

# Enamidbasierte stereoselektive Synthese hochsubstituierter Piperidine

Vom Fachbereich Chemie der Rheinland-Pfälzischen Technischen  
Universität Kaiserslautern-Landau zur Verleihung des akademischen  
Grades „Doktor der Naturwissenschaften“ genehmigte Dissertation

DE - 386



vorgelegt von

**Julian Keller**

Betreuer: Prof. Dr. Georg Manolikakes

Kaiserslautern, den 19. Februar 2026



Vom Fachbereich Chemie der Rheinland-Pfälzischen Technischen Universität Kaiserslautern-Landau als Dissertation angenommen.

Dekan: Prof. Dr. Wolfgang Kleist

Vorsitzender: Prof. Dr. Dr. Gereon Niedner-Schatteburg

1. Gutachter: Prof. Dr. Georg Manolikakes

2. Gutachter: Prof. Dr. Stefan Kubik

3. Prüferin: Prof. Dr. Elke Richling



Die vorliegende Dissertation wurde im Zeitraum von Februar 2021 bis September 2025 unter der wissenschaftlichen Betreuung von Herrn Prof. Dr. Georg Manolikakes in der Fachrichtung Organische Chemie des Fachbereichs Chemie der Rheinland-Pfälzischen Technischen Universität Kaiserslautern-Landau angefertigt.

Datum der Abgabe: 04.12.2025

Datum der wissenschaftlichen Aussprache: 19.02.2026



*« La science n'a pas de patrie, parce que le savoir est le patrimoine de l'humanité, le flambeau qui éclaire le monde. »*

Louis Pasteur (1822–1895)



## Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

### **Enamidbasierte stereoselektive Synthese hochsubstituierter Piperidine**

selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Es wurden keine weiteren als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet. Die Stellen, die anderen Werken wörtlich oder sinngemäß entnommen sind, wurden als solche kenntlich gemacht.

Die vorliegende Arbeit ist in gleicher oder ähnlicher Form noch bei keiner anderen Prüfungsbehörde oder Fakultät eingereicht worden.

Kaiserslautern, den 19.02.2026

---

Julian Keller



## Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Georg Manolikakes für die Ermöglichung dieser Arbeit durch Bereitstellung des wissenschaftlich ansprechenden Themas sowie für die zahlreichen Anregungen und das geschenkte Vertrauen bedanken.

Darüber hinaus möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Dr. Gereon Niedner-Schatteburg für die Übernahme des Vorsitzes der Promotionskommission, bei Herrn Prof. Dr. Stefan Kubik als zweitem Berichterstatter sowie bei Frau Prof. Dr. Elke Richling als dritter Prüferin bedanken.

Ich danke dem Evangelischen Studienwerk Villigst für die Förderung meines Projekts mittels eines Promotionsstipendiums, für den interdisziplinären Austausch und den offenen und warmherzigen Umgang miteinander.

Ebenso gilt mein Dank allen aktuellen und ehemaligen Mitgliedern der Arbeitsgruppe, Miro Hałaczkiwicz, Jan Philipp Nau, Thaís Rodrigues Arroio, Sara-Cathrin Krieg, Bastian Jakob, Marius Friedrich, Kamil Hofman, Cedric Ndefo Nde, Oluwaseun Olu-Igblioba, Eugenio Perez Patallo, Arianit Maraj, Po-Chung Chien, Vitor Tassara de Moraes, Christina Wiedemann, Amelie Kielbassa, Esin Memisler und Nils Frejak, für die angenehme Arbeitsatmosphäre sowie die anregenden (fachlichen) Diskussionen.

Weiterhin möchte ich mich bei meinen fleißigen Forschungspraktikanten und Bacheloranden, Philipp Reinert, Jule Scholz, Thomas Arnold, Lukas Pietrek, Lea Bambach, Anton Haber, Fabian Petersheim, Luca Gengenbach und Philipp Schwarz, für die tatkräftige Unterstützung und die tolle Zusammenarbeit bedanken.

Herrn Dr. Harald Kelm danke für die Röntgenstrukturanalysen. Für die Messung unzähliger NMR-Spektren gilt mein herzlicher Dank Frau Christiane Müller. Den Mitarbeitern des Chemikalienlagers, Herrn Ludvik Napast, Herrn Jürgen Rahm und Herrn Frank Schröer danke ich für die stete Hilfsbereitschaft.

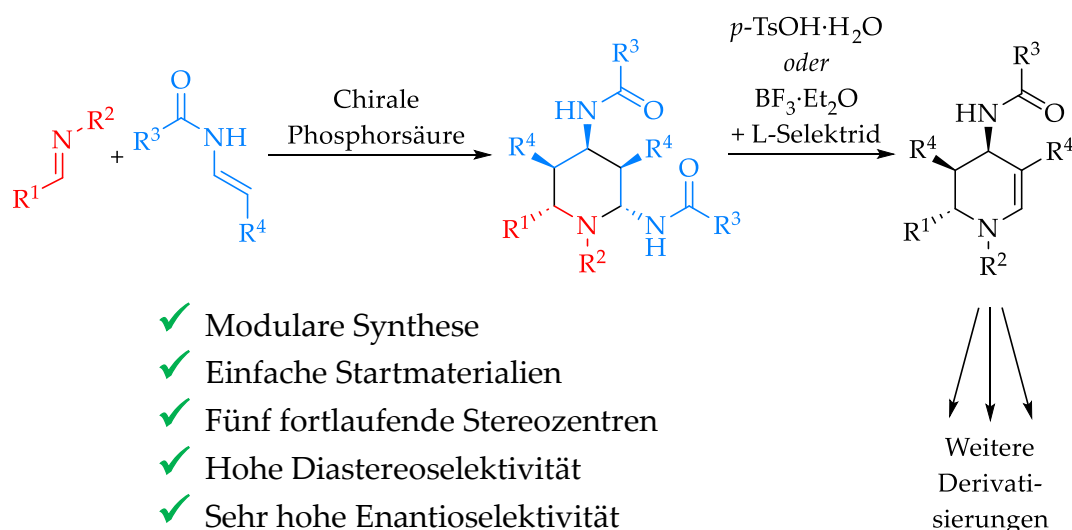
Für die Unterstützung bei allen administrativen und organisatorischen Aufgaben bedanke ich mich sehr herzlich bei Frau Susanne Zeigner.

Bei Jule Scholz, Miro Hałaczkiwicz und Jan Philipp Nau möchte ich mich sehr herzlich für das Korrekturlesen bedanken.

Mein größter Dank gilt jedoch all jenen, die mich während meines gesamten Studiums begleitet und unterstützt haben. Insbesondere danke ich meinem Vater Eberhard, meiner Mutter Brigitte (†) und meinem Bruder Marcel Keller, auf deren unablässige Unterstützung ich mich stets verlassen konnte. Abschließend möchte ich mich sehr herzlich bei meinen Freunden Jan Philipp Nau, Thaís Rodrigues Arroio und Jule Scholz für die unzähligen heiteren Stunden, die wir gemeinsam verbracht haben, die vielen privaten Gespräche, den Rückhalt sowie die steten Ermutigungen bedanken. Vielen Dank!

## KURZZUSAMMENFASSUNG

Der effiziente Aufbau komplexer Moleküle mit mehreren Stereozentren ist noch immer eine der größten Herausforderungen für jeden synthetischen Chemiker. Da funktionalisierte Piperidine eine Vielzahl an biologischen Aktivitäten zeigen und deshalb in zahlreichen Natur- und Arzneistoffen zu finden sind, werden große Anstrengungen für die stereoselektive Synthese dieser Systeme unternommen. Allerdings sind die bisher publizierten Methoden meist vielstufig, insbesondere dann, wenn mehrfach substituierte Derivate hergestellt werden sollen. Daher sind diese Verfahren zeitaufwendig und liefern das gewünschte Piperidinderivat nur in einer geringen Gesamtausbeute. Aus diesem Grund sind Syntheserouten, die einen schnellen Aufbau von chiralen, polysubstituierten Piperidinderivaten erlauben, von hohem Interesse für die pharmazeutische Medizin.

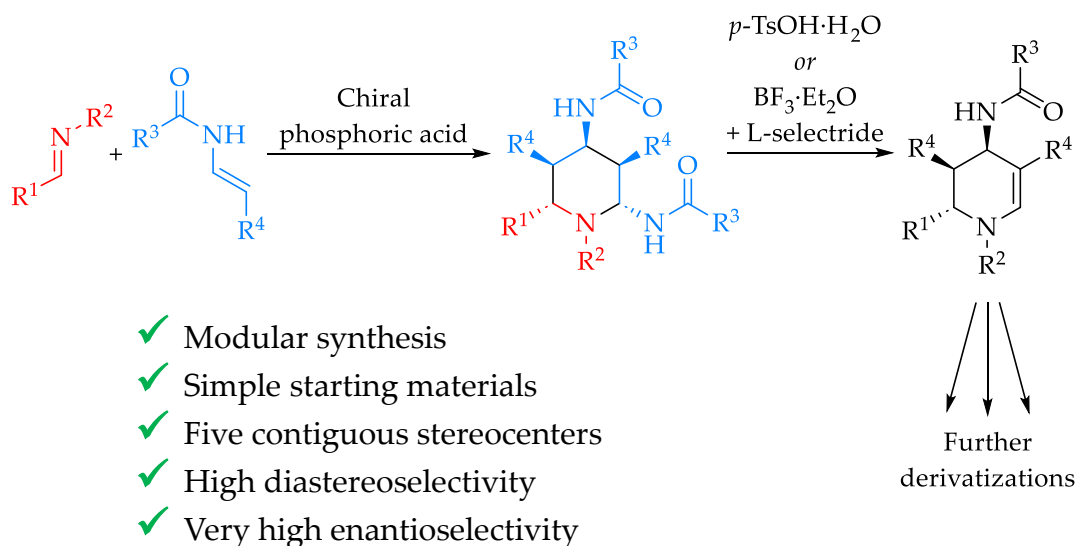


Im Rahmen dieser Dissertation wurde eine modulare und stereoselektive Synthese hochsubstituierter Piperidine entwickelt, die einen effizienten Aufbau dieses enorm wichtigen Heterozyklus ausgehend von einfachen Startmaterialien erlaubt. Es wurde eine Kaskadenreaktion entwickelt, bei der über eine zweifache Addition eines Enamids an ein Imin, gefolgt von einer Zyklisierung, in nur einem Syntheseschritt drei neue  $\sigma$ -Bindungen und fünf fortlaufende Stereozentren aufgebaut wurden. Im Anschluss wurden die erhaltenen hochsubstituierten Piperidine weiter derivatisiert.



## ABSTRACT

The efficient construction of complex molecules with multiple stereocenters remains one of the greatest challenges for any synthetic chemist. Since functionalized piperidines exhibit a wide range of biological activities and are therefore found in numerous natural products and drugs, considerable effort is being devoted to the stereoselective synthesis of these systems. However, the methods published to date are mostly multi-step, especially when highly substituted derivatives are to be synthesized. These processes are therefore time-consuming and yield the desired piperidine derivative only in low overall yields. For this reason, synthetic routes that allow the rapid construction of chiral, polysubstituted piperidine derivatives are of great interest to pharmaceutical medicine.



A modular and stereoselective synthesis of highly substituted piperidines was developed in this dissertation, which allows for the efficient construction of this enormously important heterocycle starting from simple starting materials. A cascade reaction was developed in which three new  $\sigma$ -bonds and five contiguous stereocenters were formed in one synthetic step via a twofold addition of an enamide to an imine, followed by a cyclization. Afterwards, the highly substituted piperidines obtained were further derivatized.



## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Zentrale Konzepte der modernen Synthesechemie	1
1.1.1 Stereochemie und stereoselektive Synthese	1
1.1.2 Molekulare Komplexität	6
1.1.3 Grüne Chemie, Nachhaltigkeit und Effizienz	8
1.2 Enamide und Encarbamate	10
1.2.1 Struktur, Reaktivität und Vorkommen	10
1.2.2 Synthese von Enamiden und Encarbamaten	13
1.2.3 Aufbau von molekularer Komplexität mithilfe von Enamiden und Encarbamaten	17
1.3 Chirale Phosphorsäuren	21
1.3.1 Struktur, Eigenschaften und Synthese	21
1.3.2 Aktivierungsmodi von chiralen Phosphorsäuren	25
1.4 Piperidine	27
1.4.1 Bedeutung in der Pharmaindustrie	27
1.4.2 Stereoselektive Synthesen von Piperidinen	30
2. Zielsetzung	34
3. Ergebnisse und Diskussion	35
3.1 Entwicklung einer diastereoselektiven Synthese hochsubstituierter Piperidinderivate	35
3.1.1 Untersuchung verschiedener Aldiminklassen	35

---

3.1.2	Diskussion	49
3.1.3	Optimierung der Reaktion	53
3.1.4	Diskussion	64
3.2	Entwicklung einer enantioselektiven Synthese hochsubstituierter Piperidinderivate	67
3.2.1	Ergebnisse	67
3.2.2	Diskussion	73
3.3	Substratbreite der Reaktion	79
3.3.1	Variation der Imine	79
3.3.2	Diskussion	86
3.3.3	Variation der Enamide bzw. Encarbamate	87
3.3.4	Diskussion	98
3.4	Derivatisierungen am Piperidinring	101
3.4.1	Ergebnisse	101
3.4.2	Diskussion	112
4.	Zusammenfassung und Ausblick	116
5.	Experimenteller Teil	122
5.1	Allgemeines	122
5.2	Synthesen der Imine	124
5.2.1	<i>N</i> -Aryl-, <i>N</i> -Phosphinoyl- und <i>N</i> -Sulfonylimine und die daraus erhaltenen Produkte	124
5.2.2	Vorstufen der <i>N</i> -Alkoxycarbonylimine	130
5.2.3	<i>N</i> -Alkoxycarbonylimine	145

---

5.3	Synthesen der Enamide und Encarbamate	154
5.3.1	Vorstufen der Enamide und Encarbamate	154
5.3.2	Isomerisierungen der Vorstufen	162
5.3.3	Weitere Enamid- und Encarbamatsynthesen	173
5.4	Synthesen der Katalysatoren	177
5.4.1	Synthese des Nickel(II)- $\sigma$ -Arylkomplexes	177
5.4.2	Synthese der Phosphorsäurediester	179
5.5	Synthesen der hochsubstituierten Piperidine	183
5.5.1	Synthese des trisubstituierten Piperidinderivats ( <b>101</b> )	183
5.5.2	Pentasubstituierte Piperidinderivate – Variation der Imine	185
5.5.3	Pentasubstituierte Piperidinderivate – Variation der Enamide bzw. Encarbamate	212
5.6	Vorschriften für die Derivatisierungen am Piperidinring	235
6.	Anhang	243
6.1	NMR-Spektren	238
6.2	Kristallstrukturdaten	378
6.2.1	Kristallstruktur von <b>rac-102a</b>	378
6.2.2	Kristallstruktur von <b>chiral-213</b>	379
6.3	HPLC-Chromatogramme	381
6.4	IR-Spektren	393
6.5	Massenspektren	402
6.6	Literaturverzeichnis	415

