidine konnte man für den Phenyl-substituierten Vertreter **389** ermitteln. Mit zehn mol-% des Bisamidins **389·2HTFPB** konnten nach 24 Stunden bei 5 °C die zwei Konstitutionsisomere **337** und **338** mit einer Ausbeute von 86 % und einem Verhältnis von 8.8:1 erhalten werden. Man ermittelte einen *ee* von -12 % und eine Geschwindigkeitskonstante von  $6.7 \cdot 10^{-5} \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1}$ , welche gegenüber der unkatalysierten Reaktion mit einem  $k_{\text{DA}}$  von etwa  $4 \cdot 10^{-8} \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1}$ <sup>[191]</sup> einer Beschleunigung um den Faktor 1675 entspricht. Vergleichbar hohe Geschwindigkeitskonstanten wurden für die übrigen Bisamidine erhalten, mit Ausnahme des 2-Hydroxyphenyl-substituierten Bisamidins **390**. Die bereits besprochene und in Abbildung 129 dargestellte Bindungssituation führt in der Katalyse zu einer deutlichen Reduktion der Beschleunigung. Bei gleichen Reaktionsbedingungen konnte mit zehn mol-% des Bisamidins **390·2HTFPB** ein  $k_{\text{DA}}$  von  $2.5 \cdot 10^{-6} \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1}$  ermittelt werden, welches verglichen mit **389·2HTFPB** einer Verringerung des  $k_{\text{DA}}$  um den Faktor von fast 27 entspricht.

Ging man von zweifach zu einfach protonierten Bisamidinen über, so führte dies zu noch drastischeren Einbußen der Geschwindigkeitskonstante. Mit zehn mol-% des *p*-Biphenyl-substituierten Bisamidins **391·2HTFPB** wurde ein  $k_{\text{DA}}$  von  $4.2 \cdot 10^{-5} \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1}$  ermittelt, während das einfach protonierte Bisamidin **391·1HTFPB** einen  $k_{\text{DA}}$  von  $2.5 \cdot 10^{-7} \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1}$  lieferte. Dies entspricht einer Verringerung des  $k_{\text{DA}}$  um den Faktor 168 und liegt nur noch leicht über der Geschwindigkeit der unkatalysierten Reaktion. Weitere Geschwindigkeitskonstanten, sowie Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse sind Tabelle 7 zu entnehmen.

Tabelle 7: Katalyseergebnisse mit  $C_2$ -symmetrischen Bisamidinen

Katalysator	Bedingungen	Ausbeute	337:338	<i>ee</i> von 337 <sup>a</sup>	<i>ee</i> von 338 <sup>b</sup>	$k_{DA}[\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}]$
10 mol-% <b>389·2HTFPB</b>	5 °C, 1 d, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	86 %	8.8:1	-12 %	24 %	$6.7 \cdot 10^{-5}$
10 mol-% <b>390·2HTFPB</b>	5 °C, 1 d, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	89 %	2.8:1	-12 %	9 %	$2.5 \cdot 10^{-6}$
10 mol-% <b>393·2HTFPB</b>	5 °C, 1 d, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	71 %	7.8:1	2 %	-27 %	$5.5 \cdot 10^{-5}$
10 mol-% <b>391·1HTFPB</b>	5 °C, 1 d, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	19 %	2.1:1	<i>rac.</i>	-2 %	$2.5 \cdot 10^{-7}$
10 mol-% <b>391·2HTFPB</b>	5 °C, 1 d, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	78 %	9.4:1	4 %	-21 %	$4.2 \cdot 10^{-5}$
10 mol-% <b>392·2HTFPB</b>	5 °C, 1 d, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	85 %	9.7:1	21 %	-4 %	$2.0 \cdot 10^{-5}$
20 mol-% <b>392·2HTFPB</b>	-20 °C, 1 d, Toluol	75 %	8.7:1	38 %	13 %	n.b.
20 mol-% <b>392·2HTFPB</b>	-70 °C, 45 h, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	82 %	6.3:1	26 %	n.b.	n.b.
20 mol-% <b>392·2HTFPB</b>	-70 °C, 165 h, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	81 %	6.2:1	26 %	-5 %	n.b.

<sup>a)</sup> Ein negativer *ee* steht für einen Überschuss an *ent*-**337**. <sup>b)</sup> Ein negativer *ee* steht für einen Überschuss des Enantiomers mit der kürzeren Retentionszeit. Die absolute Konfiguration der Verbindungen **338** und *ent*-**338** wurde nicht bestimmt.

Ein interessantes Phänomen wird bei der Verwendung von Toluol beobachtet. Unter Katalysator **392·2HTFPB** wird die Bevorzugung für das Enantiomer **337** beibehalten, während sie sich für das Konstitutionsisomer **338** umkehrt. Folglich muss es sich um einen andersartigen Übergangszustand handeln.

## 6.3 Axial chirales Amidin

Eine Reihe an axial chiralen Amidinen, mit dem in Abbildung 146 gezeigten Grundgerüst wurden in der Vergangenheit in unserem Arbeitskreis hergestellt.<sup>[180, 215, 216]</sup> Durch Variation des aromatischen Ringsystems und dessen Substitutionsmuster sowie durch Veränderung des verwendeten Restes wurden mit diesen Katalysatoren im Schlüsselschritt der Quinkert-Dane-Estron-Synthese unterschiedliche Ergebnisse erzielt. Um Ausbeuten, Konstitutionsisomerenverhältnisse und vor allem Enantioselektivitäten zu verbessern, wurden weitere Modifikationen am Grundgerüst vorgenommen, die nun im folgenden Kapitel detailliert diskutiert werden sollen.

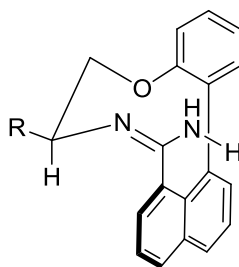


Abbildung 146: Grundgerüst des axial chiralen Amidins

### 6.3.1 Synthese des axial chiralen Amidins **434**

Die Synthese des Zielmoleküls besteht prinzipiell aus der Kupplung der vier Bausteine **419**, **421**, **418** und **429**. Diese werden zunächst über zwei Suzuki-Kupplungen und dann über eine Williamson-Ethersynthese in Verbindung **430** überführt. Die basenvermittelte, diastereoselektive Cyclisierung liefert das axial chirale Amidin und stellt den Schlüsselschritt der Synthese dar. Schließlich kann durch Addition des Anilin-Derivats **433** an ein Aryl-Isothiocyanat der in Abbildung 147 gezeigte Thioharnstoff **434·H<sup>+</sup>** hergestellt werden.

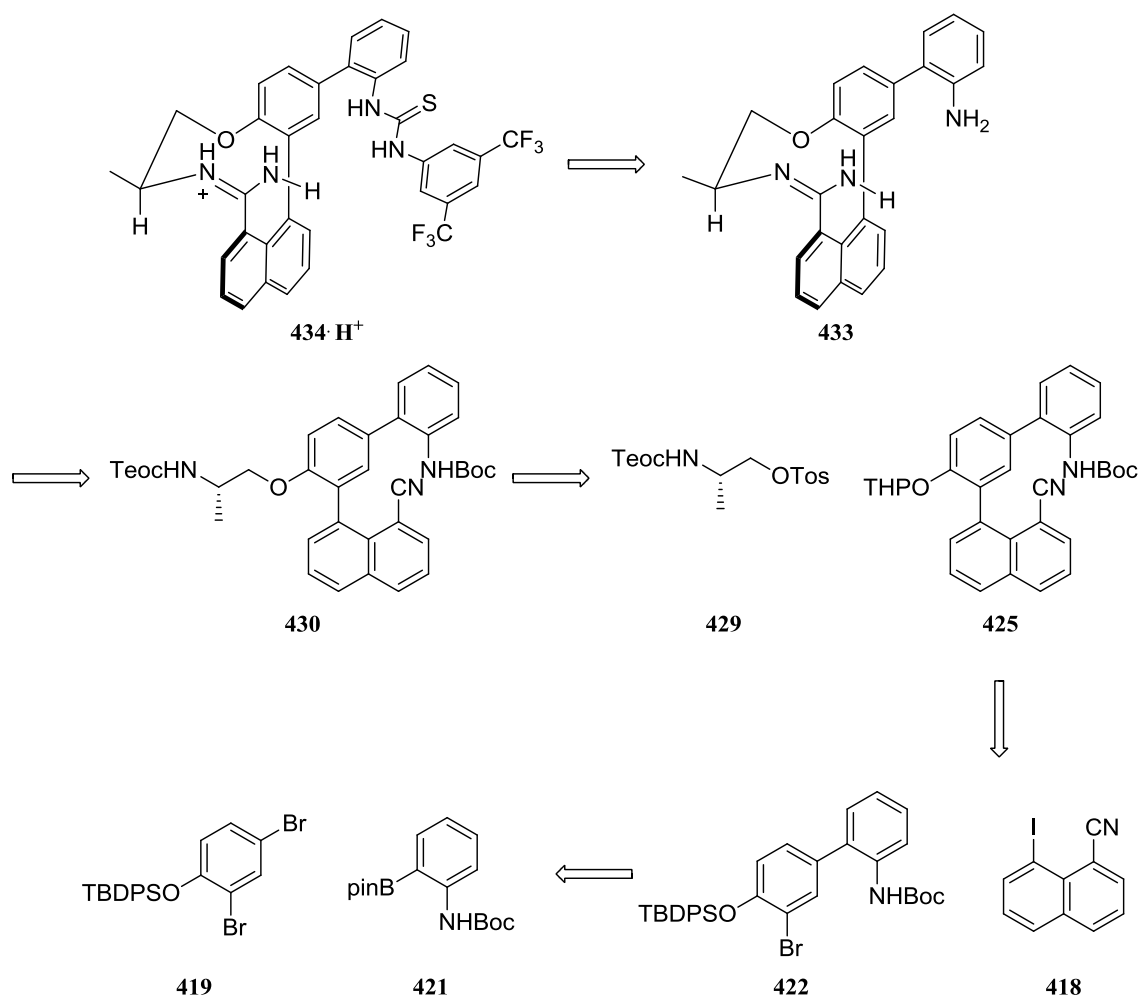


Abbildung 147: Retrosynthetische Übersicht zur Herstellung des axial chiralen Amidins **434·H<sup>+</sup>**

Das gewählte Strukturmotiv des Amidins baut auf den Experimenten von WEIMAR<sup>[180]</sup> auf. Mit 15 mol-% des Katalysators *ent*-**343·HTPPB** konnte bei -30 °C nach zwei Tagen das gewünschte Konstitutionsisomer **342** in 91 % Ausbeute isoliert werden. Nach Reduktion des triflierten Enols wurde der Enantiomerenüberschuss auf der Stufe des Enons **435** auf 81 % bestimmt. Trotz dieser sehr guten Ergebnisse weist Katalysator **343·HTPPB** nicht die optimale Geometrie zur idealen Komplexierung des Diketons **332** auf. Durch die in Abbildung 148 gezeigte Festkörperstruktur des Amidins wird ersichtlich, dass Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den OH-Gruppen des Resorcin-Gerüsts zur Dicarbonyl-Verbindungen, hier durch das Gegenion Formiat repräsentiert, nicht optimal ausgebildet werden können. Zu der Tatsache, dass die Distanz zwischen phenolischem OH und Carboxylat zu groß ist, kommt erschwerend der Bindungswinkel der Hydroxygruppe  $\angle$ ArOH hinzu. Ein großer Anteil an der relativ hohen beobachteten chiralen Induktion muss demzufolge dem Naphthalin-Gerüst zugeschrieben werden, welches beim Koordinieren des Diketons an das Amidin die Rückseite abschirmt. Des Weiteren wird durch Repulsion des Diketons mit dem aliphatischen Aminoether eine der zwei denkbaren Orientierungen des prochiralen Substrats erschwert.

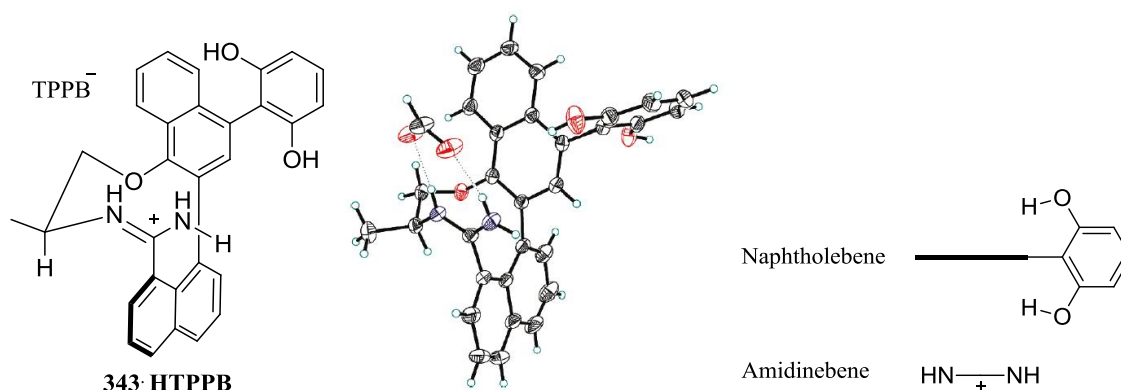


Abbildung 148: Axial chirales Amidin **343-HTPPB** (links), Festkörperstruktur mit Formiat als Gegenion (mitte)<sup>[180]</sup> und schematische Darstellung mit Blick von oben (rechts)

Die Idee bestand nun darin, die Hydroxy-Gruppe durch einen Harnstoff-Rest zu ersetzen. Hierbei würde das am Amidin koordinierende Diketon durch zwei zusätzliche Wasserstoffbrückenbindungen komplexiert werden. Eines der beiden *NH*-Protonen hätte, ähnlich zur soeben beschriebenen Situation, einen verkürzten, das Andere jedoch einen verlängerten Abstand zur Dicarboxyl-Verbindung. Durch die nun gezieltere Ausrichtung der Wasserstoffatome und dem zusätzlichen Wasserstoffbrücken-Donor bestand die Vermutung, dass dies den vorigen Problemen entgegenwirken könnte. Im Gegensatz zu **343**, bei dem beide *o*-substituierte OH-Gruppen an der Komplexierung eines Substrats beteiligt sein können, ging man dazu über, lediglich einen Rest in *o*-Position einzuführen. Die Begründung hierfür liegt in der Möglichkeit des zweiten Harnstoffs, die Reaktion achiral zu katalysieren.

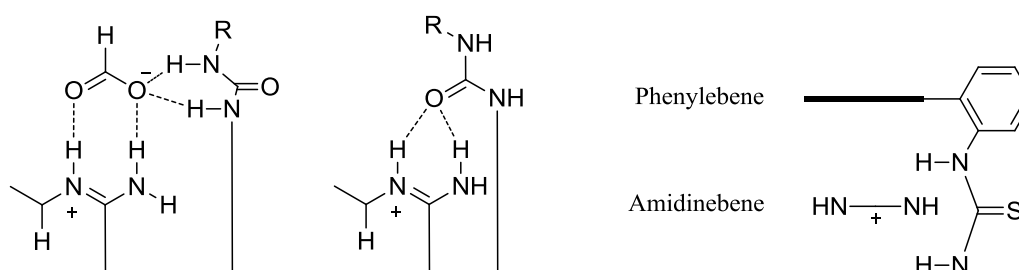


Abbildung 149: Schematische Darstellung des Wirt-Gast-Komplexes zwischen einem Harnstoff-Amidin und Formiat (links), dessen Selbstkomplexierung (mitte) und schematische Darstellung mit Blick von oben (rechts)

Des Weiteren wurde die Möglichkeit der Selbstkomplexierung in Betracht gezogen. Das nach dem HSAB-Prinzip harte Sauerstoff-Atom stellt mit seinen beiden Elektronenpaaren einen hervorragenden Wasserstoffbrücken-Akzeptor dar. Durch die in Abbildung 149 rechts gezeigte Katalysator-Konformation wäre zum Einen die benötigte Bindestelle belegt, zum Anderen würde die *NH*-Acidität des Harnstoffs, durch Amidin-vermittelte Lewis-Säure-Aktivierung steigen und somit eine vermutlich unselektive Substrat-Aktivierung ermöglichen. Infolgedessen entschied man sich das Sauerstoff-Atom durch den nächst höheren Homologen auszutauschen. Durch die Größe des weicheren Schwefel-Atoms sollten diese Risiken beim Einsatz eines Thioharnstoffs deutlich reduziert sein.

Im Folgenden wird auf die Synthese des Thioharnstoffs **434·HTFPB** eingegangen. Es werden sowohl einzelne Teilschritte der Synthese, als auch alte und neue Methoden zur Herstellung bestimmter Fragmente aufgezeigt. Des Weiteren werden mögliche Nebenprodukte in einzelnen Reaktionen diskutiert, sowie aktuelle Methoden der Literatur für den Schlüsselschritt der Synthese aufgezeigt.

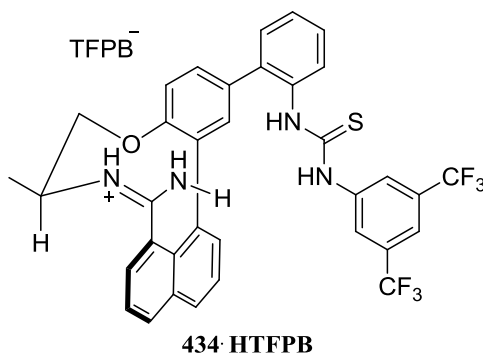


Abbildung 150: Synthetisiertes axial chirales Amidin **434·HTFPB**

Der Baustein **418** wurde in der Vergangenheit in unserem Arbeitskreis teilweise noch in einer dreistufigen Synthese ausgehend von Lactam **436** hergestellt. Ringöffnung durch basische Hydrolyse, Sandmeyer-Reaktion zum Iodid **437**, Bildung des Säurechlorids mit  $\text{PCl}_5$  und anschließende Umsetzung mit  $\text{NH}_3$ , sowie Dehydratisierung des Carboxamids **438** mit  $\text{POCl}_3$  lieferten **418** meist in sehr schlechten Gesamtausbeuten von unter 30 %.

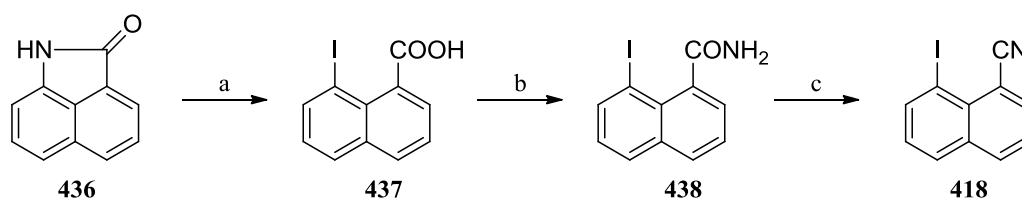


Abbildung 151: Veraltete Syntheseroute des Iodnitrils **418**: (a) 1.3 equiv.  $\text{NaOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $100\text{ }^\circ\text{C}$ , 2.1 equiv.  $\text{NaNO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $0\text{-}5\text{ }^\circ\text{C}$ , 45 min, 3.25 equiv.  $\text{NaI}$ , 18 h, RT, 30 %; (b) 1.15 equiv.  $\text{PCl}_5$ ,  $\text{NH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, ü.N., 88 %; (c) 1.2 equiv.  $\text{POCl}_3$ , Pyridin,  $0\text{-}5\text{ }^\circ\text{C}$ , 1 h, 98 %.

Nach der verbesserten, neuen Syntheseroute wurde 1,8-Diaminonaphthalin **439** nach bekannter Vorschrift<sup>[214]</sup> zunächst in einer Sandmeyer-artigen Reaktion in Schwefelsäure bei  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  zweifach diazotiert. Durch Zugabe eines Überschusses an  $\text{KI}$  wurde das Diiodid **417** in 47 % Ausbeute erhalten. In einer Rosenmund-von-Braun-Reaktion konnte durch Zugabe von 1.0 equiv.  $\text{CuCN}$  in DMF und Erwärmen auf  $100\text{ }^\circ\text{C}$  für fünf Minuten das Iodnaphthonitril **418** mit einer Ausbeute von 89 % erhalten werden.



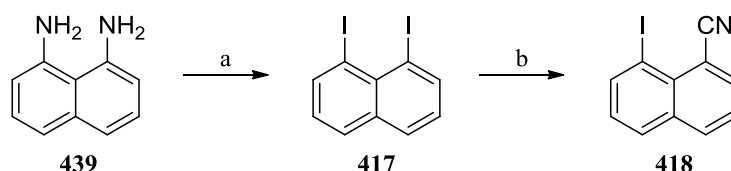


Abbildung 152: Durchgeführte Synthese des Iodnitrils **418**: (a) 3.0 equiv.  $\text{NaNO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ , 6.0 equiv. KI,  $70\text{-}80\text{ }^\circ\text{C}$ , 20 min, 47 %; (b) 1.0 equiv. CuCN, DMF,  $100\text{ }^\circ\text{C}$ , 5 min, 89 %.

Da im Verlauf der Synthese zunächst das in 4-Position befindliche Brom-Atom des 2,4-Dibromphenols in einer Suzuki-Kupplung reagieren sollte, galt es die OH-Gruppe mit einer sterisch anspruchsvollen Gruppe zu schützen um somit die *o*-Position abzuschirmen. Hierfür wurde das Phenol **440** mit TBDPS-Cl und Imidazol in DMF nach 18 Stunden bei Raumtemperatur mit 88 % Ausbeute in den Silylether **419** überführt.

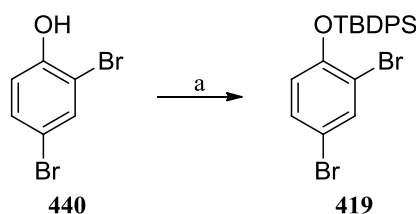


Abbildung 153: Synthese des TBDPS-geschützten 2,4-Dibromphenol **419**: (a) 1.2 equiv. TBDPS-Cl, 2.5 equiv. Imidazol, DMF, RT, 18 h, 88 %.

Zur Herstellung des kupplungsfähigen Fragments **421** sollte zunächst das Boc-geschützte Anilin **420** hergestellt werden. Es zeigte sich, dass die Schützung des Amins unter herkömmlichen Bedingungen mit  $\text{NEt}_3$  und  $\text{Boc}_2\text{O}$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  das Produkt nur in Spuren liefert. Es bildete sich allerdings eine große Menge einer farblosen, schwerlöslichen Verbindung, welche im Nachhinein mittels Elementaranalyse und  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie eindeutig als das Dimerisierungsprodukt **442** identifiziert werden konnte. Trotz hoher Verdünnung und Variation der Reaktionsdauer wurde stets der Harnstoff als Hauptkomponente erhalten.

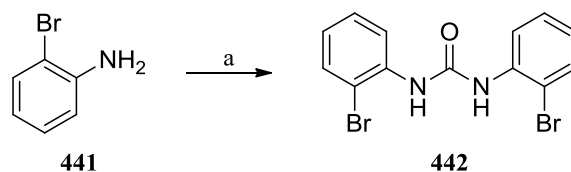


Abbildung 154: Bildung des Harnstoffs **442** bei Verwendung klassischer Reaktionsbedingung zur Boc-Schützung: (a) 1.0 equiv.  $\text{Boc}_2\text{O}$ , 1.2 equiv.  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, ü.N., 75 %.

Verglichen mit aliphatischen Aminen ist die Nukleophilie des Anilins, aufgrund der Konjugation mit dem aromatischen Ring, reduziert. Die elektronenziehende Wirkung des *o*-substituierten Brom-Atoms erhöht diesen Effekt zusätzlich. Die Umsetzung von **441** wurde durch eine etwas harschere Methode nach bekannter Vorschrift<sup>[217]</sup> realisiert. Durch Zugabe von NaH in siedendem THF wurde nach Zugabe von  $\text{Boc}_2\text{O}$  eine zweite Portion NaH zugegeben und nach längerem Heizen unter Rückfluss **420** in 94 % Ausbeute erhalten.

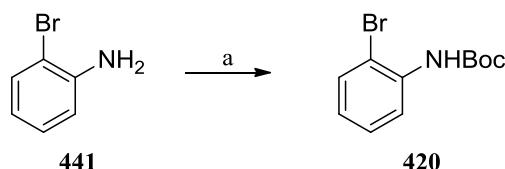


Abbildung 155: Synthese des Boc-geschützten *o*-Bromanilin **420**: (a) 1.1 equiv. NaH, reflux, 1 h, RT, 1.2 equiv. Boc<sub>2</sub>O, 1.1 equiv. NaH, reflux, 7 h, RT, ü.N., 94 %.

Der Austausch von Brom durch den für die Kreuzkupplung benötigten Boronsäureester wurde zunächst übergangsmetallkatalysiert durchgeführt. Durch Reaktion von **420** mit B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> in siedendem abs. Dioxan konnten auch nach veränderten Reaktionsbedingungen lediglich Ausbeuten im Bereich von 30 % erzielt werden.

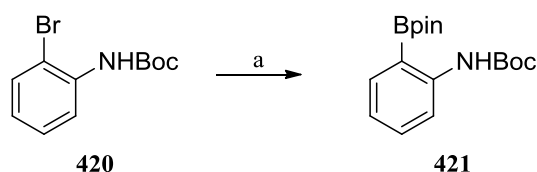


Abbildung 156: Pd-katalysierte Herstellung des Boronsäureesters **421**: (a) 1.20 equiv. B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub>, 0.15 equiv. Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 0.30 equiv. PCy<sub>3</sub>, 1.50 equiv. KOAc, Dioxan, RT, 1 h, 80-85 °C, 21 h, 34 %.

Als komplementäre Methode wurde der Lithium-Halogen-Austausch mit anschließender Borylierung durchgeführt. Es zeigte sich, dass die Lithiierung bei -50 °C in THF bessere Ausbeuten mit <sup>n</sup>BuLi als mit <sup>t</sup>BuLi liefert. Die Folgereaktion mit dem Isopropoxy-Analogon pinB-O<sup>i</sup>Pr lieferte schließlich den Baustein **421**, der nach DC-Analyse einen Hauptspot beinhaltete und in den meisten Fällen als Rohprodukt für die Folgereaktion eingesetzt wurde. Für analytische Zwecke wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie gereinigt und vollständig charakterisiert.

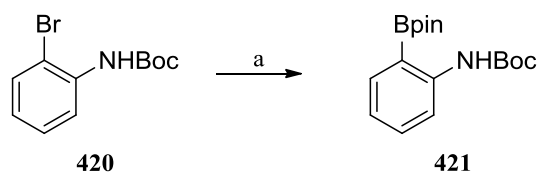


Abbildung 157: Synthese des Boronsäureesters **421** über einen Li-Halogen-Austausch: (a) -50 °C, THF, 2.20 equiv. <sup>n</sup>BuLi, -50 °C, 15 min, 1.09 equiv. pinB-O<sup>i</sup>Pr, -50 °C 1 h, als Rohprodukt weiterverwendet.

Ausgehend von L-Alanin wurde das vierte Kupplungsfragment **429** durch Reduktion der Carbonsäure zum Alkohol **427**, Derivatisierung der Aminofunktion durch orthogonale Schutzgruppenstrategie sowie Aktivierung der Hydroxy-Gruppe als Tosylat hergestellt. Der anfängliche Versuch der Reduktion mittels NaBH<sub>4</sub> und I<sub>2</sub> in siedendem THF nach bekannter Vorschrift<sup>[218]</sup> lieferte nicht das gewünschte Alaninol. Auch die oftmals genutzte Reduktion mithilfe des BH<sub>3</sub>·THF-Komplexes schlug fehl.

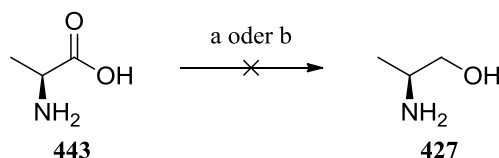


Abbildung 158: Unwirksame Reduktion von L-Alanin **443**: (a) 0 °C, 2.4 equiv. NaBH<sub>4</sub>, THF, 1 equiv. I<sub>2</sub>, reflux, 20 h. (b) 1.3 equiv. BH<sub>3</sub>·THF, THF, 0 °C, 2 h, RT, ü.N.

Erst bei Verwendung des stärkeren Reduktionsmittels LiAlH<sub>4</sub> in THF und Erhitzen unter Rückfluss<sup>[219, 220]</sup> konnte der Aminoalkohol gebildet werden. Es zeigte sich, dass durch feines Mörsern der Aminosäure die Ausbeute erheblich gesteigert werden konnte. Die Schützung des Amins **427** wurde durch Reaktion mit *N*-[2-(Trimethylsilyl)-ethoxycarbonyloxy]-succinimid (Teoc) und NEt<sub>3</sub> in Acetonitril bei 0 °C durchgeführt. Die silylgeschützte Verbindung konnte durch Anfärben mit KMnO<sub>4</sub>-Lösung gut sichtbar gemacht werden und man erhielt nach säulenchromatographischer Reinigung das Carbamat in 85 % Ausbeute. Zur Vereinfachung der Chromatographie-Bedingungen wurde bei der Aktivierung der OH-Gruppe auf die Verwendung von Mesyl verzichtet. Stattdessen konnte der Alkohol **428** durch Reaktion mit einem Überschuss an *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (Tos-Cl) und NEt<sub>3</sub> in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei RT in die gewünschte Verbindung überführt werden. Das Tosylat ließ sich problemlos chromatographieren und man erhielt **429** mit 96 % Ausbeute. Nach längerem Lagern verfärbte sich das gelbe Öl zunächst leicht rot und schließlich braun, weshalb es direkt weiter umgesetzt wurde.

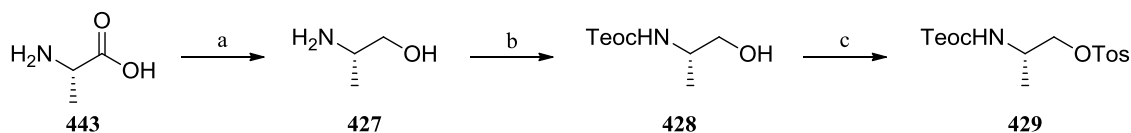


Abbildung 159: Synthese des Teoc-geschützten Tosylats **429**: (a) 0 °C, 1.5 equiv. LiAlH<sub>4</sub>, RT, 1 h, reflux, 22 h, 85 %; (b) 1.2 equiv. Teoc-OSu, 1.2 equiv. NEt<sub>3</sub>, MeCN, 0 °C, RT, ü.N., 85 %; (c) 5.5 equiv. Tos-Cl, 1.2 equiv. NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 1 h, RT, 18 h, 5.5 equiv. Tos-Cl, 1.2 equiv. NEt<sub>3</sub>, RT, 24 h, 96 %.

Die Suzuki-Kupplung zwischen **419** und **421** wurde mit zehn mol-% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> in diversen Lösungsmittelgemischen durchgeführt. Von Dioxan, DME, Methanol und Toluol erwies sich die Kombination der zwei letztgenannten als die ergiebigste. Nach der Aufarbeitung erhielt man sowohl die geschützte, als auch die ungeschützte Biaryl-Verbindung. Man erhielt den Alkohol **423** in 44 % und den silylgeschützten Alkohol **422** in zehn Prozent Ausbeute bezogen auf **420**. Die THP-Schützung des Alkohols **423** erwies sich im Prinzip als problemlos. Durch Reaktion mit 3,4-Dihydro-2*H*-pyran und katalytischen Mengen PPTS konnte der THP-Ether **424** nach einem Tag bei Raumtemperatur in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mit 98 % Ausbeute erhalten werden. In nahezu jedem Ansatz konnte nach DC-Analyse die Bildung eines zusätzlichen Produktpots mit nahezu gleichem Retentionsfaktor festgestellt werden. Die anfängliche Vermutung, es könne sich um das Halbacetal **445** handeln, welches durch Addition von H<sub>2</sub>O an protoniertes DHP entsteht, erwies sich als Fehlinterpretation. Die Reaktion einer entnommenen Probe mit NaBH<sub>4</sub> in Methanol führte nach zwei Tagen bei Raumtemperatur nämlich

nicht zum 1,5-Diol **446** und einer Änderung des Retentionsfaktors. Es konnte nicht geklärt werden um was für eine Verbindung es sich handelte. Auch wenn die fast quantitative Ausbeute nichts zu wünschen übrig ließ, stellte der zusätzliche Produktpot einen äußerst störenden Faktor für die Chromatographie dar.

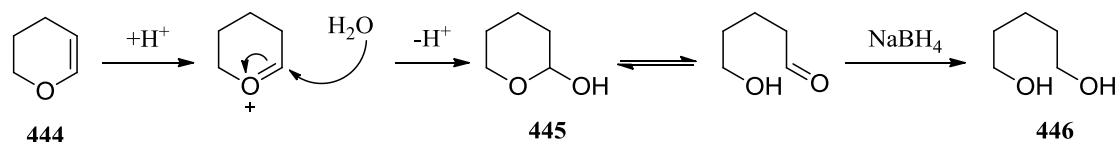


Abbildung 160: Vermutetes Nebenprodukt bei der THP-Schutzung von Biaryl **423**

Für die zweite Suzuki-Kupplung wurde zunächst durch einen <sup>n</sup>BuLi-vermittelten Li-Halogen-Austausch von **424** und Umsatz mit B(OMe)<sub>3</sub> bei tiefen Temperaturen *in situ* der Boronsäureester hergestellt. Dieser konnte, in einem Ethanol/Toluol-Gemisch (1:1) in Anwesenheit einer wässr. 2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung und Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, in einer Kreuzkupplungsreaktion mit dem Iodnitril **418** nach 20 Stunden Erhitzen unter Rückfluss mit einer Ausbeute von 63 % in Verbindung **425** umgesetzt werden. Das Ersetzen von Ethanol und Toluol durch Methanol und DME führte zu einer leichten Verringerung der Ausbeute. Die THP-Schutzgruppe konnte schließlich in Anwesenheit der Boc-Schutzgruppe selektiv durch fünfprozentige methanolische Oxalsäure nach 24 Stunden bei Raumtemperatur nahezu quantitativ abgespalten werden.

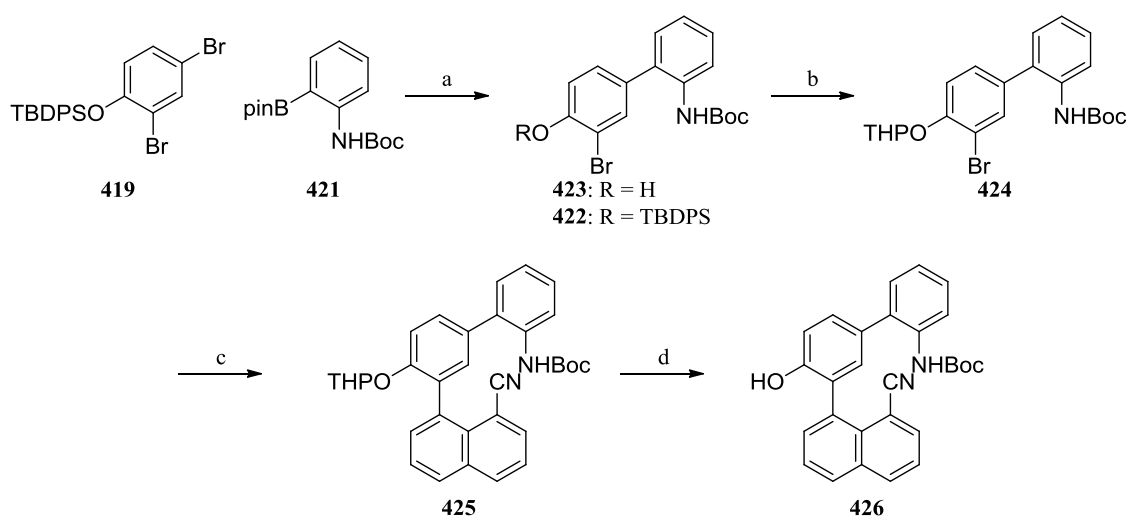


Abbildung 161: Synthese des Phenol-Derivats **426** über 2 Suzuki-Kupplungen: (a) 1.0 equiv. **421**, 1.2 equiv. **419**, 0.1 equiv Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, MeOH/Toluol/2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, reflux, 6.5 h, **423**: 44 % bezogen auf **420**, **422**: 10 % bezogen auf **420**; (b) für R=H: 29 equiv. DHP, 0.3 equiv PPTS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 26 h, 98 %; (c) 3.3 equiv. <sup>n</sup>BuLi, THF, -70 °C, 15 min, 3.3 equiv. B(OMe)<sub>3</sub>, -70 °C auf RT, H<sub>2</sub>O, 1.1 equiv. **418**, 0.15 equiv. Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, EtOH/Toluol/2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, reflux, 20 h, 63 %; (d) 5 %ige (COOH)<sub>2</sub>, MeOH, RT, 24 h, 97 %.

Die chirale Seitenkette konnte daraufhin über eine Williamson-Ethersynthese eingeführt werden. Die Reaktion des Phenols **426** mit dem Tosylat **429** in Anwesenheit von Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in DMF lieferte nach 68 Stunden bei 70 °C Verbindung **430** in fast quantitativen Ausbeuten. Die Abspaltung der Teoc-Gruppe wurde, wie für Silyl-Schutzgruppen üblich, mit TBAF realisiert.