**Abkürzungsverzeichnis**

Ac	Acetyl
AIBN	Azobis(isobutyronitril)
APCI	Atmospheric pressure chemical ionization
aq.	wässrige Lösung
Ar	Aryl
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
BINOL	1,1'-Bi-2-naphthol
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
<sup>n</sup> Bu	<i>n</i> -Butyl
<sup>s</sup> Bu	<i>sec</i> -Butyl
<sup>t</sup> Bu	<i>tert</i> -Butyl
Bz	Benzoyl
cataCXium <sup>®</sup> A	Butyldi-1-adamantylphosphin
Cbz	Benzyloxycarbonyl
cod	1,5-Cyclooctadien
DIPAMP	1,2-Ethandiylbis[( <i>o</i> -methoxyphenyl)phenylphosphin]
DC	Dünnschichtchromatographie
DCE	1,2-Dichlorethan
DCM	Dichlormethan
DME	1,2-Dimethoxyethan

---

DMEDA	<i>N,N'</i> -Dimethylethylendiamin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
dppe	1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan
E	Elektrophil
equiv.	Äquivalente
ESI	Elektrospray-Ionisation
Et	Ethyl
HOMO	highest occupied molecular orbital
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
LDA	Lithiumdiisopropylamid
L-Selektrid	Lithiumtri- <i>sec</i> -butylborhydrid
LUMO	lowest unoccupied molecular orbital
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MS	Massenspektrometrie
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
Nu	Nukleophil
PA	Phosphorsäure
Ph	Phenyl
<i>i</i> Pr	Isopropyl
R	aliphatischer oder aromatischer Rest



# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Zentrale Konzepte der modernen Synthesechemie

Die Natur entwickelte im Laufe der seit circa 4 Milliarden Jahren laufenden Evolution geniale Synthesestrategien und Reaktionspfade, um komplexe Moleküle mit beeindruckender Präzision und Effizienz herzustellen.<sup>[1]</sup> Die Geschichte der organischen Synthese ist demgegenüber noch relativ jung, denn ihre Anfänge reichen lediglich in das frühe 19. Jahrhundert zurück. Ein früher Meilenstein war dabei die Entdeckung einer Harnstoffsynthese ausgehend von anorganischen Ausgangsstoffen durch *Friedrich Wöhler*.<sup>[2]</sup> Dadurch konnte die von *Jöns Jakob Berzelius* aufgestellte und damals populäre These, dass organische Substanzen nur von Lebewesen dank ihrer Lebenskraft („*vis vitalis*“) hergestellt werden können, widerlegt werden.<sup>[2,3]</sup> Danach wurden im Laufe der Zeit immer leistungsfähigere Methoden der organischen Synthese entwickelt, so dass heute auch sehr komplexe Strukturen zugänglich sind.<sup>[1]</sup>

Im Folgenden sollen einige zentrale Konzepte der modernen Synthesechemie vorgestellt werden.

### 1.1.1 Stereochemie und stereoselektive Synthese

Die Stereochemie (altgriech. *στερεός*: fest, hart, starr, räumlich) beschäftigt sich mit den Konsequenzen der dreidimensionalen (räumlichen) Struktur chemischer Verbindungen für deren Reaktivität und Reaktionsverhalten.<sup>[4]</sup> Aus diesem Grund ist der Begriff der *Isomerie* von elementarer Wichtigkeit für dieses Teilgebiet der Chemie. Isomere (altgriech. *ἴσος*: gleich, *μέρος*: Teil) sind allgemein chemische Verbindungen mit gleicher Summenformel und damit auch gleicher molaren Masse, die sich jedoch hinsichtlich ihrer Struktur unterscheiden.<sup>[5]</sup>

Die wichtigsten Arten der Isomerie sind in einem Flussdiagramm in Abbildung 1.1 dargestellt.

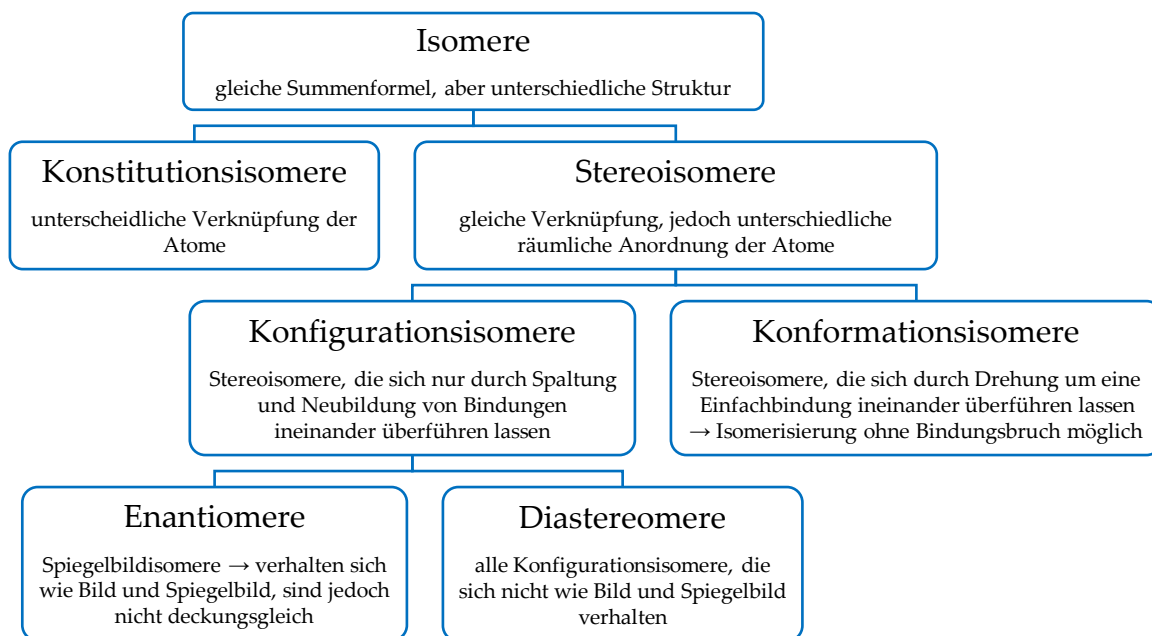
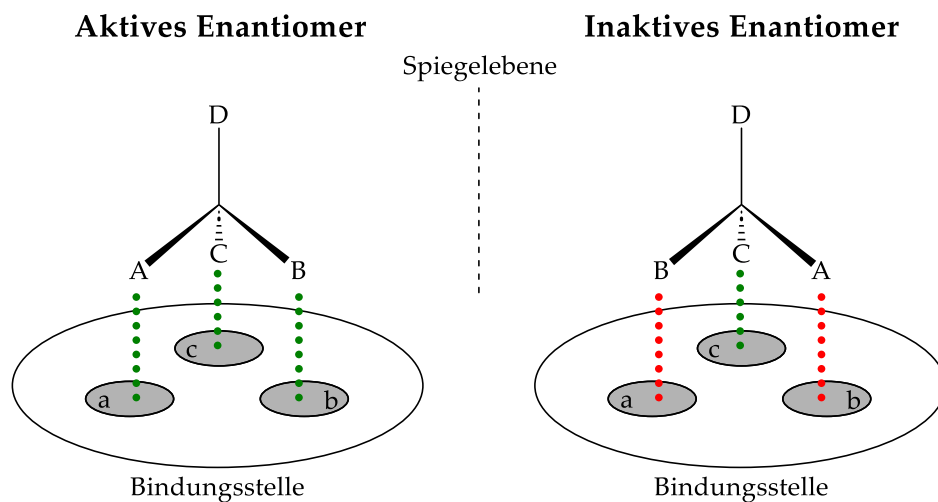


Abbildung 1.1: Flussdiagramm der wichtigsten Arten der Isomerie.<sup>[5]</sup>

Jedes Molekül, das mit seiner spiegelbildlichen Form nicht zur Deckung gebracht werden kann, wird als *chiral* bezeichnet (altgriech. *χείρ*: Hand).<sup>[6]</sup> Chiralität ist damit sowohl die Ursache als auch die notwendige und hinreichende Bedingung für das Auftreten von Enantiomeren, und tritt immer dann auf, wenn ein Molekül keine Drehspiegelachse besitzt.<sup>[4]</sup> Als stereogene Einheiten kommen dabei Chiralitätszentren, -achsen und -ebenen infrage.<sup>[4,6]</sup> In der organischen Chemie sind Chiralitätszentren (auch Stereozentren genannt), welche durch asymmetrisch substituierte Kohlenstoffatome entstehen, am häufigsten anzutreffen. Bei komplexen organischen Verbindungen können mehrere dieser Stereozentren auftreten. Prinzipiell kann eine Verbindung mit  $n$  Stereozentren in maximal  $2^n$  stereoisomeren Strukturen vorliegen.<sup>[7]</sup> Diese unterscheiden sich teilweise erheblich in ihren physikalischen, chemischen und biologischen Eigenschaften, wobei die ersten beiden bei Enantiomeren in einer achiralen Umgebung identisch sind.<sup>[8,9]</sup>

Die große Bedeutung der Stereochemie für die Entwicklung von Pharmazeutika ergibt sich hauptsächlich aus der Chiralität biologischer Makromoleküle (Enzyme, Membranen, Rezeptoren, usw.), wodurch auch Enantiomere eines Wirkstoffs sehr unterschiedliche pharmakologische Profile aufweisen können. In Abbildung 1.2 ist die hypothetische Interaktion zweier Enantiomere mit einer chiralen Bindungsstelle

dargestellt. Während das aktive Enantiomer mit allen drei Bindungsstellen gleichzeitig wechselwirkt, ist dies beim inaktiven Enantiomer nicht der Fall.<sup>[9]</sup>

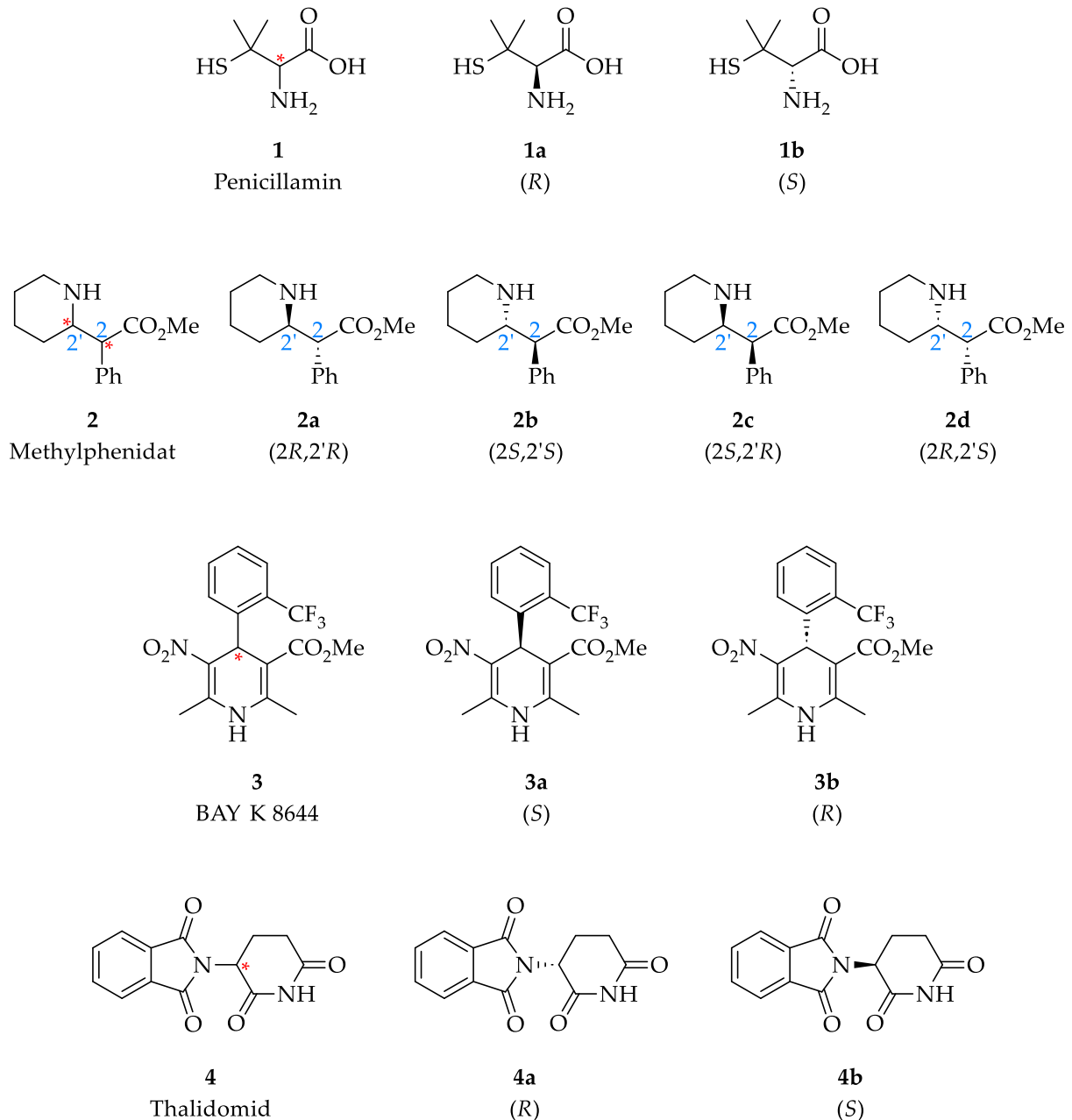


**Abbildung 1.2:** Hypothetische Interaktion zweier Enantiomere eines Arzneistoffs mit einer chiralen Bindungsstelle.<sup>[9]</sup>

Dieses inaktive Enantiomer kann jedoch unter Umständen an einer anderen Stelle im Körper Wirkung entfalten oder sogar toxisch sein.<sup>[9]</sup> Dies kann eindrucksvoll am Medikament *Penicillamin* (**1**) gezeigt werden (Abbildung 1.3). Dabei handelt es sich um eine nicht-proteinogene  $\alpha$ -Aminosäure. *Penicillamin* besitzt ein Stereozentrum und kann dementsprechend in den zwei enantiomeren Strukturen **1a** und **1b** vorliegen. Während das (*S*)-Enantiomer (**1b**) ein gutes Antirheumatikum ist und auch zur Behandlung von *Morbus Wilson* sowie als Antidot bei Schwermetallvergiftungen eingesetzt wird, zeigt das (*R*)-Enantiomer (**1a**) eine ausgesprochen toxische Wirkung, da dieses mit Pyridoxal-5-phosphat reagiert, welches ein Kofaktor der Kynureninase ist, sodass der Tryptophan-Metabolismus über den Kynureninweg gestört wird, der eine wichtige Rolle bei der Biosynthese von Nicotinamidadenindinukleotid (NAD<sup>+</sup>) spielt.<sup>[4,10,11]</sup>

Ein weiteres bekanntes Beispiel ist das Medikament *Methylphenidat* (**2**), welches u.a. unter dem Handelsnamen *Ritalin* vertrieben wird (Abbildung 1.3). Dieses besitzt zwei Stereozentren, sodass es folglich vier Konfigurationsisomere gibt, die sich deutlich in ihren pharmakologischen Eigenschaften unterscheiden.<sup>[12-14]</sup> Nur das Enantiomeren-

paar **2a** ( $2R,2'R$ ) und **2b** ( $2S,2'S$ ) wird zur Behandlung von ADHS verwendet, da die beiden Enantiomere **2c** und **2d** weitaus weniger wirksam und schlechter verträglich als **2a** und **2b** sind. Im Laufe der Zeit stellte sich jedoch heraus, dass das ( $2R,2'R$ )-Isomer **2a** (*Dexmethylphenidat*) aktiver und besser bioverfügbar als das ( $2S,2'S$ )-Isomer **2b** ist.<sup>[12-14]</sup>



**Abbildung 1.3:** Beispiele für Wirkstoffe mit Stereozentren.<sup>[4,12,15,16]</sup>

Das synthetische Dihydropyridinderivat *BAY K 8644* (**3**) zeigt eindrucksvoll, dass Enantiomere sogar gegensätzliche biologische Wirkungen entfalten können (Abbil-

dung 1.3). Während (*S*)-*BAY K 8644* (**3a**) als Calciumkanalöffner wirkt, ist (*R*)-*BAY K 8644* (**3b**) ein Calciumkanalblocker.<sup>[15]</sup>

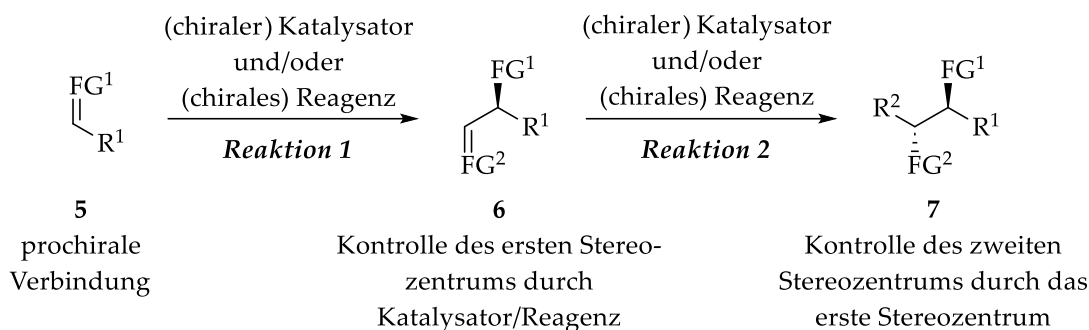
Ein weiteres Beispiel, das viele Jahre zur Verdeutlichung der elementaren Bedeutung der Stereochemie für Arzneimittel herangezogen wurde, war das Sedativum und Hypnotikum *Thalidomid* (**4**), welches von 1957 bis 1961 unter dem Handelsnamen *Contergan*<sup>®</sup> als Racemat vertrieben wurde (Abbildung 1.3). Nachdem 1979 eine Studie erschien, wonach nur das (*S*)-Enantiomer (**4b**) schwere teratogene Schädigungen am ungeborenen Leben hervorrufe, das (*R*)-Enantiomer (**4a**) jedoch die gewünschte sedierende Wirkung zeige, wurde dieses Erkenntnis mittlerweile verworfen, da es im Blutplasma zu einer schnellen Racemisierung von *Thalidomid* kommt.<sup>[17,18]</sup> Deswegen hätte die Gabe des reinen (*R*)-Enantiomers (**4a**) die *Contergan*-Katastrophe nicht verhindert.<sup>[16–18]</sup>

Die ersten drei Beispiele zeigen jedoch eindrucksvoll die beträchtlichen Differenzen in der biologischen Aktivität von verschiedenen Stereoisomeren einer chemischen Verbindung.

Aus diesem Grund ist die gezielte Synthese des gewünschten aktiven Isomers, welches auch als Eutomer bezeichnet wird, von überragender Bedeutung.<sup>[19]</sup> Diese selektive Darstellung einzelner Stereoisomere einer Substanz wird stereoselektive Synthese genannt und gehört zu den am intensivsten beforschten Gebieten der organischen Chemie.<sup>[8,20–23]</sup> In den letzten Jahrzehnten wurden vor allem auf dem Gebiet des selektiven Aufbaus eines einzelnen Stereozentrums erhebliche Fortschritte erzielt, sodass die gezielte Darstellung eines Enantiomers, die sogenannte enantioselektive Synthese, mittlerweile einer der Grundpfeiler der modernen organischen Chemie ist.<sup>[20–23]</sup> Prinzipiell wird dabei ein prochirales Startmaterial **5** mithilfe eines chiralen Katalysators und/oder Reagenzes selektiv in ein Produktisomer **6** überführt (Reaktion 1 in Schema 1.1).<sup>[8,22,24,25]</sup>

Die effiziente Synthese komplexer Moleküle mit mehreren Stereozentren stellt hingegen immer noch eine sehr große Herausforderung dar, da die räumliche Nähe

eines oder mehrerer bereits im Molekül vorhandener Stereozentren zum eigentlichen Reaktionszentrum zu einer asymmetrischen Induktion führt. Infolgedessen wird oft ein Stereoisomer bevorzugt gebildet, sodass in einem solchen Fall nur dieses gezielt dargestellt werden kann (Reaktion 2 in Schema 1.1).<sup>[8]</sup>



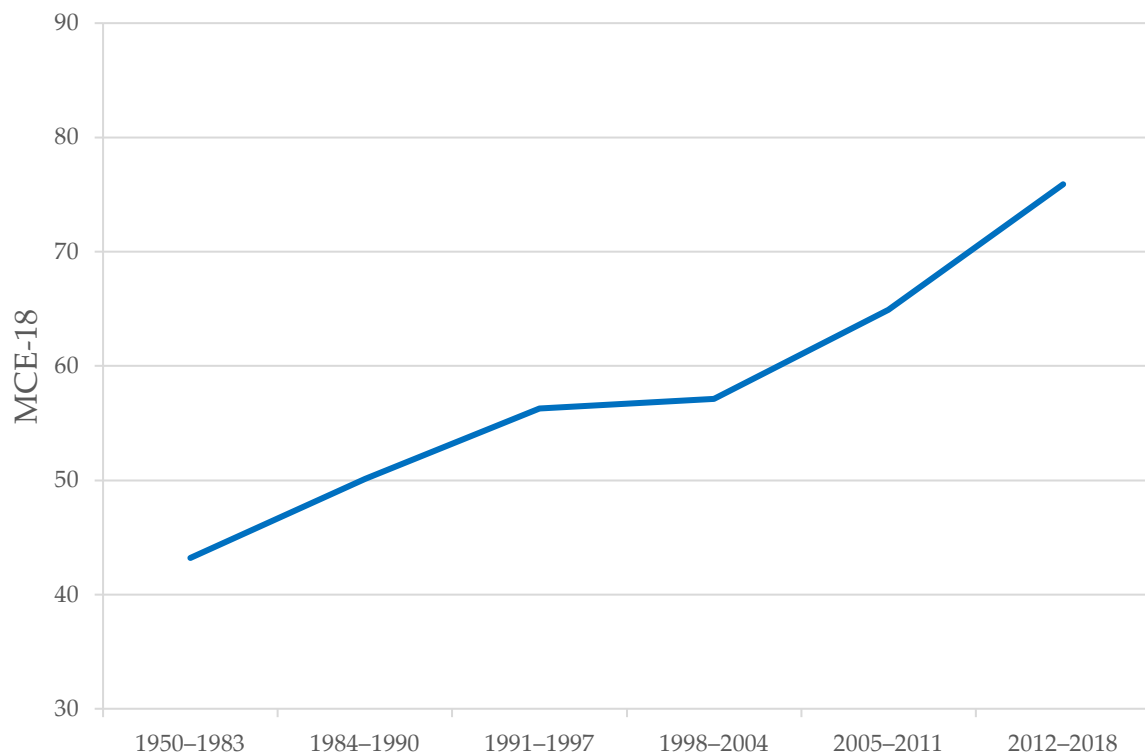
**Schema 1.1:** Allgemeine Synthese einer Verbindung mit zwei fortlaufenden Stereozentren.

Als besonders herausfordernd erweist sich die Synthese von Verbindungen mit mehreren direkt miteinander verknüpften (sogenannten fortlaufenden) Stereozentren.<sup>[26,27]</sup> Der Grund hierfür liegt darin, dass durch die große räumliche Nähe der benachbarten Stereozentren deren Induktion auf das neu gebildete Zentrum dominierend und stärker als der Einfluss eines chiralen Reagenzes oder Katalysators sein kann. Trotzdem wurden in den vergangenen Jahrzehnten vielfältige Methoden zur stereoselektiven Synthese komplexer Moleküle mit mehreren Stereozentren entwickelt.<sup>[25]</sup> Mittlerweile erlauben moderne Methoden den gezielten Aufbau von zwei, drei oder sogar vier fortlaufenden Stereozentren, wobei diese Reaktionen aufgrund der beschriebenen Problematik in der Regel auf die Synthese eines einzigen Stereoisomers beschränkt sind.<sup>[26–28]</sup>

### 1.1.2 Molekulare Komplexität

Auch wenn erfahrene organische Chemiker ein gutes intuitives Gespür für die „Komplexität“ eines beliebigen Moleküls haben, und dieses hauptsächlich von Faktoren wie Molekülgröße, Reaktivität, Art, Anzahl und Anordnung der funktionellen Gruppen und stereogenen Einheiten abhängig ist, ist eine exakte

Quantifizierung dessen sehr schwierig.<sup>[29,30]</sup> Trotzdem wurden im Laufe der Zeit verschiedene Deskriptoren entwickelt, die eine möglichst exakte Bestimmung der molekularen Komplexität erlauben sollen.<sup>[29–31]</sup> Eine Analyse des MCE-18-Wertes, eines Deskriptors, mit dem hauptsächlich die dreidimensionale Komplexität eines Moleküls bewertet wird, zeigt einen signifikanten Anstieg dieses Wertes für die von unterschiedlichen Pharmaunternehmen patentierten Wirkstoffe im Laufe der Jahre (Abbildung 1.4).<sup>[32–35]</sup>



**Abbildung 1.4:** Entwicklung des Mittelwertes von MCE-18 für die in den Patentunterlagen großer Pharmaunternehmen offengelegten Strukturen im Laufe der Jahre.<sup>[32]</sup>

Diese Entwicklung lässt sich unter anderem darauf zurückführen, dass komplexere Moleküle im Allgemeinen eine höhere Bindungsselektivität an Proteine, eine höhere Wasserlöslichkeit sowie eine generell höhere Wahrscheinlichkeit haben, sich von der ersten Laborsynthese durch die vier verschiedenen Phasen von klinischen Studien zu einem erfolgreichen Medikament zu entwickeln.<sup>[36–40]</sup>

Da jedoch für eine vollständige Bewertung der Komplexität eines organischen Moleküls auch der Syntheseweg berücksichtigt werden muss, führte *Martin D. Eastgate*

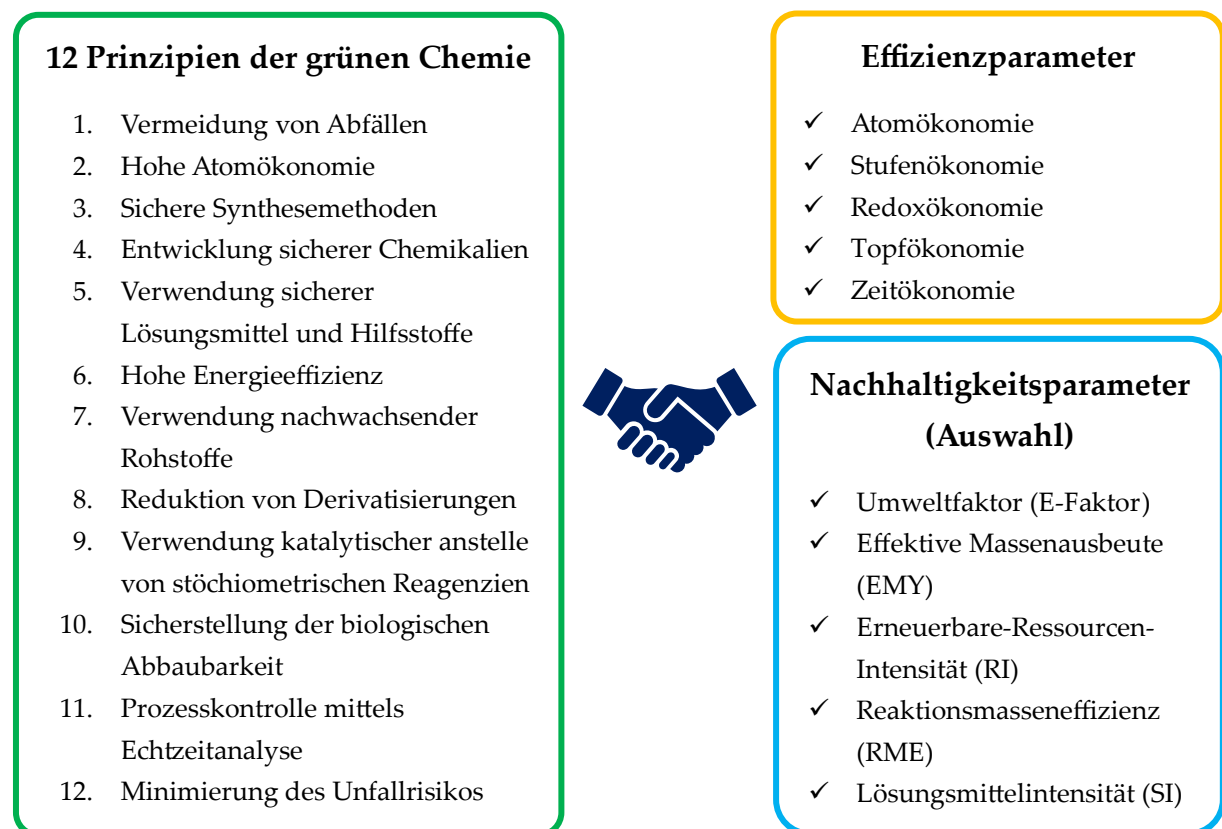
im Jahre 2015 den Begriff der „aktuellen Komplexität“ (engl. *current complexity*) ein.<sup>[41]</sup> Dieses Konzept betrachtet neben der intrinsischen bzw. strukturellen Komplexität, welche für jedes Molekül fix und zeitlich unveränderbar ist, auch die extrinsische bzw. synthetische Komplexität. Letztere kann sich im Laufe der Zeit durch die Entwicklung neuer und besserer Synthesemethoden verändern, sodass Strukturen, die früher nicht oder kaum darstellbar waren, heute vergleichsweise einfach und schnell zugänglich sein können.<sup>[41,42]</sup> Aus diesem Grund ist eine stetige Weiterentwicklung des synthetischen Repertoires notwendig, um die immer komplexer werdenden Molekülstrukturen in der Wirkstoffentwicklung weiterhin effizient darstellen zu können.<sup>[32–39]</sup>

### ***1.1.3 Grüne Chemie, Nachhaltigkeit und Effizienz***

Da Nachhaltigkeitsaspekte eine zunehmende Rolle in der Chemie spielen, entwickelten *Paul T. Anastas* und *John C. Warner* im Jahre 1998 das Konzept der „grünen Chemie“ (engl. *green chemistry*).<sup>[43]</sup> Dafür wurden zwölf Prinzipien formuliert, die eine Bewertung der Nachhaltigkeit und Umweltverträglichkeit einer neuen Synthesemethode, der eingesetzten Substanzen sowie der gebildeten Produkte erlauben (Abbildung 1.5, links).<sup>[43–48]</sup> Um diese Bewertung quantifizierbar und damit besser vergleichbar zu machen, wurden im Laufe der Zeit eine Vielzahl an Nachhaltigkeitsparametern (Metriken der grünen Chemie) definiert. Dazu gehören u.a. der Umweltfaktor (E-Faktor, engl. *environmental factor*), die effektive Massenausbeute (EMY, engl. *effective mass yield*), die Erneuerbare-Ressourcen-Intensität (RI, engl. *renewables intensity*), die Reaktionsmasseneffizienz (RME, engl. *reaction mass efficiency*) oder die Lösungsmittelintensität (SI, engl. *solvent intensity*), die einem oder mehreren der formulierten Aspekte der grünen Chemie einen Zahlenwert zuordnen sollen (Abbildung 1.5, rechts).<sup>[49–56]</sup> Des Weiteren wurden im Laufe der Jahre verschiedene Konzepte hinsichtlich der Effizienz eines chemischen Verfahrens entwickelt, die teilweise eng mit Nachhaltigkeitsaspekten verwoben sind (Abbildung 1.5, rechts).