Nach drei Stunden bei 60 °C konnte das sekundäre Amin **431** mit 93 % Ausbeute erhalten werden.

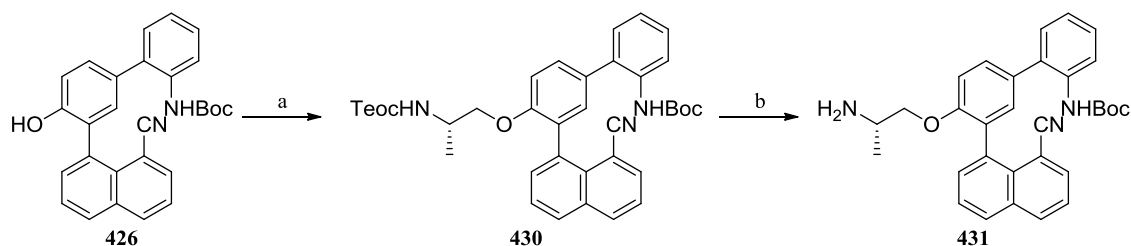


Abbildung 162: Williamson-Ethersynthese und Schutzgruppen-Abspaltung zum Amin **431**: (a) 3.0 equiv.  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , DMF, 70 °C, 20 min, 3.4 equiv. **429**, 70 °C, 68 h, 97 %; (b) 3.0 equiv. TBAF, THF, 60 °C, 3 h, 93 %.

Die Cyclisierung des Aminonitrils **431** stellte den Schlüsselschritt der Synthese dar und erwies sich deutlich schwerer als erwartet. Durch Verwendung von CuI und LiHMDS in siedendem Dioxan konnte das Amidin **432** nur unter bestimmten Reaktionsbedingungen in Spuren nachgewiesen werden. Es bildete sich vorrangig das Produkt mit der Masse 419.20, welches, in Analogie zu LAMOTHE *et al.*<sup>[221]</sup> und MATSUMURA *et al.*,<sup>[222]</sup> als der in Abbildung 163 gezeigte Harnstoff **447** interpretiert wurde.

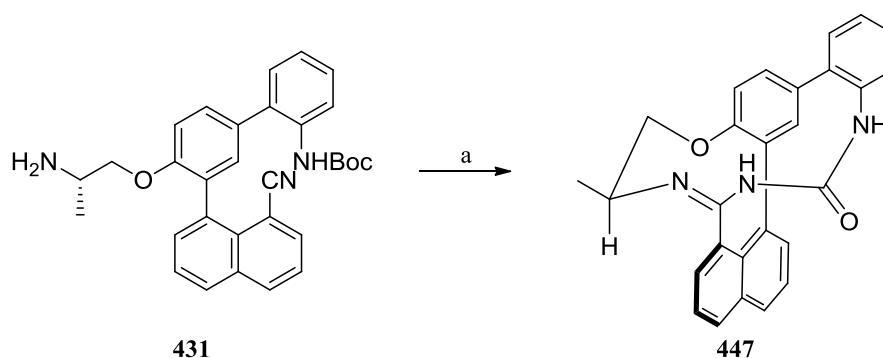


Abbildung 163: Vermutetes Nebenprodukt bei CuI-vermittelten Cyclisierungsversuchen: (a) 1 equiv. CuI, 5 equiv. LiHMDS, Dioxan, reflux, 2 h, 5 equiv. LiHMDS, reflux, 1 h; Ausbeute wurde nicht bestimmt.

Die Verwendung von  $\text{AlMe}_3$  in Toluol nach LEE *et al.*<sup>[223]</sup> und GARIGIPATI<sup>[128]</sup> lieferte nach fünf Stunden bei 95 °C kein Cyclisierungsprodukt. Trotz ähnlicher Reaktionsbedingungen zu JANDA *et al.*<sup>[224]</sup> wurde **447** in diesem Fall nicht gebildet. Es zeigte sich allerdings eine fast vollständige Abspaltung der Boc-Schutzgruppe. Mit dem nun erhaltenen Diamin **448** wurde die Cyclisierung mit CuCl in DMSO bei 70 °C sowie mit der deutlich stärkeren Lewis-Säure  $\text{TiCl}_4$  in Toluol bei 100 °C nach bekannter Methode<sup>[225]</sup> wiederholt, jedoch führten beide Ansätze nicht zum Erfolg.

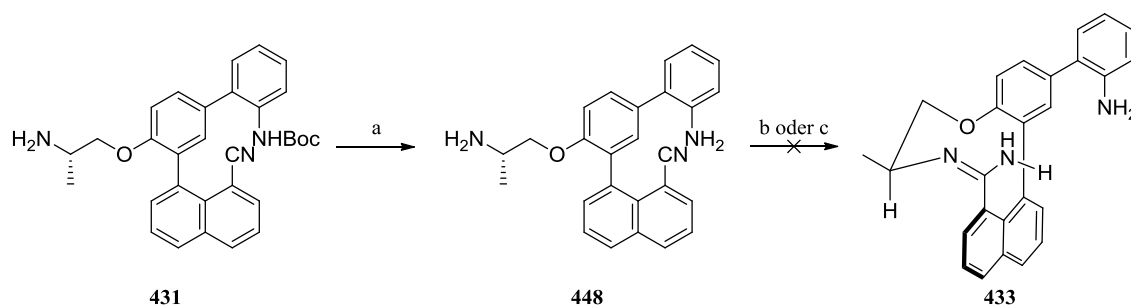


Abbildung 164: Cyclisierungsversuche mit  $\text{AlMe}_3$ ,  $\text{CuCl}$  und  $\text{TiCl}_4$ : (a) 1.2 equiv.  $\text{AlMe}_3$ , Toluol, reflux, 5 h, 100 %; (b) 1 equiv.  $\text{CuCl}$ , DMSO, RT, 1 h, 70 °C, 19 h; (c) 1.2 equiv.  $\text{TiCl}_4$ , Toluol, 100 °C, ü.N.

Die Reaktion von **431** mit  $\text{Cu}^{\text{I}}$ -Salzen wie dem  $\text{CuCl}$  oder einer Mischung aus  $\text{Cu}$  und  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ , welches über eine Komproportionierung *in situ*  $\text{Cu}^{\text{I}}$  generiert,<sup>[226]</sup> zeigten ebenfalls keinerlei Produktbildung (siehe Abbildung 165).

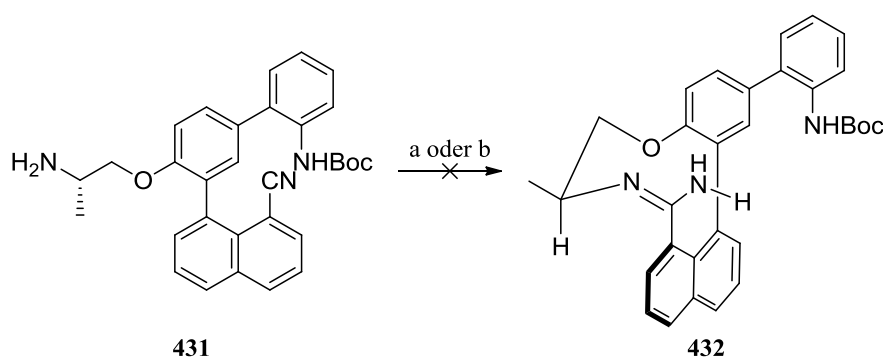


Abbildung 165:  $\text{Cu}^{\text{I}}$ -vermittelte Cyclisierungsversuche: (a) 1.00 equiv.  $\text{CuCl}$ , 1.00 equiv. 4,4'-Dimethyl-2,2'-bipyridin, EtOH, reflux, 7 h; (b) 1.50 equiv.  $\text{Cu}$ , 0.05 equiv.  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ , 0.15 equiv. 4,4'-Dimethyl-2,2'-bipyridin, Toluol, reflux, 8 h.

Sowohl bei der Verwendung von  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ , als auch beim Einsatz von  $\text{La}(\text{OTf})_3$  nach FORSBERG *et al.*<sup>[227]</sup> konnte nach Reaktionsende sowohl das Edukt **431** als auch das Diamin **448** in einem Verhältnis von etwa 2:1 beobachtet werden.

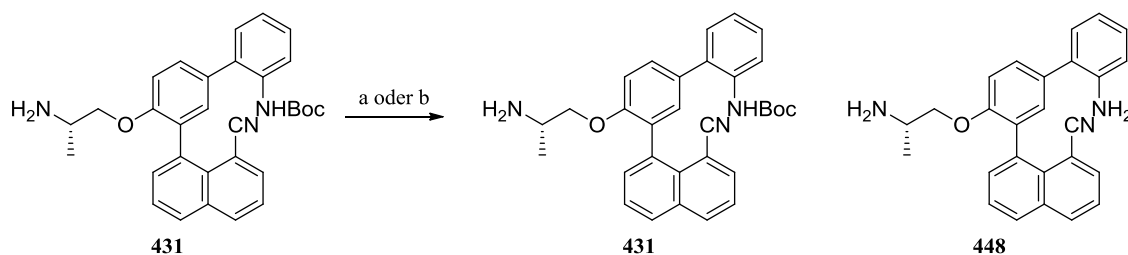


Abbildung 166:  $\text{Cu}^{\text{II}}$ - und  $\text{La}^{\text{III}}$ -vermittelte Cyclisierungsversuche: (a) 1 equiv.  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ , THF, reflux, 20 h; (b) 1 equiv.  $\text{La}(\text{OTf})_3$ , THF, reflux, 20 h (Ausbeuten wurden in beiden Fällen nicht bestimmt, Verhältnis nach DC-Analyse **431/448** ~ 2:1).

Ein äußerst ähnliches Strukturmotiv findet sich in den von DALZIEL *et al.*<sup>[228]</sup> präsentierten Aminobenzonitrilen wieder. Daher wurde das Amin **431** in analoger Weise mit 2.2 equiv.  $\text{Mg}(\text{OEt})_2$  in einer Mischung aus 2-MeTHF/Methanol 3:1 bei etwa 80 °C unter Rückfluss zum

Sieden erhitzt. Nach 13 Stunden zeigte sich allerdings keinerlei Produktbildung, woraufhin das Edukt größtenteils reisoliert werden konnte.

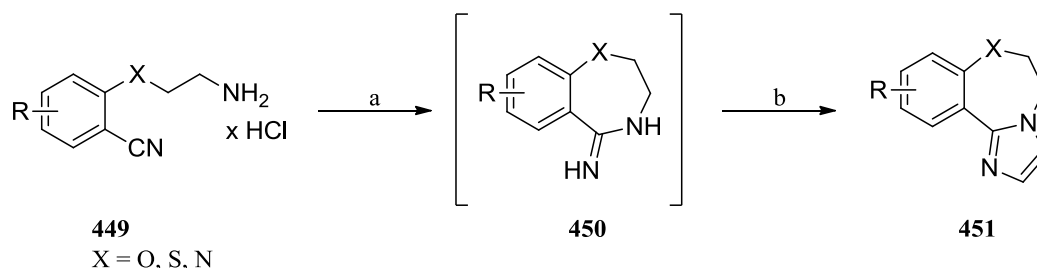


Abbildung 167:  $\text{Mg}(\text{OEt})_2$ -vermittelte Cyclisierung von Aminobenzonitrilen nach DALZIEL *et al.*<sup>[228]</sup>:  
 (a)  $\text{Mg}(\text{OEt})_2$ , 2-MeTHF/MeOH, 80 °C, 8-48 h; (b) Chloracetaldehyd, 80 °C, 20 h, bis zu 88 %.

Durch Reaktion von **431** mit LDA in THF bei -20 °C konnte schließlich erstmals das gewünschte Produkt **432** mit 21 % Ausbeute isoliert werden. Eine Temperaturerhöhung auf Raumtemperatur steigerte die Ausbeute auf 44 %. Zugabe einer stöchiometrischen Mengen CuI reduzierte die Ausbeute in parallelen Experimenten bei vergleichbaren Reaktionsbedingungen wieder auf 26 %. Alle getesteten Bedingungen führten nach Reaktionsende durch das Auftreten schmierender Spots zu relativ unschönen DC-Analysen, welche die Chromatographie erheblich erschwerte. Der Versuch die Temperatur um weitere 40 °C auf etwa 65 °C zu erhöhen, führte schließlich zur partiellen Zersetzung der Reaktionsmischung und völlig unbrauchbaren DC-Bedingungen. Die Verwendung der deutlich schwächeren Brønsted-Base DBU zeigte laut DC-Analyse hingegen keinerlei Umsetzung der Edukte nach 21 Stunden in siedendem THF.

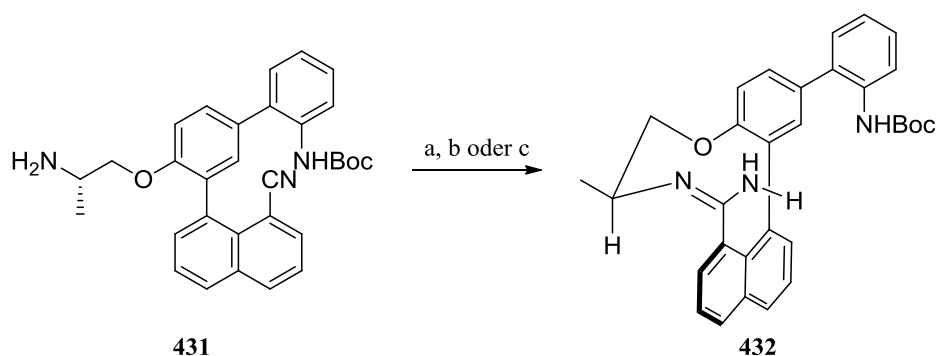


Abbildung 168: Synthese des cyclischen Amidins **432**: (a) 3.0 equiv. LDA, THF, RT, 3 h, HOAc, 44 %; (b) 5.0 equiv. LDA, 1.0 equiv. CuI, THF, RT, 2 h, ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , 26 %; 5.3 equiv. DBU, THF, RT, 2 h, 5.3 equiv. DBU, reflux, 21 h, keine Reaktion.

Bei der Cyclisierung des Aminonitrils **431** zum Amidin wird durch Präorganisation des aromatischen Rückgrats die Bildung eines zehngliedrigen Ringes begünstigt. Im Prinzip kann der Ringschluss aus beiden diastereomeren Anordnungen **431a** und **431b** her erfolgen. Es bildet sich allerdings nur beim (*S,R*)-konfigurierten Isomer **431a** ein Ringschluss, bei dem der Methin-Wasserstoff axial und die Methyl-Gruppe äquatorial stehen. Wie in Abbildung 169 gezeigt ist, würde es bei einer Cyclisierung des (*S,S*)-konfigurierten Isomers **431b** zu einer hohen Repulsion zwischen der axialen Methyl-Gruppe und dem Naphthalin-Rest kommen.

Durch Rotation des Biphenyl-Fragmentes um die Chiralitätsachse kann bei höheren Temperaturen das Rotamer **431b** in **431a** umgewandelt werden. Dies spiegelt sich auch in den zuvor beschriebenen Beobachtungen wieder, bei denen eine Erhöhung der Reaktionstemperatur um etwa 45 °C die Ausbeute von 21 % auf 44 % verbesserte. Durch die absolute Konfiguration der Aminoseitenkette wird letzten Endes die Konfiguration der chiralen Achse des Amidins bestimmt.

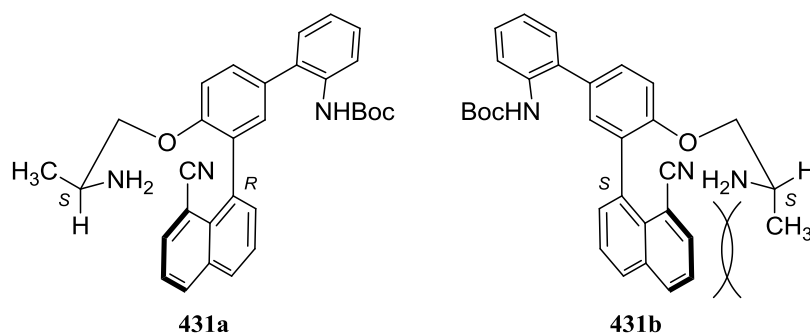


Abbildung 169: Die zwei Rotamere **431a** und **431b**

Schließlich wurde durch Behandlung von **432** mit TFA das Anilinderivat **433** erhalten, welches durch Reaktion mit 3,5-Bis(trifluormethyl)phenylisothiocyanat **452** in den Thioharnstoff überführt wurde und nach Behandlung mit HCl als Hydrochlorid **434·HCl** isoliert wurde. Durch Austausch des Anions durch Tetrakis[3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]borat erhielt man den Katalysator **434·HTFPB** mit einer 30 %-igen Ausbeute über vier Stufen.

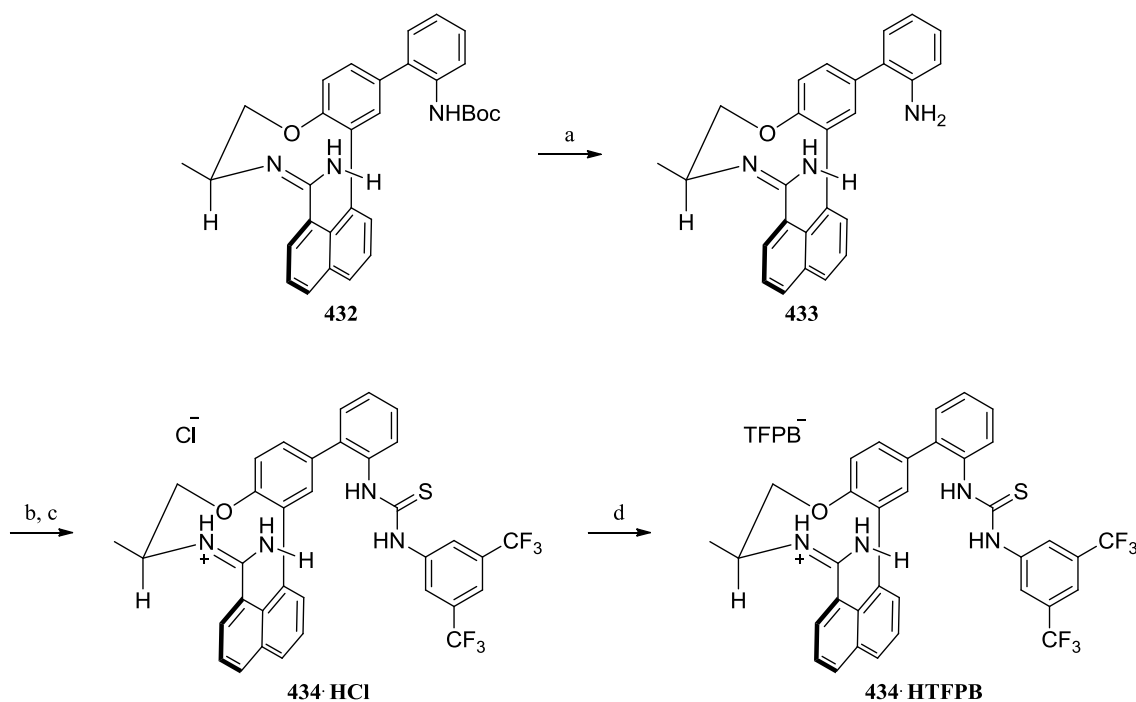


Abbildung 170: Fertigstellung der Synthese des Katalysators **434·HTFPB**: (a) 20.1 equiv. TFA, RT, 5.5 h, NH<sub>3</sub>; (b) 1.1 equiv. 3,5-Bis(trifluormethyl)phenylisothiocyanat, THF, RT, 8 h; (c) 1.0 equiv. HCl (2 M in Et<sub>2</sub>O), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 2.5 h; (d) 1.0 equiv. NaTfPB, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 3 h, 30 % über vier Stufen.



Es wurde versucht, geeignete Einkristalle für eine Röntgenstrukturanalyse zu züchten. Das cyclische Amidin wurde mit Pikrat als Gegenion ausgefällt, doch lieferte dies lediglich amorphe Niederschläge. Auch durch den Austausch des Anions durch Formiat konnten keine Kristalle mit zufriedenstellender Qualität, die für eine Festkörperstrukturbestimmung ausgereicht hätten, erhalten werden.

### 6.3.2 Katalyseergebnisse des axial chiralen Amidins **434**·HTFPB

Wie bereits besprochen, werden in der Reaktion zwischen Dien **314** und Diketon **332** zunächst die primären Cycloaddukte **334** und **453** erhalten. Durch 24-stündige Inkubation in H<sub>2</sub>O/Acetonitril können diese Verbindungen in die Keto-Enol-Formen **337** und **338** tautomerisiert werden. Im Falle einer Verbesserung der von WEIMAR<sup>[214]</sup> erhaltenen Ergebnisse, war die in Abbildung 171 gezeigte Syntheseroute zur Fertigstellung von (+)-Estron **280** angestrebt. Hierbei wird zunächst durch Säurekatalyse die isomerisierte Verbindung **342** erhalten. Die Hydroxygruppe wird in das Triflat überführt und anschließend in Anwesenheit von Palladium mit Et<sub>3</sub>SiH in das Enon **435** hydriert. Eine zweite Isomerisierung wird durch Deprotonierung mit LiHMDS und anschließendem Protonieren des entstandenen Dienolats unter kinetischer Produktkontrolle realisiert. Durch Hydrieren des Torgov's Diens **291** wird zunächst der Methylether **292** erhalten, der durch BBr<sub>3</sub> schließlich gespalten werden kann und (+)-Estron **280** liefert.

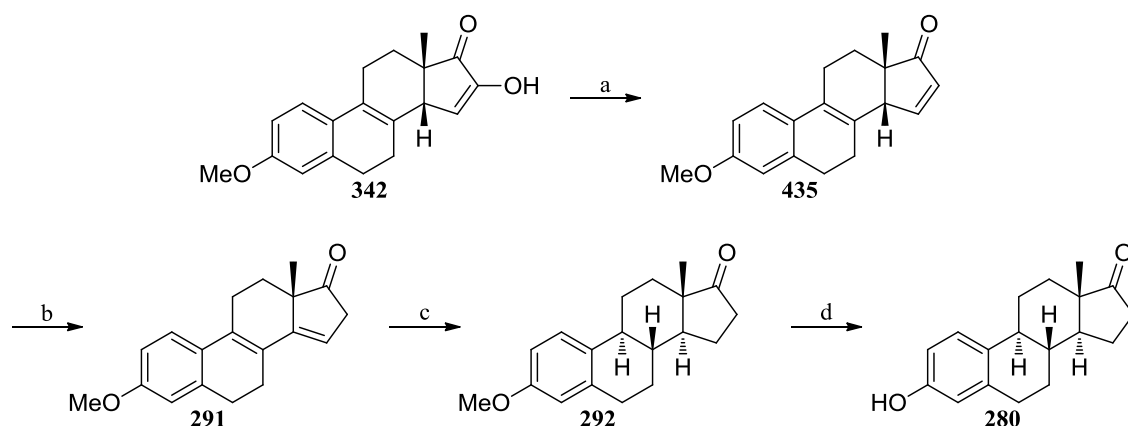


Abbildung 171: Fertigstellung der (+)-Estron-Synthese nach WEIMAR<sup>[214]</sup>: (a) 2.2 equiv. Tf<sub>2</sub>O, 2.3 equiv. 2,6-Lutidin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 1 h, 0.02 equiv. PdCl<sub>2</sub>(dppf), 2.7 equiv. Et<sub>3</sub>SiH, DMF, 60 °C, 20 min, 71 %; (b) 2.0 equiv. LiHMDS, THF, -78 °C, 1 h, 20 equiv. AcOH, 74 %; (c) 0.01 equiv. Pd/C, 20 equiv. Et<sub>3</sub>SiH, H<sub>2</sub>, PhH, 0 °C, 12 h, 20 equiv. TFA, PhMe, RT, 13 h, 76 %; (d) 18 equiv. BBr<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 4 h, 85 %.

Analog zu den in Kapitel 6.2.2.4 beschriebenen Experimenten wurden alle Reaktionen in kleinen Polyethylengefäßen (1.5 mL Eppendorf-Caps) durchgeführt. Die Vorgehensweise der Kinetik-Messung wurde auf gleiche Weise durchgeführt und ist in Kapitel 8.6 exakt beschrieben. Mit zehn mol-% des Thioharnstoffs **434**·HTFPB konnten nach 24 Stunden bei 5 °C die zwei Konstitutionsisomere **337** und **338** mit einer Ausbeute von 86 % und einem Verhältnis

von 4.2:1 erhalten werden. Man ermittelte einen *ee* von -44 % und eine Geschwindigkeitskonstante von  $5.0 \cdot 10^{-6} \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1}$ , welche gegenüber der unkatalysierten Reaktion mit einem  $k_{\text{DA}}$  von etwa  $4 \cdot 10^{-8} \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1}$ <sup>[191]</sup> einer Beschleunigung um den Faktor 125 entspricht. Erhöhte man die Katalysatorbeladung bei sonst gleichbleibenden Reaktionsbedingungen auf 20 mol-%, so stieg die Geschwindigkeitskonstante um den Faktor 4.4 auf  $2.2 \cdot 10^{-5} \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1}$  und stellte somit eine Beschleunigung der unkatalysierten Reaktion um den Faktor 550 dar. Durch Korrelation mit vorangegangenen Arbeiten<sup>[180, 198, 216]</sup> konnte dem durch Katalysator **434-HTFPB** favorisiert gebildetem Enantiomer diejenige absolute Konfiguration zugeschrieben werden, welche zur Bildung des nichtnatürlichen (-)-Estron geführt hätte.

Tabelle 8: Katalyseergebnisse mit dem axial chiralen Amidin **434-HTFPB**

Katalysator	Bedingungen	Ausbeute <sup>a</sup>	<b>337:338</b>	<i>ee</i> von <b>337</b> <sup>b</sup>	<i>ee</i> von <b>338</b> <sup>c</sup>	$k_{\text{DA}} [\text{mM}^{-1} \text{ s}^{-1}]$
10 mol-% <b>434-HTFPB</b>	5 °C, 1 d, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	86 %	4.2:1	-44 %	-50 %	$5.0 \cdot 10^{-6}$
10 mol-% <b>434-HTFPB</b>	-30 °C, 3 d, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	93 %	5.1:1	-56 %	-56 %	n.b.
20 mol-% <b>434-HTFPB</b>	-60 °C, 2 d → -40 °C 2 d, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	100 %	5.8:1	-60 %	-60 %	n.b.
20 mol-% <b>434-HTFPB</b>	5 °C, 1 d, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	88 %	4.0:1	-43 %	-50 %	$2.2 \cdot 10^{-5}$
20 mol-% <b>434-HTFPB</b>	-70 °C, 7 d, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	88 %	4.8:1	-55 %	-48 %	n.b.

<sup>a</sup>) Ausbeute wurde über RP-HPLC bestimmt. <sup>b</sup>) Ein negativer *ee* steht für einen Überschuss an *ent*-**337**.

<sup>c</sup>) Ein negativer *ee* steht für einen Überschuss des Enantiomers mit der kürzeren Retentionszeit. Die absolute Konfiguration der Verbindungen **338** und *ent*-**338** wurde nicht bestimmt.

Ein Vergleich der erhaltenen Werte zeigt, dass 1.0 equiv. des in Abbildung 148 gezeigten Amidins **343-HTPPB** die gleiche Geschwindigkeitskonstante von  $2.2 \cdot 10^{-5} \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1}$  wie 0.2 equiv. des Thioharnstoffs **434-HTFPB** aufweist. Dies könnte ein Indiz für die tatsächliche Komplexierung des Diketons durch vierfache Wasserstoffbrückenbindungen sein (siehe Abbildung 149). Es besteht allerdings auch die Möglichkeit, dass sich das Schwefelatom zum Einen an die Amidin-Gruppe anlagert und sich zum Anderen die Thioharnstoff-Funktionalität durch Rotation um die Biaryl-Achse auf die andere Seite dreht. Die somit entstehende Bindungssituation des Übergangszustands würde die etwas niedrigeren Enantiomerenüberschüsse und ungünstigeren Konstitutionsisomerenverhältnisse erklären. Durch Verringerung der Reaktionstemperatur auf -30 °C und Verlängerung der Reaktionszeit auf drei Tage wurden sowohl die Ausbeute auf 93 % als auch der *ee* auf -56 % erhöht. Das Konstitutionsisomerenverhältnis stieg dabei auf 5.1:1. Die besten Ergebnisse wurden mit 20 mol-% des Thioharnstoffs **434-HTFPB** für zwei Tage bei -60 °C und weiteren zwei Tage bei -40 °C erzielt. Die beiden Konstitutionsisomere bildeten sich quantitativ in einem Verhältnis von 5.8:1 und das gewünschte Isomer wurde mit -60 % *ee* erhalten. Durch Verringerung der Temperatur auf -70 °C wurde nach sieben Tagen schließlich eine Verschlechterung aller Werte beobachtet. Die Ausbeute sank um zwölf Prozent, das Isomerenverhältnis fiel auf 4.8:1 und der *ee* reduzierte sich auf -55 %.

## 7 Zusammenfassung und Ausblick

### 7.1 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine Reihe neuer Katalysatoren entwickelt und sowohl als chirale Brønsted-Basen, als auch als Wasserstoffbrücken-Donoren in verschiedenen Reaktionen eingesetzt. Es gelang, das axial chirale Amidinium-Ion **434·H<sup>+</sup>** zu synthetisieren, welches durch seinen strukturellen Aufbau zur Ausbildung von vier Wasserstoffbrücken zu Substratmolekülen fähig ist.

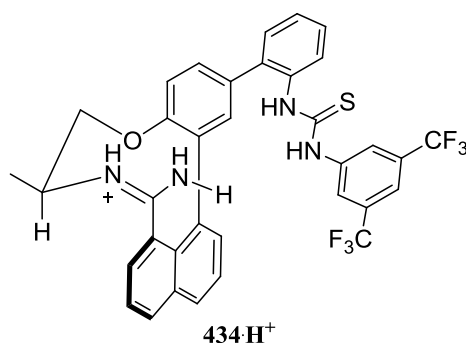
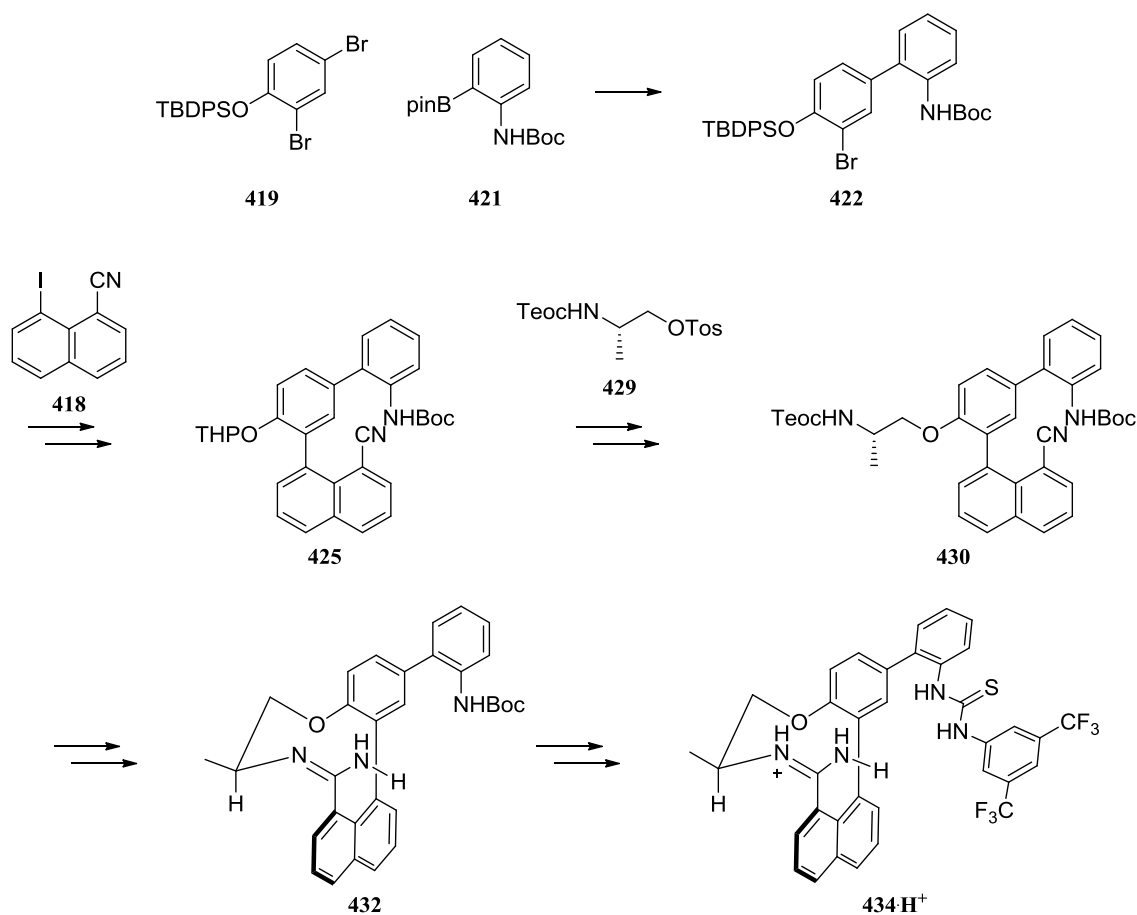
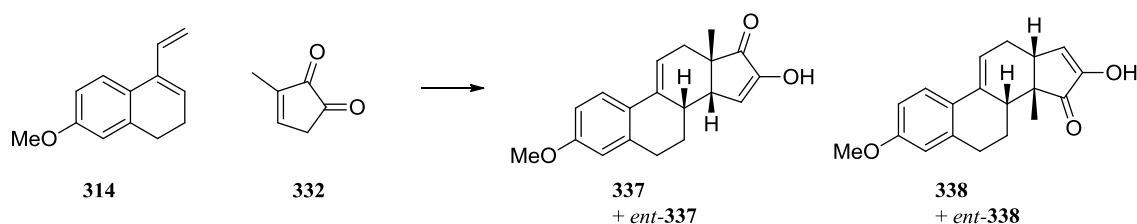


Abbildung 172: Synthetisiertes axial chirales Amidinium-Ion **434·H<sup>+</sup>**

Ausgehend vom Brombenzol-Derivat **419** und Boronsäureester **421** konnte durch Palladium-katalysierte Kreuzkupplung die Biaryl-Verbindung **422** hergestellt werden. Eine zweite Suzuki-Kupplung mit 8-Iod-1-naphthonitril **418** lieferte Verbindung **425**. Zur Einführung der Seitenkette wurde eine Williamson-Ethersynthese durchgeführt. Man nutzte hierfür das *N*-Teoc-geschützte Tosylat **429** von L-Alaninol und erhielt auf diesem Weg Verbindung **430**. Eine basenvermittelte, diastereoselektive Cyclisierung stellte den Schlüsselschritt der Synthese dar und lieferte das axial chirale Amidin **432**. Schließlich konnte durch Addition des Anilin-Derivats an ein Aryl-Isothiocyanat der in Abbildung 173 gezeigte Thioharnstoff **434·H<sup>+</sup>** hergestellt werden.

Abbildung 173: Syntheseübersicht des axial chiralen Amidinium-Ions **434·H<sup>+</sup>**

Das Amidinium-Ion wurde, mit TFPB<sup>-</sup> als schwach koordinierendem Gegenion, als Katalysator für den Schlüsselschritt der Quinkert-Dane-Estron-Synthese eingesetzt. Bei der Diels-Alder-Reaktion von Dien **314** und Diketon **332** können die zwei in Abbildung 174 gezeigten primären Cycloadditionsprodukte entstehen, von denen lediglich **337** für die Estron-Synthese genutzt werden kann. Mit 20 mol-% **434·HTFPB** konnten nach zwei Tagen bei -60 °C und zwei weiteren Tagen bei -40 °C die Produkte **337** und **338** quantitativ, mit einem Isomerenverhältnis von 5.8:1 zugunsten des gewünschten Isomers **337** erhalten werden. Der Enantiomerenüberschuss von **337** betrug dabei -60 %, was zu der Bildung von nicht-natürlichem (-)-Estron geführt hätte. In parallelen Experimenten konnte mit 20 mol-% des Katalysators bei 5 °C eine Geschwindigkeitskonstante von  $2.2 \cdot 10^{-5} \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1}$  ermittelt werden, welches einer Beschleunigung der unkatalysierten Reaktion um den Faktor 550 entspricht.

Abbildung 174: Schlüsselschritt in der Estron-Synthese nach QUINKERT<sup>[179]</sup> und DANE<sup>[153]</sup>

Eine weitere Klasse an synthetisierten Katalysatoren stellen die in Abbildung 175 aufgeführten,  $C_2$ -symmetrischen Bisamidine dar. Dabei weisen sie je nach verwendetem aromatischem Rest, eine all-*R*- bzw. all-*S*-Konfiguration auf.