Der Begriff *Atomökonomie* wurde bereits 1991 von *Barry M. Trost* entwickelt und später in die zwölf Prinzipien der grünen Chemie aufgenommen. Er ist definiert als der Quotient aus der molaren Masse des gewünschten Produkts und der Summe der molaren Massen aller gebildeten Produkte.<sup>[48,57,58]</sup>

Das Konzept der *Stufenökonomie* wurde von *Paul A. Wender* eingeführt und zielt durch Nutzung geeigneter und optimierter Methoden auf eine Minimierung der Anzahl der Syntheseschritte.<sup>[59,60]</sup> Als Erweiterung der Stufenökonomie wurde von *Phil S. Baran* und *Reinhard W. Hoffmann* die *Redoxökonomie* als weitestmögliche Reduktion an nötigen Redoxreaktionen in Synthesesequenzen definiert.<sup>[61]</sup>



**Abbildung 1.5:** Grüne Chemie und Effizienzparameter.<sup>[43–65]</sup>

Das Ziel der von *Paul A. Clarke* postulierten *Topfökonomie* ist es, möglichst viele sequentielle Reaktionsschritte in einem Reaktionsgefäß ohne Aufarbeitung und Isolierung von Zwischenprodukten durchzuführen (sogenannte *Eintopfreaktionen*), um so Arbeitszeit, Lösungsmittel, Abfall, und damit letztendlich Kosten, einzusparen.<sup>[62,63]</sup> Schließlich wurde von *Yujiro Hayashi* noch das Konzept der *Zeitökonomie* entwickelt,

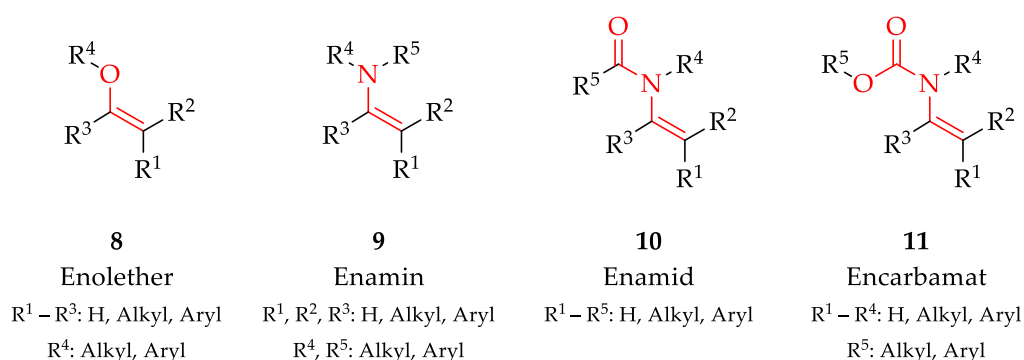
welches auf eine möglichst zeiteffiziente Darstellung von wichtigen chemischen Produkten abzielt.<sup>[64,65]</sup> All diese Effizienzparameter sind eng verwandt und bedingen sich teilweise einander bzw. sind eine notwendige Voraussetzung füreinander.

Das Ziel der modernen Synthesechemie ist letztendlich die Entwicklung einer *idealen Synthese*, die bereits 1975 von *James B. Hendrickson* als effizientest mögliche Synthese definiert wurde.<sup>[66]</sup>

## 1.2 Enamide und Encarbamate

### 1.2.1 Struktur, Reaktivität und Vorkommen

Da in Naturstoffen und biologisch aktiven Verbindungen häufig Struktur motive mit Stereozentren in  $\alpha$ - und  $\beta$ -Position zu einer Aminogruppe anzutreffen sind, entwickelten sich Enamine nach den wegweisenden Pionierarbeiten von *Gilbert Stork* rasch zu äußerst nützlichen Substraten zur Knüpfung von C–C-Bindungen in der organischen Synthese.<sup>[67–69,70]</sup> Enamine (**9**) sind die Stickstoffanaloga der Enolether (**8**) (Abbildung 1.6).<sup>[71,72]</sup>

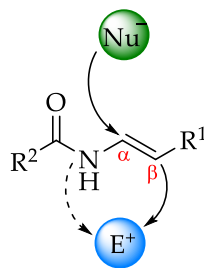


**Abbildung 1.6:** Allgemeine Struktur von Enolethern, Enaminen, Enamiden und Encarbamaten.<sup>[71,72]</sup>

Da Stickstoff eine niedrigere Elektronegativität als Sauerstoff aufweist und dadurch ein besserer  $\pi$ -Donator ist, sind Enamine elektronenreicher und damit nukleophiler als einfache Enole oder Enolether.<sup>[68,71,73]</sup> Enamine sind jedoch äußerst hydrolyseempfindlich und folglich nicht lagerstabil, sodass sie vor Gebrauch frisch hergestellt

werden müssen, was eine eingeschränkte Einsetzbarkeit mit sich bringt.<sup>[69,71,74]</sup> Aus diesem Grund entwickelten sich die Enamide und Encarbamate als stabilere Alternativen, da die elektronenziehende Gruppe am Stickstoffatom die Nucleophilie im Vergleich zu den Enaminen herabsetzt.<sup>[69,72,75,76]</sup> Dadurch ergibt sich eine gute Balance aus Stabilität und Reaktivität, weshalb Enamide und Encarbamate manchmal als „einstellbare Enamine“ bezeichnet werden.<sup>[75,77]</sup> Sie sind in der Regel stabil genug, um säulenchromatographisch aufgereinigt und für lange Zeit ohne Zersetzung gelagert werden zu können.<sup>[76]</sup>

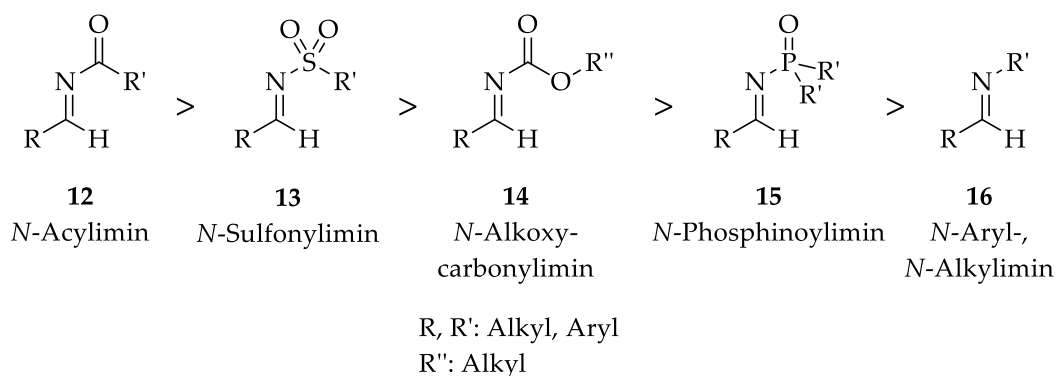
Das hohe synthetische Potential von Enamiden und Encarbamaten ergibt sich neben ihrer Stabilität aus ihrer polarisierten Doppelbindung. Während das  $\alpha$ -Kohlenstoffatom elektrophil ist, ist jenes in  $\beta$ -Position, genauso wie das Stickstoffatom, nucleophil (Abbildung 1.7).<sup>[67,69,71]</sup>



**Abbildung 1.7:** Reaktivität der Enamide.<sup>[67,69,71]</sup>

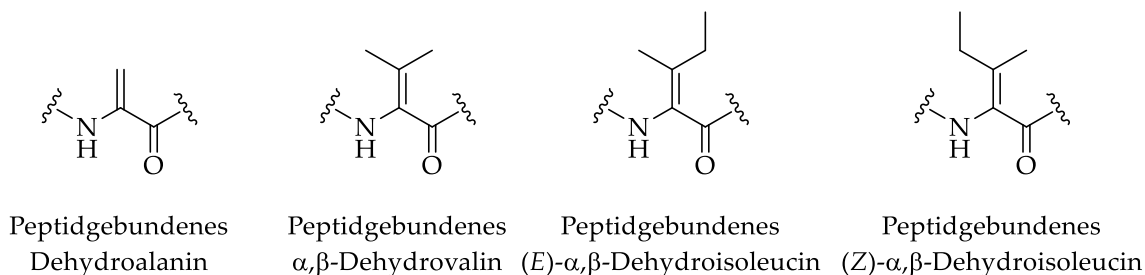
Wenn ein Enamid mit seinem nucleophilen  $\beta$ -Kohlenstoffatom mit einem Elektrophil reagiert, entsteht intermediär ein *N*-Acylimin. Die elektronenziehende Acylgruppe erhöht dabei die Elektrophilie der  $\alpha$ -Position, sodass diese im Anschluss mit einem Nucleophil reagieren kann und ein  $\alpha,\beta$ -difunktionalisiertes Amidderivat entsteht (siehe Schema 1.8a in Kapitel 1.2.3).<sup>[71]</sup> *N*-Acylimine (**12**) gehören zu den elektrophilsten Iminderivaten und übertreffen sogar die *N*-Sulfonylimine (**13**) (Abbildung 1.8).<sup>[78–81]</sup>

Aus diesen Gründen sind Enamide und Encarbamate wertvolle synthetische Bausteine, die einen einfachen Zugang zu einem großen Spektrum an stickstoffhaltigen Zielmolekülen ermöglichen (siehe Kapitel 1.2.3).<sup>[69,71,82]</sup>



**Abbildung 1.8:** Reaktivitätsabstufung verschiedener Aldiminklassen nach Elektrophilie.<sup>[78–81]</sup>

Die Enamidstruktur ist jedoch nicht nur wegen ihrer Reaktivität interessant, sondern sie ist auch in zahlreichen Naturstoffen zu finden.<sup>[83–85]</sup> Dazu gehören u.a. zahlreiche Peptide, die  $\alpha,\beta$ -Dehydroaminosäuren, wie z.B.  $\alpha,\beta$ -Dehydrovalin oder (*E*)- oder (*Z*)- $\alpha,\beta$ -Dehydroisoleucin, enthalten.<sup>[86]</sup> Der wichtigste und am häufigsten anzutreffende Vertreter dieser Klasse an nichtproteinogenen Aminosäuren ist jedoch das Dehydroalanin.<sup>[87–91]</sup> Die genannten  $\alpha,\beta$ -Dehydroaminosäuren sind dabei in freier Form Enamine, als Teil einer Peptidkette jedoch Enamide (Abbildung 1.9).

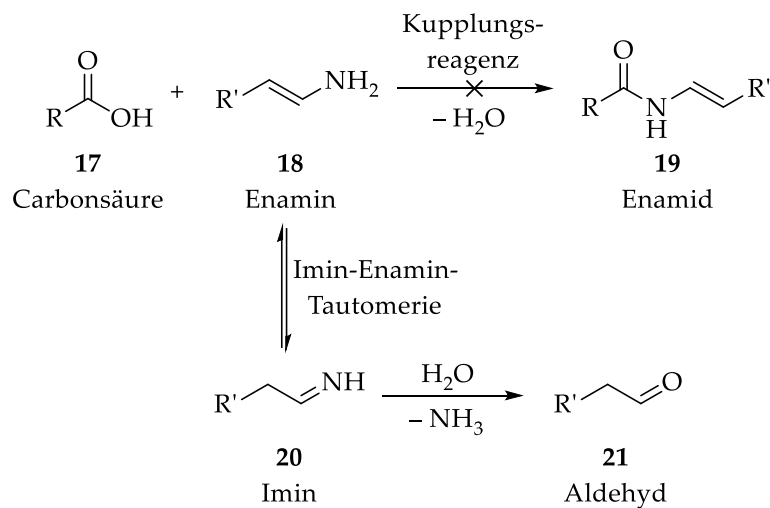


**Abbildung 1.9:** Strukturen verschiedener  $\alpha,\beta$ -Dehydroaminosäuren in einer Peptidkette.<sup>[86,88]</sup>

Diese so gebundenen  $\alpha,\beta$ -Dehydroaminosäuren unterscheiden sich jedoch in ihrer Reaktivität deutlich von herkömmlichen Enamiden, da sie gleichzeitig auch  $\alpha,\beta$ -unge-sättigte Carbonylverbindungen sind, und deshalb am  $\beta$ -Kohlenstoffatom bevorzugt mit Nukleophilen in einer Michael-Addition reagieren (vergleiche Abbildung 1.7). Die Natur nutzt diese Reaktivität, um dadurch Proteinketten unter Bildung sogenannter „cross links“ zu vernetzen. Dabei addieren Lysin-, Cystein- oder Histidinreste an Dehydroalanin und bilden Lysinoalanin (LAL), Lanthionin (LAN) oder Histidinoalanin (HAL).<sup>[87–91]</sup>

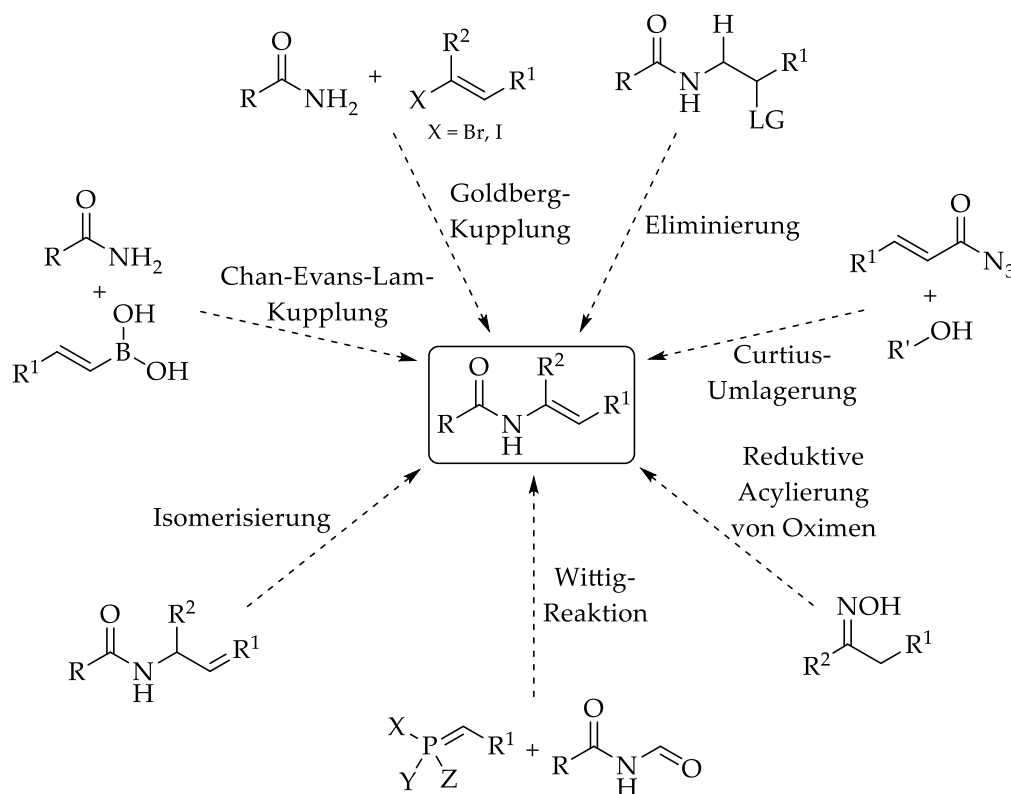
### 1.2.2 Synthese von Enamiden und Encarbamaten