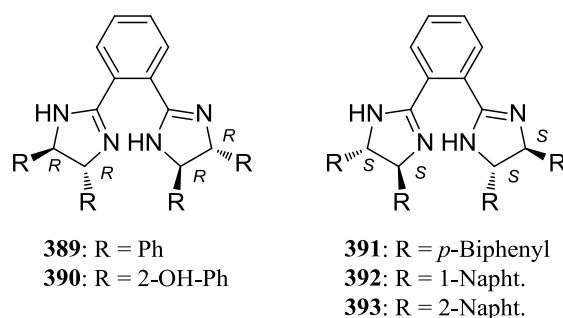


Abbildung 175: Synthetisierte  $C_2$ -symmetrische Bisamidine

Ausgehend von Phthalonitril **376** und aromatischen, vicinalen Diaminen konnten die Bisamidine **389-393** in einer *N*-Acetylcystein-katalysierten Reaktion hergestellt werden. Dabei fielen die erhaltenen Ausbeuten bei Vergrößerung der aromatischen Reste von exzellenten 94 % für R = Ph drastisch auf schlechte 20 % für R = 2-Napht. ab. Die verwendeten, chiralen Diamine mit sterisch anspruchsvollen Resten (R = *p*-Biphenyl, 1-Napht., 2-Napht.) konnten dabei über eine stereospezifische, sigmatrope Diaza-Cope-Umlagerung hergestellt werden.

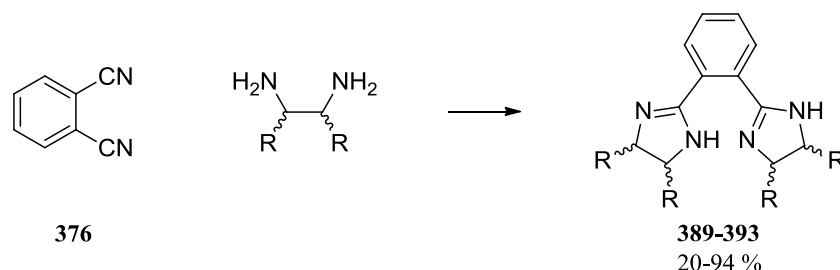


Abbildung 176: Synthese der  $C_2$ -symmetrischen Bisamidine

Es gelang, eine Festkörperstruktur vom Bisamidin **389** zu erhalten. Hierfür wurde es aus *n*-Pentan und Ethylacetat kristallisiert.

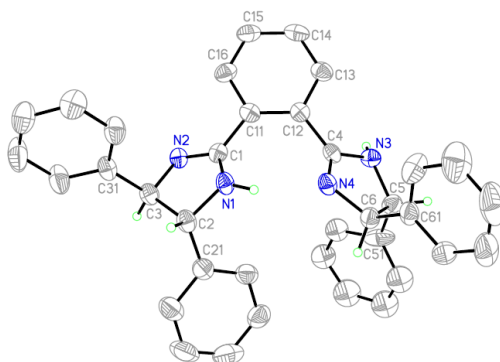


Abbildung 177: Festkörperstruktur von Bisamidin **389**

Zum Einen wurde das Phenyl-substituierte Bisamidin **389** als Brønsted-Base für die Diels-Alder-Reaktion von Anthron-Derivaten mit *N*-Aryl-substituierten Maleimiden getestet. Dabei lieferten zehn mol-% des Bisamidins **389** bei der Reaktion von Anthron **363** mit *N*-Phenylmaleimid **365** nach 16 Stunden bei -15 °C und weiteren 48 Stunden bei Raumtemperatur das gewünschte Cycloadditionsprodukt **368** mit 86 % Ausbeute. Der erhaltene Enantiomerenüberschuss von 46 % konnte durch einmaliges Umkristallisieren auf 84 % gesteigert werden.

Zum Anderen wurden alle fünf, in Abbildung 175 gezeigten, Bisamidine in protonierter Form, als Wasserstoffbrückendonoren für den Schlüsselschritt der Quinkert-Dane-Estron-Synthese eingesetzt. Mit TFPB<sup>-</sup> als schwach koordinierendes Gegenion wurden sowohl die entsprechenden Geschwindigkeitskonstanten bestimmt, als auch präparative Ansätze mit unterschiedlichsten Reaktionsbedingungen durchgeführt. Die besten Ergebnisse erhielt man dabei mit 20 mol-% des Katalysators **392·2HTFPB**. Man erhielt die zwei in Abbildung 174 gezeigten Produkte mit 75 % Ausbeute, einem Isomerenverhältnis von 8.7:1 zugunsten des gewünschten Isomers **337** und 38 % *ee*.

Schließlich wurde das C<sub>2</sub>-symmetrische, bicyclische Guanidin **356** hergestellt, welches ein chirales Analogon von TBD **131** darstellt und die in Abbildung 178 gezeigte Struktur besitzt.

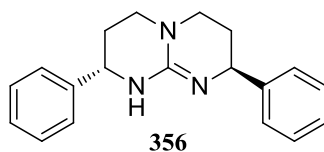
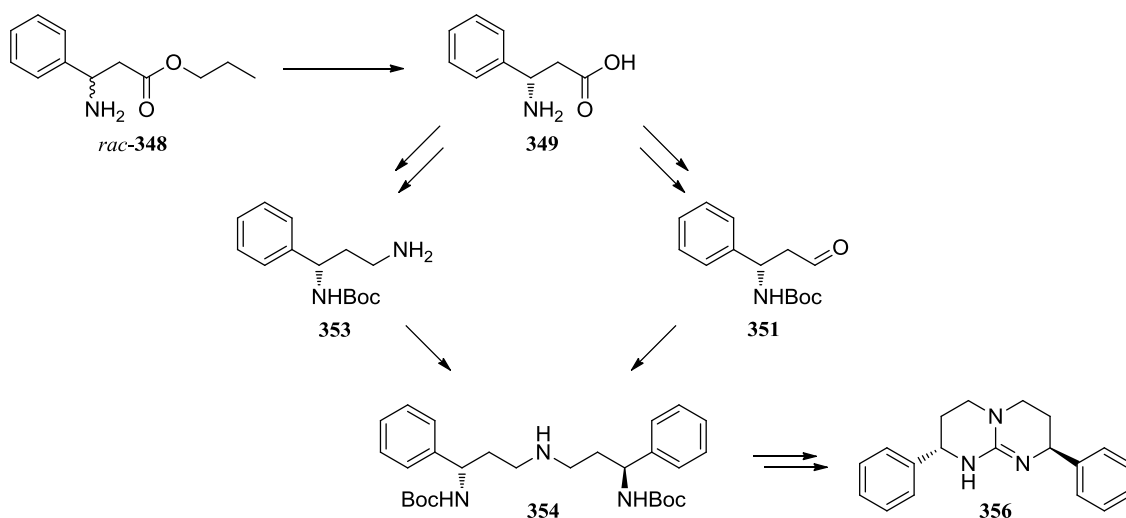
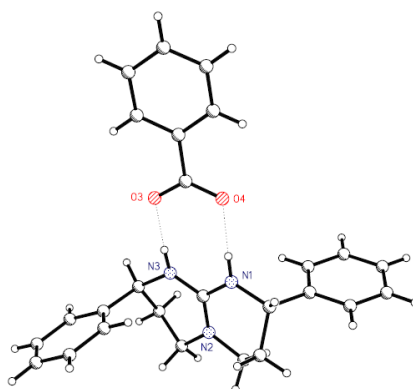


Abbildung 178: Synthetisiertes C<sub>2</sub>-symmetrisches, bicyclisches Guanidin **356**

Ausgehend vom racemischen Carbonsäureester *rac*-**348** konnte über eine enzymatische, kinetische Racematspaltung  $\beta$ -Phenylalanin **349** in enantiomerenreiner Form erhalten werden. Nach Reduktion der Carbonsäure und Boc-Schützung des Amins wurde der entstandene Alkohol zum Einen in ein Azid überführt und mit H<sub>2</sub> zum Amin **353** reduziert. Zum Anderen wurde der Alkohol mithilfe des SO<sub>3</sub>·Py-Komplexes in den entsprechenden Aldehyd **351** oxidiert. Beide Fragmente wurden über eine reduktive Aminierung in das chirale Triamin **354** überführt, welches nach Entschützung der Amingruppen in das C<sub>2</sub>-symmetrische Guanidin mittels Dimethyltrithiocarbonat cyclisiert wurde.

Abbildung 179: Syntheseübersicht des  $C_2$ -symmetrischen, bicyclischen Guanidins **356**

Es gelang, eine Festkörperstruktur von Guanidin **356** zu erhalten. Hierfür wurde das entsprechende Benzoat-Salz aus *n*-Hexan und Ethylacetat kristallisiert.

Abbildung 180: Festkörperstruktur von Guanidin **356** als Benzoat-Salz

Das Guanidin **356** wurde als chirale Brønsted-Base in der Diels-Alder-Reaktion von Anthron-Derivaten mit *N*-Aryl-substituierten Maleimiden eingesetzt. Die primären Cycloadditionsprodukte wurden zwar mit sehr guten Ausbeuten, aber lediglich mit Enantiomerenüberschüssen bis zu 37 % erhalten. Bei der Basen-katalysierten Folgereaktion, der Ringöffnung zu den entsprechenden Retro-Aldol-Produkten, konnte hingegen eine deutlich höhere chirale Induktion festgestellt werden. In drei Fällen wurden die Produkte mit *ee*'s von bis zu 83 % erhalten, von denen alle drei durch einmaliges Umkristallisieren in nahezu enantiomerenreiner Form erhalten werden konnten. Es gelang, die Festkörperstruktur eines Brom-substituierten Produktes zu erhalten und die absolute Konfiguration über anomale Dispersion zu bestimmen. Durch chemische Transformationen in die übrigen Produkte wurde auf die bevorzugte Stereochemie geschlossen. Somit konnte die absolute Konfiguration aller sich bildender Produkte durch eine Röntgenkristallstruktur mit chemischer Korrelation stringent nachgewiesen werden.

## 7.2 Ausblick

Wie bereits besprochen, sind die drei hergestellten Katalysatortypen in der Lage, signifikante Reaktionsbeschleunigungen zu generieren und je nach betrachteter Reaktion gute Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse zu liefern. Die Kombination der Katalysatorstruktur und der zu katalysierenden Reaktion ist schlussendlich ausschlaggebend für die erhaltenen Ergebnisse und kann von der Bildung racemischer Produkte bis hin zu Produkten, die sich durch einen hohen *ee* auszeichnen und für synthetische Anwendungen in Frage kommen, stark variieren. Es sollte daher in Betracht gezogen werden, die Katalysierbarkeit anderer Reaktionen mit den hergestellten Katalysatoren zu testen. Denkbare Möglichkeiten wären dabei Henry-, Michael- oder gar Carbonyl-En-Reaktionen.

Die Herstellung der axial chiralen Amidine ist aufwendig und beinhaltet viele Syntheseschritte. Des Weiteren wird bereits seit etwa 25 Jahren eine Vielzahl an Modifikationen am Grundgerüst vorgenommen. Daher scheint die Weiterentwicklung und Herstellung neuer Amidinderivate nicht von äußerster Wichtigkeit zu sein. Nichtsdestotrotz könnte eine Kombination des Thioharnstoffes **434**, welches deutliche Reaktionsbeschleunigungen in der Quinkert-Dane-Estron-Synthese zeigte, mit dem von WEIMAR<sup>[180]</sup> entwickelten Amidin **343** hoch interessant sein. Durch den Austausch des Benzol-Gerüsts in Amidin **434** durch Naphthalin könnten letztendlich Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse des Steroidgerüsts **337** zusätzlich gesteigert werden.

Schließlich könnte das bicyclische Guanidin **356**, durch den Austausch der Phenylsubstituenten durch sterisch anspruchsvollere Reste, in einen Katalysator überführt werden, der deutlich höhere Enantiomerenüberschüsse bei verschiedenen Produkten induziert. Die etablierte Synthese könnte dabei weitestgehend übernommen werden, doch könnte die Dimethyltrithiocarbonat-vermittelte Cyclisierung im letzten Schritt bei Verwendung allzu großer Reste zu Schwierigkeiten führen.



## 8 Experimenteller Teil

### 8.1 Allgemeine experimentelle Bedingungen

#### NMR-Spektroskopie

Zur Aufnahme der NMR-Spektren wurden die Geräte AV1 250, AV2 300, AV1 400, AV3HD 500 und AV1 600 der Firma *Bruker* verwendet. Die chemische Verschiebung  $\delta$  wurde in ppm angegeben und auf das jeweilige Lösungsmittel bezogen: DMSO- $d_6$ :  $\delta = 2.50$  ppm;  $CDCl_3$ :  $\delta = 7.26$  ppm;  $CD_2Cl_2$ - $d_2$ :  $\delta = 5.32$  ppm;  $CD_3CN$ - $d_3$ :  $\delta = 1.94$  ppm;  $D_2O$ - $d_2$ :  $\delta = 4.75$  ppm. Die Kopplungskonstanten  $J$  wurden in Hz angegeben. Die Feinstruktur der  $^1H$ -Signale wurde mit s für Singulett, bs für breites Singulett, d für Duplett, t für Triplet, q für Quartett, quin. für Quintett und m für Multiplet angegeben. Breite Signale wurden zusätzlich mit b gekennzeichnet.  $^{13}C$ -Signale wurden Protonen-entkoppelt relativ zu DMSO- $d_6$  (septet, 39.51 ppm),  $CDCl_3$  (t, 77.0 ppm),  $CD_2Cl_2$ - $d_2$  (quintet, 54.0 ppm),  $CD_3CN$ - $d_3$  (septet, 1.39 ppm) oder  $C_6D_6$ - $d_6$  (t, 128.39 ppm) angegeben.  $^{19}F$ -Signale wurden ebenfalls entkoppelt aufgenommen. Alle Messungen erfolgten bei 300 K.

#### Schmelzpunkte

Für die Bestimmung der Schmelzpunkte wurde das Gerät MPM-H2 der Firma *Schorpp* Gerätetechnik verwendet. Die Werte wurden unkorrigiert angegeben.

#### Elementaranalyse

Die Elementaranalysen wurden mit dem Gerät VarioMICROcube der Firma *Elementar* erstellt.

#### Massenspektrometrie

Die ESI-Messungen wurden mit dem Gerät Surveyor MSQ der Firma *Thermo Fischer* durchgeführt.

Für HRMS-Untersuchungen wurde das Gerät Orbitrap XL der Firma *Thermo Scientific* verwendet. Als Matrix diente  $\alpha$ -Cyanozimtsäure (Standard) oder Chlorcyanozimtsäure (für schwer protonierbare Verbindungen).

#### Drehwerte

Die Drehwerte wurden mit dem Gerät *Perkin Elmer* Polarimeter 241 mit Thermostat *Haake G* und *Haake D8* gemessen.

#### Dünnschichtchromatographie

Für die Dünnschichtchromatographie wurden mit Kieselgel 60 beschichtete Aluminiumfolien mit Fluoreszenzindikator verwendet (*Macherey-Nagel* Nr. 818333; 0.20 mm Schichtdicke). Die Laufstrecke betrug 4-5 cm. Alle  $R_f$ -Werte wurden bei Kammersättigung ermittelt.

UV-aktive Substanzen wurden mit einer UV-Lampe bei einer Wellenlänge von 254 nm sichtbar gemacht. Als Färbereagenzien wurden verwendet: a) gesättigte wässr. Kaliumpermanganat-Lösung; b) Cerammoniummolybdat-Lösung (2.0 g Phosphormolybdänsäure, 1.0 g Cer(IV)-sulfat, 10 mL konzentrierte  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 90 mL  $\text{H}_2\text{O}$ ); c) Ninhydrin-Lösung (2.0 g Ninhydrin, 800 mL Ethanol); d) Iodkammer zur universellen Anfärbung.

### **Präparative Säulenchromatographie**

Für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (0.04-0.063 mm) der Firma *Macherey-Nagel* verwendet.

### **Kryostat**

Zur Kühlung von Reaktionsapparaturen wurde das Kryostat-Modell FT902 der Firma *Julabo* verwendet.

### **Analytische Hochdruckflüssigkeitschromatographie (Normalphase)**

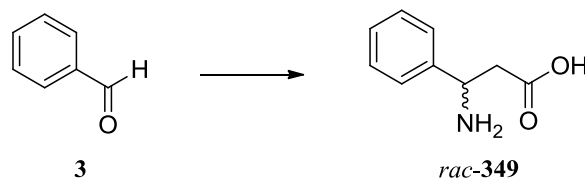
Für die analytische HPLC-Messung wurde folgende Apparatur verwendet: Programmierbare *Waters* Pumpe 590, *Waters* UV-Detektor Modell 440 und Refraktometer-Detektor *Waters* 410. Auswertung der gemessenen Chromatogramme erfolgte mit der Software Euro-Chrom 2000 Integration Package der Firma *Knauer*.

### **Hochdruckflüssigkeitschromatographie (Umkehrphase (RP))**

Sowohl für die analytische als auch für die semipräparative HPLC-Messung wurde folgende Apparatur verwendet: Pumpe PU-980, Hochdruckgradientenmischer LG-980-02, UV-Detektor UV-970 und Entgaser DG-980-50 der Firma *Jasco*. Auswertung der gemessenen Chromatogramme erfolgte mit der Software Chrompass der Firma *Jasco*.

## 8.2 Synthese des bicyclischen Guanidins 356

### 8.2.1 (*R,S*)-3-Amino-3-phenylpropansäure *rac*-349



Zu einer Lösung aus Malonsäure (80.0 g, 0.77 mol, 1.00 equiv.) und Benzaldehyd **3** (78.0 mL, 0.77 mol, 1.00 equiv.) in Ethanol (450 mL) wurde Ammoniumacetat (118.70 g, 1.54 mol, 2.00 equiv.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 5 h unter Rückfluss erhitzt und dann auf RT abgekühlt. Nach Abkühlen auf -20 °C wurde der ausgefallene Niederschlag abfiltriert, mit kaltem Ethanol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhielt *rac*-**349** als farblosen Feststoff (47.6 g, 0.29 mol, 38 %).

$R_f = 0.33$  (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2:1).

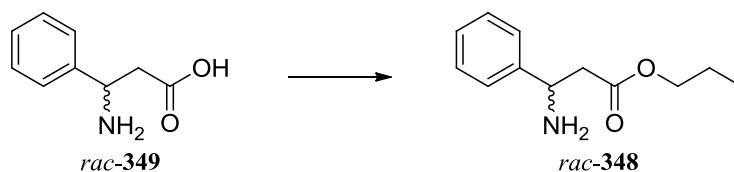
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 7.46$ -7.39 (m, 5 H), 4.60 (dd,  $J = 8.0, 6.5$  Hz, 1 H), 2.82 (dd,  $J = 16.2, 8.1$  Hz, 1 H), 2.73 (dd,  $J = 16.2, 6.6$  Hz, 1 H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 177.2, 135.9, 129.23, 129.20, 126.9, 52.7, 40.4$  ppm.

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 166.8 (100) [M + H<sup>+</sup>].

HRMS (MALDI): ber. für C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub> [M + H<sup>+</sup>]: 166.08626; gef. 166.08638.

### 8.2.2 (*R,S*)-Propyl-3-amino-3-phenylpropionat *rac*-348



Zu einer Suspension aus Carbonsäure *rac*-**349** (46.2 g, 0.28 mol, 1.00 equiv.) in *n*-Propanol (210 mL, 2.80 mol, 10.0 equiv.) wurde konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (22.4 mL, 0.42 mol, 1.50 equiv.) zugegeben. Die klare Lösung wurde 4 h unter Rückfluss erhitzt und dann auf RT abgekühlt. Man entfernte das Lösungsmittel im Vakuum und tropfte solange wässr. 6 M NaOH zu bis ein pH-Wert von 8.5 erreicht war. Nach Zugabe von Ethylacetat (100 mL) und H<sub>2</sub>O (100 mL), wurden die Phasen getrennt und die wässr. Phase mehrmals mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt *rac*-**348** als farbloses Öl (47.89 g, 0.23 mol, 82 %).

$R_f = 0.30$  (*c*-Hexan/EtOAc 1:1).

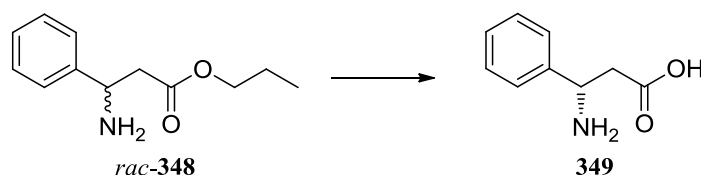
**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 7.29-7.22 (m, 4 H), 7.16 (tt,  $J$  = 7.1, 1.7 Hz, 1 H), 4.32 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 1 H), 3.95 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 2 H), 2.59 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H), 1.99 (bs, 2 H), 1.54 (sextet,  $J$  = 7.3 Hz, 2 H), 0.83 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 171.7, 144.2, 128.2, 127.0, 125.9, 65.7, 52.3, 43.7, 21.6, 10.0 ppm.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 208.8 (100) [ $\text{M} + \text{H}^+$ ].

**HRMS (MALDI):** ber. für  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_2$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ]: 208.13321; gef. 208.13309.

### 8.2.3 (*S*)-3-Amino-3-phenylpropansäure **349**



Zu 115 mL einer 50 mM wässr. Lösung aus *di*-Natriumhydrogenphosphat-Dodecahydrat mit einem pH-Wert von 7.00 wurde 2.30 g einer Lipase (Amano-Lipase PS, aus *Burkholderia cepacia*) zugegeben und 1 h bei einer Temperatur von 50 °C gerührt. Die klare Lösung wurde in eine Lösung des Esters *rac*-**348** (46.25 g, 0.22 mol) in MTBE (115 mL) gegeben und für weitere 24 h bei 50 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde Aceton (190 mL) zugegeben und 1 h bei 0 °C gerührt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Man erhielt **349** als farblosen Feststoff (16.30 g, 0.10 mol, 45 %, 90 % bezogen auf *S*-**348**).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -8.00^\circ$  (c: 0.03,  $\text{H}_2\text{O}$ ), Lit.:  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -8^\circ$  ( $\text{H}_2\text{O}$ ).<sup>[184]</sup>

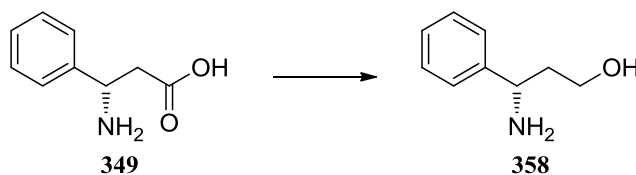
$R_f = 0.33$  (MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  2:1).

$^1\text{H-NMR}$ - und  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren sind identisch zu denen von *rac*-**349**.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 166.00 (100) [ $\text{M} + \text{H}^+$ ].

**HRMS (MALDI):** ber. für  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NO}_2$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ]: 166.08626; gef. 166.08619.

**Smp.:** 241 °C (Zersetzung); Lit.: 242 – 246 °C.<sup>[229]</sup>

8.2.4 (*S*)-3-Amino-3-phenylpropan-1-ol **358**

Zu einer Suspension der Säure **349** (16.22 g, 0.098 mol, 1.00 equiv.) und NaBH<sub>4</sub> (9.46 g, 0.25 mol, 2.55 equiv.) in abs. THF (350 mL) bei 0 °C und unter einer Ar-Atmosphäre wurde vorsichtig eine Lösung aus I<sub>2</sub> (30.46 g, 0.12 mol, 1.20 equiv.) in abs. THF (95 mL) zugetropft. Der Reaktionsansatz wurde für 18 h unter Rückfluss erhitzt und dann auf RT abgekühlt. Es wurde vorsichtig Methanol zugetropft bis eine klare Lösung entstand, eine weitere Stunde bei RT gerührt und dann das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit einer 20 %-igen wässr. KOH-Lösung (300 mL) versetzt und 4 h bei RT gerührt. Die wässr. Phase wurde mehrmals mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinten org. Phasen wurden mit H<sub>2</sub>O gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt den Aminoalkohol **358** als farbloses Öl (12.78 g, 0.085 mol, 86 %).

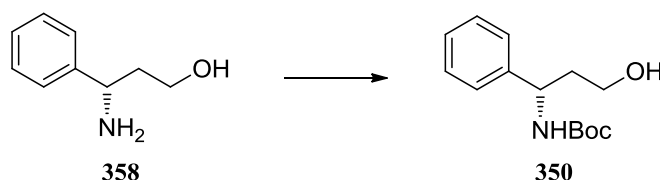
$R_f = 0.42$  (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2:1).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.32$  (t,  $J = 7.3$  Hz, 2 H), 7.27-7.21 (m, 3 H), 4.10 (dd,  $J = 8.5, 4.6$  Hz, 1 H), 3.82-3.74 (m, 2 H), 2.67 (bs, 3 H, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 1.92-1.81 (m, 2 H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 146.1, 128.7, 127.1, 125.7, 62.3, 56.6, 39.5$  ppm.

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 152.00 (110) [M + H<sup>+</sup>].

HRMS (MALDI): ber. für C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>NO [M + H<sup>+</sup>]: 152.10699; gef. 152.10678.

8.2.5 (*S*)-*tert*-Butyl(3-hydroxy-phenylpropyl)carbammat **350**

Zu einer Lösung aus Alkohol **358** (4.45 g, 29.43 mmol, 1.00 equiv) und NEt<sub>3</sub> (4.90 mL, 35.35 mmol, 1.20 equiv) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) wurde bei 0 °C langsam eine Lösung aus Boc<sub>2</sub>O (6.42 g, 29.42 mmol, 1.00 equiv) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) zugetropft und für weitere 3 h bei 0 °C gerührt. Nachdem die Lösung für 2 Tage bei RT rührte wurde die Lösung auf die Hälfte des Volumens eingeeengt, mit einer wässr. 1 M HCl-Lösung (50 mL) versetzt und für 10 Minuten gerührt. Die wässr. Phase wurde mehrmals mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinten org. Phasen

wurden mit H<sub>2</sub>O gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*c*-Hexan/EtOAc 3:1) erhielt man das Bocgeschützte Amin **350** als farblosen Feststoff (7.38 g, 29.36 mmol, 100%).

$R_f = 0.60$  (*c*-Hexan/EtOAc 1:1).

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.34-7.19$  (m, 5 H), 5.05 (bs, 1 H), 4.85 (bs, 1 H), 3.66 (dd,  $J = 7.4, 4.0$  Hz, 2 H), 2.93 (bs, 1 H), 2.10-1.97 (m, 1 H), 1.86-1.74 (m, 1 H), 1.40 (s, 9 H) ppm.

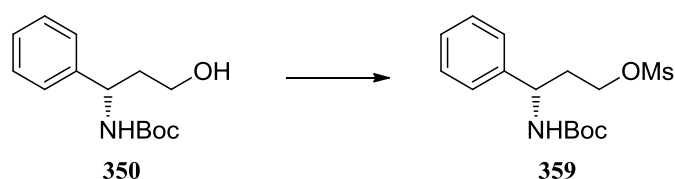
<sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 155.9, 142.1, 128.2, 126.8, 126.0, 79.3, 58.7, 51.7, 38.9, 28.0$  ppm.

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 252.00 (110) [M + H<sup>+</sup>].

HRMS (MALDI): ber. für C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub> [M + H<sup>+</sup>]: 252.15942; gef. 252.15953.

Chirale HPLC: Chiralpak IA, 0.46 × 25 cm, *n*-Hexan/*i*-PrOH 10:1, 0.8 mL/min, 254 nm,  $t_S = 13.3$  min,  $t_R = 18.1$  min,  $ee : \geq 99$  %.

### 8.2.6 (*S*)-3-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)-3-phenylpropylmethansulfonat **359**



Zu einer Lösung des Alkohols **350** (4.16 g, 16.55 mmol, 1.00 equiv.) und Methansulfonylchlorid (1.41 mL, 18.22 mmol, 1.10 equiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) wurde bei 0 °C NEt<sub>3</sub> (2.52 mL, 18.18 mmol, 1.10 equiv.) in einem Zeitraum von 30 Minuten zugetropft. Der Reaktionsansatz wurde für 2 h bei 0 °C und über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in EtOAc (70 mL) aufgenommen, nacheinander mit einer wässr. 0.5 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (20 mL), H<sub>2</sub>O (2 × 50 mL) und ges. NaCl-Lösung gewaschen und schließlich über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und nach säulenchromatographischer Reinigung (*c*-Hexan/EtOAc 7:3) erhielt man das Mesylat **359** als farblosen Feststoff (4.33 g, 13.14 mmol, 79%).

$R_f = 0.70$  (*c*-Hexan/EtOAc 1:1).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.28$  (t,  $J = 7.3$  Hz, 2 H), 7.23-7.19 (m, 3 H), 4.82 (bs, 1 H), 4.76 (bs, 1 H), 4.21-4.10 (m, 2 H), 2.92 (s, 3 H), 2.20-2.08 (m, 2 H), 1.34 (s, 9 H) ppm.

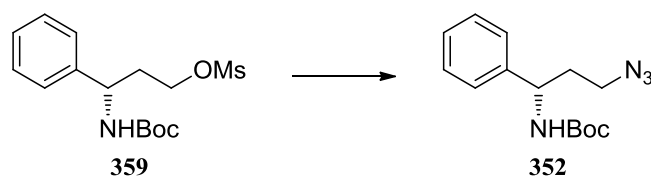
<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 155.2, 141.1, 128.9, 127.8, 126.3, 79.9, 66.9, 51.5, 37.3, 35.9, 28.3$  ppm.

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 330.6 (100) [M + H<sup>+</sup>].

**HRMS (MALDI):** ber. für  $C_{15}H_{23}NO_5SK$  [ $M + K^+$ ]: 368.09285; gef. 368.09299.

**Smp.:** 95 – 96 °C.

### 8.2.7 (*S*)-*tert*-Butyl(3-azido-1-phenylpropyl)carbammat **352**



Zu einer Lösung des Mesylats **359** (4.14 g, 12.57 mmol, 1.00 equiv.) in DMF (100 mL) wurde vorsichtig  $NaN_3$  (2.45 g, 37.69 mmol, 3.00 equiv.) zugegeben und 5 Tage bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in  $CH_2Cl_2$  (100 mL) aufgenommen, mit einer ges. NaCl-Lösung ( $2 \times 50$  mL) gewaschen und über  $MgSO_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und nach säulenchromatographischer Reinigung (*c*-Hexan/EtOAc 6:1) erhielt man das Azid **352** als farblosen Feststoff (3.34 g, 12.09 mmol, 96%).

$R_f = 0.68$  (*c*-Hexan/EtOAc 3:1).

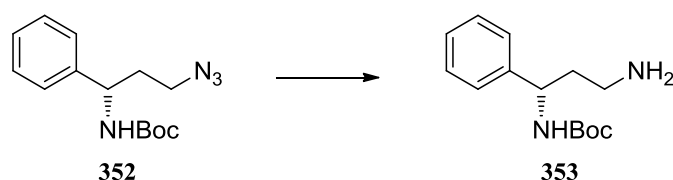
$^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.28$  (t,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 7.23-7.19 (m, 3 H), 4.86 (bs, 1 H), 4.70 (broad, 1 H), 3.28-3.19 (m, 2 H), 1.99-1.94 (m, 2 H), 1.35 (s, 9 H) ppm.

$^{13}C$ -NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 155.1, 141.5, 128.8, 127.6, 126.3, 79.7, 52.6, 48.5, 35.8, 28.3$  ppm.

**EA:** ber. für  $C_{14}H_{20}N_4O_2$ : C, 60.85; H, 7.30; N, 20.28; gef. C, 60.85; H, 7.16; N, 20.53.

**Smp.:** 101 – 102 °C.

### 8.2.8 (*S*)-*tert*-Butyl(3-amino-1-phenylpropyl)carbammat **353**



Zu einer Lösung des Azids **352** (4.80 g, 17.4 mmol) in abs. MeOH (100 mL) und unter einer Ar-Atmosphäre wurde vorsichtig Pd/C (0.74 g, 10 % Pd) zugegeben. Nach zweimaligem Evakuieren und Belüften mit  $H_2$ -Gas (Ballon) wurde über Nacht bei RT gerührt. Die schwarze Suspension wurde über Celite<sup>®</sup> filtriert und die erhaltene klare Lösung im Vakuum von

Lösungsmittel befreit. Nach säulenchromatographischer Reinigung (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2:1) erhielt man das Amin **353** als leicht gelblichen Feststoff (3.65 g, 14.6 mmol, 84%).

$R_f = 0.13$  (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2:1).

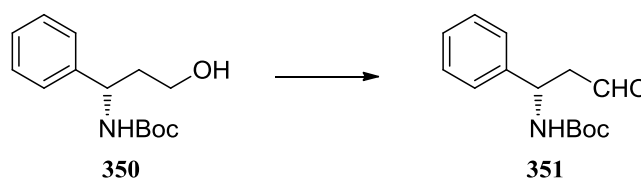
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.27$  (t,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 7.23-7.17 (m, 3 H), 5.43 (bs, 1 H, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 4.73 (bs, 1 H), 2.73-2.63 (m, 2 H), 1.90-1.75 (m, 2 H), 1.36 (s, 9 H), 1.31 (s, 2 H, austauschbar mit D<sub>2</sub>O) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 155.4, 142.7, 128.6, 127.1, 126.2, 79.3, 53.0, 40.0, 38.9, 28.4$  ppm.

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 250.95 (100) [M + H<sup>+</sup>].

HRMS (MALDI): ber. für C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M + H<sup>+</sup>]: 251.17540; gef. 251.17568.

### 8.2.9 (*S*)-*tert*-Butyl(3-oxo-1-phenylpropyl)carbammat **351**



Zu der Lösung des Alkohols **350** (1.94 g, 7.72 mmol, 1.00 equiv) und NEt<sub>3</sub> (4.39 mL, 31.67 mmol, 4.10 equiv) in abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12.50 mL) und abs. DMSO (3.13 mL) wurde bei 0 °C und unter einer Ar-Atmosphäre eine Suspension des SO<sub>3</sub>-Py-Komplexes (2.46 g, 15.46 mmol, 2.00 equiv) und abs. Pyridin (1.43 mL, 17.75 mmol, 2.30 equiv) in abs. DMSO (3.13 mL) zugegeben. Nach 10 Minuten bei 0 °C wurde für weitere 2 h bei RT gerührt. Bei 0 °C wurde H<sub>2</sub>O (50 mL) zugegeben, die wässr. Phase mehrmals mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert und mit einer ges. NaCl-Lösung (2 × 50 mL) gewaschen. Die vereinten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*c*-Hexan/EtOAc 7:1) erhielt man den Aldehyd **351** als farblosen Feststoff (1.68 g, 6.74 mmol, 87%).

$[\alpha]_D^{20} = -47.23^\circ$  (c: 0.06, MeOH).

$R_f = 0.43$  (*c*-Hexan/EtOAc 3:1).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 9.68$  (t,  $J = 1.6$  Hz, 1 H), 7.28 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2 H), 7.24-7.20 (m, 3 H), 5.14 (bs, 1 H), 5.05 (bs, 1 H), 2.95-2.82 (m, 2 H), 1.35 (s, 9 H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 200.2, 155.0, 140.9, 128.9, 127.8, 126.3, 80.0, 50.1, 49.9, 28.3$  ppm.

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 250.6 (100) [M + H<sup>+</sup>].

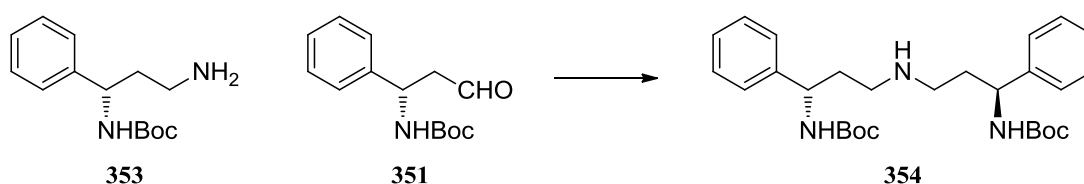


**HRMS (MALDI):** ber. für  $C_{14}H_{20}NO_3$  [ $M + H^+$ ]: 250.14377; gef. 250.14386.

**EA:** ber. für  $C_{14}H_{19}NO_3$ : C, 67.45; H, 7.68; N, 5.62; gef. C, 67.30; H, 7.33; N, 5.37.

**Smp.:** 94 °C.

### 8.2.10 Di-*tert*-butyl((1*S*,1'*S*)-azadiylbis(1-phenylpropan-3,1-diy1))dicarbamat **354**



Zu einer Lösung aus dem Amin **353** (1.38 g, 5.51 mmol, 1.00 equiv.) in abs. THF (50 mL) wurde der Aldehyd **351** (1.37 g, 5.50 mmol, 1.00 equiv.) zugegeben und der Reaktionsansatz für 2 Tage bei RT und unter einer Ar-Atmosphäre gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in Methanol (50 mL) aufgenommen und 1 h bei RT gerührt.  $NaBH_4$  (0.42 g, 11.10 mmol, 2.01 equiv.) wurde zugegeben und der Reaktionsansatz für weitere 4 Tage bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und eine wässr. 20 %-igen KOH-Lösung (40 mL) wurde zugegeben. Nach 2 h Rühren bei RT wurde die wässr. Phase mehrmals mit  $CH_2Cl_2$  extrahiert, die vereinten org. Phasen über  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*c*-Hexan/EtOAc 1:3) erhielt man Boc-Verbindung **354** als farblosen Schaum (1.55 g, 3.20 mmol, 58%).

$R_f = 0-0.18$  (*c*-Hexan/EtOAc 1:3).