Da Enamide und Encarbamate im Laufe der Jahre wertvolle Synthesebausteine wurden, entstand ein großes Interesse an der Entwicklung zahlreicher Methoden für ihre Darstellung. Es kristallisierte sich dabei aber sehr schnell heraus, dass der klassische Weg zur Knüpfung einer Amidbindung, nämlich eine Kondensation einer Carbonsäure mit einem Amin mithilfe eines Kupplungsreagenzes, welches die Carboxylgruppe elektrophil aktiviert, bei Enamiden und Encarbamaten nur schwer möglich ist (Schema 1.2). Dies hängt mit der Hydrolyseempfindlichkeit des Enamins (18) zusammen, sodass im Allgemeinen alternative Olefinierungsreaktionen genutzt werden müssen.<sup>[92-95]</sup> Es sind jedoch in der Literatur Beispiele zu finden, bei denen *in situ* generierte Imine, welche in einem tautomeren Gleichgewicht mit der Enamin-Form stehen, acyliert werden.<sup>[96]</sup>



**Schema 1.2:** Hypothetische Synthesemethode von Enamiden durch eine Kondensationsreaktion und Hydrolyse des Enamins als Konkurrenzreaktion.<sup>[92-95]</sup>

In Schema 1.3 sind die wichtigsten synthetischen Zugänge zu Enamiden und Encarbamaten zusammengefasst.<sup>[71,97]</sup> Dazu gehören u.a. Varianten der Goldberg-<sup>[84,98]</sup> und Chan-Evans-Lam-Kupplung<sup>[99]</sup>, verschiedene Eliminierungsreaktionen von geeigneten Abgangsgruppen<sup>[85,100]</sup>, Curtius-Umlagerungen<sup>[83,101]</sup> sowie Wittig-Reaktionen.<sup>[102]</sup>

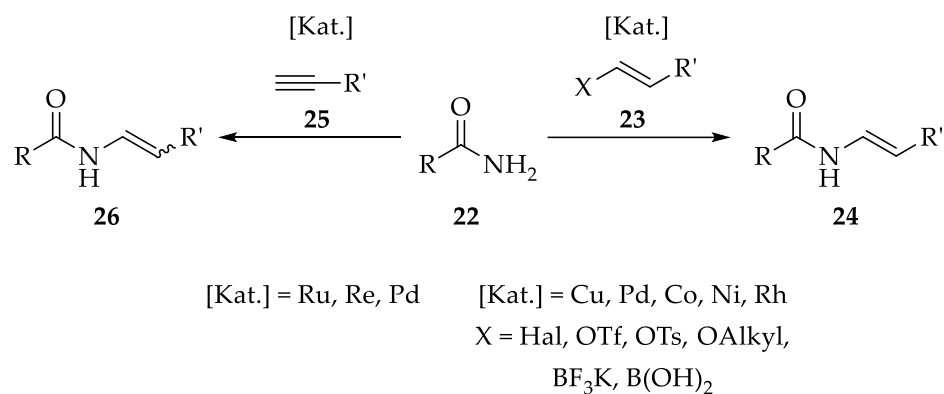


**Schema 1.3:** Übersicht über die wichtigsten synthetischen Zugänge zu Enamiden und Encarbamaten.<sup>[71,97]</sup>

Da es bei Enamiden und Encarbamaten, wenn die beiden Substituenten am  $\beta$ -Kohlenstoffatom der Doppelbindung verschieden sind, zwei Konfigurationsisomere gibt, ist eine stereoselektive Synthese des (*E*)- bzw. (*Z*)-Isomers in vielen Fällen von großer Wichtigkeit.<sup>[103]</sup> Als besonders geeignet erwiesen sich dafür Übergangsmetallkatalysierte C–N-Kupplungsreaktionen von Carbonsäureamiden (**22**) mit Vinylhalogeniden<sup>[84,95,98,104,105]</sup>, -ethern<sup>[106]</sup>, -trifluorboraten<sup>[107]</sup> oder -boronsäuren<sup>[108]</sup>, Enoltriflaten<sup>[109,110]</sup> oder -tosylaten<sup>[109,111]</sup> unter Kupfer-<sup>[84,95,98,107]</sup>, Palladium-<sup>[106,109–111]</sup>, Cobalt-<sup>[105]</sup>, Nickel-<sup>[104]</sup> oder Rhodiumkatalyse.<sup>[108]</sup> Bei diesen Transformationen bleibt die Konfiguration der Doppelbindung in der Regel erhalten (Schema 1.4, rechts). Ein weiterer Ansatz zur Synthese von Enamiden, der sich insbesondere durch seine hohe Atomökonomie auszeichnet, ist die Hydroamidierung von Alkinen. Dabei wird das Alkin (**25**) an das Amid (**22**) addiert, sodass das Enamid (**26**) erhalten wird, wobei meist das *anti*-Markownikow-Produkt entsteht (Schema 1.4, links). Es existieren hierbei

palladium-<sup>[112]</sup>, rhenium-<sup>[113]</sup> und rutheniumkatalysierte<sup>[114]</sup> Methoden, die teilweise eine hohe (*E*)/(*Z*)-Selektivität aufweisen.

Die beiden in Schema 1.4 dargestellten Ansätze haben jedoch auch Nachteile. So muss beispielsweise zunächst das benötigte Stereoisomer der Vinylverbindung (**23**) synthetisiert werden. Bei der Hydroamidierung ist hingegen nachteilig, dass nur bestimmte Substitutionsmuster am Enamid (**26**) darstellbar sind.<sup>[115]</sup>



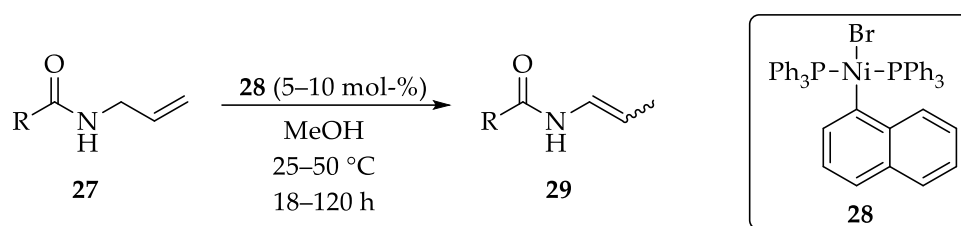
**Schema 1.4:** Übergangsmetallkatalysierte C–N-Kupplungsreaktionen.

Eine weitere interessante Synthesemöglichkeit für Enamide und Encarbamate mit hoher Atomökonomie ist die Isomerisierung von *N*-Allylamiden und -carbamat. Diese sind häufig vergleichsweise leicht zugänglich.<sup>[116]</sup> Es existieren eisen-<sup>[117]</sup>, nickel-<sup>[118]</sup>, chrom-<sup>[119]</sup>, ruthenium-<sup>[115,117,120]</sup>, osmium-<sup>[121]</sup> und rhodiumkatalysierte<sup>[117]</sup> Protokolle, die sich vor allem für die Synthese von  $\beta$ -alkylsubstituierten Enamiden und Encarbamaten eignen. Im Jahre 2013 wurde eine Ni(0)-katalysierte Isomerisierung von *N*-Allylamiden publiziert, die unter milden Bedingungen ablief.<sup>[122]</sup> Ein entscheidender Nachteil dieser Methode ist jedoch, dass der verwendete Ni(0)-Katalysator, Ni(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, äußerst luftempfindlich ist.

Die Arbeitsgruppe *Manolikakes* entwickelte deshalb eine Isomerisierungsreaktion von *N*-Allylamiden und -carbamat, bei der ein leicht zugänglicher, einfach handhabbarer und luftstabiler, planarer und diamagnetischer Ni(II)- $\sigma$ -Arylkomplex (**28**) als Präkatalysator eingesetzt wird.<sup>[116,123]</sup> Die aktive Ni(0)-Spezies entsteht dabei *in situ* durch reduktive Eliminierung. Mit dieser Methode können zahlreiche Enamide und

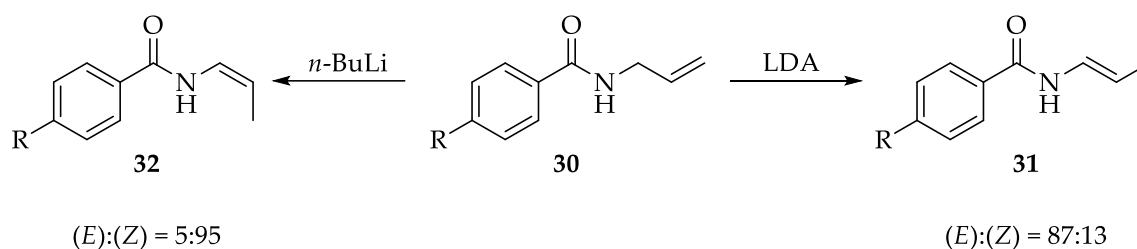
Encarbamate in einem Multigrammaßstab einfach dargestellt werden (Schema 1.5).<sup>[116]</sup>

Der größte Nachteil der meisten Isomerisierungsmethoden zur Darstellung von Enamiden und Encarbamaten ist jedoch die häufig zu beobachtende schlechte (*E*)/(*Z*)-Selektivität. Dies bedeutet, dass die beiden gebildeten Konfigurationsisomere im Anschluss voneinander getrennt werden müssen, was in einigen Fällen schwierig sein kann.<sup>[115]</sup> In der Regel wird das thermodynamisch stabilere (*E*)-Isomer als Hauptprodukt gebildet.<sup>[116]</sup>



**Schema 1.5:** Vom Arbeitskreis Manolikakes entwickelte Isomerisierung von *N*-Allylamiden und -carbamat.<sup>[116]</sup>

Durch Verwendung starker Lithiumbasen konnte jedoch eine Methode entwickelt werden, die entweder das (*Z*)- oder (*E*)-Isomer als Hauptprodukt liefert (Schema 1.6).



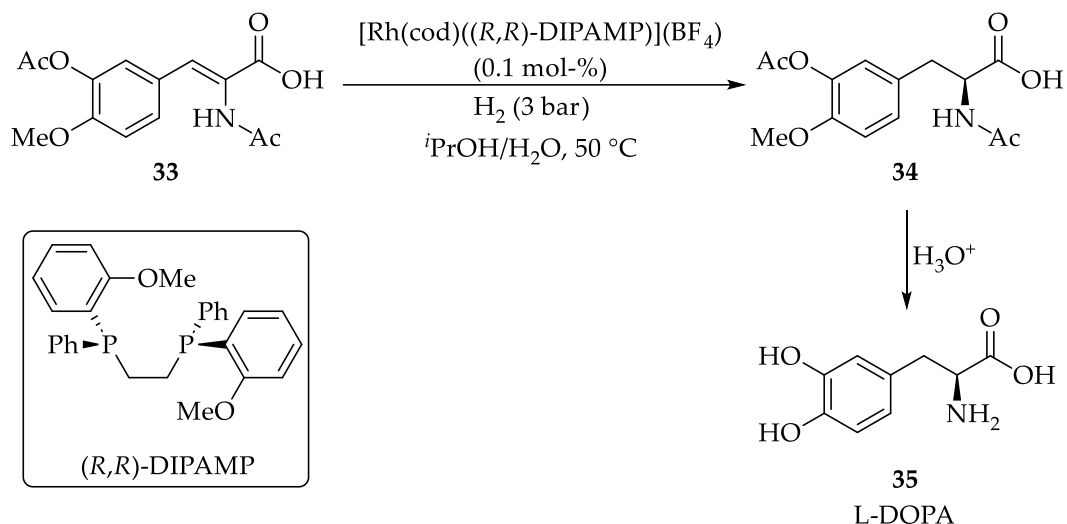
**Schema 1.6:** (*Z*)- bzw. (*E*)-selektive Isomerisierung von *N*-Allylbenzamid (30) durch starke Lithiumbasen.<sup>[124]</sup>

Mit *n*-Butyllithium wird hauptsächlich das (*Z*)-Enamid (32) gebildet, mit Lithiumdiisopropylamid hingegen das (*E*)-Enamid (31).<sup>[124]</sup>

### 1.2.3 Aufbau von molekularer Komplexität mithilfe von Enamiden und Encarbamaten

Chirale Amine sind ubiquitär in biologisch aktiven Verbindungen und Naturstoffen. Da Enamide und Encarbamate eine polarisierte Doppelbindung in unmittelbarer Nachbarschaft zu einer Amidgruppe besitzen, sind sie synthetisch wertvolle Bausteine zum Aufbau eines großen Spektrums an stickstoffhaltigen chiralen Zielmolekülen (siehe Kapitel 1.2.1).<sup>[67,69,71,82]</sup>

Ein bis zum heutigen Tage sehr intensiv beforschtes Thema ist die enantioselective Hydrierung von Enamiden und Encarbamaten.<sup>[72]</sup> Aufbauend auf den Pionierarbeiten von *Henri B. Kagan*, dem 1971 die asymmetrische Reduktion von Alkenen mithilfe eines Rhodiumkatalysators gelang,<sup>[125]</sup> entwickelte *William S. Knowles* bei Monsanto eine enantioselective Hydrierung zur industriellen Herstellung von L-DOPA, einem wichtigen Medikament zur Behandlung von Parkinson (Schema 1.7).<sup>[126–130]</sup> Da dies den Grundstein für die industrielle enantioselective Katalyse darstellte, wurde er dafür 2001 mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnet.