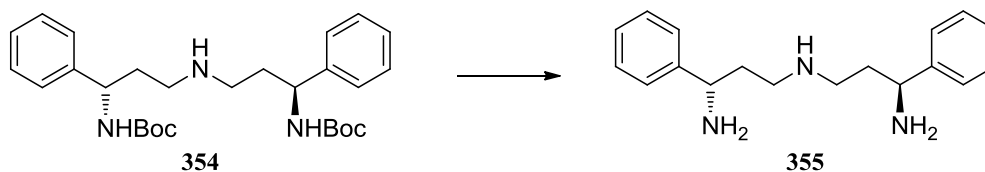
**$^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta = 7.27$  (t,  $J = 7.6$  Hz, 4 H), 7.23-7.18 (m, 6 H), 5.68 (bs, 2 H), 4.71 (bs, 2 H), 2.55-2.47 (m, 4 H), 1.94-1.79 (m, 4 H), 1.71 (bs, 1 H), 1.37 (s, 18 H) ppm.

**$^{13}C$ -NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta = 155.4, 142.6, 128.5, 127.1, 126.2, 79.3, 53.4, 46.4, 36.4, 28.4$  ppm.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 484.05 (110) [ $M + H^+$ ].

**HRMS (MALDI):** ber. für  $C_{28}H_{42}N_3O_4$  [ $M + H^+$ ]: 484.31698; gef. 484.31618.

**Smp.:** 47 °C.

8.2.11 (*S*)-*N*<sup>1</sup>((*S*)-3-Amino-3-phenylpropyl)-3-phenylpropan-1,3-diamin **355**

Zu einer Lösung aus Boc-Verbindung **354** (1.49 g, 3.08 mmol, 1.00 equiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 mL) wurde TFA (2.37 mL, 30.76 mmol, 10.00 equiv.) zugegeben und der Ansatz 4 Tage bei RT gerührt. Der Reaktionsansatz wurde für 23 h unter Rückfluss erhitzt und dann auf RT abgekühlt. Die org. Phase wurde mit wässr. 8 M KOH (50 mL) gewaschen, und mehrmals mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt das Triamin **355** als gelbes Öl (0.87 g, 3.07 mmol, 100 %).

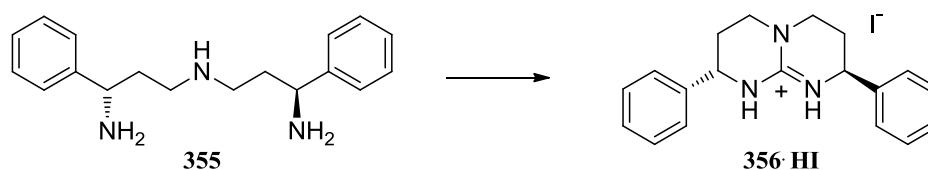
$R_f = 0-0.15$  (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2:1).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.29-7.22$  (m, 8 H), 7.20-7.17 (m, 2 H), 3.95 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2 H), 2.67-2.59 (m, 4 H), 2.50 (bs, 5 H), 1.83 (q,  $J = 6.7$  Hz, 4 H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 145.8, 128.5, 127.0, 126.0, 54.9, 47.2, 37.8$  ppm.

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 283.90 (110) [M + H<sup>+</sup>].

HRMS (MALDI): ber. für C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub> [M + H<sup>+</sup>]: 284.21212; gef. 284.21235.

8.2.12 (2*S*,8*S*)-2,8-Diphenyl-2,3,4,6,7,8-hexahydro-1*H*-pyrimidol[1,2-*a*]pyrimidin-Hydroiodid **356·HI**

Zu einer Lösung aus Triamin **355** (0.83 g, 2.93 mmol, 1.00 equiv.) in Nitromethan (20 mL) wurde unter einer Ar-Atmosphäre eine Lösung aus Dimethyltrithiocarbonat (0.42 mL, 3.81 mmol, 1.30 equiv.) in Nitromethan (3 mL) tropfenweise in einem Zeitraum von 1 h versetzt. Die gelbe Lösung wurde für 2 h unter Rückfluss erhitzt und nach Abkühlen auf RT mit Essigsäure (0.67 mL, 11.72 mmol, 4.00 equiv.) und Iodmethan (0.37 mL, 5.86 mmol, 2.00 equiv.) versetzt. Die Lösung wurde für 3 h unter Rückfluss erhitzt und dann über Nacht bei RT und unter einer Ar-Atmosphäre gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand mit H<sub>2</sub>O (20 mL) versetzt und die wässr. Phase mehrmals mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinten org. Phasen wurden durch Kieselgel geleitet (*c*-Hexan/EtOAc 1:1)

um überschüssige Reagenzien zu entfernen. Durch Elution mit (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2:1) erhielt man das Hydroiodid **356·HI** als leicht roten Feststoff (0.82 g, 1.96 mmol, 67 %).

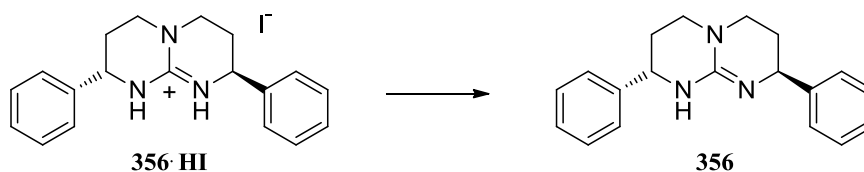
**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 7.89 (s, 2 H, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 7.44 (t, *J* = 7.6 Hz, 4 H), 7.38-7.34 (m, 6 H), 4.70 (t, *J* = 5.0 Hz, 2 H), 3.47 (m, 2 H), 3.24 (m, 2 H), 2.26 (m, 2 H), 2.00 (m, 2 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 150.9, 141.2, 128.7, 127.9, 126.2, 51.7, 44.6, 28.5 ppm.

**MS (ESI):** *m/z* (%) = 292.12 (36000000) [M + H<sup>+</sup>].

**HRMS (MALDI):** ber. für C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub> [M + H<sup>+</sup>]: 292.18082; gef. 292.18073.

### 8.2.13 (2*S*,8*S*)-2,8-Diphenyl-2,3,4,6,7,8-hexahydro-1*H*-pyrimidol[1,2-*a*]pyrimidin **356**



Eine Lösung des Hydroiodids **356·HI** (0.41 g, 0.98 mmol, 1.00 equiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) wurde mit einer wässr. 20 M NaOH (70 mL) ausgeschüttelt und dann mit H<sub>2</sub>O gewaschen. Die vereinten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt das Guanidin **356** als farblosen Schaum (0.27 g, 0.93 mmol, 95 %).

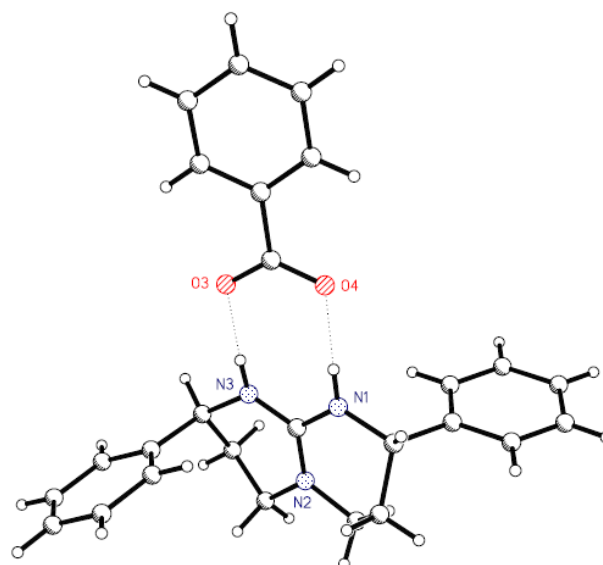
Für die Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle erhielt man durch langsame Diffusion von *n*-Hexan in eine äquimolare Lösung des Guanidins **356** und Benzoesäure in EtOAc.

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +6.21 ° (c: 0.07, MeOH).

**R<sub>f</sub>** = 0.80 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2:1).

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 10.13 (bs, 1 H), 7.37 (t, *J* = 7.6 Hz, 4 H), 7.32-7.29 (m, 6 H), 4.48 (t, *J* = 4.7 Hz, 2 H), 3.24 (m, 2 H), 3.03 (m, 2 H), 2.14 (m, 2 H), 1.94 (m, 2 H) ppm.

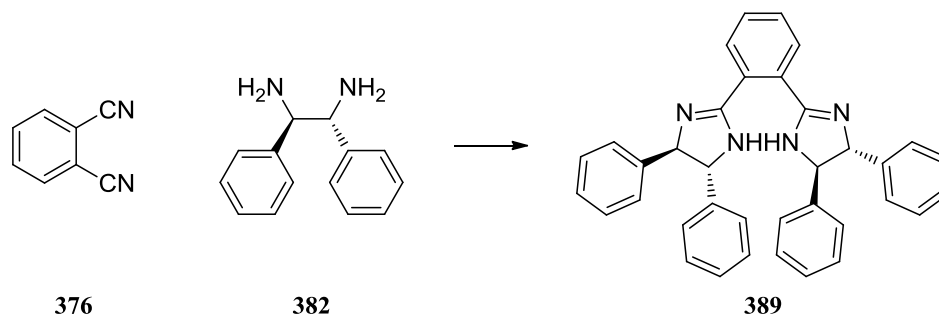
**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 150.7, 141.9, 128.4, 127.3, 126.1, 50.6, 43.4, 28.1 ppm.



Festkörperstruktur von  $2 \cdot (356 \cdot \text{Benzoessäure}) \cdot \frac{1}{2} \text{EtOAc}$ :  $\text{C}_{56}\text{H}_{62}\text{N}_6\text{O}_6$ ,  $M_W = 915.12$ , monoklin, Raumgruppe  $P2_1$ ,  $a = 15.2019(12) \text{ \AA}$ ,  $b = 9.6219(8) \text{ \AA}$ ,  $c = 17.1451(14) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 101.0070(10)^\circ$ ,  $\gamma = 90^\circ$ ,  $V = 2461.7(3) \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 2$ ,  $\rho_{\text{ber.}} = 1.235 \text{ Mg} \cdot \text{m}^{-3}$ ,  $\mu = 0.081 \text{ mm}^{-1}$ ,  $F(000) = 976$ , Kristallabmessung  $0.40 \times 0.36 \times 0.26 \text{ mm}^3$ ,  $2\Theta_{\text{max}} = 26.00^\circ$ ,  $T = 185(2) \text{ K}$ , 25966 gemessene Reflexe, 5087 unabhängige Reflexe ( $R_{\text{int}} = 0.1274$ ), 5087 berücksichtigte Reflexe, semi-empirische Absorptionskorrektur, 626 Parameter,  $R1 = 0.1706$  (alle Daten),  $wR2 = 0.1135$  (alle Daten), max./min. Restelektronendichte  $0.172 / -0.211 \text{ e} \cdot \text{\AA}^{-3}$ .

## 8.3 Synthese der $C_2$ -symmetrischen Bisamidine

### 8.3.1 1,2-Bis((4*R*,5*R*)-4,5-diphenyl-4,5dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)benzol **389**



Zu einer Lösung aus Phthalonitril **376** (169 mg, 1.32 mmol, 1.0 equiv.) und *N*-Acetylcystein (258 mg, 1.58 mmol, 1.2 equiv.) in abs. Methanol (20 mL) wurde bei RT und unter einer Ar-Atmosphäre das Diamin **382** (618 mg, 2.91 mmol, 2.2 equiv.) zugegeben. Die Lösung wurde 2 h bei RT gerührt und dann für 22 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (EtOAc/MeOH 10:1 + 1 %  $\text{NEt}_3$ ) erhielt man das Bisamidin **389** als farblosen Feststoff (645 mg, 1.24 mmol, 94 %).

Für die Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle erhielt man durch langsame Diffusion von *n*-Pentan in eine Lösung des Bisamidins **389** in EtOAc.

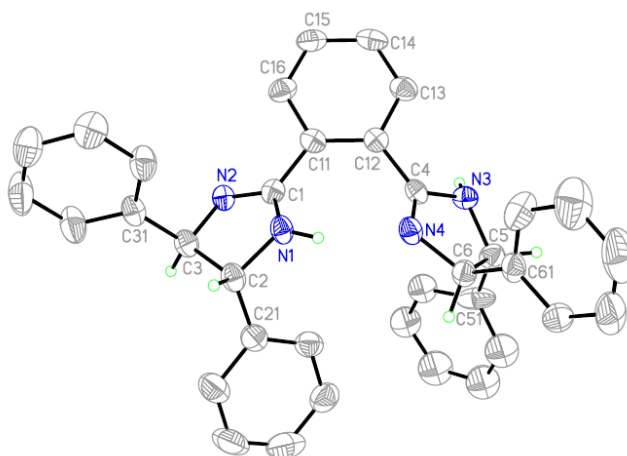
$R_f = 0.29$  (EtOAc/MeOH 10:1 + 1 %  $\text{NEt}_3$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8.27$  (bs, 2 H, austauschbar mit  $\text{D}_2\text{O}$ ), 7.91-7.89 (m, 2 H), 7.65-7.63 (m, 2 H), 7.30-7.23 (m, 20 H), 4.71 (bs, 4 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 164.1, 143.9, 130.8, 129.9, 129.8, 128.5, 127.2, 126.6, 79.9, 69.5$  ppm.

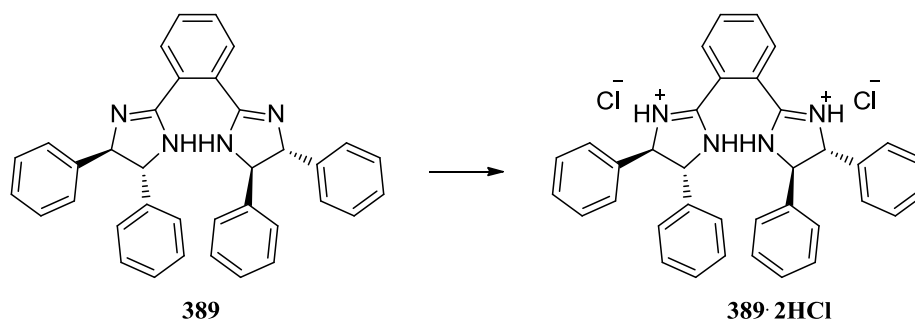
**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 519.25  $[\text{M} + \text{H}^+]$ .

**HRMS (MALDI):** ber. für  $\text{C}_{36}\text{H}_{31}\text{N}_4$   $[\text{M} + \text{H}^+]$ : 519.25432; gef. 519.25383.



Festkörperstruktur von **389**:  $C_{36}H_{30}N_4$ ,  $M_W = 518.64$ , orthorhombisch, Raumgruppe  $P2_12_12_1$ ,  $a = 10.9410(8) \text{ \AA}$ ,  $b = 12.3493(17) \text{ \AA}$ ,  $c = 21.064(2) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 90^\circ$ ,  $\gamma = 90^\circ$ ,  $V = 2846.0(5) \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 4$ ,  $\rho_{\text{ber.}} = 1.210 \text{ Mg}\cdot\text{m}^{-3}$ ,  $\mu = 0.072 \text{ mm}^{-1}$ ,  $F(000) = 1096$ , Kristallabmessung  $0.32 \times 0.27 \times 0.14 \text{ mm}^3$ ,  $2\Theta_{\text{max}} = 25.584^\circ$ ,  $T = 173(2) \text{ K}$ , 8580 gemessene Reflexe, 5272 unabhängige Reflexe ( $R_{\text{int}} = 0.0590$ ), 5272 berücksichtigte Reflexe, semi-empirische Absorptionskorrektur, 365 Parameter,  $R1 = 0.0847$  (alle Daten),  $wR2 = 0.1292$  (alle Daten), max./min. Restelektronendichte  $0.277 / -0.308 \text{ e}\cdot\text{\AA}^{-3}$ .

### 8.3.2 (4*R*,4'*R*,5*R*,5'*R*)-2,2'-(1,2-phenylen)bis(4,5-diphenyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-3-ium)chlorid **389·2HCl**

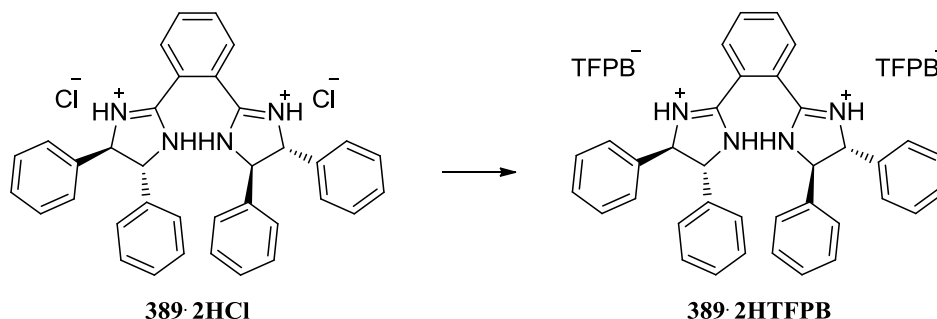


Zu einer Lösung aus Bisimidin **389** (0.62 g, 1.20 mmol, 1.0 equiv.) in abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) wurde bei RT und unter einer Ar-Atmosphäre HCl (1.26 mL, 2.52 mmol, 2.1 equiv., 2.0 M in  $\text{Et}_2\text{O}$ ) zugegeben. Die klare Lösung wurde 90 min. bei RT gerührt und dann im Vakuum von Lösungsmittel befreit. Man erhielt das Hydrochlorid **389·2HCl** als leicht gelben Feststoff (0.71 g, 1.20 mmol, 100 %).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 12.00$  (bs, 4 H), 8.25-8.22 (m, 2 H), 8.09-8.06 (m, 2 H), 7.46-7.29 (m, 20 H), 5.36 (s, 4 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 164.0, 137.1, 133.7, 132.1, 128.9, 128.8, 127.6, 122.9, 69.9$  ppm.

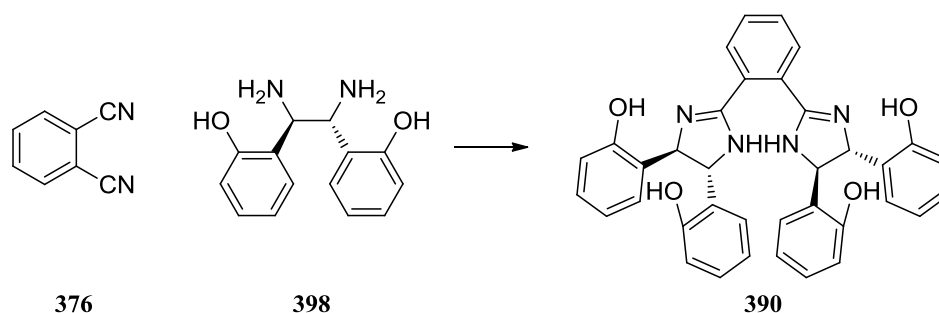
8.3.3 (4*R*,4'*R*,5*R*,5'*R*)-2,2'-(1,2-Phenylen)bis(4,5-diphenyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-3-ium)tetrakis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)borat  
**389·2HCl**



Zu einer Lösung des Hydrochlorids **389·2HCl** (0.69 g, 1.17 mmol, 1.0 equiv.) in abs. Methanol (40 mL) wurde bei RT und unter einer Ar-Atmosphäre Natrium-tetrakis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]borat (2.07 g, 2.34 mmol, 2.0 equiv.) zugegeben. Die klare Lösung wurde 90 min. bei RT gerührt und dann im Vakuum von Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen, mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und die wässr. Phase mehrmals mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinten org. Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt das  $\text{BAr}^{\text{F}_4}$ -Salz **389·2HTFPB** als farblosen Schaum (2.51 g, 1.12 mmol, 96 %).

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):**  $\delta = 11.43$  (bs, 4 H), 8.19 (bs, 2 H), 8.12 (bs, 2 H), 7.68 (bs, 8 H), 7.62-7.61 (bm, 16 H), 7.47-7.37 (m, 20 H), 5.48 (bs, 4 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):**  $\delta = 163.6$ , 160.9 (q,  $J_{11\text{B}-13\text{C}} = 49.2$  Hz,  $\text{BAr}^{\text{F}_4}$ ), 136.8, 134.0 ( $\text{BAr}^{\text{F}_4}$ ), 132.0, 129.0, 128.4 (qq,  $J_{13\text{C}-19\text{F}} = 31.6$ , 2.8 Hz,  $\text{BAr}^{\text{F}_4}$ ), 127.7, 124.0 (q,  $J_{13\text{C}-19\text{F}} = 272.5$  Hz, Peaks bei 129.4, 125.8, 122.2, 118.6,  $\text{BAr}^{\text{F}_4}$ ), 117.6 (septet,  $J_{13\text{C}-19\text{F}} = 3.6$  Hz,  $\text{BAr}^{\text{F}_4}$ ), 69.9 ppm.

8.3.4 1,2-Bis((4*R*,5*R*)-4,5-di-(2'-hydroxyphenyl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)benzol **390**

Zu einer Lösung aus Phthalonitril **376** (227 mg, 1.77 mmol, 1.0 equiv.) und *N*-Acetylcystein (344 mg, 2.11 mmol, 1.2 equiv.) in abs. Methanol (30 mL) wurde bei RT und unter einer Ar-Atmosphäre das Diamin **398** (950 mg, 3.89 mmol, 2.2 equiv.) zugegeben. Die Lösung wurde für 8 h unter Rückfluss erhitzt, dann über Nacht bei RT gerührt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (EtOAc/MeOH 10:1 + 2 % NEt<sub>3</sub>) erhielt man das Bisamidin **390** als leicht gelben Feststoff (658 mg, 1.13 mmol, 64 %).

$R_f = 0.04-0.18$  (EtOAc/MeOH 10:1 + 2 % NEt<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 9.61$  (bs, 2 H), 7.84-7.81 (m, 2 H), 7.64-7.62 (m, 2 H), 7.34 (d,  $J = 7.2$  Hz, 4 H), 7.03 (td,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 4 H), 6.75 (dd,  $J = 8.1, 0.9$  Hz, 4 H), 6.67 (td,  $J = 7.5, 1.0$  Hz, 4 H), 5.22 (s, 4 H), 3.17 (s, 4 H) ppm.

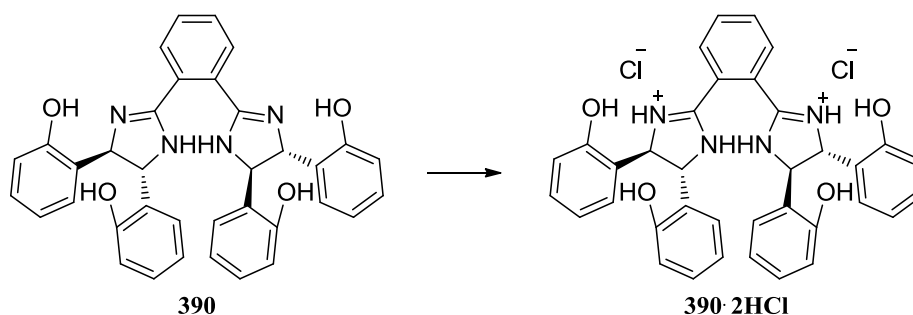
<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 163.3, 154.8, 130.0, 129.6, 127.8, 127.6, 119.0, 115.2, 48.6$  ppm.

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 583.17 (100) [M + H<sup>+</sup>].

HRMS (MALDI): ber. für C<sub>36</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M + H<sup>+</sup>]: 583.23398; gef. 583.23425.



8.3.5 (4*R*,4'*R*,5*R*,5'*R*)-2,2'-(1,2-Phenylen)bis(4,5-bis(2-hydroxyphenyl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-3-ium)chlorid **390·2HCl**

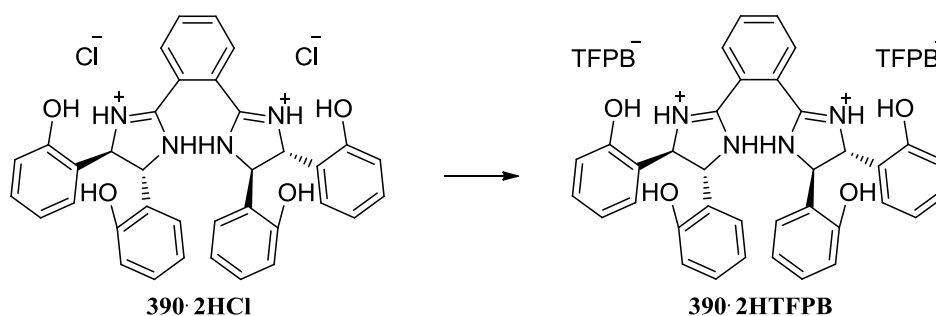


Zu einer Lösung aus Bisamidin **390** (0.57 g, 0.98 mmol, 1.0 equiv.) in einer Mischung aus abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) und abs. Methanol (5 mL) wurde bei RT und unter einer Ar-Atmosphäre HCl (0.98 mL, 1.96 mmol, 2.0 equiv., 2.0 M in Et<sub>2</sub>O) zugegeben. Die klare Lösung wurde 3 h bei RT gerührt und dann im Vakuum von Lösungsmittel befreit. Man erhielt das Hydrochlorid **390·2HCl** als leicht orangenen Schaum (0.64 g, 0.98 mmol, 100 %).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 11.26 (bs, 4 H), 10.28 (bs, 4 H), 8.04-7.94 (m, 4 H), 7.34 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 4 H), 7.21 (td, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 4 H), 7.03 (dd, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 4 H), 6.79 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 4 H), 5.47 (s, 4 H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 162.8, 155.7, 133.1, 130.0, 129.9, 128.8, 124.7, 123.4, 119.1, 115.9, 64.7 ppm.

8.3.6 (4*R*,4'*R*,5*R*,5'*R*)-2,2'-(1,2-Phenylen)bis(4,5-bis(2-hydroxyphenyl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-3-ium)tetrakis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)borat **390·2HTFPB**



Zu einer Lösung des Hydrochlorids **390·2HCl** (0.64 g, 0.98 mmol, 1.0 equiv.) in abs. Methanol (40 mL) wurde bei RT und unter einer Ar-Atmosphäre Natrium-tetrakis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]borat (1.74 g, 1.96 mmol, 2.0 equiv.) zugegeben. Die klare Lösung wurde 90 min. bei RT gerührt und dann im Vakuum von Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen, mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und die wässr. Phase

mehrmals mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinten org. Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt das  $\text{BAr}^{\text{F}_4}$ -Salz **390**·2HTFPB als farblosen Schaum (2.17 g, 0.94 mmol, 96 %).

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):**  $\delta = 11.00$  (s, 4 H, austauschbar mit  $\text{D}_2\text{O}$ ),  $10.07$  (s, 4 H, austauschbar mit  $\text{D}_2\text{O}$ ),  $8.07$ - $8.04$  (m, 2 H),  $7.94$ - $7.91$  (m, 2 H),  $7.70$  (bs, 8 H),  $7.62$  (bm, 16 H),  $7.38$  (dd,  $J = 7.6, 1.4$  Hz, 4 H),  $7.24$  (td,  $J = 7.2, 1.5$  Hz, 4 H),  $6.93$  (dd,  $J = 8.1, 0.8$  Hz, 4 H),  $6.84$  (td,  $J = 7.3, 0.7$  Hz, 4 H),  $5.52$  (s, 4 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):**  $\delta = 162.9, 161.0$  (q,  $J_{11\text{B}-13\text{C}} = 49.8$  Hz,  $\text{BAr}^{\text{F}_4}$ ),  $155.6, 134.0$  ( $\text{BAr}^{\text{F}_4}$ ),  $133.4, 130.1, 130.0, 129.1, 128.5$  (qq,  $J_{13\text{C}-19\text{F}} = 31.4, 2.8$  Hz,  $\text{BAr}^{\text{F}_4}$ ),  $124.7, 124.0$  (q,  $J_{13\text{C}-19\text{F}} = 272.8$  Hz, Peaks bei  $129.4, 125.8, 122.2, 118.6$ ,  $\text{BAr}^{\text{F}_4}$ ),  $123.6, 119.3, 117.5$  (septet,  $J_{13\text{C}-19\text{F}} = 3.4$  Hz  $\text{BAr}^{\text{F}_4}$ ),  $115.8, 64.6$  ppm.

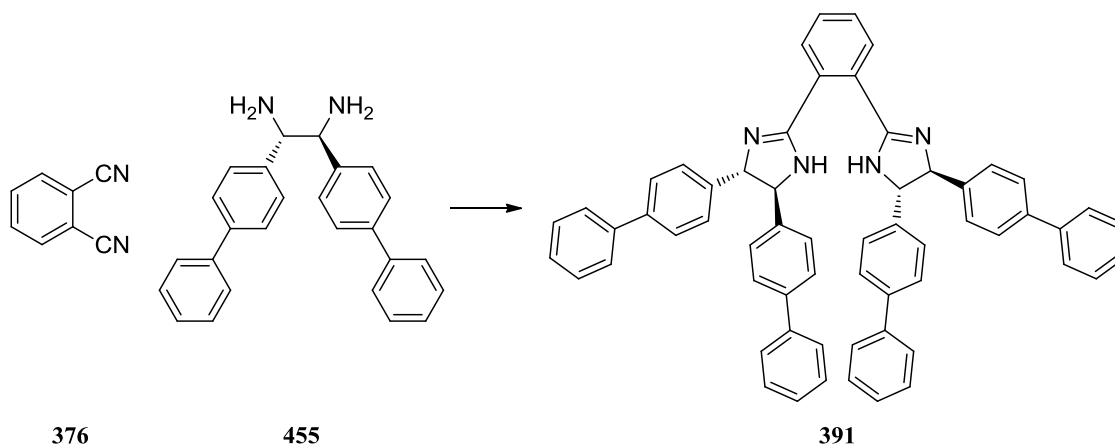
**$^{19}\text{F-NMR}$  (471 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):**  $\delta = -61.86$  ppm.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 583.20 [ $\text{M} + \text{H}^+$ ].

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 863.26 [ $(\text{BAr}^{\text{F}_4})$ ].

**HRMS (MALDI):** ber. für  $\text{C}_{36}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_4$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ]: 583.23398; gef. 583.23443.

### 8.3.7 1,2-Bis((4*S*,5*S*)-4,5-di([1,1'-biphenyl]-4-yl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)benzol **391**



Zu einer Lösung aus Phthalonitril **376** (246 mg, 1.92 mmol, 1.0 equiv.) und *N*-Acetylcystein (375 mg, 2.30 mmol, 1.2 equiv.) in abs. Methanol (40 mL) wurde bei RT und unter einer Ar-Atmosphäre das Diamin **455** (1.54 g, 4.23 mmol, 2.2 equiv.) zugegeben. Die Lösung wurde für 25 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  50:1 + 0.1 %  $\text{NH}_3$ ) erhielt man das Bisimididin **391** als leicht gelben Schaum (1.03 g, 1.25 mmol, 65 %).

$R_f = 0.28$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  25:1).

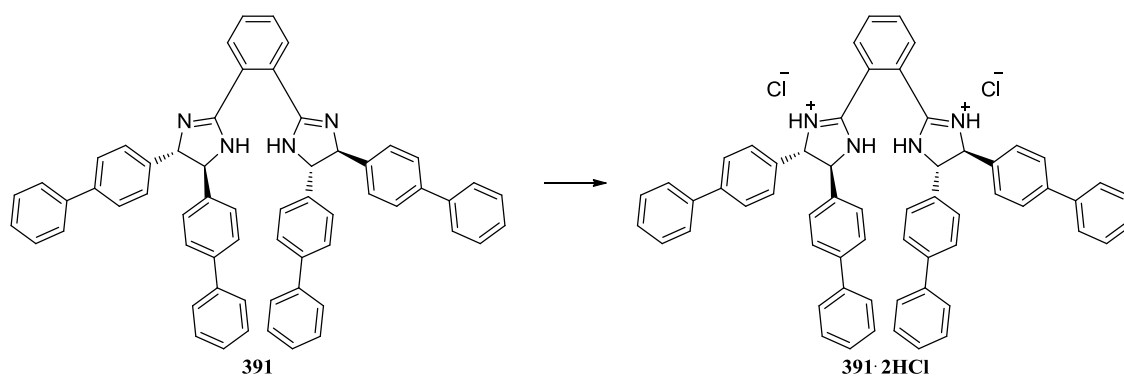
**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 8.42 (bs, 2 H), 7.99-7.96 (m, 2 H), 7.70-7.67 (m, 2 H), 7.61-7.57 (m, 16 H), 7.43-7.37 (m, 16 H), 7.36-7.30 (m, 4 H), 4.83 (bs, 4 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta$  = 165.9, 143.5, 141.6, 141.0, 131.6, 131.3, 130.8, 129.5, 128.1, 128.0, 127.8, 127.7, 75.6 ppm.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 823.42 [ $\text{M} + \text{H}^+$ ].

**HRMS (MALDI):** ber. für  $\text{C}_{60}\text{H}_{47}\text{N}_4$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ]: 823.37952; gef. 823.37916.

### 8.3.8 (4*S*,4'*S*,5*S*,5'*S*)-2,2'-(1,2-Phenylene)bis(4,5-di([1,1'-biphenyl]-4-yl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-3-ium)chlorid **391·2HCl**

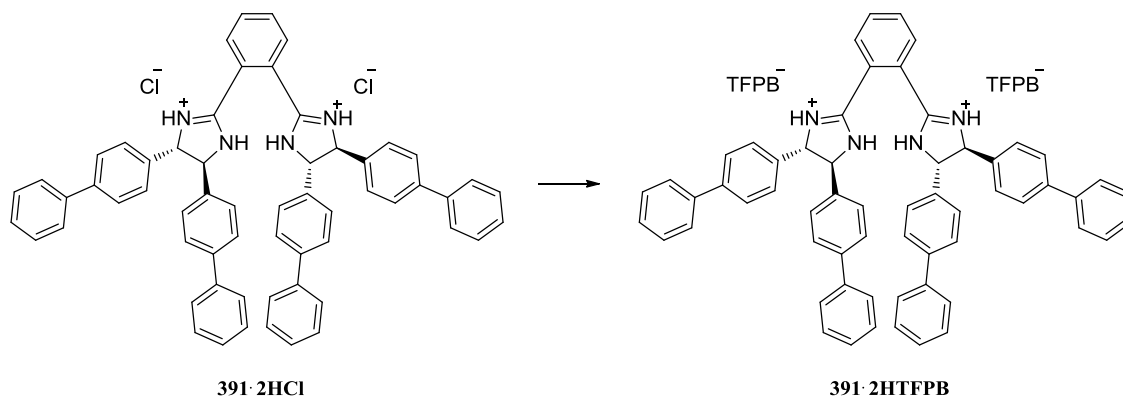


Zu einer Lösung aus Bisamidin **391** (0.89 g, 1.08 mmol, 1.0 equiv.) in abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 mL) wurde bei RT und unter einer Ar-Atmosphäre HCl (1.14 mL, 2.28 mmol, 2.1 equiv., 2.0 M in  $\text{Et}_2\text{O}$ ) zugegeben. Die klare Lösung wurde 3 h bei RT gerührt und dann im Vakuum von Lösungsmittel befreit. Man erhielt das Hydrochlorid **391·2HCl** als gelben Feststoff (0.97 g, 1.08 mmol, 100 %).

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 11.95 (bs, 4 H), 8.26 (bs, 2 H), 8.13 (bs, 2 H), 7.67-7.59 (m, 24 H), 7.44-7.33 (m, 12 H), 5.55 (bs, 4 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 164.3, 140.6, 139.2, 136.1, 133.9, 132.4, 129.0, 128.4, 127.7, 127.2, 126.6, 123.0, 69.5, 54.9 ppm.

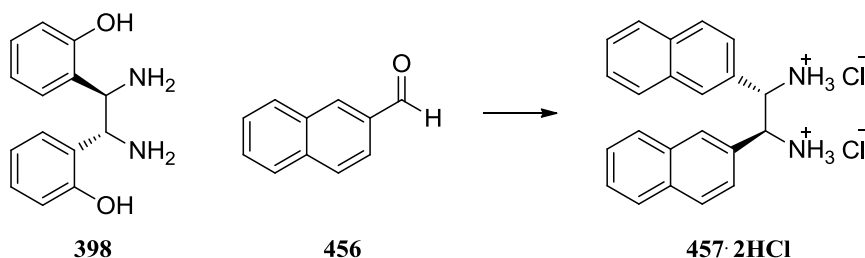
8.3.9 (4*S*,4'*S*,5*S*,5'*S*)-2,2'-(1,2-Phenylene)bis(4,5-di([1,1'-biphenyl]-4-yl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-3-ium)tetrakis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)borat  
**391·2HTFPB**



Zu einer Lösung des Hydrochlorids **391·2HCl** (0.94 g, 1.05 mmol, 1.0 equiv.) in abs. Methanol (40 mL) wurde bei RT und unter einer Ar-Atmosphäre Natrium-tetrakis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]borat (1.86 g, 2.10 mmol, 2.0 equiv.) zugegeben. Die klare Lösung wurde 3 h bei RT gerührt und dann im Vakuum von Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen, mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und die wässr. Phase mehrmals mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinten org. Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nachdem im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum nur 1 equiv. des BAr<sup>F</sup><sub>4</sub>-Anions zu sehen war, wurde die ganze Prozedur mit 1 equiv. von Natrium-tetrakis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]borat wiederholt. Man erhielt das BAr<sup>F</sup><sub>4</sub>-Salz **391·2HTFPB** als farblosen Schaum (2.40 g, 0.94 mmol, 90 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>CN):**  $\delta$  = 8.17-8.15 (m, 2 H), 8.01-7.99 (m, 2 H), 7.71 (bt, 16 H), 7.67 (s, 8 H), 7.65 (s, 8 H), 7.61-7.59 (m, 8 H), 7.48 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 8 H), 7.44-7.40 (m, 8 H), 7.38-7.35 (m, 4 H), 5.32 (bs, 4 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CD<sub>3</sub>CN):**  $\delta$  = 165.4, 162.7 (q,  $J_{11B-13C}$  = 49.9 Hz, BAr<sup>F</sup><sub>4</sub>), 142.5, 140.9, 138.9, 135.7 (BAr<sup>F</sup><sub>4</sub>), 134.7, 132.2, 130.1, 130.0 (qq,  $J_{13C-19F}$  = 31.5, 2.9 Hz, BAr<sup>F</sup><sub>4</sub>), 128.9, 128.8, 128.7, 127.9, 125.5 (q,  $J_{13C-19F}$  = 272.0 Hz, Peaks bei 126.6, 124.5, 122.3, BAr<sup>F</sup><sub>4</sub>), 118.8 (septet,  $J_{13C-19F}$  = 3.8 Hz BAr<sup>F</sup><sub>4</sub>), 118.4, 72.5 ppm.

8.3.10 (1*S*,2*S*)-1,2-Di(naphthalen-2-yl)ethan-1,2-diammoniumchlorid **457·2HCl**

Zu einer Lösung aus Diamin **398** (1.22 g, 4.99 mmol, 1.00 equiv.) in DMSO (25 mL) wurde der Aldehyd **456** (1.87 g, 11.97 mmol, 2.40 equiv.) zugegeben und der Ansatz für 19 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von H<sub>2</sub>O (75 mL) wurde Et<sub>2</sub>O zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässr. Phase wurde mehrmals mit Et<sub>2</sub>O extrahiert, die vereinten org. Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der orangefarbene feste Rückstand wurde in THF (70 mL) gelöst und nach Zugabe von 37 %-iger HCl (1.5 mL) für weitere 19 h bei RT gerührt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert und mit kaltem THF gewaschen. Nach Trocknen im Vakuum erhielt man das Hydrochlorid **457·2HCl** als farblosen Feststoff (1.40 g, 3.63 mmol, 73 %).

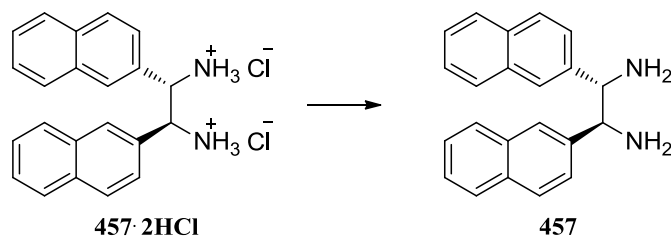
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 9.50 (bs, 6 H), 8.00 (d, *J* = 1.1 Hz, 2 H), 7.83-7.75 (m, 6 H), 7.55 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 2 H), 7.51-7.45 (m, 4 H), 5.42 (bs, 2 H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 132.7, 132.2, 130.7, 128.8, 128.1, 127.9, 127.5, 126.9, 126.6, 125.5, 56.9 ppm.

MS (ESI): *m/z* (%) = 296.14 (100) [*M*<sup>+</sup> – NH<sub>3</sub> – H<sup>+</sup>].

HRMS (MALDI): ber. für C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N [*M*<sup>+</sup> – NH<sub>3</sub> – H<sup>+</sup>]: 296.14338; gef. 296.14301.

Smp.: 245 – 246 °C.

8.3.11 (1*S*,2*S*)-1,2-Di(naphthalen-2-yl)ethan-1,2-diamin **457**

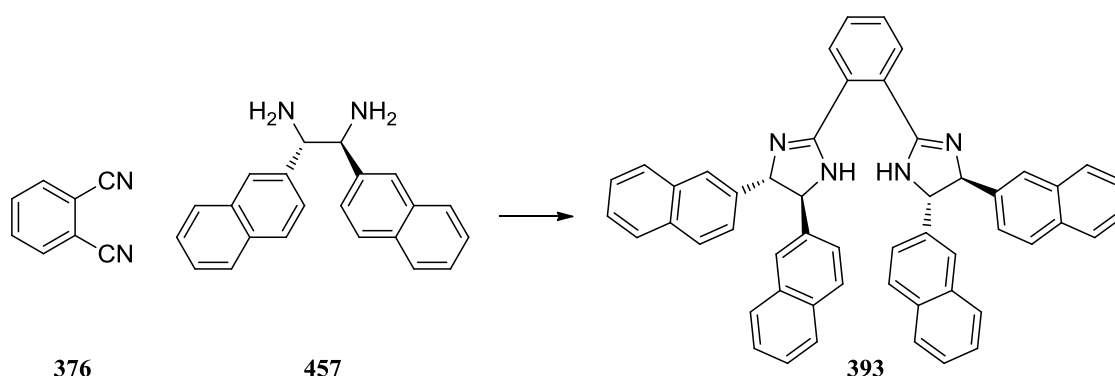
Eine Suspension des Hydrochlorids **457·2HCl** (1.21 g, 3.14 mmol, 1.00 equiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) wurde mit einer wässr. 2 M NaOH (50 mL) ausgeschüttelt. Die Phasen wurden getrennt, die vereinten org. Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt das Diamin **457** als leicht grauen Feststoff (0.95 g, 3.04 mmol, 97 %).

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 7.79-7.69 (m, 8 H), 7.46 (dd,  $J$  = 8.4, 1.6 Hz, 2 H), 7.42-7.36 (m, 4 H), 4.18 (s, 2 H), 2.13 (bs, 4 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 142.5, 132.7, 131.9, 127.5, 127.3, 126.9, 126.1, 125.7, 125.5, 125.2, 62.1 ppm.

**Smp.:** 143 – 146 °C; Lit.: 139 – 145 °C.<sup>[230]</sup>

### 8.3.12 1,2-bis((4*S*,5*S*)-4,5-Di(naphthalen-2-yl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)benzol **393**



Zu einer Lösung aus Phthalonitril **376** (0.18 g, 1.39 mmol, 1.0 equiv.) und *N*-Acetylcystein (0.27 g, 1.67 mmol, 1.2 equiv.) in abs. Methanol (40 mL) wurde bei RT und unter einer Ar-Atmosphäre das Diamin **457** (0.91 g, 2.91 mmol, 2.1 equiv.) zugegeben. Die Lösung wurde für 26 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  50:1 + 0.1 %  $\text{NH}_3$ ) erhielt man das Bisamidin **393** als gelben Feststoff (0.20 g, 0.28 mmol, 20 %).

**R<sub>f</sub>** = 0.20 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  50:1 + 1 %  $\text{NH}_3$ ).

**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 8.55 (bs, 2 H), 8.04-8.02 (m, 2 H), 7.83 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 4 H), 7.78 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 4 H), 7.73-7.70 (m, 10 H), 7.50 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 4 H), 7.46 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 4 H), 7.39 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 4 H), 5.01 (bs, 4 H) ppm.

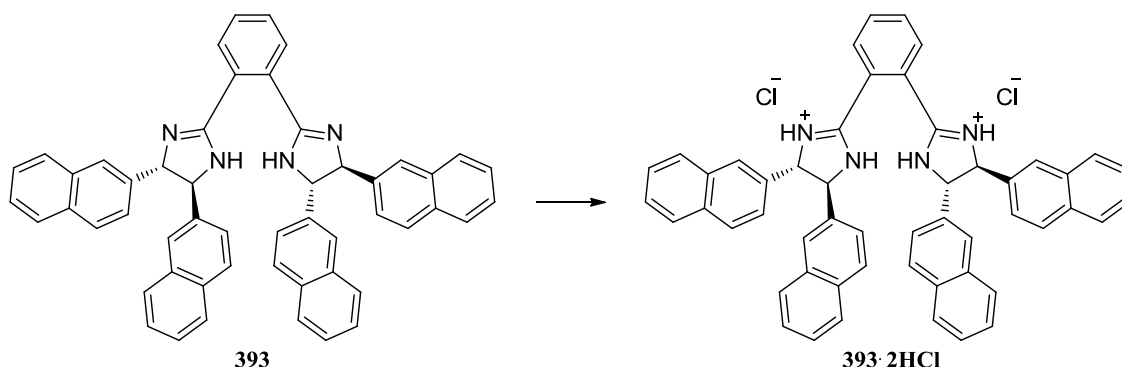
**$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 164.3, 141.2, 132.9, 132.4, 130.9, 130.0, 129.9, 128.3, 127.7, 127.5, 126.1, 125.8, 125.1, 54.9 ppm.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 719.31 (100) [ $\text{M} + \text{H}^+$ ].

**HRMS (MALDI):** ber. für  $\text{C}_{52}\text{H}_{39}\text{N}_4$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ]: 719.31692; gef. 719.31780.

**Smp.:** 225-227 °C.

8.3.13 (4*S*,4'*S*,5*S*,5'*S*)-2,2'-(1,2-Phenylen)bis(4,5-di(naphthalen-2-yl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-3-ium)chloride **393·2HCl**

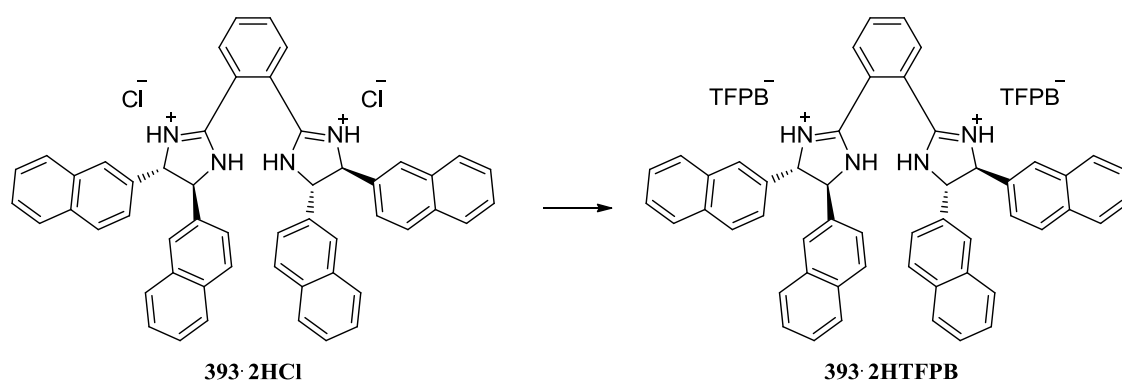


Zu einer Lösung aus Bisimidin **393** (0.18 g, 0.25 mmol, 1.0 equiv.) in abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL) wurde bei RT und unter einer Ar-Atmosphäre HCl (0.27 mL, 0.54 mmol, 2.2 equiv., 2.0 M in Et<sub>2</sub>O) zugegeben. Die klare Lösung wurde 2 h bei RT gerührt und dann im Vakuum von Lösungsmittel befreit. Man erhielt das Hydrochlorid **393·2HCl** als gelben Feststoff (0.20 g, 0.25 mmol, 100 %).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 12.10 (bs, 4 H), 8.38 (bs, 2 H), 8.18 (bs, 2 H), 7.95 (s, 4 H), 7.77-7.75 (m, 8 H), 7.63 (s, 8 H), 7.51 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 4 H), 7.44 (t, *J* = 7.6 Hz, 4 H), 5.63 (bs, 4 H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 164.1, 134.6, 134.1, 132.9, 132.6, 128.8, 127.8, 127.6, 127.1, 126.7, 126.5, 124.9, 123.1, 70.2 ppm.

8.3.14 (4*S*,4'*S*,5*S*,5'*S*)-2,2'-(1,2-Phenylen)bis(4,5-di(naphthalen-2-yl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-3-ium)tetrakis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)borat **393·2HTFPB**



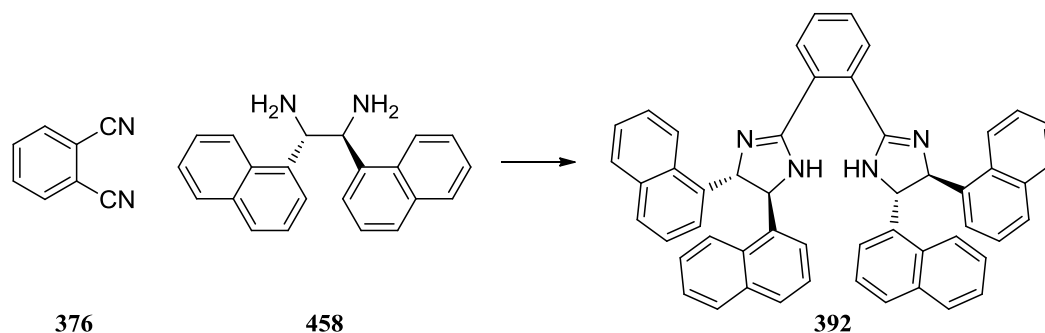
Zu einer Lösung des Hydrochlorids **393·2HCl** (0.17 g, 0.21 mmol, 1.0 equiv.) in abs. Methanol (25 mL) wurde bei RT und unter einer Ar-Atmosphäre Natrium-tetrakis[3,5-

bis(trifluoromethyl)phenyl]borat (0.37 g, 0.42 mmol, 2.0 equiv.) zugegeben. Die klare Lösung wurde 2 h bei RT gerührt und dann im Vakuum von Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen, mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und die wässr. Phase mehrmals mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinten org. Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt das BAr<sup>F</sup><sub>4</sub>-Salz **393·2HTFPB** als gelben Schaum (0.46 g, 0.19 mmol, 90 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>CN):**  $\delta$  = 9.53 (bs, 2 H), 8.30-8.28 (m, 2 H), 8.12 (bm, 2 H), 7.86-7.83 (m, 12 H), 7.75 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 4 H), 7.70 (bm, 16 H), 7.67 (bs, 8 H), 7.56-7.46 (m, 12 H), 5.67 (bs, 4 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CD<sub>3</sub>CN):**  $\delta$  = 165.4, 162.7 (q,  $J_{11B-13C}$  = 49.8 Hz, BAr<sup>F</sup><sub>4</sub>), 135.7 (BAr<sup>F</sup><sub>4</sub>), 134.5, 134.2, 133.0, 130.4, 130.0 (qq,  $J_{13C-19F}$  = 31.5, 2.9 Hz, BAr<sup>F</sup><sub>4</sub>), 129.0, 128.9, 128.2, 128.0, 127.9, 125.5 (q,  $J_{13C-19F}$  = 271.8 Hz, Peaks bei 128.8, 126.6, 124.5, 122.3, BAr<sup>F</sup><sub>4</sub>), 125.3, 118.8 (septet,  $J_{13C-19F}$  = 3.8 Hz BAr<sup>F</sup><sub>4</sub>), 118.4, 72.1 ppm.

### 8.3.15 1,2-bis((4*S*,5*S*)-4,5-Di(naphthalen-1-yl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)benzol **392**



Zu einer Lösung aus Phthalonitril **376** (0.11 g, 0.87 mmol, 1.0 equiv.) und *N*-Acetylcystein (0.17 g, 1.04 mmol, 1.2 equiv.) in abs. Methanol (50 mL) wurde bei RT und unter einer Ar-Atmosphäre das Diamin **458** (0.60 g, 1.92 mmol, 2.2 equiv.) zugegeben. Die Lösung wurde für 37 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 50:1 + 1 % NH<sub>3</sub>) erhielt man das Bisimidin **392** als gelben Schaum (0.22 g, 0.31 mmol, 36 %).

**R<sub>f</sub>** = 0.14 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 50:1 + 1 % NH<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):**  $\delta$  = 8.01-7.98 (m, 2 H), 7.77 (bt,  $J$  = 8.5 Hz, 8 H), 7.58 (dd,  $J$  = 7.2, 0.9 Hz, 4 H), 7.43-7.34 (m, 10 H), 7.30 (ddd,  $J$  = 8.1, 7.0, 1.0 Hz, 4 H), 6.99 (ddd,  $J$  = 8.5, 7.0, 1.3 Hz, 4 H), 5.55 (bs, 4 H) ppm.

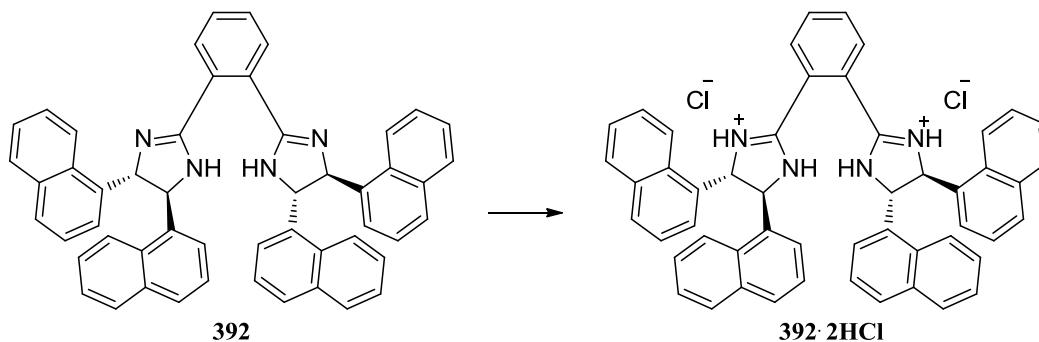
**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):**  $\delta$  = 165.1, 139.9, 134.5, 131.5, 131.02, 131.0, 130.8, 129.1, 128.5, 126.2, 126.1, 126.0, 124.8, 124.0, 71.0 ppm.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 719.39 [M + H<sup>+</sup>].



**HRMS (MALDI):** ber. für  $C_{52}H_{39}N_4$   $[M + H^+]$ : 719.31692; gef. 719.31648.

8.3.16 (4*S*,4'*S*,5*S*,5'*S*)-2,2'-(1,2-Phenylene)bis(4,5-di(naphthalen-1-yl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-3-ium)chlorid **392·2HCl**

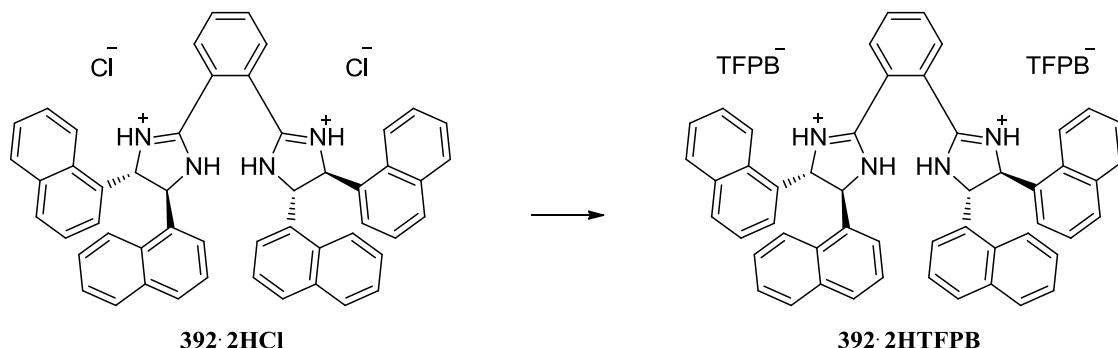


Zu einer Lösung aus Bisimidin **392** (0.19 g, 0.26 mmol, 1.0 equiv.) in abs.  $CH_2Cl_2$  (20 mL) wurde bei RT und unter einer Ar-Atmosphäre HCl (0.28 mL, 0.56 mmol, 2.2 equiv., 2.0 M in  $Et_2O$ ) zugegeben. Die klare Lösung wurde 90 min bei RT gerührt und dann im Vakuum von Lösungsmittel befreit. Man erhielt das Hydrochlorid **392·2HCl** als farblosen Feststoff (0.21 g, 0.26 mmol, 100 %).

**$^1H$ -NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 12.16 (bs, 4 H), 8.39 (bs, 2 H), 8.16 (bs, 2 H), 8.06 (bd, 4 H), 7.96 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 8 H), 7.44-7.39 (m, 8 H), 7.34 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 4 H), 7.15 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 4 H), 6.40 (bs, 4 H) ppm.

**$^{13}C$ -NMR (126 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 164.0, 133.9, 133.4, 133.3, 131.8, 130.3, 129.4, 128.8, 126.5, 126.1, 125.7, 125.5, 123.2, 122.3, 65.5 ppm.

8.3.17 (4*S*,4'*S*,5*S*,5'*S*)-2,2'-(1,2-Phenylen)bis(4,5-di(naphthalen-1-yl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-3-ium)tetrakis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)borat  
**392·2HTFPB**



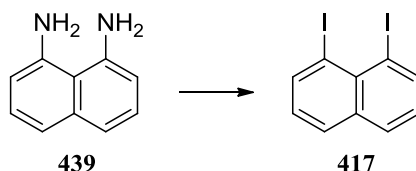
Zu einer Lösung des Hydrochlorids **392·2HCl** (0.18 g, 0.23 mmol, 1.0 equiv.) in abs. Methanol (20 mL) wurde bei RT und unter einer Ar-Atmosphäre Natrium-tetrakis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]borat (0.41 g, 0.46 mmol, 2.0 equiv.) zugegeben. Die klare Lösung wurde 3 h bei RT gerührt und dann im Vakuum von Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen, mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und die wässr. Phase mehrmals mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinten org. Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nachdem im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nur 1 equiv. des  $\text{BAr}^{\text{F}_4}$ -Anions zu sehen war, wurde die ganze Prozedur mit 1 equiv. von Natrium-tetrakis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]borat wiederholt. Man erhielt das  $\text{BAr}^{\text{F}_4}$ -Salz **392·2HTFPB** als gelben Schaum (0.56 g, 0.23 mmol, 100 %).

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  = 8.29-8.27 (m, 2 H), 8.03 (bm, 2 H), 7.89 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 4 H), 7.86 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 4 H), 7.76 (bd,  $J$  = 7.0 Hz, 4 H), 7.70 (bm, 16 H), 7.67 (bs, 8 H), 7.46 (dd,  $J$  = 8.4, 7.7 Hz, 4 H), 7.34 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 4 H), 7.25 (bd,  $J$  = 8.5 Hz, 4 H), 7.03 (bt,  $J$  = 7.4 Hz, 4 H), 5.96 (bs, 4 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  = 165.2, 162.7 (q,  $J_{11\text{B}-13\text{C}}$  = 49.8 Hz,  $\text{BAr}^{\text{F}_4}$ ), 135.7 ( $\text{BAr}^{\text{F}_4}$ ), 135.0, 132.4, 131.4, 130.4, 129.99 (qq,  $J_{13\text{C}-19\text{F}}$  = 31.5, 2.9 Hz,  $\text{BAr}^{\text{F}_4}$ ), 129.97, 127.5, 127.2, 126.7, 125.7, 125.5 (q,  $J_{13\text{C}-19\text{F}}$  = 271.8 Hz, Peaks bei 128.8, 126.6, 124.5, 122.3,  $\text{BAr}^{\text{F}_4}$ ), 123.4, 118.8 (septet,  $J_{13\text{C}-19\text{F}}$  = 3.9 Hz  $\text{BAr}^{\text{F}_4}$ ), 118.4, 68.6 ppm.

## 8.4 Synthese des axial chiralen Amidins **434**

### 8.4.1 1,8-Diodnaphthalin **417**



Zu einer Lösung aus 1,8-Diaminonaphthalin **439** (10.00 g, 63.21 mmol, 1.00 equiv.) in  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (173 mL, 95 %) wurde bei  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  eine Lösung aus  $\text{NaNO}_2$  (13.08 g, 189.59 mmol, 3.00 equiv.) in  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) zugegeben. Nach Zugabe einer Lösung von KI (62.96 g, 379.27 mmol, 6.00 equiv.) in  $\text{H}_2\text{O}$  (70 mL) wurde für 20 min auf  $80\text{ }^\circ\text{C}$  erhitzt, auf RT abgekühlt und mit NaOH-Plätzchen neutralisiert. Der Feststoff wurde abfiltriert und in einer Soxhlet-Apparatur für 26 h mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Das erhaltene Extrakt wurde nacheinander mit 10 %-iger HCl-Lösung (50 mL), ges.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (200 mL) und 1 M NaOH-Lösung (50 mL) gewaschen. Die org. Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*c*-Hexan) erhielt man das Diodid **417** als braunen Feststoff (11.29 g, 29.71 mmol, 47 %).

$R_f = 0.77$  (*c*-Hexan/EtOAc 6:1).

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8.44$  (dd,  $J = 7.3, 1.1$  Hz, 2 H),  $8.05$  (dd,  $J = 8.2, 1.0$  Hz, 2 H),  $7.20$  (t,  $J = 7.7$  Hz, 2 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 143.8, 135.6, 131.6, 131.1, 127.4, 96.5$  ppm.

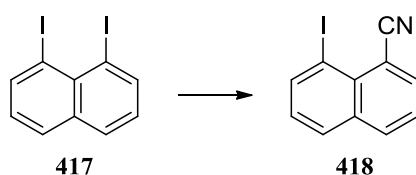
MS (ESI):  $m/z$  (%) = 379.85 (42000).

HRMS (MALDI): ber. für  $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{I}_2$  [ $\text{M}^\cdot$ ]: 379.85534; gef. 379.85528.

EA: ber. für  $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{I}_2$ : C, 31.61; H, 1.59; gef. C, 31.96; H, 1.75.

Smp.:  $108 - 109\text{ }^\circ\text{C}$ ; Lit.:  $108.5 - 110\text{ }^\circ\text{C}$ .<sup>[231]</sup>

### 8.4.2 8-Iod-1-naphthonitril **418**



Zu einer Lösung des Diodids **417** (2.04 g, 5.37 mmol, 1.00 equiv.) in abs. DMF (40 mL) wurde bei  $80\text{ }^\circ\text{C}$  und unter einer Ar-Atmosphäre CuCN (0.48 g, 5.37 mmol, 1.00 equiv.)

zugegeben. Die Lösung wurde für 5 min bei 100 °C gerührt, dann auf RT abgekühlt und zwischen Et<sub>2</sub>O und H<sub>2</sub>O verteilt. Die wässr. Phase wurde mehrmals mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinten org. Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*c*-Hexan/EtOAc 10:1) erhielt man das Nitril **418** als leicht gelben Feststoff (1.34 g, 4.80 mmol, 89 %).

$R_f = 0.45$  (*c*-Hexan/EtOAc 5:1).

**<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta = 8.42$  (dd,  $J = 7.4, 1.2$  Hz, 1 H), 8.35 (dd,  $J = 8.3, 1.2$  Hz, 1 H), 8.27 (dd,  $J = 7.3, 1.4$  Hz, 1 H), 8.16 (dd,  $J = 8.2, 1.0$  Hz, 1 H), 7.71 (dd,  $J = 8.2, 7.4$  Hz, 1 H), 7.38 (dd,  $J = 8.1, 7.5$  Hz, 1 H) ppm.

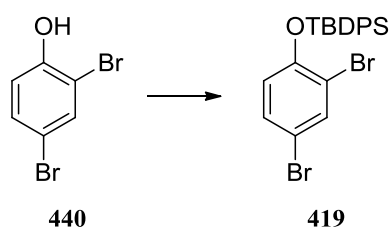
**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 143.5, 139.3, 135.7, 134.4, 130.6, 130.5, 128.7, 126.0, 118.7, 111.2, 92.8$  ppm.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 280.07 (45000) [M + H<sup>+</sup>].

**HRMS (MALDI):** ber. für C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>INNa [M + Na<sup>+</sup>]: 301.94371; gef. 301.94364.

**Smp.:** 111.5 – 112.5 °C; Lit.: 111 – 113 °C.<sup>[191]</sup>

### 8.4.3 *tert*-Butyl(2,4-dibromphenoxy)diphenylsilan **419**



Zu einer Lösung aus 2,4-Dibromphenol **440** (18.90 g, 75.0 mmol, 1.00 equiv.) und Imidazol (12.75 g, 187.3 mmol, 2.5 equiv.) in DMF (250 mL) wurde bei RT und unter einer Ar-Atmosphäre *tert*-Butyldiphenylchlorsilan (23.10 mL, 88.8 mmol, 1.2 equiv.) zugegeben und für 18 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zwischen ges. NaCl-Lösung und Et<sub>2</sub>O verteilt und die Phasen voneinander getrennt. Die wässr. Phase wurde mehrmals mit Et<sub>2</sub>O extrahiert, die vereinten org. Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*c*-Hexan/EtOAc 10:1) erhielt man das Silyl-geschützte Phenol **419** als farblosen Feststoff (32.53 g, 66.35 mmol, 88 %).

$R_f = 0.59$  (*c*-Hexan).

**<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta = 7.84$  (d,  $J = 2.5$  Hz, 1 H), 7.69-7.65 (m, 4 H), 7.52-7.43 (m, 6 H), 7.21 (dd,  $J = 8.7, 2.5$  Hz, 1 H), 6.34 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1 H), 1.07 (s, 9 H) ppm.

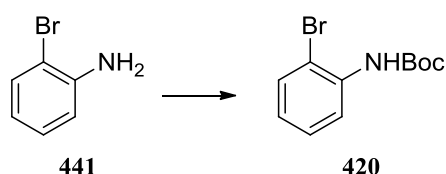
**$^{13}\text{C}$ -NMR (126 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 151.2, 135.1, 134.9, 131.4, 130.8, 130.6, 128.3, 120.8, 115.0, 113.1, 26.1, 19.1 ppm.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 491.56 (5500).

**EA:** ber. für  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{Br}_2\text{OSi}$ : C, 53.89; H, 4.52; gef. C, 53.91; H, 4.39.

**Smp.:** 119.5 °C; Lit.: 116.5 – 117.5 °C.<sup>[214]</sup>

#### 8.4.4 *tert*-Butyl(2-bromophenyl)carbamat **420**



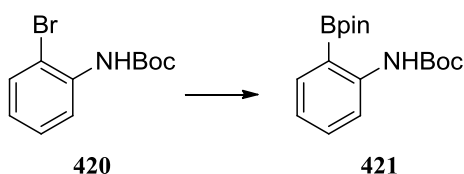
Zu einer Lösung aus NaH (2.20 g, 55.0 mmol, 1.10 equiv., 60 % in Mineralöl) in abs. THF (180 mL) wurde bei RT und unter einer Ar-Atmosphäre *o*-Bromanilin **441** (5.45 mL, 50.0 mmol, 1.00 equiv.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 1 h unter Rückfluss erhitzt und nach Abkühlen auf RT mit  $\text{Boc}_2\text{O}$  (13.10 g, 60.0 mmol, 1.20 equiv.) versetzt. Nachdem die Suspension für 30 min. bei RT gerührt wurde gab man eine zweite Portion NaH (2.20 g, 55.0 mmol, 1.10 equiv., 60 % in Mineralöl) zu und erhitze 7 h unter Rückfluss. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt und dann tropfenweise mit  $\text{H}_2\text{O}$  versetzt. Die wässr. Phase wurde mehrmals mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert und mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen. Die vereinten org. Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*c*-Hexan/EtOAc 50:1) erhielt man das Boc-geschützte Anilinderivat **420** als orangefarbenes Öl (12.83 g, 47.14 mmol, 94 %).

$R_f$  = 0.77 (*c*-hexane/EtOAc 5:1).

**$^1\text{H}$ -NMR (250 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 8.50 (bs, 1 H), 7.62 (dd,  $J$  = 8.0, 1.4 Hz, 1 H), 7.52 (dd,  $J$  = 8.0, 1.5 Hz, 1 H), 7.34 (td,  $J$  = 7.7, 1.4 Hz, 1 H), 7.09 (td,  $J$  = 7.7, 1.6 Hz, 1 H), 1.46 (s, 9 H) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -NMR (126 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 153.1, 136.6, 132.6, 128.0, 126.51, 126.45, 118.3, 79.4, 28.0 ppm.

#### 8.4.5 *tert*-Butyl(2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)carbammat **421**



Eine Lösung des Brombenzol-Derivats **420** (2.00 g, 7.35 mmol, 1.00 equiv.) in abs. THF (40 mL) wurde in einem ausgeheizten Kolben vorgelegt und unter einer Ar-Atmosphäre auf -50 °C gekühlt. Es wurde <sup>n</sup>BuLi (8.08 mL, 16.16 mmol, 2.20 equiv., 2.0 M in *c*-Hexan) zuge-  
tropft und die Lösung für weitere 15 min auf -50 °C gehalten. 2-Isopropoxy-4',4',5',5'-  
tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (1.64 mL, 8.04 mmol, 1.09 equiv.) wurde tropfenweise zuge-  
geben und die Lösung für 1 h auf -50 °C gehalten. Die Lösung wurde auf RT erwärmt und mit  
ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung und EtOAc versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässr. Phase  
mehrmals mit EtOAc extrahiert und die vereinten org. Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das  
Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und man erhielt das Rohprodukt **421** als gelbes Öl  
(2.35 g), welches ohne weitere Reinigungsschritte für die nächste Reaktion genutzt wurde.

Für analytische Zwecke konnte in anderen Experimenten das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (*c*-Hexan/EtOAc 50:1) gereinigt werden und das Produkt **421** als gelber Feststoff isoliert werden.

**R<sub>f</sub>** = 0.65 (*c*-Hexan/EtOAc 5:1).

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 9.06 (bs, 1 H), 7.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.52 (dd, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1 H), 7.39-7.36 (m, 1 H), 7.00 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 1.47 (s, 9 H), 1.29 (s, 12 H) ppm.

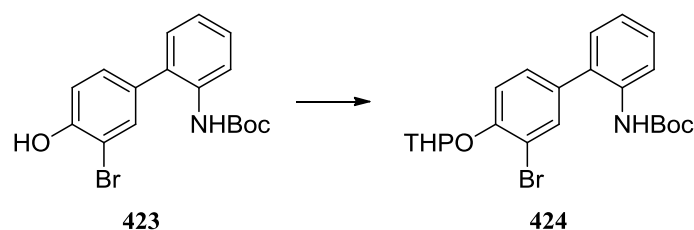
**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 153.2, 143.2, 134.9, 131.4, 122.2, 117.9, 83.3, 79.9, 28.0, 24.8 ppm.

**MS (ESI):** *m/z* (%) = 318.19 (1100000) [M - H<sup>+</sup>].

**HRMS (MALDI):** ber. für C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>BNO<sub>4</sub> [M·]: 319.19494; gef. 319.19505.

**Smp.:** 96 - 97 °C.



8.4.7 *tert*-Butyl(3'-bromo-4'-((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat **424**

Zu einer Lösung des Alkohols **423** (1.57 g, 4.31 mmol, 1.00 equiv) in abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 mL) wurde unter Ar-Atmosphäre 3,4-Dihydro-2*H*-pyran (11.31 mL, 124.64 mmol, 28.92 equiv.) und Pyridinium-*para*-Toluolsulfonat (0.32 g, 1.27 mmol, 0.29 equiv.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 26 h bei RT gerührt und dann mit einer ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt. Die Phasen wurden voneinander getrennt, die wässr. Phase mehrmals mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die vereinten org. Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*c*-Hexan/EtOAc 20:1) erhielt man den THP-geschützten Alkohol **424** als farbloses Öl (1.90 g, 4.24 mmol, 98 %).

$R_f = 0.66$  (*c*-Hexan/EtOAc 5:1).

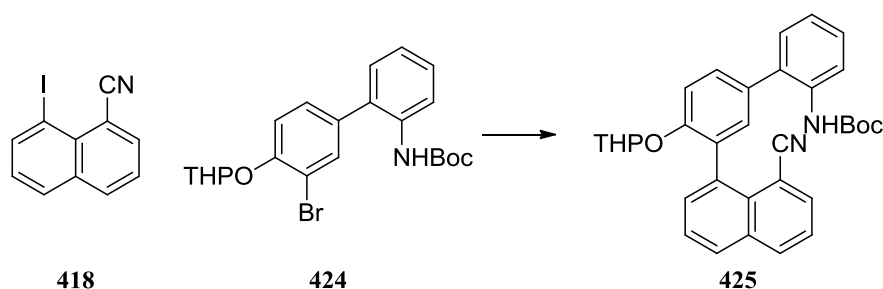
**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 8.05$  (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.35-7.31 (m, 1 H), 7.24 (d,  $J = 0.9$  Hz, 2 H), 7.16 (dd,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1 H), 7.08 (td,  $J = 7.1, 0.9$  Hz, 1 H), 6.40 (bs, 1 H), 5.59 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1 H), 3.95 (td,  $J = 12.3, 2.5$  Hz, 1 H), 3.67-3.63 (m, 1 H), 2.03-2.00 (m, 1 H), 1.95-1.88 (m, 1 H), 1.77-1.65 (m, 4 H), 1.48 (s, 9 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta = 153.7, 151.6, 136.1, 135.0, 134.3, 132.7, 130.1, 128.9, 127.9, 127.4, 126.0, 116.5, 111.8, 95.7, 78.5, 61.2, 29.5, 28.0, 24.7, 18.0$  ppm.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 448.08 (22000) [M - H<sup>+</sup>].

**HRMS (MALDI):** ber. für C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>BrNO<sub>4</sub>K [M + K<sup>+</sup>]: 486.06768; gef. 486.06670.