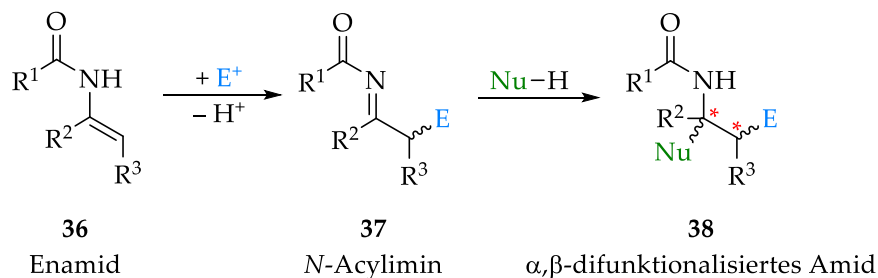


**Schema 1.7:** Monsanto-Prozess zur Herstellung von L-DOPA.<sup>[126–130]</sup>

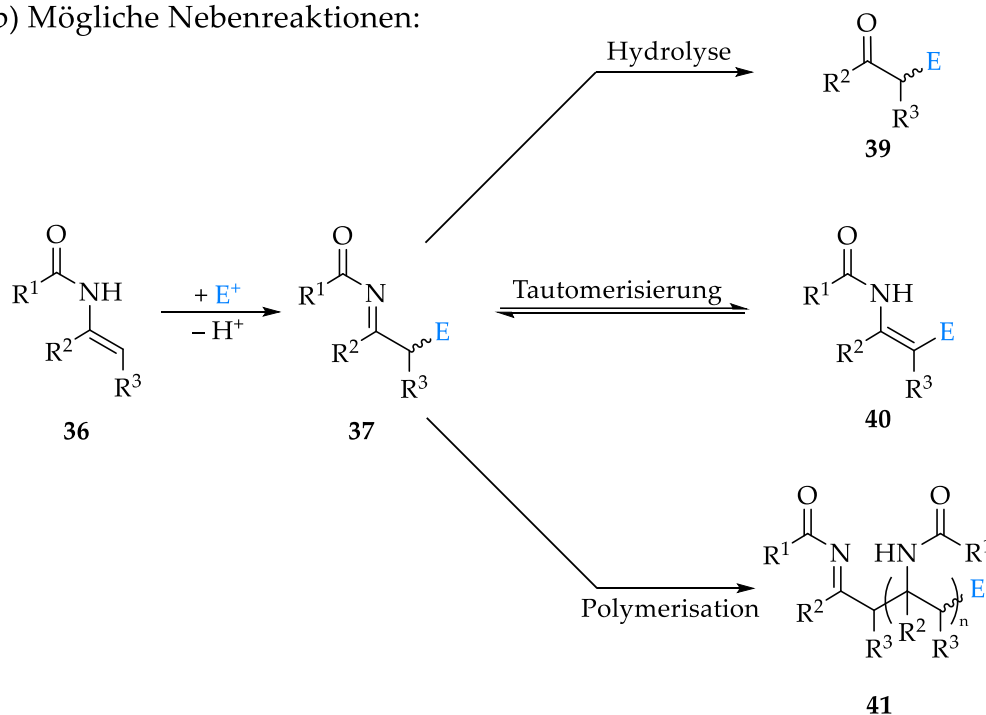
Da die asymmetrische Hydrierung heutzutage eine wichtige Rolle in der Wirkstoffsynthese spielt, ist die enantioselective Reduktion von Enamiden und Encarbamaten weiterhin ein wichtiges Forschungsgebiet.<sup>[131]</sup> Mittlerweile existieren

rhodium-<sup>[132]</sup>, ruthenium-<sup>[133]</sup>, cobalt-<sup>[134]</sup>, iridium-<sup>[135]</sup>, nickel-<sup>[136]</sup> und organokatalysierte<sup>[137]</sup> Methoden.

a) Difunktionalisierung eines Enamids:



b) Mögliche Nebenreaktionen:

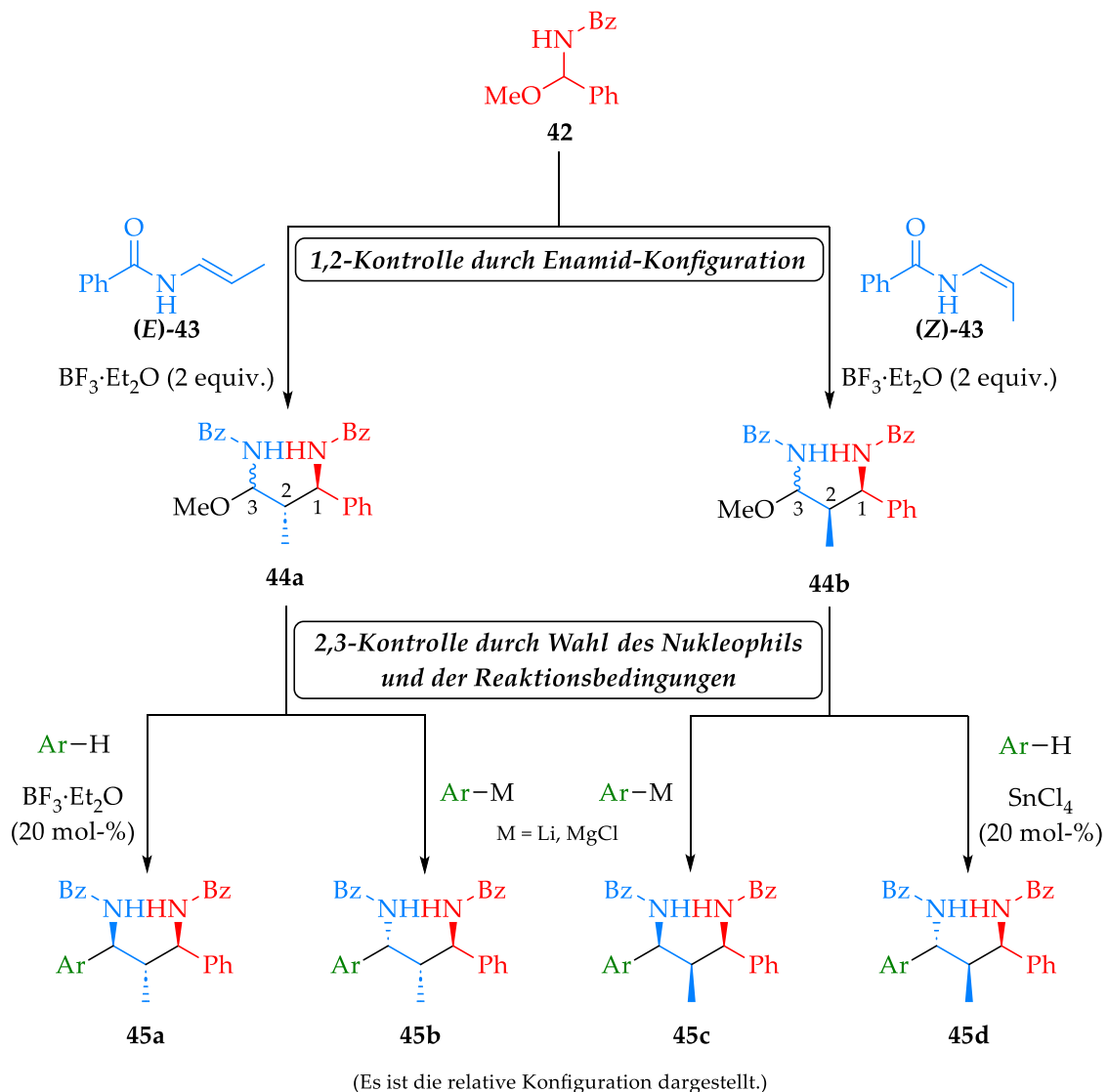


**Schema 1.8:** Difunktionalisierung eines Enamids und mögliche Nebenreaktionen.<sup>[67,138]</sup>

Ihr volles synthetisches Potential zeigen Enamide und Encarbamate bei der Difunktionalisierung ihrer polarisierten Doppelbindung (siehe Abbildung 1.7 in Kapitel 1.2.1). Dadurch können bei geeignetem Substitutionsmuster des Enamids (36) mehrere Stereozentren in einem Schritt aufgebaut werden, was einen raschen Anstieg der molekularen Komplexität zur Folge hat (Schema 1.8a).<sup>[67,138]</sup> Es können auch einige Nebenreaktionen ablaufen, vor allem, wenn die Reaktion des N-Acylimins (37) mit dem gewünschten Nukleophil zu langsam abläuft (Schema 1.8b).<sup>[67,138]</sup> So kann

beispielsweise Verbindung **37** säurekatalysiert hydrolysiert werden (das heißt, Wasser reagiert als Nukleophil), was jedoch auch teilweise bewusst zur Synthese von Molekülen des Typs **39** genutzt wird.<sup>[139]</sup> Außerdem kann das *N*-Acylimin zum monofunktionalisierten Enamid (**40**) tautomerisieren.<sup>[140]</sup> Eine dritte Nebenreaktion ist die Addition weiterer Enamidmoleküle, sodass Oligo- bzw. Polymere entstehen.<sup>[76,141]</sup>

Deshalb müssen die Reaktivitäten von Elektrophil und Nukleophil perfekt aufeinander abgestimmt sein. Aus diesen Gründen findet das Abfangen des intermediär gebildeten *N*-Acylimins (**37**) häufig intramolekular mit einer bereits im Molekül vorhandenen nukleophilen Funktionalität statt, sodass dadurch teilweise komplexe Ringsysteme aufgebaut werden können.<sup>[142]</sup>



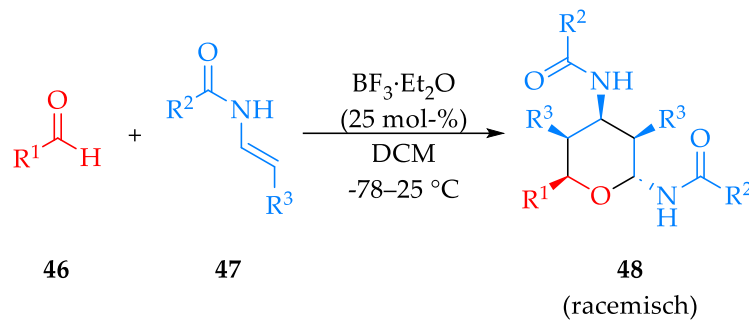
**Schema 1.9:** Modulare und stereodivergente Synthese von 1,3-Diaminen.<sup>[143]</sup>

Aufbauend auf Arbeiten aus der Arbeitsgruppe *Terada*<sup>[144]</sup> entwickelte *Juliette Halli* eine modulare und stereodivergente Synthese von 1,3-Diaminen mit drei fortlaufenden Stereozentren. Dabei konnten durch eine geeignete Wahl der Edukte, Reagenzien und Reaktionsbedingungen alle vier möglichen Diastereomere in einer zweistufigen Synthesesequenz selektiv aufgebaut werden (Schema 1.9).<sup>[143]</sup>

Die Reaktion basierte dabei auf der Lewis-Säure-katalysierten Addition eines *N,O*-Acetals (**42**), welches als *N*-Acyliminvorläufer fungiert, an das Enamid (**43**), gefolgt von einem Abfangen des Zwischenprodukts (**44**) mit einem geeigneten Nukleophil. Die Kontrolle der relativen Konfiguration von C1 und C2 erfolgte über die Enamidkonfiguration. Eine Reaktion des *N*-Acyliminvorläufers (**42**) mit dem (*E*)-Enamid (**(E)-43**) lieferte das 1,2-*anti*-Produkt (**44a**); mit dem (*Z*)-Enamid (**(Z)-43**) wurde das 1,2-*syn*-Produkt gebildet. Die relative Konfiguration von C2 und C3 konnte durch die Wahl des Nukleophils und der Reaktionsbedingungen kontrolliert werden. Lewis-saure Bedingungen führten zu den 2,3-*anti*-Produkten (**45a** und **45d**), während unter basischen Bedingungen die 2,3-*syn*-Produkte (**45b** und **45c**) bevorzugt waren.<sup>[143]</sup> Stereodivergente Reaktionen wie diese sind vor allem für die Medizinalchemie interessant, weil dadurch, ausgehend von denselben Startmaterialien, alle Stereoisomere einer Verbindung zugänglich sind.<sup>[145]</sup>

Bei der Umsetzung von Enamiden (**47**) mit Aldehyden (**46**) konnte *Philipp Kramer* anstelle des erwarteten 1,3-Aminoalkohols eine hochgradig stereoselektive Synthese von Tetrahydropyranen des Typs **48** beobachten (Schema 1.10).<sup>[146]</sup> Diese Dominoreaktion basierte auf einer zweifachen Addition eines Enamids an einen Aldehyden, gefolgt von einer Zyklisierung zum Sechsring. Bei dieser Eintopfreaktion wurden drei neue  $\sigma$ -Bindungen und fünf fortlaufende Stereozentren in einem Schritt mit sehr hoher Diastereoselektivität aufgebaut, sodass meist nur eines von sechzehn möglichen Diastereomeren gebildet wurde.<sup>[146]</sup> Der Mechanismus dieser Reaktion wurde von der Arbeitsgruppe von *Kendall S. Houk* mittels DFT-Rechnungen untersucht.<sup>[147]</sup> Diese zeigten, dass alle  $\sigma$ -Bindungen über hochgradig geordnete zyklische

oder bityklische Übergangszustände gebildet werden, was eine Erklärung für die überraschend hohe Diastereoselektivität der Transformation lieferte.



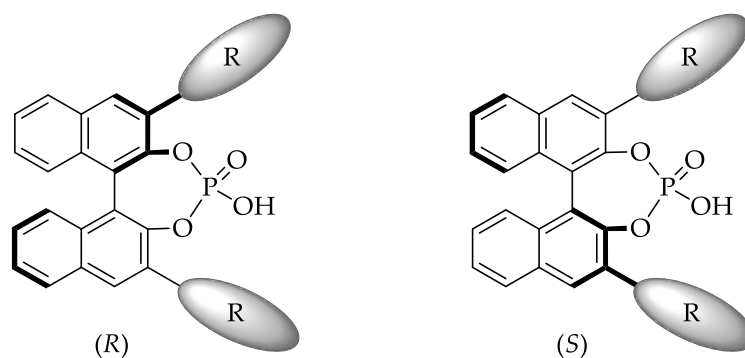
**Schema 1.10:** Stereoselektive Synthese von pentasubstituierten Tetrahydropyranen.<sup>[146]</sup>

So wurde beispielsweise ein 5,6-Dihydro-4*H*-1,3-oxazinring als Zwischenprodukt postuliert. Dieses Intermediat wurde durch eine [4+2]-Hetero-Diels-Alder-Reaktion gebildet.<sup>[147]</sup>

## 1.3 Chirale Phosphorsäuren

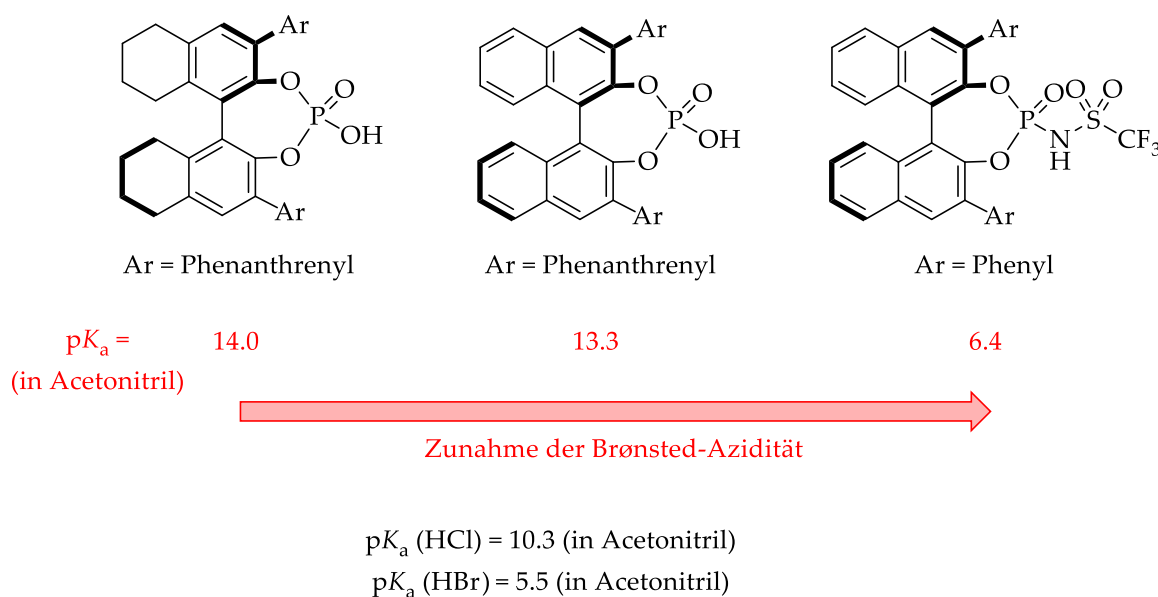
### 1.3.1 Struktur, Eigenschaften und Synthese