8.4.8 *tert*-Butyl(3'-(8-cyanonaphthalen-1-yl)-4'-((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat **425**

Zu einer Lösung des THP-geschützten Alkohol **424** (1.47 g, 3.28 mmol, 1.00 equiv.) in abs. THF (60 mL) wurde in einem ausgeheizten Kolben und unter einer Ar-Atmosphäre bei  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$   $n\text{-BuLi}$  (4.33 mL, 10.83 mmol, 3.30 equiv., 2.5 M in *n*-Hexan) zugetropft. Die Lösung wurde für 15 min bei  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  gehalten und dann mit  $\text{B}(\text{OMe})_3$  (1.21 mL, 10.75 mmol, 3.28 equiv.) versetzt. Die Lösung wurde auf RT erwärmt und mit  $\text{H}_2\text{O}$  und  $\text{Et}_2\text{O}$  versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässr. Phase mehrmals mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert, die vereinten org. Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt

Das erhaltene gelbe Öl wurde in Ethanol (80 mL) gelöst und unter einer Ar-Atmosphäre mit einer wässr. 2 M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung (20 mL) und Toluol (80 mL) versetzt. Nach Zugabe des Nitrils **418** (1.01 g, 3.62 mmol, 1.10 equiv.) und  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.57 g, 0.49 mmol, 0.15 equiv.) wurde das Reaktionsgemisch für 20 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde der Ansatz mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (50 g) versetzt und 10 min bei RT gerührt. Die Suspension wurde über Celite<sup>®</sup> filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*c*-Hexan/EtOAc 20:1  $\rightarrow$  10:1  $\rightarrow$  5:1) erhielt man **425** als gelben Feststoff (1.08 g, 2.07 mmol, 63 %).

$R_f = 0.33$  (*c*-Hexan/EtOAc 5:1).

**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):**  $\delta = 8.37$  (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 8.13 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H), 8.07-8.05 (m, 1 H), 7.96 (bs, 0.6 H), 7.81 (bs, 0.4 H), 7.76-7.71 (m, 1 H), 7.67 (td,  $J = 7.7, 3.9$  Hz, 1 H), 7.58 (dd,  $J = 20.0, 6.9$  Hz, 1 H), 7.50 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 7.44 (dd,  $J = 8.5, 2.1$  Hz, 1H), 7.35-7.26 (m, 4 H), 7.23-7.20 (m, 1 H), 5.54-5.33 (m, 1 H), 3.61-3.35 (m, 2 H), 1.48-1.35 (m, 2 H), 1.25 (s, 9 H), 1.21-1.08 (m, 4 H) ppm.

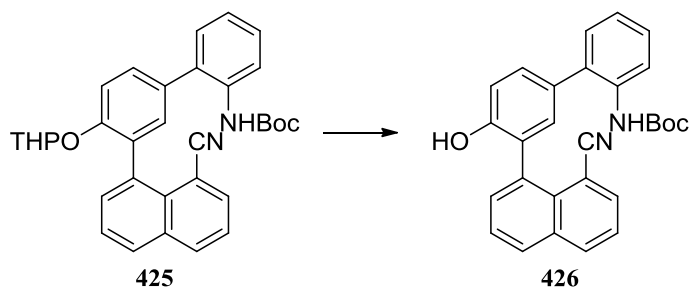
**$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):**  $\delta = 154.4, 153.4, 136.3, 135.2, 135.1, 134.4, 133.2, 131.6, 130.9, 130.8, 130.6, 130.0, 129.9, 129.3, 129.0, 127.6, 126.7, 125.2, 118.0, 117.8, 115.4, 114.4, 108.6, 95.9, 95.3, 78.6, 61.1, 29.6, 27.9, 24.5, 17.8$  ppm.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 543.21 (400000)  $[\text{M} + \text{Na}^+]$ .

**HRMS (MALDI):** ber. für  $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4\text{K}$   $[\text{M} + \text{K}^+]$ : 559.19937; gef. 559.19967.

Smp.: 158 – 159 °C.

8.4.9 *tert*-Butyl(3'-(8-cyanonaphthalen-1-yl)-4'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat **426**



Der THP-geschützte Alkohol **425** (2.05 g, 3.94 mmol, 1.00 equiv.) wurde in Methanol (250 mL) gelöst und mit 5 %-iger Oxalsäure in Methanol (60 mL) versetzt. Nach Rühren bei RT für 24 h wurde vorsichtig ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung zugegeben und Methanol im Vakuum entfernt. Die wässr. Phase wurde mehrmals mit EtOAc extrahiert, die vereinten org. Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*c*-Hexan/EtOAc 5:1) erhielt man den Alkohol **426** als farblosen Schaum (1.67 g, 3.83 mmol, 97 %).

$R_f = 0.42$  (*c*-Hexan/EtOAc 2:1).

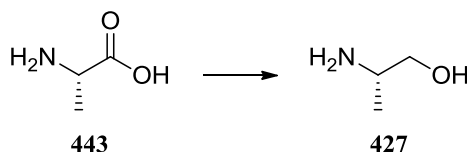
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 9.60$  (bs, 1 H), 8.36 (dd,  $J = 8.4, 1.0$  Hz, 1 H), 8.11 (dd,  $J = 8.3, 1.0$  Hz, 1 H), 8.04 (dd,  $J = 7.2, 1.2$  Hz, 1 H), 7.73-7.64 (m, 3 H), 7.58 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1 H), 7.54 (dd,  $J = 7.1, 1.2$  Hz, 1 H), 7.31-7.26 (m, 3 H), 7.19-7.16 (m, 2 H), 7.00 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 1.25 (s, 9 H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 155.6, 153.3, 136.5, 135.6, 135.2, 134.4, 133.5, 132.0, 131.6, 130.9, 130.6, 130.1, 130.0, 128.8, 128.7, 128.6, 127.3, 126.8, 126.6, 125.2, 124.5, 118.0, 115.6, 108.6, 78.7, 27.8$  ppm.

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 435.17 (360000) [M - H<sup>+</sup>].

HRMS (MALDI): ber. für C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na [M + Na<sup>+</sup>]: 459.16791; gef. 459.16837.

Smp.: 175 °C.

8.4.10 (*S*)-2-Aminopropan-1-ol **427**

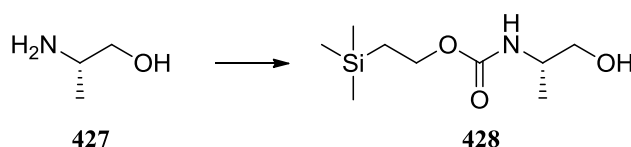
Zu einer Lösung aus fein gemörsertem L-Alanin **443** (2.97 g, 33.34 mmol, 1.00 equiv.) in abs. THF (60 mL) wurde bei 0 °C und unter einer Ar-Atmosphäre LiAlH<sub>4</sub> (50.00 mL, 50.00 mmol, 1.50 equiv., 1 M in THF) langsam zugegeben. Die Suspension wurde 1 h bei RT gerührt und dann für 22 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde vorsichtig H<sub>2</sub>O (15 mL) zugegeben, der Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde am Kugelrohr destilliert (105 °C, 1.0 mbar) und man erhielt den Aminoalkohol **427** als gelbes Öl (2.12 g, 28.23 mmol, 85 %).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.53 (dd, *J* = 10.6, 4.0 Hz, 1 H), 3.23 (dd, *J* = 10.6, 7.8 Hz, 1 H), 3.04-2.97 (m, 1 H), 2.17 (bs, 3 H), 1.04 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 68.1, 48.3, 20.0 ppm.

MS (ESI): *m/z* (%) = 76.05 (1150000) [M + H<sup>+</sup>].

HRMS (MALDI): ber. für C<sub>3</sub>H<sub>10</sub>NO [M + H<sup>+</sup>]: 76.07569; gef. 76.07546.

8.4.11 (*S*)-2-(trimethylsilyl)ethyl(1-hydroxypropan-2-yl)carbamat **428**

Zu einer Lösung aus Aminoalkohol **427** (41.6 mg, 0.55 mmol, 1.00 equiv.) und NEt<sub>3</sub> (92.0 μL, 0.66 mmol, 1.20 equiv.) in abs. Acetonitril (10 mL) wurde bei 0 °C und unter einer Ar-Atmosphäre 1-[2-(Trimethylsilyl)ethoxycarbonyloxy]pyrrolidin-2,5-dion (171.0 mg, 0.66 mmol, 1.20 equiv.) zugeben und dann für 20 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von H<sub>2</sub>O und EtOAc wurden die Phasen voneinander getrennt, die vereinten org. Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*c*-Hexan/EtOAc 3:1) erhielt man das Carbamat **428** als leicht gelbliches Öl (104 mg, 0.47 mmol, 85 %).

R<sub>f</sub> = 0.57 (*c*-Hexan/EtOAc 1:1 [angefärbt mit KMnO<sub>4</sub>-Lösung]).

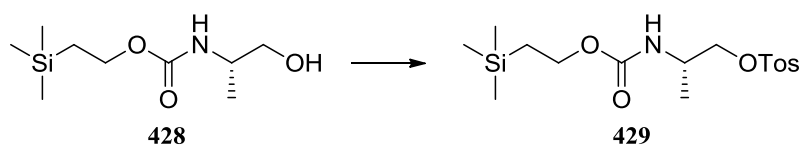
**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 6.73 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1 H), 4.60 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 1 H), 4.00 (t,  $J$  = 8.2 Hz, 2 H), 3.47 (dt,  $J$  = 13.5, 6.7 Hz, 1 H), 3.34-3.30 (m, 1 H), 3.19-3.14 (m, 1 H), 1.00 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3 H), 0.90 (t,  $J$  = 8.3 Hz, 2 H), 0.02 (s, 9 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 155.8, 64.6, 61.3, 48.3, 17.40, 17.36, -1.4 ppm.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 242.19 (800000) [ $\text{M} + \text{Na}^+$ ].

**HRMS (MALDI):** ber. für  $\text{C}_9\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{SiNa}$  [ $\text{M} + \text{Na}^+$ ]: 242.11829; gef. 242.11847.

#### 8.4.12 (*S*)-2-(((2-(trimethylsilyl)ethoxy)carbonyl)amino)propyl-4-methylbenzolsulfonat **429**



Zu einer Lösung aus Carbamat **428** (1.88 g, 8.57 mmol, 1.00 equiv.) in abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (70 mL) wurden bei 0 °C und unter einer Ar-Atmosphäre *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (8.99 g, 47.16 mmol, 5.50 equiv.) und  $\text{NEt}_3$  (1.43 mL, 10.32 mmol, 1.20 equiv.) zugegeben. Nachdem die Lösung für 1 h bei 0 °C und 18 h bei RT gerührt wurde gab man eine zweite Portion *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (8.99 g, 47.16 mmol, 5.50 equiv.) und  $\text{NEt}_3$  (1.43 mL, 10.32 mmol, 1.20 equiv.) zu. Die Lösung wurde 24 h bei RT gerührt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*c*-Hexan/EtOAc 4:1) erhielt man das Tosylat **429** als gelbes Öl (3.06 g, 8.19 mmol, 96 %).

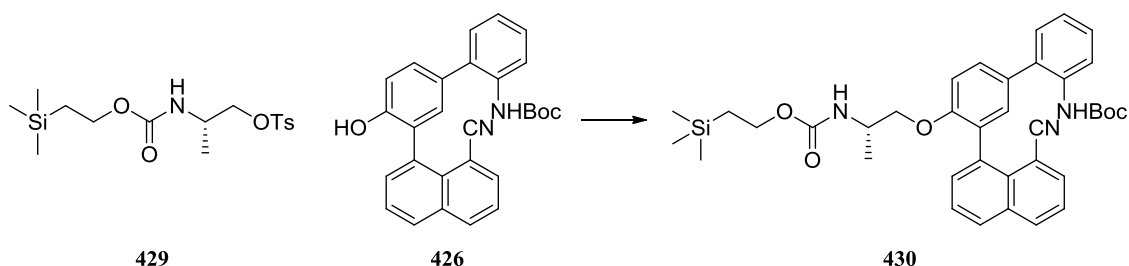
$R_f$  = 0.25 (*c*-Hexan/EtOAc 5:1).

**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 7.77 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2 H), 7.47 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2 H), 7.08 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1 H), 3.97 (ddd,  $J$  = 10.7, 6.1, 2.0 Hz, 2 H), 3.91-3.84 (m, 2 H), 3.72-3.67 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 0.99 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H), 0.88 (t,  $J$  = 8.4 Hz, 2 H), 0.01 (s, 9 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 155.6, 144.9, 132.2, 130.1, 127.6, 72.1, 61.6, 45.2, 21.1, 17.3, 16.5, -1.5 ppm.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 396.07 (100) [ $\text{M} + \text{Na}^+$ ].

**HRMS (MALDI):** ber. für  $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{SSiNa}$  [ $\text{M} + \text{Na}^+$ ]: 396.12714; gef. 396.12672.

8.4.13 Teoc-*tert*-Butyl(3'-(8-cyanonaphthalen-1-yl)-4'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat **430**

Zu einer Lösung aus Alkohol **426** (0.86 g, 1.97 mmol, 1.00 equiv.) in abs. DMF (75 mL) wurde bei 70 °C und unter einer Ar-Atmosphäre Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.93 g, 5.92 mmol, 3.01 equiv.) zugegeben. Die rote Lösung wurde 20 min bei 70 °C gerührt und dann mit einer Lösung des Tosylats **429** (2.52 g, 6.75 mmol, 3.43 equiv.) in abs. DMF (25 mL) versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 68 h bei 70 °C gerührt und nach Abkühlen auf RT mit H<sub>2</sub>O und Et<sub>2</sub>O versetzt. Die Phasen wurden voneinander getrennt, die vereinten org. Phasen mit wässr. 1 M NaOH-Lösung (100 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*c*-Hexan/EtOAc 5:1) erhielt man **430** als leicht gelben Schaum (1.22 g, 1.91 mmol, 97 %).

**R<sub>f</sub>** = 0.58 (*c*-Hexan/EtOAc 2:1).

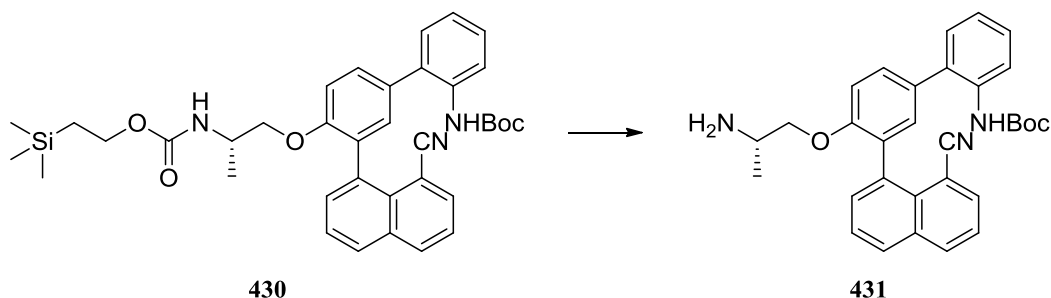
**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**: δ = 8.36 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1 H), 8.12 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 8.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 7.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 7.73-7.68 (m, 1 H), 7.66 (dd, *J* = 9.0, 7.7 Hz, 1 H), 7.54 (t, *J* = 6.5 Hz, 2 H), 7.45 (dt, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1 H), 7.34-7.30 (m, 2 H), 7.27 (td, *J* = 6.2, 1.7 Hz, 1 H), 7.23-7.18 (m, 2 H), 6.77 (dd, *J* = 14.5, 8.0 Hz, 1 H), 4.02-3.90 (m, 3 H), 3.68-3.41 (m, 2 H), 1.24 (s, 9 H), 0.87 (t, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 0.62 (dd, *J* = 50.7, 6.7 Hz, 3 H), 0.01 (s, 9 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**: δ = 156.3, 155.6, 153.4, 136.5, 135.2, 135.0, 134.5, 134.4, 133.3, 132.0, 131.9, 130.9, 130.0, 129.9, 129.0, 128.5, 128.4, 127.6, 126.8, 126.7, 125.2, 124.9, 117.9, 112.3, 108.4, 78.7, 70.6, 61.5, 45.1, 27.8, 17.3, 16.9, -1.5 ppm.

**MS (ESI)**: *m/z* (%) = 660.42 (550000) [M + Na<sup>+</sup>].

**HRMS (MALDI)**: ber. für C<sub>37</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>SiNa [M + Na<sup>+</sup>]: 660.28642; gef. 660.28568.

**Smp.**: 73 °C.

8.4.14 (*S*)-*tert*-Butyl(4'-(2-aminopropoxy)-3'-(8-cyanonaphthalen-1-yl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat **431**

Zu einer Lösung aus **430** (253.0 mg, 0.40 mmol, 1.00 equiv.) in abs. THF (30 mL) wurde TBAF (1.20 mL, 1.20 mmol, 3.00 equiv., 1.0 M in THF) zugegeben und für 3 h bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde wässr. 1 M NaOH-Lösung und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zugegeben und die Phasen voneinander getrennt. Die vereinten org. Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1) erhielt man das Amin **431** als leicht gelben Schaum (181.0 mg, 0.37 mmol, 93 %).

**R<sub>f</sub>** = 0.47 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 10:1).

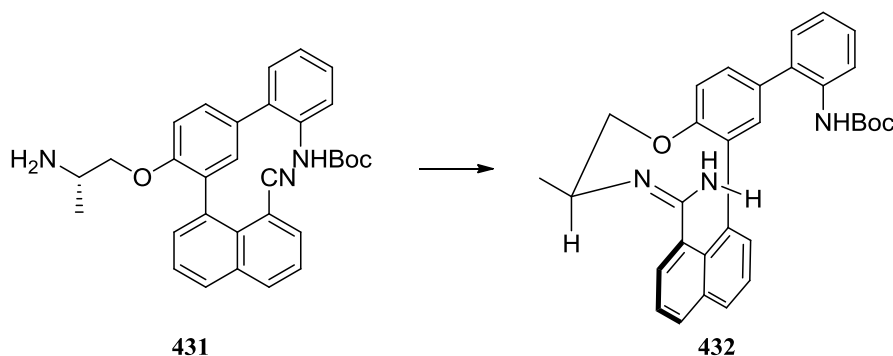
**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**: δ = 8.37 (dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 1 H), 8.13 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 8.04 (dt, *J* = 7.2, 1.5 Hz, 1 H), 7.84 (bs, 1 H), 7.72 (ddd, *J* = 8.1, 7.2, 1.1 Hz, 1 H), 7.66 (dd, *J* = 8.1, 7.3 Hz, 1 H), 7.55 (ddd, *J* = 7.1, 2.3, 1.3 Hz, 1 H), 7.53-7.50 (m, 1 H), 7.45 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1 H), 7.34 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1 H), 7.32-7.28 (m, 2 H), 7.21 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1 H), 7.17 (dd, *J* = 8.6, 5.0 Hz, 1 H), 3.78-3.66 (m, 2 H), 3.33 (bs, 2 H), 2.72 (dq, *J* = 18.4, 6.1 Hz, 1 H), 1.25 (s, 9 H), 0.60 (dd, *J* = 26.1, 6.5 Hz, 3 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**: δ = 156.5, 153.4, 136.5, 135.2, 135.1, 134.5, 133.3, 131.8, 130.88, 130.86, 130.8, 130.5, 130.0, 129.9, 129.0, 128.5, 127.6, 126.8, 125.2, 124.9, 117.9, 117.8, 112.3, 108.5, 78.7, 73.9, 45.5, 27.8, 19.0 ppm.

**MS (ESI)**: *m/z* (%) = 494.28 (650000) [M + H<sup>+</sup>].

**HRMS (MALDI)**: ber. für C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Na [M + Na<sup>+</sup>]: 516.22576; gef. 516.22345.

**Smp.**: 89 °C.

8.4.15 (*E*)-*tert*-Butyl(2-(1-amino-3-methyl-3,4-dihydrobenzo[*i*]naphtho[1,8-*fg*][1,4]oxazecin-8-yl)phenyl)carbammat **432**

Zu einer Lösung aus Amin **431** (0.57 g, 1.15 mmol, 1.0 equiv.) in abs. THF (250 mL) wurde bei RT und unter einer Ar-Atmosphäre LDA (3.45 mL, 3.45 mmol, 3.0 equiv., 1.0 M in THF/*n*-Hexan) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 3 h bei RT gerührt, mit HOAc (2 mL) versetzt und dann Et<sub>2</sub>O und eine wässr. NH<sub>3</sub>-Lösung zugegeben. Die Phasen wurden voneinander getrennt, die wässr. Phase mehrmals mit Et<sub>2</sub>O extrahiert, die vereinten org. Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 30:1 → 15:1 → 9:1) erhielt man das Amidin **432** als gelben Feststoff (0.25 g, 0.51 mmol, 44 %).

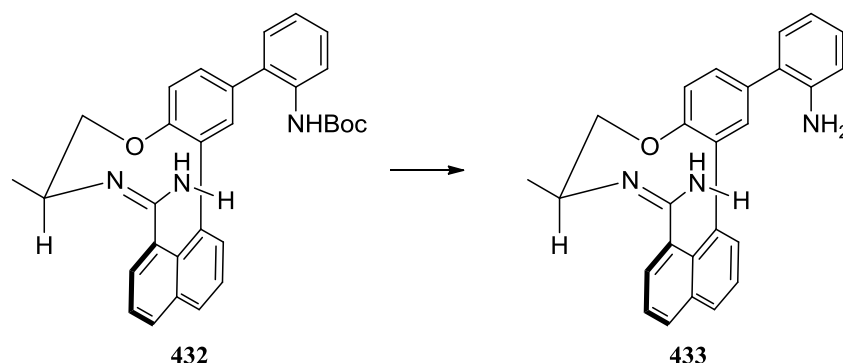
$R_f = 0.60$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 10:1).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 8.12$  (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H), 7.98 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 7.80 (bs, 1 H), 7.60 (dt,  $J = 15.8, 7.7$  Hz, 2 H), 7.41-7.39 (m, 2 H), 7.35-7.30 (m, 3 H), 7.22 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1 H), 7.20-7.17 (m, 2 H), 6.76 (bs, 3 H), 4.31 (dd,  $J = 12.5, 10.7$  Hz, 1 H), 3.94 (dd,  $J = 12.3, 3.4$  Hz, 1 H), 3.61 (dq,  $J = 10.3, 3.4$  Hz, 1 H), 1.24 (s, 9 H), 1.12 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3 H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 167.2, 157.7, 154.1, 136.04, 136.01, 134.7, 133.2, 133.0, 132.9, 132.1, 131.9, 131.7, 130.5, 129.6, 128.52, 128.51, 128.2, 128.0, 127.1, 125.4, 124.8, 123.3, 117.6, 81.0, 74.9, 55.2, 28.4, 16.1$  ppm.

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 494.30 (85000) [M + H<sup>+</sup>].

HRMS (MALDI): ber. für C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M + H<sup>+</sup>]: 494.24382; gef. 494.24213.

8.4.16 (*E*)-8-(2-Aminophenyl)-3-methyl-3,4-dihydrobenzo[*i*]naphtho[1,8-*f*g][1,4]oxazecin-1-amin **433**

Zu einer Lösung aus Amidin **432** (0.25 g, 0.51 mmol, 1.0 equiv.) in abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) wurde bei RT und unter einer Ar-Atmosphäre TFA (0.79 mL, 10.25 mmol, 20.10 equiv.) zugegeben. Die Lösung wurde für 5.5 h bei RT gerührt und dann mit einer wässr. NH<sub>3</sub>-Lösung und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> versetzt. Die Phasen wurden voneinander getrennt, die wässr. Phase mehrmals mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die vereinten org. Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 20:1 + 1 % NH<sub>3</sub>) erhielt man das Amidin **433** als gelben Schaum (0.15 g, 0.38 mmol, 75 %).

**R<sub>f</sub>** = 0.31 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 50:3).

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):**  $\delta$  = 8.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.94 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.59 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.50 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.42 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 7.37 (d, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 7.08 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 7.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 6.75 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 6.60 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 5.52 (bs, 2 H), 4.13 (t, *J* = 11.2 Hz, 1 H), 3.94 (bs, 2 H), 3.89 (dd, *J* = 11.9, 3.1 Hz, 1 H), 3.47 (dq, *J* = 10.1, 3.1 Hz, 1 H), 0.98 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H) ppm.

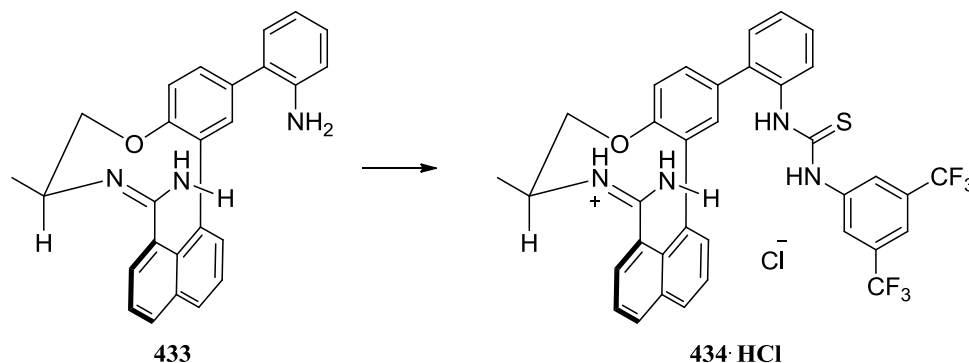
**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):**  $\delta$  = 158.0, 144.9, 136.9, 134.7, 133.4, 133.0, 132.7, 131.4, 131.2, 130.70, 130.65, 129.4, 128.8, 128.7, 127.6, 127.5, 126.6, 125.4, 118.6, 116.9, 115.8, 76.3, 55.6, 17.2 ppm.

**MS (ESI):** *m/z* (%) = 394.14 (17000000) [M + H<sup>+</sup>].

**HRMS (MALDI):** ber. für C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O [M + H<sup>+</sup>]: 394.19139; gef. 394.19113.



8.4.17 (*R,E*)-1-Amino-8-(2-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)thioureido)-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydrobenzo[*i*]naphtho[1,8-*fg*][1,4]oxazecin-2-iumchlorid **434·HCl**



Zu einer Lösung aus Amidin **433** (0.15 g, 0.38 mmol, 1.0 equiv.) in abs. THF (20 mL) wurde bei RT und unter einer Ar-Atmosphäre 3,5-Bis(trifluormethyl)phenylisothiocyanat (76.7  $\mu\text{L}$ , 0.42 mmol, 1.1 equiv.) zugegeben. Die Lösung wurde für 8 h bei RT gerührt und dann das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  49:1) erhielt man den Thioharnstoff **434** und entfernte erneut das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wurde in abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL) gelöst und bei RT unter einer Ar-Atmosphäre mit HCl (0.19 mL, 0.38 mmol, 1.0 equiv., 2.0 M in  $\text{Et}_2\text{O}$ ) versetzt. Die klare Lösung wurde 2.5 h bei RT gerührt und dann im Vakuum von Lösungsmittel befreit. Man erhielt den Thioharnstoff in Form des Hydrochlorids **434·HCl** als gelben Feststoff (0.13 g, 0.19 mmol, 50 %).

$R_f$  (als freie Base **434**) = 0.50 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  50:3).

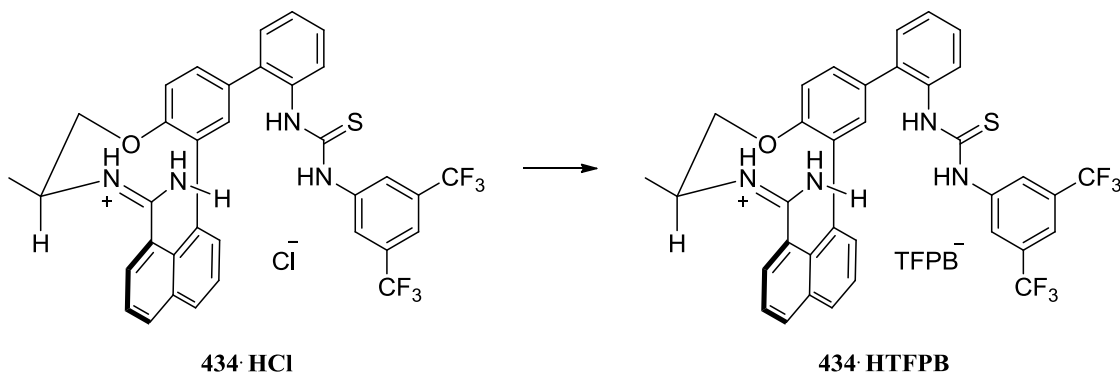
$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  = 10.68 (bs, 1 H, tauscht mit  $\text{D}_2\text{O}$  aus), 9.50 (bs, 1 H, tauscht mit  $\text{D}_2\text{O}$  aus), 9.14 (bs, 1 H, tauscht mit  $\text{D}_2\text{O}$  aus), 8.95 (bs, 1 H, tauscht mit  $\text{D}_2\text{O}$  aus), 8.46 (s, 1 H), 8.11 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1 H), 8.01 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1 H), 7.75 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H), 7.66-7.64 (m, 2 H), 7.59-7.56 (m, 2 H), 7.52 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1 H), 7.40 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 2 H), 7.27 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H), 7.20 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1 H), 7.13 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1 H), 6.24 (bs, 1 H, tauscht mit  $\text{D}_2\text{O}$  aus), 4.30 (t,  $J$  = 11.7 Hz, 1 H), 4.01 (dd,  $J$  = 12.8, 3.7 Hz, 1 H), 3.90-3.83 (m, 1 H), 1.22 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 3 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  = 182.2, 169.7, 157.8, 142.4, 136.3, 135.3, 134.8, 134.1, 133.3, 133.0, 132.9, 132.4, 132.1, 131.7, 131.5, 131.3, 130.8, 130.2, 130.0, 128.2, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 126.8, 125.3, 125.2, 125.0, 123.2, 123.1, 117.6, 117.3, 74.8, 54.6, 15.7 ppm.

**MS (ESI)**:  $m/z$  (%) = 665.38 (2400000) [M (**434**) +  $\text{H}^+$ ].

**HRMS (MALDI)**: ber. für  $\text{C}_{35}\text{H}_{27}\text{F}_6\text{N}_4\text{OS}$  [M (**434**) +  $\text{H}^+$ ]: 665.18043; gef. 665.18076.

8.4.18 (*R,E*)-1-Amino-8-(2-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)thioureido)-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydrobenzo[*i*]naphtho[1,8-*fg*][1,4]oxazecin-2-ium-tetrakis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)borat **434·HTFPB**



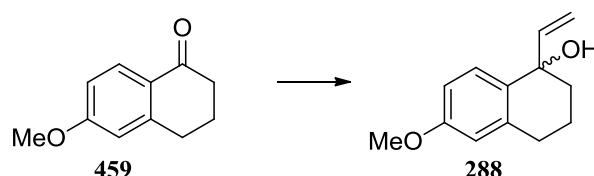
Zu einer Lösung des Hydrochlorids **434·HCl** (70.0 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv.) in abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) wurde bei RT und unter einer Ar-Atmosphäre Natrium-tetrakis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]borat (89.1 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv.) zugegeben. Die klare Lösung wurde 3 h bei RT gerührt, mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und die wässr. Phase mehrmals mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinten org. Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt das  $\text{BAr}^{\text{F}_4}$ -Salz **434·HTFPB** als leicht gelben Schaum (124.0 mg, 0.08 mmol, 80 %).

**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):**  $\delta$  = 8.50 (bs, 1 H), 8.44 (bs, 1 H), 8.26 (dd,  $J$  = 8.4, 1.0 Hz, 1 H), 8.06 (dd,  $J$  = 8.2, 1.0 Hz, 1 H), 7.83 (bs, 2 H), 7.77-7.75 (m, 2 H), 7.72 (bs, 8 H), 7.68 (bs, 4 H), 7.61-7.53 (m, 3 H), 7.52-7.49 (m, 3 H), 7.48-7.45 (m, 1 H), 7.45-7.42 (m, 1 H), 7.38 (bs, 1 H), 7.27 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1 H), 7.07 (bs, 1 H), 4.36 (t,  $J$  = 11.7 Hz, 1 H), 4.01 (dd,  $J$  = 12.8, 3.7 Hz, 1 H), 3.88-3.79 (m, 1 H), 1.17 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):**  $\delta$  = 182.1, 169.7, 162.7 (q,  $J_{11\text{B}-13\text{C}}$  = 50.0 Hz,  $\text{BAr}^{\text{F}_4}$ ), 158.0, 142.0, 139.5, 136.0, 135.7 ( $\text{BAr}^{\text{F}_4}$ ), 135.1, 134.5, 134.0, 133.8, 132.7, 132.3, 132.2, 132.0, 131.9, 131.8, 131.7, 130.9, 130.8, 130.3, 130.0 (qq,  $J_{13\text{C}-19\text{F}}$  = 31.5, 3.2 Hz,  $\text{BAr}^{\text{F}_4}$ ), 129.7, 129.3, 128.9, 127.8, 126.2, 126.0, 125.5 (q,  $J_{13\text{C}-19\text{F}}$  = 272.2 Hz, Peaks bei 128.7, 126.6, 124.4, 122.3,  $\text{BAr}^{\text{F}_4}$ ), 125.4, 125.3, 123.2, 121.1, 119.6, 118.7 (septet,  $J_{13\text{C}-19\text{F}}$  = 3.8 Hz  $\text{BAr}^{\text{F}_4}$ ), 116.9, 73.8, 55.5, 14.7 ppm.

## 8.5 Synthese der Edukte für die Diels-Alder-Reaktion nach Quinkert und Dane

### 8.5.1 6-Methoxy-1-vinyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ol **288**



Zu Vinylmagnesiumbromid (100.0 mL, 100.0 mmol, 2.1 equiv., 1 M in THF) wurde bei RT und unter einer Ar-Atmosphäre eine Lösung aus 6-Methoxy-1-tetralon **459** (8.39 g, 47.61 mmol, 1.0 equiv.) in abs THF (40 mL) langsam zugetropft. Nach 24 h Rühren bei RT wurde die Lösung auf 0 °C abgekühlt und mit H<sub>2</sub>O versetzt bis keine Gasentwicklung mehr zu sehen war. Die wässr. Phase wurde mehrmals mit Et<sub>2</sub>O extrahiert, die vereinten org. Phasen mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum auf ein Volumen von etwa 100 mL reduziert. Man gab NaBH<sub>4</sub> (600 mg, 15.86 mmol, 0.3 equiv.) und Methanol (50 mL) hinzu und rührte den Ansatz 1 h bei RT. Nachdem man H<sub>2</sub>O zugab, wurde die wässr. Phase mehrmals mit Et<sub>2</sub>O extrahiert, die vereinten org. Phasen mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*c*-Hexan/EtOAc 10:1 → 4:1) erhielt man den Alkohol *rac*-**288** als leicht gelbes Öl (8.15 g, 39.90 mmol, 84 %).

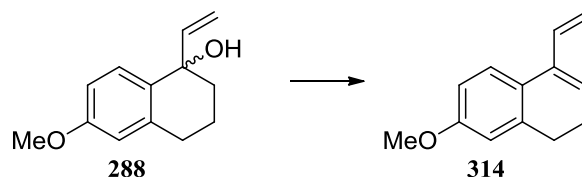
$R_f = 0.56$  (*c*-Hexan/EtOAc 3:1).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 7.20$  (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H), 6.71 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 5.95 (dd,  $J = 17.0, 10.5$  Hz, 1 H), 5.08-5.02 (m, 2 H), 4.96 (s, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 2.73-2.64 (m, 2 H), 1.87-1.65 (m, 4 H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 157.8, 146.6, 137.8, 133.1, 129.7, 112.3, 112.1, 111.8, 71.6, 54.9, 37.4, 29.6, 19.0$  ppm.

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 249.14 (16000) [M + HCOO<sup>-</sup>].

HRMS (MALDI): ber. für C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>O [M + H<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>O]: 187.11174; gef. 187.11150 (HRMS zeigt ausschließlich Eliminierungsprodukt **314**).

8.5.2 7-Methoxy-4-vinyl-1,2-dihydronaphthalin **314**

Zu einer Lösung aus Allylalkohol *rac*-**288** (0.63 g, 3.08 mmol, 1.00 equiv.) in Toluol (20 mL) wurde Oxalsäure (0.27 g, 3.00 mmol, 0.97 equiv.) zugegeben. Der Reaktionsansatz wurde für 1 h bei 70 °C gerührt und nach Abkühlen auf RT vorsichtig mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung neutralisiert. Die wässr. Phase wurde mehrmals mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die vereinten org. Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*c*-Hexan/EtOAc 80:1) erhielt man das Dien **314** als leicht gelbes Öl (0.43 g, 2.31 mmol, 75 %), welches bis zur Weiterverwendung bei -45 °C gelagert wurde.

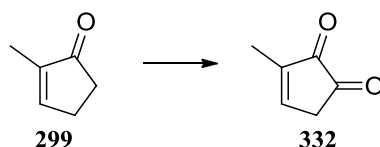
$R_f = 0.78$  (*c*-Hexan/EtOAc 4:1).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 7.23$  (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H), 6.80 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1 H), 6.76 (dd,  $J = 8.4, 2.8$  Hz, 1 H), 6.62 (ddd,  $J = 17.4, 10.9, 1.0$  Hz, 1 H), 6.08 (t,  $J = 4.7$  Hz, 1 H), 5.49 (dd,  $J = 17.4, 1.8$  Hz, 1 H), 5.18 (dd,  $J = 10.9, 1.8$  Hz, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 2.66 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 2.23 (td,  $J = 8.1, 5.3$  Hz, 2 H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 158.3, 138.0, 135.4, 135.3, 126.3, 124.6, 124.1, 114.9, 113.7, 111.1, 55.0, 28.0, 22.6$  ppm.