Durch die steigende Bedeutung der Stereochemie für die Pharmazie rückte die enantioselektive Katalyse zunehmend in den Fokus der chemischen Forschung (siehe Kapitel 1.1.1), wobei insbesondere die asymmetrische Organokatalyse große Aufmerksamkeit erlangte, da diese Katalysatoren keine Metalle enthalten.<sup>[148]</sup>



**Abbildung 1.10:** Allgemeines Strukturmotiv BINOL-abgeleiteter chiraler Phosphorsäuren.<sup>[149–152]</sup>

Da das LUMO von Elektrophilen durch Protonierung energetisch abgesenkt werden kann und BINOL eine der kostengünstigsten Quellen von Chiralität in der organischen Synthese ist, entwickelten sich chirale Phosphorsäuren, deren Rückgrat auf 1,1'-Bi-2-naphthol basiert, rasch zu einer breit anwendbaren Klasse an Brønsted-Säure-Katalysatoren (Abbildung 1.10).<sup>[149–152]</sup> BINOL ist axial chiral, da die Rotation um die C–C-Einfachbindung zwischen den beiden 1-Naphthylresten derart eingeschränkt ist, dass die beiden Konformere isoliert werden können. Deshalb sind die beiden Enantiomere des BINOLs Atropisomere.<sup>[153–156]</sup> Die Rotationsbarriere für die Racemisierung dieser Verbindung wurde experimentell bestimmt und beträgt circa 155 kJ/mol, sodass sich (*R*)- und (*S*)-BINOL bei Temperaturen unter 200 °C nicht ineinander umwandeln.<sup>[153–156]</sup> Chirale Phosphorsäuren zeichnen sich durch eine relativ starke Azidität (im Vergleich zu anderen chiralen Brønsted-Säure-Katalysatoren) aus. Die gemessenen  $pK_a$ -Werte in Acetonitril liegen meist zwischen 12 und 14. Diese Azidität kann auch noch deutlich erhöht werden, indem die entsprechenden Phosphorsäuren in einer einstufigen Synthese in Phosphoramide umgewandelt werden. Für *N*-Sulfonylphosphoramide werden in der Regel  $pK_a$ -Werte zwischen 6 und 7 in Acetonitril gemessen (Abbildung 1.11).<sup>[157,158]</sup>

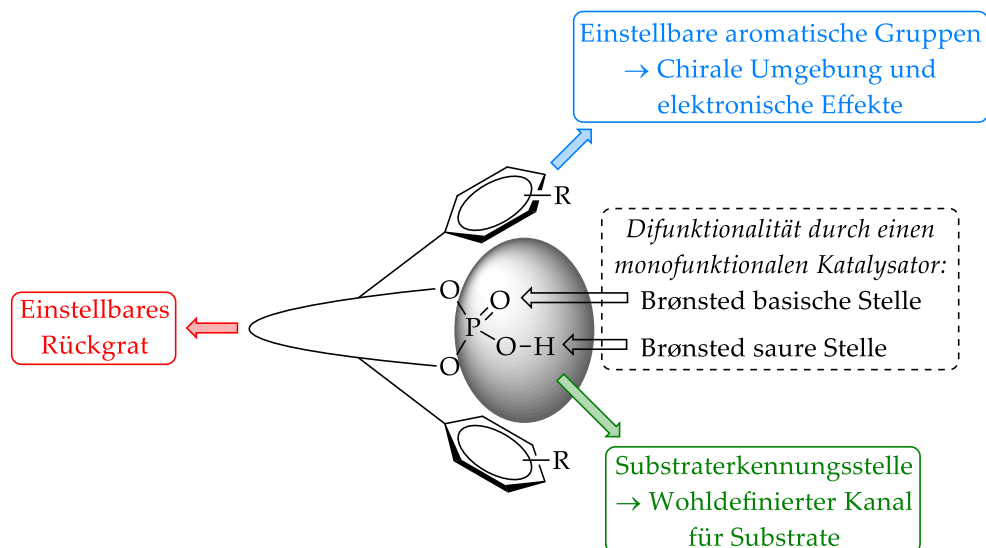


**Abbildung 1.11:** Azidität ausgewählter BINOL-abgeleiteter Brønsted-Säuren (die  $pK_a$ -Werte von HCl und HBr sind als Vergleichswerte angegeben).<sup>[157,158]</sup>

Ihre hohe Säurestärke macht chirale Phosphorsäuren und ihre Derivate zu interessanten Katalysatoren, da sie so Elektrophile, wie zum Beispiel Imine, effektiv aktivieren können, was im Jahre 2004 von den Arbeitsgruppen *Akiyama* und *Terada* unabhängig voneinander entdeckt wurde.<sup>[150,151,159]</sup>

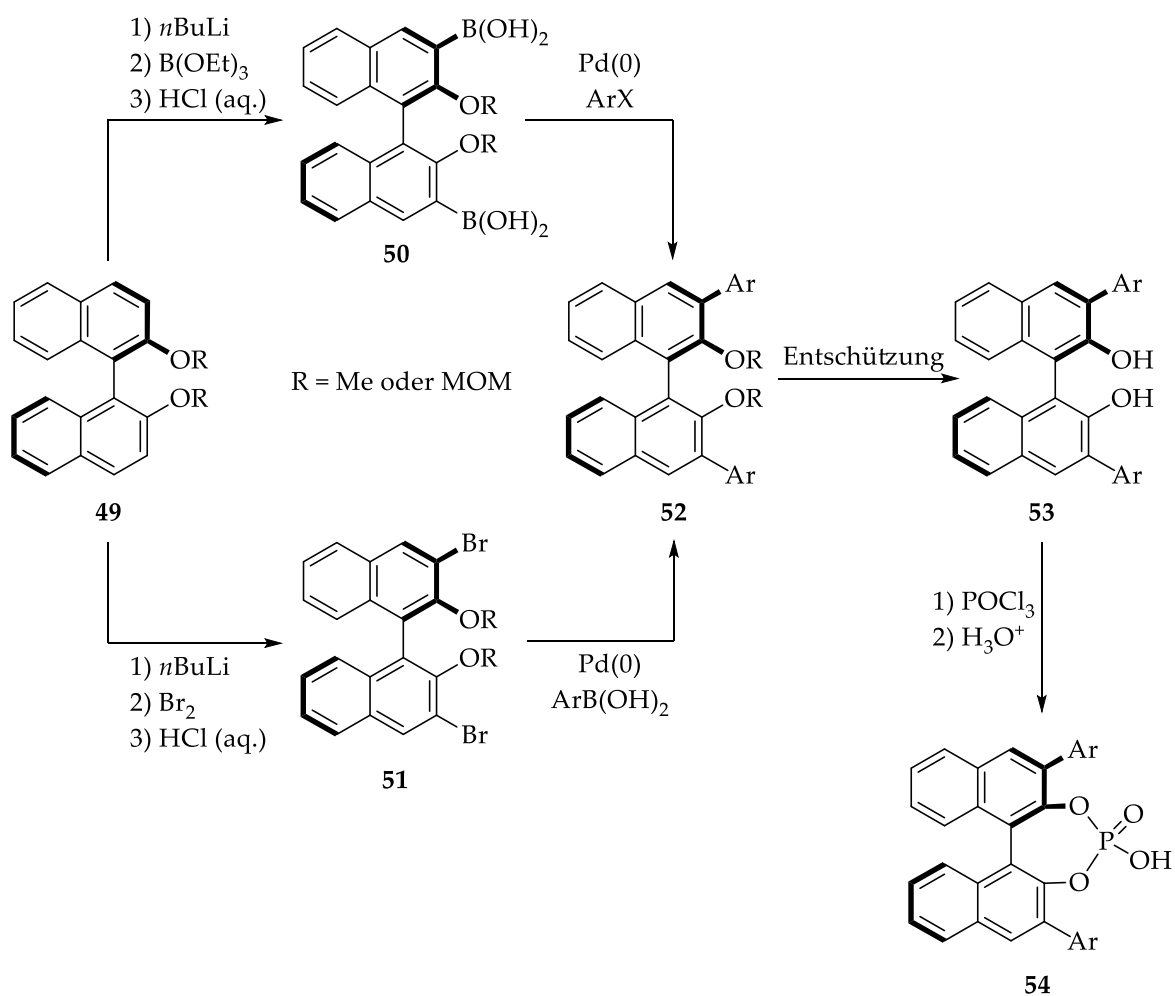
Neben BINOL und dem in Abbildung 1.11 dargestellten partiell hydrierten Derivat können auch andere axial chirale Moleküle als Rückgrat für chirale Phosphorsäuren dienen, welche dadurch vielseitig einstellbar sind. Dazu gehören unter anderem SPINOL (1,1'-Spirobiindan-7,7'-diol), 2,2'-Dihydroxybiphenyl oder 3,3'-Biphenanthren-4,4'-diol.<sup>[149,150]</sup> Da neben dem aziden Proton, welches als Wasserstoffbrückendonator fungiert, auch ein Phosphoryl-Sauerstoffatom als Wasserstoffbrückenakzeptor vorhanden ist, bietet dies die Möglichkeit einer difunktionellen Katalyse (Abbildung 1.12).<sup>[149,151]</sup>

Eine weitere interessante Eigenschaft chiraler Phosphorsäuren für enantioselektive Transformationen ist die vielseitige elektronische und sterische Einstellbarkeit der chiralen Umgebung durch die Substituenten in 3,3'-Position des BINOLs. Dadurch kann eine maßgeschneiderte Substraterkennungsstelle kreiert werden (Abbildung 1.12).<sup>[151]</sup>



**Abbildung 1.12:** Chirale Phosphorsäuren als vielseitig einsetzbare und einstellbare Katalysatoren.<sup>[149–151]</sup>

Es existieren zwei klassische Strategien zur Synthese BINOL-abgeleiteter, chiraler Phosphorsäuren, die von kommerziell einfach verfügbarem (*R*)- oder (*S*)-BINOL ausgehen (Schema 1.11). In einem ersten Schritt werden zunächst die Hydroxygruppen des BINOLs geschützt, sodass Verbindung **49** erhalten wird. Um nun die Substituenten in 3,3'-Position einzuführen, kann entweder eine Lithierungs-Borylierungs- (Schema 1.11, oben) oder eine Lithierungs-Halogenierungs-Strategie (Schema 1.11, unten) verfolgt werden.



**Schema 1.11:** Klassische Syntheserouten für BINOL-abgeleitete, chirale

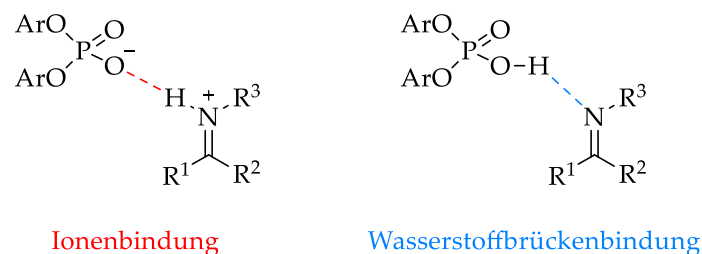
Phosphorsäuren.<sup>[150,160–163]</sup>

Die daraus erhaltenen Produkte (**50** bzw. **51**) werden im Anschluss in einer Suzuki-Miyaura-Kupplung unter Pd(0)-Katalyse umgesetzt, sodass Verbindung **52** entsteht.<sup>[150,160–163]</sup> Im nächsten Schritt folgt die Entschützung der Hydroxygruppen. Das

Diol (53) wird zum Schluss mithilfe von Phosphoroxchlorid und anschließender saurer Hydrolyse zur gewünschten chiralen Phosphorsäure (54) umgesetzt.<sup>[150,160-163]</sup>

### 1.3.2 Aktivierungsmodi von chiralen Phosphorsäuren

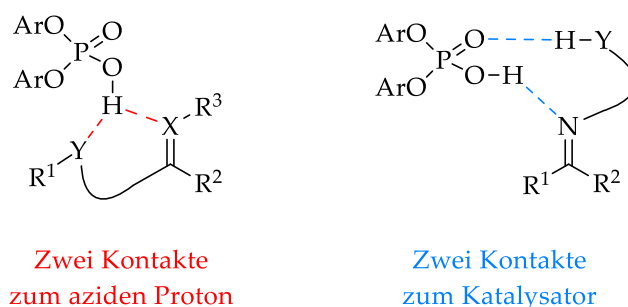
Eine detaillierte Aufklärung des exakten Mechanismus von Reaktionen, die durch chirale Phosphorsäuren katalysiert werden, ist häufig eine große Herausforderung, da es zwischen dem Katalysator und den verschiedenen Substraten zu einer Vielzahl an möglichen Interaktionen kommen kann. Nichtsdestoweniger kristallisierten sich im Laufe der Jahre drei verschiedene Aktivierungsmodi heraus, anhand derer der Reaktionsmechanismus der meisten Transformationen mit diesen Katalysatoren erklärt werden kann.<sup>[150]</sup>



**Abbildung 1.13:** Verschiedene Arten der Monoaktivierung.<sup>[150,164,165]</sup>

Bei der Monoaktivierung geht lediglich das Elektrophil (meist ein Imin) eine Wechselwirkung mit dem aziden Proton der chiralen Phosphorsäure ein, wodurch die Elektrophilie erhöht wird. Es wird unterschieden zwischen einer Ionenbindung, bei der das Proton vollständig auf den elektrophilen Reaktionspartner übertragen wird, und der Wasserstoffbrückenbindung, bei der das Proton an der Phosphorsäure gebunden bleibt (Abbildung 1.13). Es ist jedoch wichtig hervorzuheben, dass die beiden dargestellten Arten der Monoaktivierung lediglich Grenzfälle sind. Dies bedeutet, dass zwischen ihnen ein weites Spektrum mit unterschiedlichen Anteilen dieser zwei Interaktionsarten existiert. Es ist unter anderem abhängig von der Brønsted-Azidität bzw. -Basizität der beiden miteinander interagierenden Moleküle sowie dem Solvens. Weiterhin spielt im Falle von Iminen deren Struktur eine wichtige