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 187.14 (6000000).

HRMS (MALDI): ber. für C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>O [M + H<sup>+</sup>]: 187.11174; gef. 187.11151.

8.5.3 3-Methylcyclopent-3-en-1,2-dion **332**

Zu einer Lösung aus Enon **299** (2.45 mL, 25.00 mmol, 1.0 equiv.) in Dioxan (15 mL) wurde unter Eiskühlung eine Lösung aus SeO<sub>2</sub> (2.77 g, 25.00 mmol, 1.0 equiv.) in Dioxan/H<sub>2</sub>O 9:1 (20 mL) innerhalb von 30 min zugetropft, wobei die Innentemperatur 10 °C nicht überstieg. Der Reaktionsansatz wurde für 2 h auf 90 °C erhitzt, die dunkelrote Lösung nach Abkühlen auf RT vom entstandenen schwarzen Niederschlag über Celite<sup>®</sup> abfiltriert und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> nachgewaschen. Das Filtrat wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im

Vakuum entfernt. Nach Sublimieren des Rückstandes im Vakuum (72 °C, 0.5 mbar) erhielt man das Endion **332** als orangefarbene Kristalle (1.17 g, 10.63 mmol, 43 %).

$R_f = 0.14$  (*c*-Hexan/EtOAc 3:1).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.69$  (tq,  $J = 2.6, 1.4$  Hz, 1 H), 3.01 (quin,  $J = 2.6$  Hz, 2 H), 1.98 (dt,  $J = 2.6, 1.5$  Hz, 3 H) ppm.

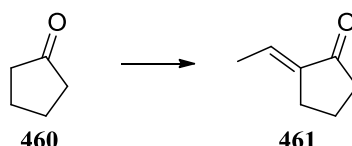
$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 197.8, 189.1, 152.9, 146.3, 35.1, 11.8$  ppm.

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 110.98 (100) [ $\text{M} + \text{H}^+$ ].

HRMS (MALDI): ber. für  $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_2\text{K}$  [ $\text{M} + \text{K}^+$ ]: 148.99994; gef. 149.00031.

Smp.: 84.5–86 °C; Lit.: 85 °C.<sup>[232]</sup>

#### 8.5.4 2-Ethylidencyclopentanon **461**



Zu einer wässr. 0.5 M KOH-Lösung (400 mL) wurde bei 0 °C Cyclopentanon **460** (84.12 g, 1.00 mol, 1.25 equiv.) in MTBE (150 mL) zugegeben. Über einen eisgekühlten Tropftrichter wurde langsam Acetaldehyd (35.28 g, 0.80 mol, 1.00 equiv.) zugetropft und die orange Suspension dann für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde eine ges. NaCl-Lösung zugegeben, die Phasen voneinander getrennt und die wässr. Phase zunächst mit MTBE und im Anschluss mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Die vereinten org. Phasen wurden mit einer 10 %-igen wässr.  $\text{KHSO}_4$ -Lösung (100 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und man erhielt das leicht flüchtige Rohprodukt als orangefarbenes Öl (118.0 g).

Nach säulenchromatographischer Reinigung (*c*-Hexan/EtOAc 20:1) einer entnommenen Menge (5.20 g) erhielt man **461** als leicht gelbes Öl (1.96 g,  $\cong 38$  %).

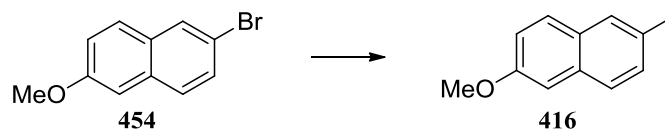
$R_f = 0.44$  (*c*-Hexan/EtOAc 5:1).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.62$  (qt,  $J = 7.2, 2.7$  Hz, 1 H), 2.63–2.55 (m, 2 H), 2.33 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2 H), 1.99–1.88 (m, 2 H), 1.81 (dt,  $J = 7.2, 1.9$  Hz, 3 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 206.9, 138.3, 131.1, 38.6, 26.5, 19.7, 15.2$  ppm.

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 111.01 (100) [ $\text{M} + \text{H}^+$ ].

HRMS (MALDI): ber. für  $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ]: 111.08044; gef. 111.08027.

8.5.5 2-Methoxy-6-methylnaphthalin **416**

Eine Lösung des Bromnaphthalins **454** (3.00 g, 12.65 mmol, 1.00 equiv.) in abs. THF (50 mL) wurde in einem ausgeheizten Kolben vorgelegt und unter einer Ar-Atmosphäre auf -85 °C gekühlt. Es wurde <sup>n</sup>BuLi (5.57 mL, 13.92 mmol, 1.10 equiv., 2.5 M in *n*-Hexan) langsam zutropft und die erhaltene gelbe Lösung für weitere 45 min auf -85 °C gehalten. MeI (0.79 mL, 12.65 mmol, 1.00 equiv.) wurde tropfenweise zugegeben, die Lösung auf RT erwärmt und mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung und Et<sub>2</sub>O versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässr. Phase mehrmals mit Et<sub>2</sub>O extrahiert, die vereinten org. Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*c*-Hexan/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 10:1) erhielt man das methylierte Naphthalin **416** als farblosen Feststoff (2.14 g, 12.43 mmol, 98 %).

**R<sub>f</sub>** = 0.29 (*c*-Hexan/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 10:1). **454** und **416** in (*c*-Hexan/EtOAc 50:1) nicht zu unterscheiden.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 7.72 (bs, 1 H), 7.70 (bs, 1 H), 7.60-7.57 (m, 1 H), 7.30 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1 H), 7.26 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 7.12 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 2.42 (d, *J* = 0.5 Hz, 3 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 156.6, 132.44, 132.40, 128.6, 128.54, 128.47, 126.6, 126.4, 118.4, 105.8, 55.1, 21.0 ppm.

**Smp.:** 75–76 °C; Lit.: 75-77 °C.<sup>[177]</sup>

## 8.6 Durchführung der Kinetiken der Diels-Alder-Reaktion nach Quinkert und Dane

### 8.6.1 HPLC-Bedingungen und Auswertung

Man löste etwa 1-4 mg des Diens **314** bzw. eines der zwei Diels-Alder-Addukte **337** und **338** in eine Lösung des internen Standards **416** in Acetonitril mit bekannter Konzentration. Die Lösungen wurden unmittelbar für die HPLC-Analyse verwendet.

Trennbedingungen:

*Merck* Purospher<sup>®</sup> RP-18e (5 µm), LiChroCART<sup>®</sup> 125 × 4 mm; Injektionsvolumen: 20 µL; Solvenz: MeCN/H<sub>2</sub>O; linearer Gradient: min 0-10 → 30-50 % MeCN, min 10-12.5 → 50 % MeCN, min 12.5-20 → 50-70 % MeCN, min 20-21 → 70-30 % MeCN, min 21-30 → 30 % MeCN; Flussrate: 1.0 mL·min<sup>-1</sup>; UV-Detektion bei 260 nm.

Durch Auswerten der entsprechenden UV-Integrale unter Verwendung der folgenden Gleichung, konnten die in Tabelle 9 aufgeführten Eichfaktoren  $E_f$  erhalten werden.

$$E_f = \frac{\text{Fläche}_{416} \cdot [\text{Verbindung}]}{\text{Fläche}_{\text{Verbindung}} \cdot [416]}$$

Tabelle 9: Ermittelte Eichfaktoren und Retentionszeiten

Verbindung	Eichfaktor $E_f$	Retentionszeit [min]
314	0.74	16.7
337	0.14	8.2
338	0.20	9.1
416	1.00	14.5

### 8.6.2 Diels-Alder-Reaktion von Dien **314** mit Diketon **332**

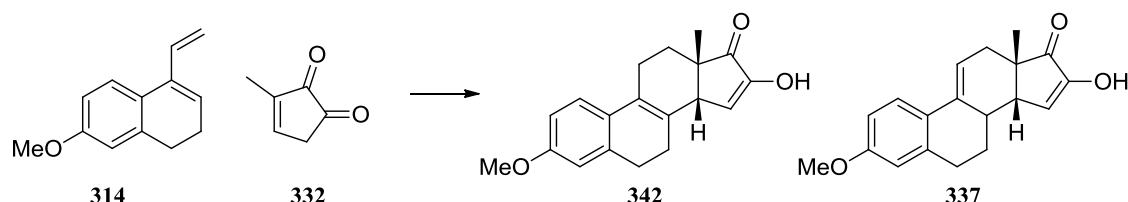
In einem 1.5 mL Polyethylengefäß (Eppendorf-Cap) wurde, falls nicht anders angegeben, der Katalysator (0.1 equiv. **389·2HTFPB**: 13.48 mg; 0.1 equiv. **390·2HTFPB**: 13.87 mg; 0.1 equiv. **391·2HTFPB**: 15.31 mg; 0.1 equiv. **392·2HTFPB**: 14.68 mg; 0.1 equiv. **393·2HTFPB**: 14.68 mg; 0.1 equiv. **434·HTFPB**: 9.17 mg;) vorgelegt und mit 250  $\mu\text{L}$  einer 60 mM Lösung des Diketons **332** (6.61 mg, 0.06 mmol in 1 mL abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) und 250  $\mu\text{L}$  einer 90 mM Lösung des Diens **314**, welche 5  $\mu\text{mol}$  des internen Standards **416** enthielt (16.67 mg, 0.09 mmol **314**; 3.44 mg, 0.02 mmol **416** in 1 mL abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) versetzt. Die Konzentrationen zum Zeitpunkt  $t_0$  betragen: Dienophil: 30 mM; Dien: 45 mM; interner Standard: 10 mM; Katalysator: 3 mM. Das Reaktionsgemisch wurde 24 h bei 5 °C in einem Kühlraum inkubiert. Zur Analyse wurden nach 1, 5, 15, 30, 60, 120, 240 min und 24 h Proben (10  $\mu\text{L}$ ) entnommen, mit 500  $\mu\text{L}$  MeCN verdünnt und bis zur HPLC-Messung bei -196 °C gelagert. Zur Bestimmung der Ausbeute und des Regioisomerenverhältnisses wurde die letzte Probe zur Vervollständigung der Tautomerisierung mit 500  $\mu\text{L}$   $\text{H}_2\text{O}$  versetzt und 24 h bei RT stehen gelassen. Die übriggebliebene Probe wurde von Lösungsmittel befreit und mit 1 mL MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  1:1 versetzt. Nach 24 h bei RT wurde die Probe mittels semi-präparativer HPLC (*MZ-Column* Kromasil 100-C18 (5  $\mu\text{m}$ ), 250  $\times$  20 mm; MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  45:55; 8  $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$ ; 260 nm) getrennt und der Enantiomerenüberschuss der Konstitutionsisomere an chiraler Phase (*Chiralcel* OJ-RH, 15  $\times$  0.46 cm; MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  45:55; 0.5  $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$ ; 260 nm; **337**:  $t_{\text{natürlich}} = 8.7$  min,  $t_{\text{nicht-natürlich}} = 16.6$  min; **338**:  $t_1 = 9.5$  min,  $t_2 = 19.9$  min) bestimmt.

Die Berechnung der Geschwindigkeitskonstanten erfolgte anhand der Abnahme der Konzentration des Diens **314** innerhalb der ersten 4 h, nach dem in Kapitel 6.2.2.4 beschriebenen numerischen Verfahren.



## 8.7 Diels-Alder-Reaktionen zum Aufbau des Rings C im Steroidgerüst

### 8.7.1 (13*S*,14*R*)-16-Hydroxy-3-methoxy-13-methyl-11,12,13,14-tetrahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-17(7*H*)-on *rac*-**342**



Eine Lösung des Diketon **332** (0.15 g, 1.36 mmol, 1.00 equiv.) in abs. Et<sub>2</sub>O (20 mL) wurde bei -20 °C und unter einer Ar-Atmosphäre mit BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (0.43 mL, 3.48 mmol, 2.56 equiv.) versetzt und für weitere 30 min auf -20 °C gehalten. Eine Lösung des Dien **314** (0.30 g, 1.61 mmol, 1.18 equiv.) in abs. Et<sub>2</sub>O (10 mL) wurde zugegeben und der Reaktionsansatz für weitere 4 h bei -20 °C gerührt. Nach Erwärmen auf etwa 0 °C wurde der Ansatz mit einer ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Et<sub>2</sub>O versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässr. Phase mehrmals mit Et<sub>2</sub>O extrahiert, die vereinten org. Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*c*-Hexan/EtOAc 10:1) erhielt man das Enol *rac*-**342** als orangefarbenen Schaum (0.22 g, 0.74 mmol, 54 %) und das Enol *rac*-**337** als farblosen Feststoff (0.01 g, 0.03 mmol, 2 %).

*rac*-**342**:

$R_f = 0.21$  (*c*-Hexan/EtOAc 4:1).

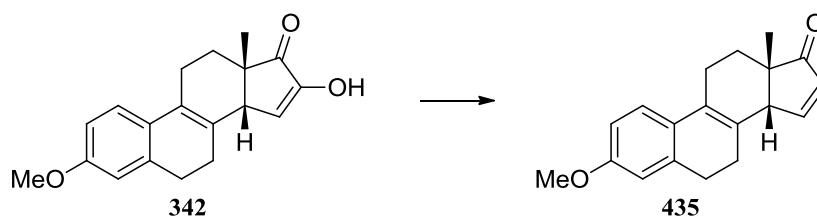
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.07$  (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 6.74-6.68 (m, 2 H), 6.54 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1 H), 5.31 (bs, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.01 (bs, 1 H), 2.87-2.71 (m, 2 H), 2.46-2.37 (m, 2 H), 2.25-2.11 (m, 2 H), 1.94 (ddd,  $J = 13.0, 7.0, 4.5$  Hz, 1 H), 1.64 (ddd,  $J = 13.0, 8.4, 4.6$  Hz, 1 H), 1.24 (s, 3 H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 208.6, 158.4, 150.2, 136.9, 129.9, 128.9, 128.8, 128.5, 123.5, 113.7, 111.1, 55.4, 49.4, 45.8, 32.1, 28.8, 27.6, 23.0, 22.5$  ppm.

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 297.11 (100) [M + H<sup>+</sup>].

HRMS (MALDI): ber. für C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> [M·]: 296.14070; gef. 296.14087.

Smp.: 138.5-141.5 °C.

8.7.2 (13*S*,14*R*)-3-Methoxy-13-methyl-11,12,13,14-tetrahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-17(7*H*)-on *rac*-**435**

Zu einer Lösung von Enol *rac*-**342** (0.26 g, 0.88 mmol, 1.00 equiv.) in abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) wurde bei 0 °C und unter einer Ar-Atmosphäre Tf<sub>2</sub>O (0.33 mL, 1.96 mmol, 2.23 equiv.) und 2,6-Lutidin (0.23 mL, 1.98 mmol, 2.25 equiv.) zugegeben und 90 Minuten bei 0 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (*c*-Hexan/EtOAc 5:1).

Das erhaltene gelbe Öl wurde in abs. DMF (20 mL) gelöst und unter einer Ar-Atmosphäre mit PdCl<sub>2</sub>(dppf) (13 mg, 0.02 mmol, 0.02 equiv.) versetzt. Nach 10 Minuten bei 60 °C wurde Et<sub>3</sub>SiH (0.38 mL, 2.38 mmol, 2.70 equiv.) zugegeben und für weitere 30 Minuten bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde der Ansatz mit H<sub>2</sub>O und Et<sub>2</sub>O versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässr. Phase mehrmals mit Et<sub>2</sub>O extrahiert und die vereinten org. Phasen mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die org. Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*c*-Hexan/EtOAc 5:1) erhielt man das Enon *rac*-**435** als rosafarbenen Feststoff (0.16 g, 0.57 mmol, 65 %).

**R<sub>f</sub>** = 0.47 (*c*-Hexan/EtOAc 4:1).

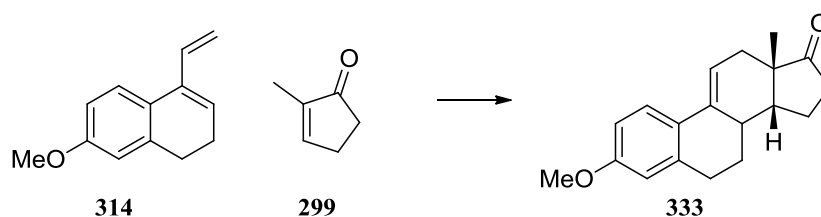
**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):** δ = 7.66 (dd, *J* = 5.8, 2.6 Hz, 1 H), 7.10-7.07 (m, 1 H), 6.72-6.68 (m, 2 H), 6.08 (dd, *J* = 5.8, 2.1 Hz, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.15 (bs, 1 H), 2.87-2.70 (m, 2 H), 2.50-2.35 (m, 2 H), 2.28-2.21 (m, 1 H), 2.16-2.07 (m, 1 H), 1.87 (ddd, *J* = 12.2, 7.2, 4.6 Hz, 1 H), 1.58 (ddd, *J* = 12.8, 8.0, 4.6 Hz, 1 H), 1.17 (s, 3 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):** δ = 214.5, 163.1, 158.9, 137.5, 130.9, 129.9, 129.31, 129.30, 123.9, 114.0, 111.4, 56.0, 55.7, 47.3, 32.1, 29.2, 28.0, 22.9, 22.7 ppm.

**MS (ESI):** *m/z* (%) = 281.19 (100) [M + H<sup>+</sup>].

**HRMS (MALDI):** ber. für C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> [M<sup>•</sup>]: 280.14578; gef. 280.14591.

### 8.7.3 (13*S*,14*R*)-3-Methoxy-13-methyl-7,8,12,13,15,16-hexahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-17(14*H*)-on *rac*-**333**



Eine Lösung von Enon **299** (81.5  $\mu\text{L}$ , 0.83 mmol, 1.00 equiv.) in abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) wurde bei 0 °C und unter einer Ar-Atmosphäre mit  $\text{Et}_2\text{AlCl}$  (0.46 mL, 0.83 mmol, 1.00 equiv., 1.8 M in Toluol) versetzt und für weitere 30 min auf 0 °C gehalten. Eine Lösung des Diens **314** (187 mg, 1.00 mmol, 1.20 equiv.) in abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) wurde zugegeben und der Reaktionsansatz für weitere 4 h bei 0 °C gerührt. Nach Erwärmen auf RT über Nacht wurde der Ansatz mit einer ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässr. Phase mehrmals mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die vereinten org. Phasen mit einer ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Pentan/EtOAc 25:1) erhielt man das Cyclohexen-Derivat *rac*-**333** als farblos, kristallinen Feststoff (111 mg, 0.39 mmol, 47 %).

$R_f = 0.55$  (*c*-Hexan/EtOAc 5:1).

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 7.55$  (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 6.71 (dd,  $J = 8.8, 2.7$  Hz, 1 H), 6.62 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1 H), 6.13 (dt,  $J = 5.1, 3.0$  Hz, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 2.92 (ddd,  $J = 17.3, 12.8, 4.8$  Hz, 1 H), 2.85 (ddd,  $J = 16.4, 4.8, 2.3$  Hz, 1 H), 2.58-2.53 (m, 1 H), 2.48 (dd,  $J = 19.1, 8.5$  Hz, 1 H), 2.20 (dt,  $J = 19.2, 3.6$  Hz, 1 H), 2.12 (ddd,  $J = 14.0, 11.6, 6.1$  Hz, 1 H), 2.06 (dt,  $J = 12.3, 6.1$  Hz, 1 H), 1.94-1.88 (m, 2 H), 1.80 (ddd,  $J = 19.0, 4.9, 2.0$  Hz, 1 H), 1.64 (ddd,  $J = 25.6, 12.8, 4.9$  Hz, 1 H), 1.61-1.53 (m, 1 H), 1.09 (s, 3 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 221.0, 159.2, 138.8, 133.2, 127.5, 125.0, 114.3, 113.9, 113.3, 55.8, 47.3, 46.8, 36.1, 34.4, 31.2, 29.9, 27.5, 21.2, 20.0$  ppm.

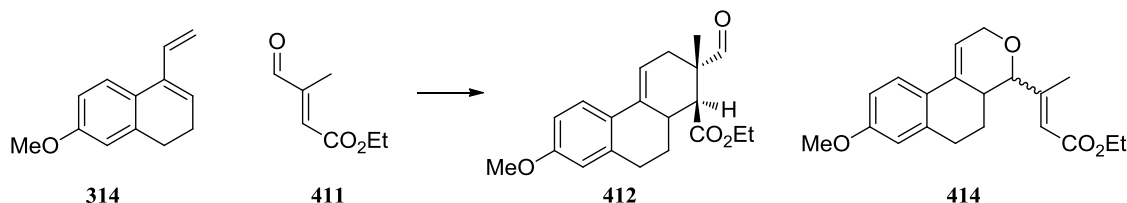
MS (ESI):  $m/z$  (%) = 305.06 (100) [ $\text{M} + \text{Na}^+$ ].

HRMS (MALDI): ber. für  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NaO}_2$  [ $\text{M} + \text{Na}^+$ ]: 305.15120; gef. 305.31552.

Smp.: 110-111 °C; Lit.: 111 – 112 °C.<sup>[179]</sup>

Chirale HPLC: Chiralpak IA,  $0.46 \times 25$  cm, *n*-Hexan/*i*-PrOH 50:1, 0.7 mL/min, 254 nm,  $t_1 = 15.0$  min,  $t_2 = 17.9$  min.

8.7.4 (1*S*,2*S*)-Ethyl-2-formyl-7-methoxy-2-methyl-1,2,3,9,10,10a-hexahydrophenanthren-1-carboxylat *rac*-**412** & Ethyl-3-(8-methoxy-4,4a,5,6-tetrahydro-2*H*-benzo[*f*]isochromen-4-yl)but-2-enoat *rac*-**414**



Eine Lösung von Aldehyd **411** (60 mg, 0.42 mmol, 1.00 equiv.) und Dien **314** (93 mg, 0.50 mmol, 1.19 equiv.) in abs. Toluol (7 mL) wurde bei -50 °C und unter einer Ar-Atmosphäre in einem Zentrifugenröhrchen der Firma Sarstedt® tropfenweise mit EtAlCl<sub>2</sub> (0.11 mL, 0.11 mmol, 0.26 equiv., 1.0 M in *n*-Hexan) versetzt und für 23 h bei -50 °C gerührt. Nach Erwärmen auf RT wurde der Ansatz mit einer ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Et<sub>2</sub>O versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässr. Phase mehrmals mit Et<sub>2</sub>O extrahiert, die vereinten org. Phasen mit einer ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*c*-Hexan/EtOAc 25:1) erhielt man den Aldehyd *rac*-**412** als farblosen Feststoff (44 mg, 0.13 mmol, 31 %) und den cyclischen Ether *rac*-**414** als farblos, kristallinen Feststoff (27 mg, 0.08 mmol, 19 %).

*rac*-**412**:

$R_f = 0.40$  (*c*-Hexan/EtOAc 4:1).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 9.55$  (s, 1 H), 7.49 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 6.72 (dd,  $J = 8.7, 2.6$  Hz, 1 H), 6.62 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1 H), 6.10-6.07 (m, 1 H), 4.21-4.08 (m, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.01-2.91 (m, 1 H), 2.87-2.80 (m, 1 H), 2.72-2.58 (m, 3 H), 2.08-2.03 (m, 1 H), 1.89 (dd,  $J = 17.9, 5.0$  Hz, 1 H), 1.50-1.40 (m, 1 H), 1.24 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3 H), 1.11 (s, 3 H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 203.6, 173.2, 159.5, 138.2, 134.7, 127.2, 125.7, 113.8, 113.6, 113.3, 61.3, 55.7, 50.6, 47.9, 34.7, 33.4, 30.4, 30.0, 14.5, 14.1$  ppm.

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 351.09 (100) [M + Na<sup>+</sup>].

HRMS (MALDI): ber. für C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>NaO<sub>4</sub> [M + Na<sup>+</sup>]: 351.15668; gef. 351.15706.

Smp.: 126-128 °C; Lit.: 121 – 122 °C.<sup>[170]</sup>

Chirale HPLC: Chiralpak IA, 0.46 × 25 cm, *n*-Hexan/*i*-PrOH 30:1, 0.7 mL/min, 254 nm,  $t_1 = 11.6$  min,  $t_2 = 13.6$  min.

**rac-414:**

**R<sub>f</sub>** = 0.50 (*c*-Hexan/EtOAc 4:1).

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):**  $\delta$  = 7.32 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 6.71 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1 H), 6.61 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 6.03-6.01 (m, 1 H), 5.96-5.95 (m, 1 H), 4.38 (dd, *J* = 16.0, 4.5 Hz, 1 H), 4.29-4.22 (m, 2 H), 4.14 (qd, *J* = 7.1, 1.7 Hz, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 2.92-2.89 (m, 2 H), 2.44-2.41 (m, 1 H), 2.13 (d, *J* = 0.7 Hz, 3 H), 1.74-1.69 (m, 1 H), 1.64-1.56 (m, 1 H), 1.27 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):**  $\delta$  = 167.2, 159.5, 156.2, 137.8, 137.4, 130.0, 125.1, 117.7, 115.5, 113.7, 112.9, 80.3, 66.9, 60.1, 55.7, 37.9, 30.4, 25.1, 16.3, 14.7 ppm.

**MS (ESI):** *m/z* (%) = 351.21 (440000) [M + Na<sup>+</sup>].

**HRMS (MALDI):** ber. für C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>NaO<sub>4</sub> [M + Na<sup>+</sup>]: 351.15668; gef. 351.15671.

**Smp.:** 113-115 °C.

**Chirale HPLC:** Chiralpak IA, 0.46 × 25 cm, *n*-Hexan/*i*-PrOH 30:1, 0.7 mL/min, 254 nm, *t*<sub>1</sub> = 10.5 min, *t*<sub>2</sub> = 11.7 min.

## 8.8 Reaktion von Anthron-Derivaten **363** und **364** mit *N*-Aryl-substituierten Maleimiden **365**, **366** und **367**

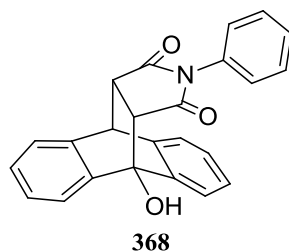
### 8.8.1 Allgemeine Reaktionsvorschrift

Alle Katalyseexperimente wurden in 50 mL Kunststoff-Zentrifugenröhrchen der Firma Sarstedt<sup>®</sup> durchgeführt. Zu einer Lösung des Anthrons (0.15-0.60 mmol) in abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 mL) wurde bei -40 °C das Guanidin **356** (10 mol-%) zugegeben. Nach 15 Minuten bei dieser Temperatur wurde das Maleimid zugegeben und der Reaktionsansatz über Nacht auf -15 °C erwärmt. Nach zusätzlichen zwei Tagen bei -15 °C wurde auf Raumtemperatur erwärmt und das kristalline Produkt durch säulenchromatographische Reinigung (*c*-Hexan/EtOAc 10:1) erhalten.

Die racemischen Diels-Alder-Produkte wurden mit NEt<sub>3</sub> (100 mol-%) hergestellt. Nach 24 h bei Raumtemperatur konnten die Produkte nach säulenchromatographische Reinigung (*c*-Hexan/EtOAc 10:1) erhalten werden.

Die racemischen Michael-Produkte wurden mit NEt<sub>3</sub> (100 mol-%) und einer Spatelspitze LiClO<sub>4</sub> als Lewis-Säure hergestellt. Nach 7 Tagen bei Raumtemperatur konnten die Produkte nach säulenchromatographische Reinigung (*c*-Hexan/EtOAc 10:1) erhalten werden.

### 8.8.2 (9*S*,10*S*,11*S*,15*S*)-9-Hydroxy-13-phenyl-10,11-dihydro-9*H*-9,10-[3,4]epipyrroloanthracen-12,14(13*H*,15*H*)-dion **368**



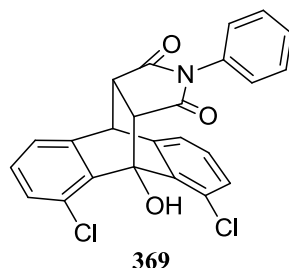
$R_f = 0.24$  (*c*-Hexan/EtOAc 4:1).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.75$  (d,  $J = 7.3$  Hz, 1 H), 7.58 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1 H), 7.43 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1 H), 7.36-7.30 (m, 6 H), 7.26-7.23 (m, 2 H), 6.51-6.48 (m, 2 H), 4.85 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1 H), 4.56 (s, 1 H), 3.51 (dd,  $J = 8.6, 3.5$  Hz, 1 H), 3.29 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1 H) ppm.

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 368.15 (40000) [M + H<sup>+</sup>].

HRMS (MALDI): ber. für C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub> [M + H<sup>+</sup>]: 368.12812; gef. 368.12834.

8.8.3 (9*R*,10*S*,11*S*,15*S*)-1,8-Dichloro-9-hydroxy-13-phenyl-10,11-dihydro-9*H*-9,10-[3,4]epipyrroloanthracen-12,14(13*H*,15*H*)-dion **369**



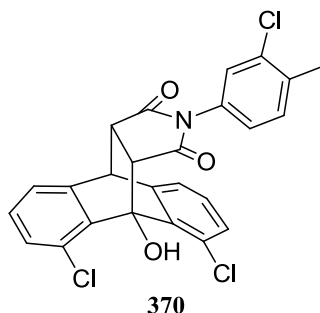
$R_f = 0.17$  (*c*-Hexan/EtOAc 4:1).

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.37\text{--}7.28$  (m, 6 H), 7.24 (dd,  $J = 7.3, 1.1$  Hz, 1 H), 7.19–7.15 (m, 2 H), 6.63–6.59 (m, 2 H), 5.09 (s, 1 H), 4.77 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1 H), 3.52 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1 H), 3.45 (dd,  $J = 8.9, 3.4$  Hz, 1 H) ppm.

$\text{MS (ESI)}$ :  $m/z$  (%) = 436.02 (70000) [ $\text{M} + \text{H}^+$ ].

$\text{HRMS (MALDI)}$ : ber. für  $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}_3\text{K}$  [ $\text{M} + \text{K}^+$ ]: 474.00606; gef. 474.00618.

8.8.4 (9*R*,10*S*,11*S*,15*S*)-1,8-Dichloro-13-(3-chloro-4-methylphenyl)-9-hydroxy-10,11-dihydro-9*H*-9,10-[3,4]epipyrroloanthracen-12,14(13*H*,15*H*)-dion **370**

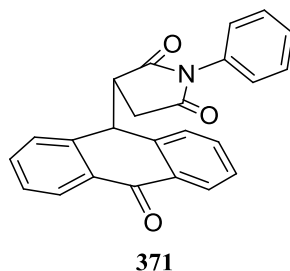


$R_f = 0.24$  (*c*-Hexan/EtOAc 4:1).

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.31\text{--}7.28$  (m, 3 H), 7.24 (dd,  $J = 7.6, 1.1$  Hz, 1 H), 7.20–7.15 (m, 3 H), 6.60 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H), 6.42 (dd,  $J = 8.2, 2.0$  Hz, 1 H), 5.06 (s, 1 H), 4.76 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1 H), 3.51 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 3.44 (dd,  $J = 8.8, 3.4$  Hz, 1 H), 2.33 (s, 3 H) ppm.

$\text{MS (ESI)}$ :  $m/z$  (%) = 486.00 (32000) [ $\text{M} + \text{H}^+$ ].

$\text{HRMS (MALDI)}$ : ber. für  $\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{NO}_3\text{K}$  [ $\text{M} + \text{K}^+$ ]: 521.92873; gef. 521.98331.

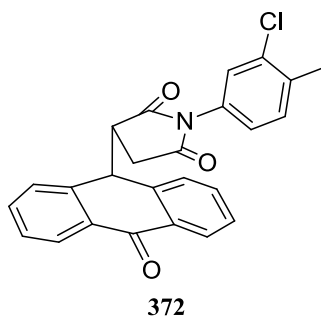
8.8.5 3-(10-Oxo-9,10-dihydroanthracen-9-yl)-1-phenylpyrrolidin-2,5-dion **371**

$R_f = 0.13$  (*c*-Hexan/EtOAc 4:1).

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.39$  (dd,  $J = 7.7, 1.2$  Hz, 1 H),  $8.35$  (dd,  $J = 7.7, 1.2$  Hz, 1 H),  $7.71$  (td,  $J = 7.6, 1.3$  Hz, 1 H),  $7.67$  (d,  $J = 7.0$  Hz, 1 H),  $7.61$ - $7.52$  (m, 4 H),  $7.49$ - $7.46$  (m, 2 H),  $7.43$ - $7.40$  (m, 1 H),  $7.11$ - $7.09$  (m, 2 H),  $5.28$  (d,  $J = 3.1$  Hz, 1 H),  $3.66$ - $3.62$  (m, 1 H),  $2.42$  (dd,  $J = 18.7, 9.5$  Hz, 1 H),  $2.09$  (dd,  $J = 18.7, 4.9$  Hz, 1 H) ppm.

$\text{MS (ESI)}$ :  $m/z$  (%) = 368.15 (55000)  $[\text{M} + \text{H}^+]$ .

$\text{HRMS (MALDI)}$ : ber. für  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{NO}_3$   $[\text{M} + \text{H}^+]$ : 368.12812; gef. 368.12833.

8.8.6 1-(3-Chloro-4-methylphenyl)-3-(10-oxo-9,10-dihydroanthracen-9-yl)pyrrolidin-2,5-dion **372**

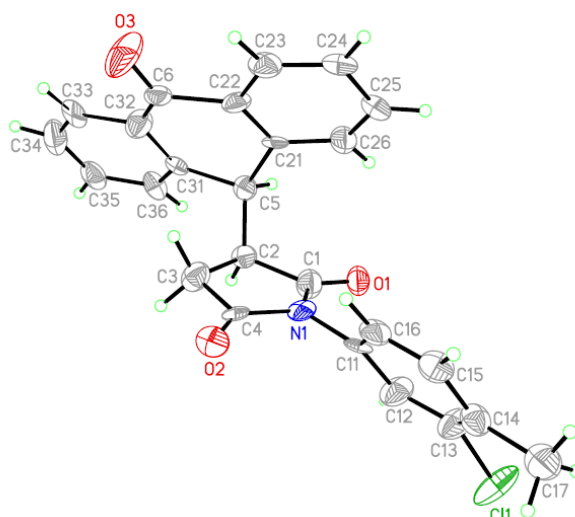
$R_f = 0.13$  (*c*-Hexan/EtOAc 4:1).

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.38$  (dd,  $J = 7.3, 1.5$  Hz, 1 H),  $8.34$  (dd,  $J = 7.9, 1.5$  Hz, 1 H),  $7.70$  (td,  $J = 7.7, 1.3$  Hz, 1 H),  $7.65$  (d,  $J = 7.7$  Hz, 1 H),  $7.61$ - $7.52$  (m, 3 H),  $7.49$  (dd,  $J = 7.3, 1.6$  Hz, 1 H),  $7.31$  (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H),  $7.10$  (d,  $J = 2.1$  Hz, 1 H),  $6.90$  (dd,  $J = 8.0, 2.1$  Hz, 1 H),  $5.24$  (d,  $J = 3.1$  Hz, 1 H),  $3.64$ - $3.60$  (m, 1 H),  $2.43$ - $2.38$  (m, 1 H),  $2.40$  (s, 3 H),  $2.10$ - $2.04$  (m, 1 H) ppm.

$\text{MS (ESI)}$ :  $m/z$  (%) = 414.03 (7500)  $[\text{M} - \text{H}^+]$ .

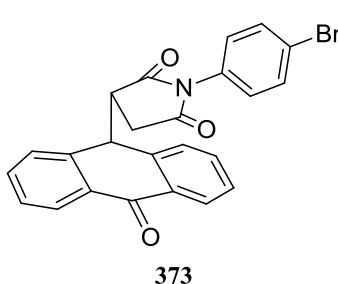
$\text{HRMS (MALDI)}$ : ber. für  $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3\text{K}$   $[\text{M} + \text{K}^+]$ : 454.06068; gef. 454.06100.





Festkörperstruktur von **372**:  $C_{25}H_{18}ClNO_3$ ,  $M_W = 415.85$ , orthorhombisch, Raumgruppe  $P2_12_12_1$ ,  $a = 6.2818(11) \text{ \AA}$ ,  $b = 18.682(5) \text{ \AA}$ ,  $c = 33.725(5) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 90^\circ$ ,  $\gamma = 90^\circ$ ,  $V = 3957.9(14) \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 8$ ,  $\rho_{\text{ber.}} = 1.396 \text{ Mg}\cdot\text{m}^{-3}$ ,  $\mu = 0.221 \text{ mm}^{-1}$ ,  $F(000) = 1728$ , Kristallabmessung  $0.29 \times 0.02 \times 0.02 \text{ mm}^3$ ,  $2\theta_{\text{max}} = 26.261^\circ$ ,  $T = 173(2) \text{ K}$ , 34726 gemessene Reflexe, 7819 unabhängige Reflexe ( $R_{\text{int}} = 0.4418$ ), 7819 berücksichtigte Reflexe, semi-empirische Absorptionskorrektur, 543 Parameter,  $R1 = 0.2976$  (alle Daten),  $wR2 = 0.2666$  (alle Daten), max./min. Restelektronendichte  $0.341 / -0.382 \text{ e}\cdot\text{\AA}^{-3}$ .

### 8.8.7 1-(4-Bromophenyl)-3-(10-oxo-9,10-dihydroanthracen-9-yl)pyrrolidin-2,5-dion **373**

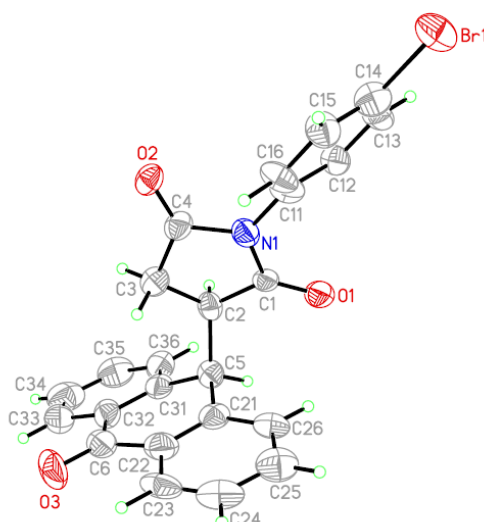


$R_f = 0.18$  (*c*-Hexan/EtOAc 4:1).

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.39\text{-}8.36$  (m, 1 H), 8.34 (dd,  $J = 7.9, 1.2 \text{ Hz}$ , 1 H), 7.70 (td,  $J = 7.8, 1.3 \text{ Hz}$ , 1 H), 7.65 (d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1 H), 7.60-7.53 (m, 5 H), 7.49-7.46 (m, 1 H), 6.99 (dt,  $J = 8.7, 2.4 \text{ Hz}$ , 2 H), 5.25 (d,  $J = 3.1 \text{ Hz}$ , 1 H), 3.64-3.61 (m, 1 H), 2.42 (dd,  $J = 18.8, 9.4 \text{ Hz}$ , 1 H), 2.08 (dd,  $J = 18.7, 4.9 \text{ Hz}$ , 1 H) ppm.

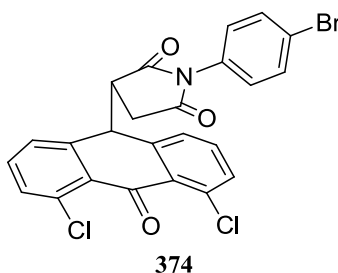
**MS (ESI)**:  $m/z$  (%) = 445.98 (19000)  $[\text{M} + \text{H}^+]$ .

**HRMS (MALDI)**: ber. für  $C_{24}H_{16}\text{BrNO}_3\text{K}$   $[\text{M} + \text{K}^+]$ : 483.99451; gef. 483.99513.



Festkörperstruktur von **373**:  $C_{24}H_{16}BrNO_3$ ,  $M_W = 446.29$ , orthorhombisch, Raumgruppe  $P2_12_12_1$ ,  $a = 5.7034(5) \text{ \AA}$ ,  $b = 11.3752(11) \text{ \AA}$ ,  $c = 29.276(2) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 90^\circ$ ,  $\gamma = 90^\circ$ ,  $V = 1899.3(3) \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 4$ ,  $\rho_{\text{ber.}} = 1.561 \text{ Mg}\cdot\text{m}^{-3}$ ,  $\mu = 2.191 \text{ mm}^{-1}$ ,  $F(000) = 904$ , Kristallabmessung  $0.26 \times 0.04 \times 0.01 \text{ mm}^3$ ,  $2\Theta_{\text{max}} = 24.998^\circ$ ,  $T = 173(2) \text{ K}$ , 9377 gemessene Reflexe, 3341 unabhängige Reflexe ( $R_{\text{int}} = 0.1359$ ), 3341 berücksichtigte Reflexe, semi-empirische Absorptionskorrektur, 262 Parameter,  $R1 = 0.1305$  (alle Daten),  $wR2 = 0.1099$  (alle Daten), max./min. Restelektronendichte  $0.276 / -0.289 \text{ e}\cdot\text{\AA}^{-3}$ .

### 8.8.8 1-(4-Bromophenyl)-3-(4,5-dichloro-10-oxo-9,10-dihydroanthracen-9-yl)pyrrolidin-2,5-dion **374**



$R_f = 0.07$  (*c*-Hexan/EtOAc 4:1).

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.58$  (dt,  $J = 8.7, 2.4 \text{ Hz}$ , 2 H),  $7.55$  (dd,  $J = 8.0, 1.2 \text{ Hz}$ , 1 H),  $7.53\text{-}7.49$  (m, 3 H),  $7.41$  (t,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ , 1 H),  $7.36$  (dd,  $J = 8.0, 0.7 \text{ Hz}$ , 1 H),  $7.01$  (dt,  $J = 8.7, 2.4 \text{ Hz}$ , 2 H),  $5.15$  (d,  $J = 3.2 \text{ Hz}$ , 1 H),  $3.60\text{-}3.56$  (m, 1 H),  $2.58$  (dd,  $J = 18.5, 9.4 \text{ Hz}$ , 1 H),  $2.28$  (dd,  $J = 18.6, 5.8 \text{ Hz}$ , 1 H) ppm.

**MS (ESI)**:  $m/z$  (%) = 515.94 (12000)  $[\text{M} + \text{H}^+]$ .

**HRMS (MALDI)**: ber. für  $C_{24}H_{14}BrCl_2NO_3K$   $[\text{M} + \text{K}^+]$ : 551.91657; gef. 551.91693.

## 9 Anhang

### 9.1 Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
Å	Ångstrom
abs.	absolut
Ac	Acetyl
AcOH	Essigsäure
Ar	Argon; Aryl
BAr <sup>F</sup> <sub>4</sub>	Tetrakis(3,5-bis(trifluormethyl)phenyl)borat-Anion
ber.	berechnet
BINOL	1,1'-Binaphthyl-2,2'-diol
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Boc <sub>2</sub> O	<i>tert</i> -Butyloxycarbonylanhydrid
bs	breites Singulett ( <sup>1</sup> H-NMR)
<i>c</i>	cyclo
c	Konzentration
CBS	Corey-Bakshi-Shibata
Cbz	Benzyloxycarbonyl
CIP	Cahn-Ingold-Prelog
COSY	<i>correlation spectroscopy</i>
CPME	Cyclopentylmethylether
Cy	Cyclohexyl
δ	chemische Verschiebung
d	deutero; Tag(e); Duplett ( <sup>1</sup> H-NMR)
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan

---

dba	Dibenzylidenaceton
DBDMH	1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DFT	Dichtefunktionaltheorie
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMTTC	Dimethyltrithiocarbonat
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
EA	Elementaranalyse
<i>ee</i>	<i>enantiomeric excess</i>
<i>ent</i>	enantio
equiv.	Äquivalente
ESI	Elektrosprayionisation
Et	Ethyl
<i>et al.</i>	<i>et alii</i>
EtOAc	Essigsäureethylester
EtOH	Ethanol
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
h	Stunde(n)
H	Hertz
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol

---

HPESW	Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert
HPLC	<i>high-performance liquid chromatography</i>
HRMS	<i>high-resolution mass spectrometry</i>
HSAB	<i>hard and soft acids and bases</i>
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -Propyl
<i>J</i>	Kopplungskonstante
K	Kelvin
konz.	konzentriert
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
Lit.	Literatur
<i>m</i>	<i>meta</i>
m	Multipllett ( <sup>1</sup> H-NMR)
M	Molar
MALDI	<i>Matrix-assisted laser desorption/ionization</i>
MBH	Morita-Baylis-Hillman
Me	Methyl
MeOH	Methanol
MHz	Megahertz
min	Minute
mL	Milliliter
mmol	Millimol
Ms	Methansulfonyl
MS	Molekularsieb; Massenspektrometrie
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
<i>M<sub>w</sub></i>	<i>molecular weight</i>
n.b.	nicht bestimmt

---

<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NADH	Nicotinamidadenindinukleotid
Napht.	Naphthyl
NBSA	<i>ortho</i> -Nitrobenzolsulfonsäure
NHC	<i>N</i> -Heterocyclische Carbene
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i>
<i>n</i> -PrOH	<i>n</i> -Propanol
<i>o</i>	<i>ortho</i>
org.	organisch
<i>p</i>	<i>para</i>
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
Ph	Phenyl
Pic <sup>-</sup>	Pikrat-Anion
pin	Pinakolato
PMP	<i>p</i> -Methoxyphenyl
ppm	<i>parts per million</i> (Verschiebung)
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonat
Pr	Propyl
Py	Pyridin
q	Quartett ( <sup>1</sup> H-NMR)
quin.	Quintett ( <sup>1</sup> H-NMR)
<i>rac.</i>	racemo
Red-Al	Natrium-bis(2-methoxy-ethoxy)-aluminium-dihydrid
R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
RP	<i>reversed phase</i>
RT	Raumtemperatur

---

---

s	Singulett ( $^1\text{H-NMR}$ )
Smp.	Schmelzpunkt
Su	Succin
t	Triplett ( $^1\text{H-NMR}$ )
TADDOL	$\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetraaryl-1,3-dioxolan-4,5dimethanol
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBD	1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-en
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
Teoc	2-(Trimethylsilyl)ethoxycarbonyl
Tf	Trifluormethansulfonyl
TFA	Trifluoressigsäure
TFPB <sup>-</sup>	Tetrakis(3,5-bis(trifluormethyl)phenyl)borat-Anion
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyranyl
TMG	Tetramethylguanidin
Tos	<i>para</i> -Toluolsulfonyl
TPAP	Tetrapropylammoniumperruthenat
TPPB <sup>-</sup>	Tetrakis(pentafluorphenyl)borat-Anion
ü.N.	über Nacht
ÜZ	Übergangszustand
V	Volumen
v.l.n.r.	von links nach rechts
wässr.	wässrig

## 9.2 Literaturverzeichnis

- [1] K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44–122.
- [2] T. Ishikawa, *Superbases for Organic Synthesis* **2009**, John Wiley & Sons Ltd., Chichester, 93-143.
- [3] W. Carruthers, I. Coldham, *Modern Methods of Organic Synthesis* **2004**, 4. Auflage, Cambridge University Press, New York, 1-3.
- [4] M. T. Reetz, B. List, S. Jaroch, H. Weinmann, *Organocatalysis* **2008**, Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg, 1-43.
- [5] E. Roduner, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 8226–8239.
- [6] E. Solel, N. Tarannam, S. Kozuch, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 5306–5322.
- [7] B. List, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5413–5415.
- [8] J. v. Liebig, *Liebigs Ann.* **1860**, *113*, 246-247.
- [9] G. Bredig, P. S. Fiske, *Biochem. Z* **1912**, *46*, 7.
- [10] T. J. Maher, D. A. Johnson, *Drug Dev. Res.* **1991**, *24*, 149-156.
- [11] I. Agranat, H. Caner, J. Caldwell, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, *1*, 753–768.
- [12] B. Kasprzyk-Hordern, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4466–4503.
- [13] G. B. Baker, T. I. Prior, *Ann. Med.* **2002**, *34*, 537-543.
- [14] J. N. Carlson, R. Haskew, J. Wacker, I. M. Maisonneuve, S. D. Glick, T. P. Jerussi, *Eur. J. Pharmacol.* **2001**, *415*, 181-189.
- [15] S.-Y. Sun, Y.-Q. Wang, L.-P. Li, L. Wang, S. Zeng, H. Zhou, H.-D. Jiang, *Chirality* **2013**, *25*, 43–47.
- [16] H. Y. Bae, D. Höfler, P. S. J. Kaib, P. Kasaplar, C. K. De, A. Döhring, S. Lee, K. Kaupmees, I. Leito, B. List, *Nat. Chem.* **2018**, *10*, 888–894.
- [17] G. Rulli, N. Duangdee, K. Baer, W. Hummel, A. Berkessel, H. Gröger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7944–7947.
- [18] Y.-B. Wang, B. Tan, *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 534–547.
- [19] G. Bringmann, A. J. Price Mortimer, P. A. Keller, M. J. Gresser, J. Garner, M. Breuning, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384–5427.
- [20] M. Oki, *Recent Advances in Atropisomerism in Topics in Stereochemistry* **1983**, Vol. 14, Wiley Interscience, New York, 1 – 76.
- [21] S. R. LaPlante, L. D. Fader, K. R. Fandrick, D. R. Fandrick, O. Hucke, R. Kemper, S. P. F. Miller, P. J. Edwards, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 7005-7022.
- [22] D. Campolo, S. Gastaldi, C. Roussel, M. P. Bertrand, M. Nechab, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 8434–8466.
- [23] T. T. Nguyen, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 6952–6963.
- [24] U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *7*, 496–497.
- [25] Z. G. Hajos D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39* (12), 1615-1621.
- [26] M. J. Gaunt, C. C. C. Johansson, A. McNally, N. T. Vo, *Drug Discov. Today* **2007**, *12*, 8–27.
- [27] B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396.
- [28] W. Notz, F. Tanaka, C. F. Barbas, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37* (8), 580-591.



- [29] A. Córdova, W. Notz, G. Zhong, J. M. Betancort, C. F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (9), 1842-1843.
- [30] W. Notz, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (30), 7386-7387.
- [31] A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (24), 6798-6799.
- [32] I. K. Mangion, A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6722-6724.
- [33] P. Zhou, L. Zhang, S. Luo, J.-P. Cheng, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2526-2530.
- [34] G. Lelais, D. W. C. MacMillan, *Aldrichim. Acta* **2006**, *39* (3), 79-87.
- [35] K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244.
- [36] R. M. Wilson, W. S. Jen, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11616-11617.
- [37] W. S. Jen, J. J. M. Wiener, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9874.
- [38] N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4370.
- [39] J. F. Austin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1172.
- [40] N. Halland, P. S. Aburel, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 661.
- [41] D. B. Ramachary, C. F. Barbas, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5323.
- [42] R. K. Kunz, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3240.
- [43] M. Marigo, J. Franzén, T. B. Poulsen, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6964.
- [44] S. G. Ouellet, J. B. Tuttle, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 32.
- [45] D. M. Flanagan, F. Romanov-Michailidis, N. A. White, T. Rovis, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9307-9387.
- [46] R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80* (14), 3719-3726.
- [47] S. M. Langdon, M. M. D. Wilde, K. Thai, M. Gravel, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 7539-7542.
- [48] L. He, T.-Y. Jian, S. Ye, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7466-7468.
- [49] J. R. de Alaniz, T. Rovis, *Synlett* **2009**, *8*, 1189-1207.
- [50] M. He, J. R. Struble, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8418-8420.
- [51] T. N. Nguyen, P.-A. Chen, K. Setthakarn, J. A. May, *Molecules* **2018**, *23* (9), 2317.
- [52] P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138-6171.
- [53] S. B. Tsogoeva, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 1701-1716.
- [54] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry* **2012**, 2. Auflage, Oxford University Press Inc., New York, 1114-1115.
- [55] E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551-5553.
- [56] E. J. Corey, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2134-2151.
- [57] Y.-Y. Yeung, S. Hong, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6310-6311.
- [58] G. Zhou, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11958-11959.
- [59] E. Canales, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12686-12687.
- [60] D. Kampen, C. M. Reisinger, B. List, *Asymmetric Organocatalysis in Top. Curr. Chem.* **2009**, Springer Verlag, Berlin/Heidelberg, 395-456.
- [61] T. Akiyama, K. Mori, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9277-9306.
- [62] D. Seebach, A. K. Beck, A. Heckel, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 96-142.

- [63] T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566–1568.
- [64] D. Uraguchi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356–5357.
- [65] C. Min, D. Seidel, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 5889–5902.
- [66] M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, T. Theissmann, M. Bolte, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3781–3783.
- [67] S. Hoffmann, A. M. Seayad, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7424–7427.
- [68] R. I. Storer, D. E. Carrera, Y. Ni, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 84–86.
- [69] P. García-García, F. Lay, P. García-García, C. Rabalakos, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4363–4366.
- [70] J. Seayad, A. M. Seayad, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1086–1087.
- [71] M. Terada, K. Sorimachi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 292–293.
- [72] M. Rueping, S. Raja, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1819–1824.
- [73] W. Zheng, L. Wojtas, J. C. Antilla, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6589–6591.
- [74] M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1550–1573.
- [75] R. R. Knowles, E. N. Jacobsen, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 20678–20685.
- [76] J. Hine, S.-M. Linden, V. M. Kanagasabapathy, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1082–1083.
- [77] A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713–5743.
- [78] M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901–4902.
- [79] C. A. Lewis, A. Chiu, M. Kubryk, J. Balsells, D. Pollard, C. K. Esser, J. Murry, R. A. Reamer, K. B. Hansen, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16454–16455.
- [80] Y. Huang, A. K. Unni, A. N. Thadani, V. H. Rawal, *Nature* **2003**, *424*, 146.
- [81] T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672–12673.
- [82] Y. Hoashi, T. Okino, Y. Takemoto, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4100–4103.
- [83] B.-J. Li, L. Jiang, M. Liu, Y.-C. Chen, L.-S. Ding, Y. Wu, *Synlett* **2005**, *4*, 603–606.
- [84] H. Xu, H. Zhang, E. N. Jacobsen, *Nat. Protoc.* **2014**, *9*, 1860–1866.
- [85] K. Matsui, S. Takizawa, H. Sasai, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3680–3681.
- [86] A. Strecker, *Liebigs Ann.* **1861**, *118* (2), 151–177.
- [87] P. K. Sawinski, M. Meven, U. Englert, R. Dronskowski, *Cryst. Growth Des.* **2013**, *13*, 1730–1735.
- [88] I. Kaljurand, A. Kütt, L. Sooväli, T. Rodima, V. Mäemets, I. Leito, I. A. Koppel, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1019–1028.
- [89] P. Selig, *Synthesis* **2013**, *45*, 703–718.
- [90] S. Dong, X. Feng, X. Liu, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 8525–8540.
- [91] C. Alonso-Moreno, A. Antiñolo, F. Carrillo-Hermosilla, A. Otero, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3406–3425.
- [92] M. P. Coles, *Dalton Trans.* **2006**, 985–1001.
- [93] C. Nofre, D. Glaser, J.-M. Tinti, M. Wanner, *J. Anim. Physiol. a. Anim. Nutr.* **2002**, *86*, 90–96.
- [94] M. P. Coles, *Chem. Commun.* **2009**, 3659–3676.
- [95] F. P. Schmidtchen, *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 2175–2182.
- [96] A. Gleich, F. P. Schmidtchen, *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 907–915.

- [97] A. Echavarren, A. Galan, J. de Mendoza, A. Salmeron, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 685-693.
- [98] F. Heinzer, M. Soukup, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61* (8), 2851-2874.
- [99] A. R. Katritzky, B. V. Rogovoy, *Arkivoc* **2005**, *4*, 49-87.
- [100] Y. F. Yong, J. A. Kowalski, M. A. Lipton, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1540-1542.
- [101] C. A. Maryanoff, R. C. Stanzione, J. N. Plampin, J. E. Mills, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1882-1884.
- [102] K. Ramadas, N. Janarthanan, R. Pritha, *Synlett* **1997**, *9*, 1053-1054.
- [103] C. R. Rasmussen, F. J. Villani Jr., B. E. Reynolds, J. N. Plampin, A. R. Hood, L. R. Hecker, S. O. Nortey, A. Hanslin, M. J. Costanzo, R. M. Howse Jr., A. J. Molinari, *Synthesis* **1988**, 460-466.
- [104] F. Bischoff, *J. Biol. Chem.* **1928**, *80*, 345-355.
- [105] K. Tsubokura, T. Iwata, M. Taichi, A. Kurbangaliev, K. Fukase, Y. Nakao, K. Tanaka, *Synlett* **2014**, *25*, 1302-1306.
- [106] A. R. Katritzky, R. L. Parris, S. M. Allin, P. J. Steel, *Synth. Commun.* **2006**, *25*, 1173-1186.
- [107] A. R. Katritzky, B. V. Rogovoy, C. Chassaing, V. Vvedensky, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8080-8082.
- [108] K. Feichtinger, C. Zapf, H. L. Sings, M. Goodman, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3804-3805.
- [109] H. Wamhoff, A. Schmidt, *Heterocycles* **1993**, *35* (2), 1055-1066.
- [110] M. A. Arnold, K. A. Day, S. G. Durón, D. Y. Gin, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13255-13260.
- [111] E. J. Corey, M. Ohtani, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30* (39), 5227-5230.
- [112] E. J. Corey, M. J. Grogan, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 157-160.
- [113] W. Ye, D. Leow, S. L. M. Goh, C.-T. Tan, C.-H. Chian, C.-H. Tan, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1007-1010.
- [114] M. Terada, H. Ube, Y. Yaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1454-1455.
- [115] T. Kang, P. Zhao, J. Yang, L. Lin, X. Feng, X. Liu, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 3703-3706.
- [116] C. Uyeda, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9228-9229.
- [117] B. Maji, D. S. Stephenson, H. Mayr, *ChemCatChem* **2012**, *4*, 993-999.
- [118] N. E. Leadbeater, C. van der Pol, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2831-2835.
- [119] P. Selig, A. Turočkin, W. Raven, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 297-302.
- [120] A. A. Aly, S. Bräse, M. A.-M. Gomaa, *Arkivoc* **2018**, *4*, 85-138.
- [121] B. Gordon Green, R. Chabin, S. K. Grant, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1996**, *225*, 621-626.
- [122] M. N. C. Soeiro, K. Werbovets, D. W. Boykin, W. D. Wilson, M. Z. Wang, A. Hemphill, *Parasitology* **2013**, *140*, 929-951.
- [123] J. E. Taylor, S. D. Bull, J. M. J. Williams, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2109-2121.
- [124] R. L. Shriner, F. W. Neumann, *Chem. Rev.* **1944**, *35* (3), 351-425.
- [125] M. A. Convery, A. P. Davis, C. J. Dunne, J. W. MacKinnon, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36* (24), 4279-4282.
- [126] A. Pinner, Fr. Klein, *Ber. d. Dt. Chem. Ges.* **1877**, *11* (1), 4-11.

- [127] C. C. J. Culvenor, M. C. Foster, M. P. Hegarty, *Aust. J. Chem.* **1971**, *24*, 371-375.
- [128] R. S. Garigipati, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31* (14), 1969-1972.
- [129] G. Rousselet, P. Capdevielle, M. Maumy, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34* (40), 6395-6398.
- [130] M. M. Khalifa, M. J. Bodner, J. A. Berglund, M. M. Haley, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 4109-4111.
- [131] A. B. Charette, M. Grenon, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1677-1680.
- [132] H. Shimamura, H. Gouda, K. Nagai, T. Hirose, M. Ichioka, Y. Furuya, Y. Kobayashi, S. Hirono, T. Sunazuka, S. Ōmura, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2009**, *48*, 914-917.
- [133] M. Busch, R. Hobein, *Ber. d. Dt. Chem. Ges.* **1907**, *40* (2), 2096-2099.
- [134] J. Obenauf, W. P. Kretschmer, T. Bauer, R. Kempe, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, *2013*, 537-544.
- [135] R. E. Bolton, S. J. Coote, H. Finch, A. Lowdon, N. Pegg, M. V. Vinader, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36* (25), 4471-4474.
- [136] N. L. Chavan, N. H. Naik, S. K. Nayak, R. S. Kusurkar, *Arkivoc* **2010**, *2*, 248-255.
- [137] S. Trudeau, J. P. Morken, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5465-5468.
- [138] L. L. McCoy, D. Mal, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1016-1018.
- [139] A. Satoh, T. Morimoto, K. Achiwa, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8* (21), 3567-3570.
- [140] C. E. Müller, P. R. Schreiner, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2011**, *50*, 6012-6042.
- [141] V. B. Birman, E. W. Uffman, H. Jiang, X. Li, C. J. Kilbane, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12226-12227.
- [142] V. B. Birman, H. Jiang, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3445-3447.
- [143] K. Murai, T. Matsushita, A. Nakamura, S. Fukushima, M. Shimura, H. Fujioka, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2010**, *49*, 9174-9177.
- [144] T. A. Davis, A. E. Vilgelm, A. Richmond, J. N. Johnston, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10605-10616.
- [145] T. Arai, K. Araseki, J. Kakino, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8572-8576.
- [146] A. Salerno, C. Caterina, I. A. Perillo, *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 3369-3382.
- [147] V. Jurčik, R. Wilhelm, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 801-810.
- [148] H. Kuhl, *Climacteric* **2005**, *8* (1), 3-63.
- [149] Susanne Futh, *Dissertation*, Universität Würzburg, **2015**.
- [150] A. Escande, A. Pillon, N. Servant, J.-P. Cravedi, F. Larrea, P. Muhn, J.-C. Nicolas, V. Cavaillès, P. Balaguer, *Biochem. Pharmacol.* **2006**, *71*, 1459-1469.
- [151] S. Ahmed, C. P. Owen, K. James, L. Sampson, C. K. Patel, *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 263-273.
- [152] R. J. Ruggiero, F. E. Likis, *J. Midwifery Women's Health* **2002**, *47* (3), 130-138.
- [153] E. Dane, *Angew. Chem.* **1939**, *44*, 655-662.
- [154] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry* **2012**, *2. Auflage*, Oxford University Press Inc., New York, 187.
- [155] S. N. Ananchenko, I. V. Torgov, *Tetrahedron Lett.* **1963**, *23*, 1553-1558.
- [156] R. I. Zhdanov, E. J. Corey, *Steroids* **2009**, *74*, 723-724.
- [157] H. Gibian, K. Kieslich, H.-J. Koch, H. Kosmol, C. Rufer, E. Schröder, R. Vössing, *Tetrahedron Lett.* **1966**, *21*, 2321-2330.
- [158] V. S. Enev, J. Mohr, M. Harre, K. Nickisch, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2693-2699.

- [159] R. L. Funk, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5253–5261.
- [160] K. P. C. Vollhardt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 539–556.
- [161] K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis* **1996**, *1. Auflage*, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, 153–166.
- [162] G. H. Posner, C. Switzer, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108* (6), 1239–1244.
- [163] D. Soorukram, P. Knochel, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1021–1023.
- [164] L. F. Tietze, T. Nöbel, M. Spescha, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8971–8977.
- [165] S. Prévost, N. Dupré, M. Leutzsch, Q. Wang, V. Wakchaure, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8770–8773.
- [166] S. Danishefsky, P. Cain, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98* (16), 4975–4983.
- [167] T. Sugahara, K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37* (41), 7403–7406.
- [168] K. C. Nicolaou, W. E. Barnette, P. Ma, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1463–1470.
- [169] P. A. Grieco, T. Takigawa, W. J. Schillinger, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2247–2251.
- [170] Q.-Y. Hu, P. D. Rege, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5984–5986.
- [171] Y.-Y. Yeung, R.-J. Chein, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10346–10347.
- [172] E. Canales, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2008**, *10* (15), 3271–3273.
- [173] G. Pattenden, M. A. Gonzalez, S. McCulloch, A. Walter, S. J. Woodhead, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101* (33), 12024–12029.
- [174] H. Hakuba, S. Kitagaki, C. Mukai, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12639–12645.
- [175] V. Foucher, B. Guizzardi, M. B. Groen, M. Light, B. Linclau, *Org. Lett.* **2010**, *12* (4), 680–683.
- [176] G. Singh, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78* (23), 6109–6115.
- [177] Stefan Lehr, *Dissertation*, Universität Frankfurt, **1995**.
- [178] G. Quinkert, M. del Grosso, A. Bucher, J. W. Bats, G. Dürner, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32* (28), 3357–3360.
- [179] G. Quinkert, M. del Grosso, A. Döring, W. Döring, R. I. Schenkel, M. Bauch, G. T. Dambacher, J. W. Bats, G. Zimmermann, G. Dürner, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 1345–1391.
- [180] M. Weimar, G. Dürner, J. W. Bats, M. W. Göbel, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2718–2721.
- [181] W. M. Rodionow, E. A. Postovskaja, *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, *51*, 841–847.
- [182] W. M. Rodionow, *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, *51*, 847–852.
- [183] S. J. Faulconbridge, K. E. Holt, L. Garcia Sevillano, C. J. Lock, P. D. Tiffin, N. Tremayne, S. Winter, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2679–2681.
- [184] G. Tasnádi, E. Forró, F. Fülöp, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2072–2077.
- [185] J. I. Grayson, J. Roos, S. Osswald, *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 1201–1206.
- [186] J. R. Parikh, W. v. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89* (21), 5505–5507.
- [187] D. Akalay, G. Dürner, M. W. Göbel, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2365–2368.
- [188] J. Shen, T. T. Nguyen, Y.-P. Goh, W. Ye, X. Fu, J. Xu, C.-H. Tan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13692–13693.
- [189] M. Koerner, B. Rickborn, *J. Org. Chem.* **1990**, *55* (9), 2662–2672.
- [190] O. Riant, H. B. Kagan, *Tetrahedron* **1994**, *50* (15), 4543–4554.
- [191] Tilmann Schuster, *Dissertation*, Universität Frankfurt, **2000**.
- [192] A. Reichert, R. Fröhlich, R. Ferguson, A. Kraft, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 1321–1328.

- [193] A. Kraft, R. Fröhlich, *Chem. Commun.* **1998**, *10*, 1085-1086.
- [194] A. Kraft, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 705-714.
- [195] A. Kraft, A. Reichert, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3929-3930.
- [196] U. E. W. Lange, B. Schäfer, D. Baucke, E. Buschmann, H. Mack, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7067-7071.
- [197] H. Kim, Y. Nguyen, C. P.-H. Yen, L. Chagal, A. J. Lough, B. M. Kim, J. Chin, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12184-12191.
- [198] S. B. Tsogoeva, G. Dürner, M. Bolte, M. W. Göbel, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *9*, 1661-1664.
- [199] D. Akalay, G. Dürner, J. W. Bats, M. Bolte, M. W. Göbel, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5618-5624.
- [200] Masaki Nakajima, *Diplomarbeit*, Universität Frankfurt, **2010**.
- [201] S. Pikul, E. J. Corey, *Org. Synth.* **1993**, *71*, 22.
- [202] E. J. Corey, D.-H. Lee, S. Sarshar, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6* (1), 3-6.
- [203] R. Vemula, N. C. Wilde, R. Goreti, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2017**, *19* (14), 3883-3886.
- [204] E. J. Roskamp, S. F. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109* (10), 3152-3154.
- [205] Denis Sartakov, *Dissertation*, Universität Frankfurt, *nicht abgeschlossen*.
- [206] A. Marx, H. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39* (1), 178-181.
- [207] S. K. Nayak, S. Das, R. K. Singh, *Chem. Sci. Trans.* **2014**, *3* (4), 1539-1545.
- [208] S. Zhao, X. Zhang, Y. Zhang, H. Yang, Y. Huang, K. Zhang, T. Du, *New J. Chem.* **2015**, *39*, 7734-7737.
- [209] Y. Nakayama, T. Gotanda, K. Ito, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6234-6237.
- [210] M. Goldberg, D. Sartakov, J. W. Bats, M. Bolte, M. W. Göbel, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 1870-1876.
- [211] D. Akalay, G. Dürner, J. W. Bats, M. Bolte, M. W. Göbel, *Beilstein J. Org. Chem.* **2008**, *4* (28).
- [212] B. V. S. Reddy, P. Borkar, J. S. Yadav, B. Sridhar, R. Grée, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7677-7690.
- [213] B. V. S. Reddy, P. Borkar, J. S. Yadav, P. P. Reddy, A. C. Kunwar, B. Sridhar, R. Grée, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1349-1358.
- [214] Marko Weimar, *Dissertation*, Universität Frankfurt, **2009**.
- [215] T. Schuster, M. W. Göbel, *Synlett* **1999**, 966-968.
- [216] T. Schuster, M. Bauch, G. Dürner, M. W. Göbel, *Org. Lett.* **2000**, *2* (2), 179-181.
- [217] Y. Yamaoka, T. Yoshida, M. Shinozaki, K.-i. Yamada, K. Takasu, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 957-964.
- [218] M. J. McKennon, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3568-3571.
- [219] H. Jia, J. Li, Y. Zang, T. Aoki, M. Teraguchi, T. Kaneko, *J. Polym. Sci. Pol. Chem.* **2012**, *50*, 5134-5143.
- [220] M. Mansueto, W. Frey, S. Laschat, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16058-16065.
- [221] M. Lamothe, M. Perez, V. Colovray-Gotteland, S. Halazy, *Synlett* **1996**, *6*, 507-508.
- [222] Y. Matsumura, Y. Satoh, O. Onomura, T. Maki, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1549-1551.
- [223] B. L. Korbad, S.-H. Lee, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2013**, *34* (4), 1266-1268.
- [224] S.-H. Lee, H. Matsushita, B. Clapham, K. D. Janda, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3439-3443.

- 
- [225] U. D. Patil, P. P. Mahulikar, *ISRN Org. Chem.* **2012**, 2012, 963195.
- [226] T. Weinrich, M. Gränz, C. Grünewald, T. F. Prisner, M. W. Göbel, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2017, 491–496.
- [227] J. H. Forsberg, V. T. Spaziano, T. M. Balasubramanian, G. K. Liu, S. A. Kinsley, C. A. Duckworth, J. J. Poteruca, P. S. Brown, J. L. Miller, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1017–1021.
- [228] M. E. Dalziel, J. A. Deichert, D. E. Carrera, D. Beaudry, C. Han, H. Zhang, R. Angelaud, *Org. Lett.* **2018**, 20, 2624–2627.
- [229] E. Forró, T. Paál, G. Tasnádi, F. Fülöp, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 917–923.
- [230] S. K. Ghosh, K. G. Lewis, A. Kumar, J. A. Gladysz, *Inorg. Chem.* **2017**, 56, 2304–2320.
- [231] H. O. House, D. G. Koepsell, W. J. Campbell, *J. Org. Chem.* **1972**, 37 (7), 1003–1011.
- [232] E. Dane, J. Schmitt, C. Rautenstrauch, *Liebigs Ann. Chem.* **1937**, 532 (1), 29–38.
- [233] G. Quinkert, U. Schwartz, H. Stark, W.-D. Weber, H. Baier, F. Adam, G. Dürner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, 19 (12), 1029–1030.
- [234] G. Quinkert, W.-D. Weber, U. Schwartz, G. Dürner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, 19 (12), 1027–1029.

---

## 9.3 Lebenslauf

### Persönliche Daten

Geburtsdatum	05.11.1986
Geburtsort	Buenos Aires (Argentinien)
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	verheiratet, 1 Kind

### Ausbildung

Seit 07/2014	Promotion an der J. W. Goethe Universität im Bereich „Organische Chemie und chemische Biologie“, Arbeitskreis Prof. Dr. M. W. Göbel, Frankfurt am Main, Titel der Doktorarbeit: <i>Enantioselektive Katalyse durch chirale Guanidine, Bisamidine und axial chirale Amidine</i>
10/2011 – 04/2014	Abgeschlossenes Studium der Chemie an der J. W. Goethe Universität, Frankfurt am Main, Master of Science, Gesamtnote: 1.2, Arbeitskreis Prof. Dr. M. W. Göbel, Titel der Masterarbeit: <i>Synthese eines neuen Strukturtyps C<sub>2</sub>-symmetrischer chiraler Guanidine</i>
09/2006 – 07/2011	Abgeschlossenes Studium der Chemie an der J. W. Goethe Universität, Frankfurt am Main, Bachelor of Science, Gesamtnote: 1.7, Arbeitskreis Prof. Dr. M. W. Göbel, Titel der Bachelorarbeit: <i>Versuche zur Synthese eines photolabil geschützten Tetracyclinderivats</i>

### Publikation

2016	Mariano Goldberg, Denis Sartakov, Jan W. Bats, Michael Bolte, Michael W. Göbel, <i>Beilstein J. Org. Chem.</i> <b>2016</b> , 12, 1870-1876. <i>„A chiral analog of the bicyclic guanidine TBD: synthesis, structure and Brønsted base catalysis“</i>
------	---



**Wissenschaftliche  
Tätigkeiten**

Seit 07/2014

Leitung des Tutoriums für die Bachelor-Vorlesung „Grundlagen der organischen Chemie (OC II)“ und die Master-Vorlesung „Naturstoffsynthese“

Betreuung und Korrektur von Bachelor- und Masterarbeiten

Betreuung von Studierenden in Grund- und Forschungspraktika

**Berufliche  
Nebentätigkeiten**

10/2012 – 12/2013

Lehrbeauftragter in der „Stiftung Waisenhaus“ für Gymnasial- und Realschüler in Frankfurt am Main in den MINT-Fächern

Lehrbeauftragter im „Lernstudio Barbarossa“ für Gymnasial- und Realschüler in Frankfurt am Main in den MINT-Fächern

**Sprachen**

Deutsch: Muttersprache

Spanisch: Muttersprache

Englisch: fließend in Wort und Schrift

Französisch: Grundkenntnisse

Italienisch: Grundkenntnisse

**EDV**

MS Office, MestReNova, ChemOffice, OriginPro

**Interessen**

Sport, Klavier, Wissenschaft, Reisen, Lesen

---

## 9.4 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere an Eides statt durch meine eigene Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Titel:

**Enantioselektive Katalyse durch chirale Guanidine,  
Bisamidine und axial chirale Amidine**

selbständig und ohne fremde Hilfe angefertigt und alle Stellen, die wörtlich oder annähernd wörtlich aus Veröffentlichungen genommen sind, als solche kenntlich gemacht habe. Die Versicherung bezieht sich auch auf in der Arbeit gelieferte Zeichnungen, Skizzen, bildliche Darstellungen und dergleichen.

Frankfurt am Main, den.....

(Mariano Goldberg)