Rolle, das heißt elektronenreichere Imine tendieren zur Ionenbindung, elektronenärmere zur Wasserstoffbrückenbindung.<sup>[150,164,165]</sup>

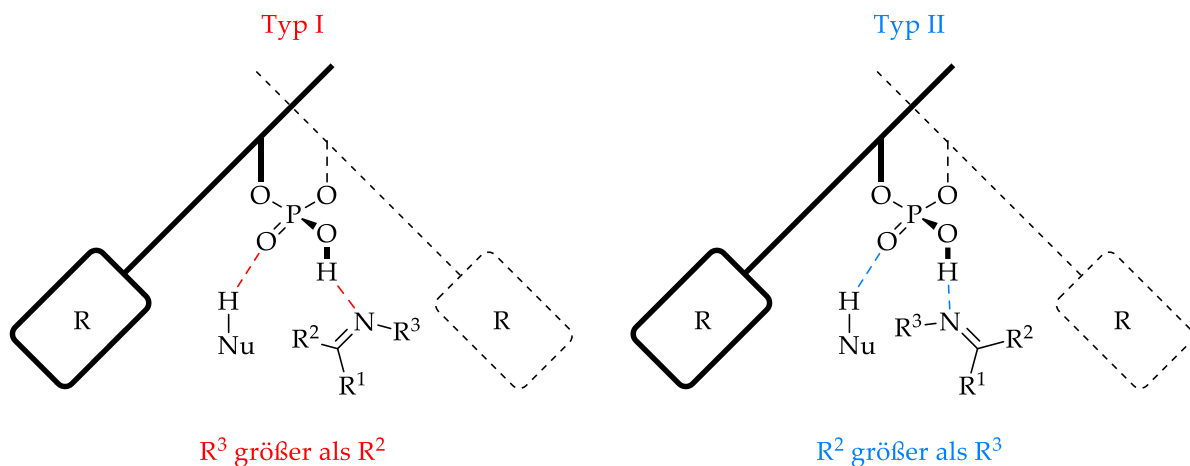


**Abbildung 1.14:** Verschiedene Arten der dualen Aktivierung.<sup>[150,166]</sup>

Die duale bzw. doppelte Aktivierung umfasst alle Transformationen, bei denen das Elektrophil zwei spezifische Kontakte mit der chiralen Phosphorsäure eingeht. Es werden hauptsächlich die beiden in Abbildung 1.14 dargestellten Formen beobachtet. Wenn sich eine Lewis-basische Gruppe in der Nähe der zu aktivierenden Funktionalität befindet, kann eine bidentate Wasserstoffbrückeninteraktion beobachtet werden, das heißt, das Elektrophil geht zwei Kontakte mit dem aziden Proton ein. Wenn hingegen das Substrat ein azides Proton in der Umgebung der zu aktivierenden funktionellen Gruppe besitzt, fungiert das Phosphoryl-Sauerstoffatom als Wasserstoffbrückenakzeptor, sodass dort die zweite Interaktion zwischen den beiden Molekülen stattfindet. Die duale bzw. doppelte Aktivierung stellt die kleinste Kategorie der drei Aktivierungsmodi dar.<sup>[150,166]</sup>

Die bifunktionelle Aktivierung ist der am häufigsten anzutreffende Aktivierungsmodus, denn er umfasst alle Reaktionen, bei denen sowohl das Elektrophil als auch das Nukleophil von der chiralen Phosphorsäure aktiviert werden. *Jonathan M. Goodman* schlug auf Basis seiner DFT-Rechnungen zwei verschiedene Modelle für den Übergangszustand bei bifunktioneller Aktivierung vor, wobei jeweils ein Imin als elektrophiler Reaktionspartner fungierte, und konnte dadurch auch den stereochemischen Ausgang dieser Transformationen erklären (Abbildung 1.15). Das Typ I-Modell ist der energetisch niedrigste Übergangszustand, da der Substituent am Stickstoffatom des Imins ( $R^3$ ) in den leeren Raum zeigt. Das Typ II-Modell liegt energetisch etwas

höher, da nun  $R^3$  in Richtung des aromatischen Rests an der chiralen Phosphorsäure zeigt, wodurch es zu zusätzlichen sterischen Interaktionen kommt.<sup>[150,167]</sup>



**Abbildung 1.15:** Modelle für den Übergangszustand bei bifunktioneller Aktivierung nach Goodman.<sup>[150,167]</sup>

Eine Vorhersage, ob eine bestimmte Reaktion gemäß Typ I oder Typ II abläuft, ist durch einen Vergleich der sterischen Ansprüche der Reste  $R^2$  und  $R^3$  möglich. Wenn  $R^3$  größer als  $R^2$  ist, ist Typ I der bevorzugte Übergangszustand, im umgekehrten Fall Typ II. Allerdings kann es zu Abweichungen von dieser Regel kommen, insbesondere dann, wenn das involvierte Nukleophil nicht mit dem zum Wasserstoffbrückendonor benachbarten Atom mit dem Elektrophil reagiert.<sup>[150,167]</sup>

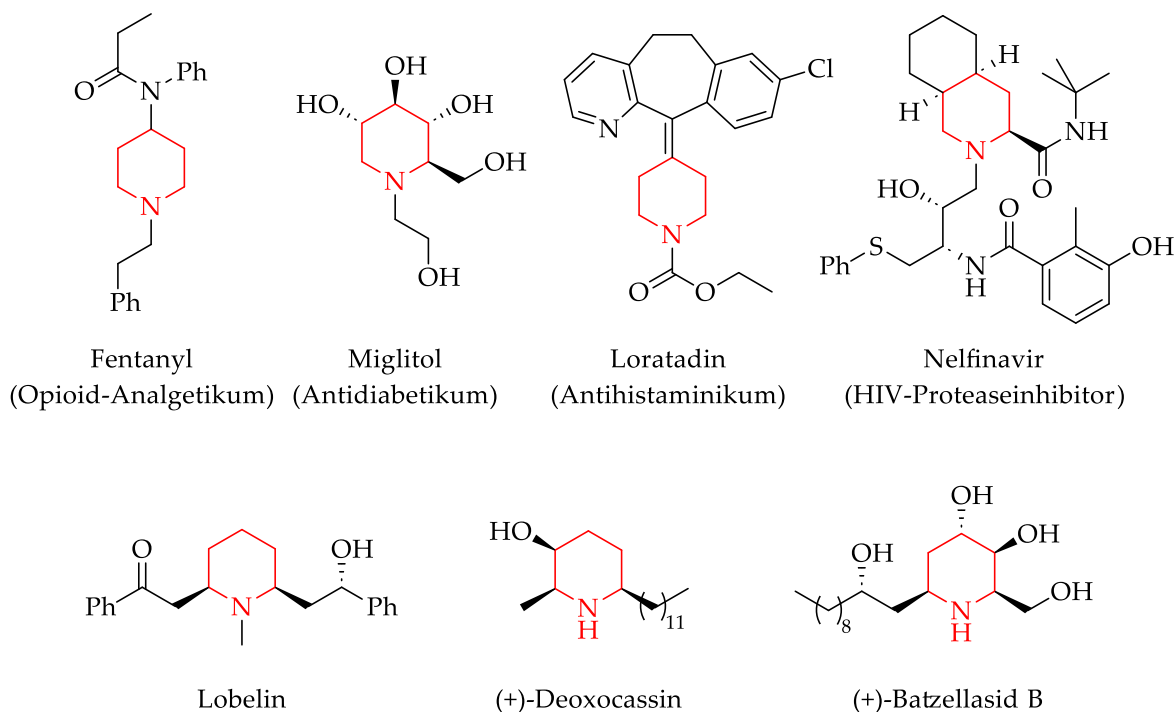
## 1.4 Piperidine

### 1.4.1 Bedeutung in der Pharmaindustrie

Funktionalisierte *N*-Heterozyklen sind privilegierte Struktur motive in Naturstoffen und Pharmazeutika.<sup>[168]</sup> Eine Analyse der Arbeitsgruppe von Jon T. Njardarson aus dem Jahre 2014 zeigte, dass 59 % der von der U.S. FDA (*U.S. Food and Drug Administration*) zugelassenen niedermolekularen Arzneistoffen eine solche Struktureinheit enthalten.<sup>[169]</sup> Der Piperidinring stellte sich dabei als der am häufigsten anzutreffende *N*-Heterozyklus heraus.<sup>[169,170]</sup> Zu den piperidinhaltigen Pharmazeutika gehören unter

anderem das bekannte, in der Anästhesie eingesetzte Schmerzmittel Fentanyl, das Antidiabetikum Miglitol, das bei Allergien verwendete Antihistaminikum Loratadin oder der HIV-Proteaseinhibitor Nelfinavir (Abbildung 1.16, oben). Weiterhin sind in Abbildung 1.16 (unten) drei Beispiele für Piperidinalkaloide dargestellt.<sup>[169,171,172]</sup>

Es gibt zwei Hauptgründe für die Häufigkeit von gesättigten, aliphatischen *N*-Heterozyklen im Allgemeinen und Piperidinringen im Speziellen in Pharmazeutika: Zum einen sind aliphatische Ringe tendenziell besser wasserlöslich und damit bioverfügbarer als ihr aromatisches Gegenstück.<sup>[38,173]</sup> Zum anderen erlauben die  $sp^3$ -hybridisierten Kohlenstoffatome aliphatischer *N*-Heterozyklen eine deutlich größere dreidimensionale Diversität und Komplexität, was die Synthese von Arzneistoffen ermöglicht, die sehr spezifisch mit einem Zielprotein im Körper interagieren können (molekulare Erkennung, siehe auch Kapitel 1.1.2).<sup>[38,174]</sup>

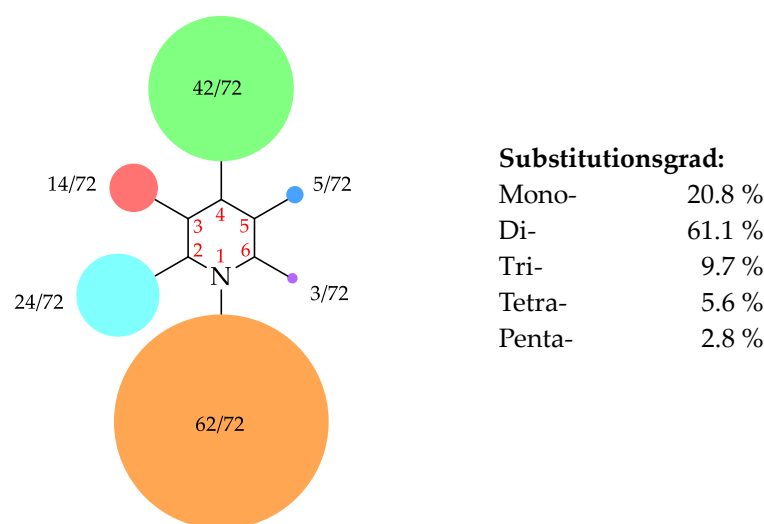


**Abbildung 1.16:** Auswahl piperidinhaltiger Pharmazeutika (oben) und Naturstoffe (unten).<sup>[169,171,172]</sup>

Die Arbeitsgruppe *Njardarson* analysierte auch die bevorzugten Positionen von Substituenten am Piperidinring in Arzneistoffen. Sie sind meistens am Stickstoffatom (Wahrscheinlichkeit: 86 %) sowie in C4-Position (Wahrscheinlichkeit: 58 %) anzu-

treffen. Die häufigsten Substitutionsmuster sind zum einen die Monosubstitution am N-Atom sowie die 1,4-Disubstitution (Abbildung 1.17).<sup>[169]</sup>

Polysubstituierte Piperidinderivate sind hingegen relativ selten zu finden. Dies liegt hauptsächlich in der bisher eingeschränkten synthetischen Zugänglichkeit dieser Moleküle begründet. Zwar erlaubt die deutlich größere Komplexität und Diversität der Piperidine im Vergleich zu den aromatischen Pyridinen die Entwicklung von Pharmazeutika, die sehr spezifisch an die Struktur des Zielmoleküls im Körper angepasst werden können, jedoch setzt dies die Entwicklung bzw. das Vorhandensein stereoselektiver Synthesen voraus.<sup>[168,169]</sup>



**Abbildung 1.17:** Analyse der bevorzugten Positionen von Substituenten in piperidinhaltigen Pharmazeutika.<sup>[169]</sup>

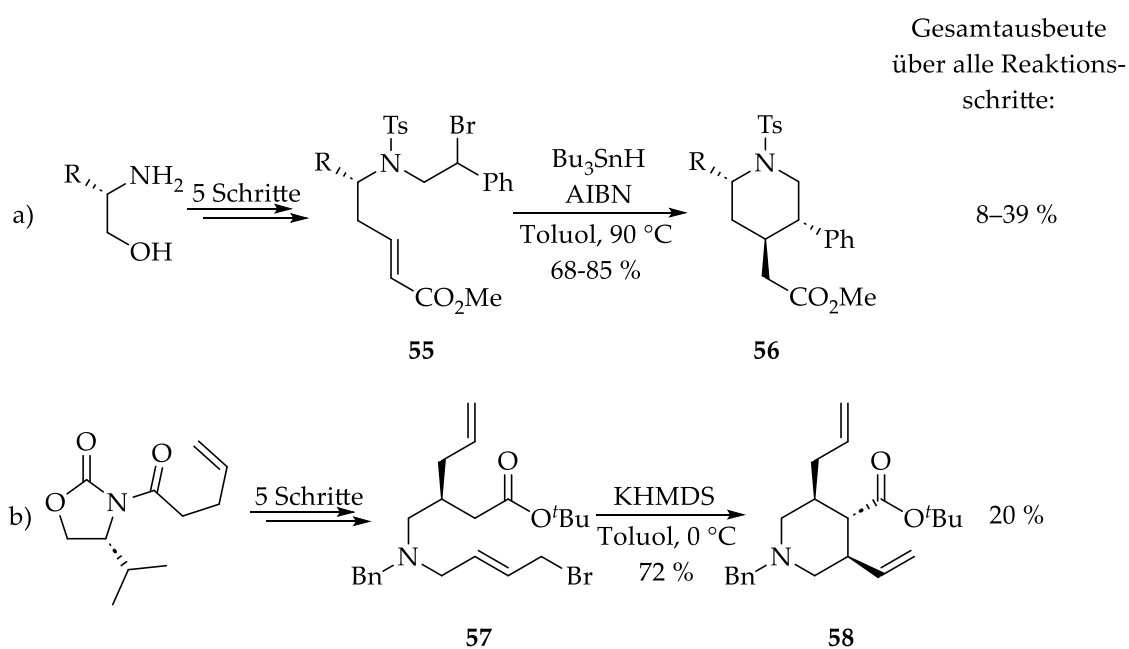
Deswegen ermöglicht nur ein schneller und stereoselektiver Zugang zu chiralen, polysubstituierten Piperidinderivaten eine Evaluierung des vollen Potentials funktionalisierter Piperidine.<sup>[168]</sup>

### 1.4.2 Stereoselektive Synthesen von Piperidinen

Aufgrund der beschriebenen Wichtigkeit des Piperidinrings in der Medizinalchemie werden bereits seit vielen Jahren große Anstrengungen für die Erforschung vielseitiger

Syntheserouten für substituierte Piperidine unternommen, die einen kontrollierten und selektiven Aufbau der vorhandenen Stereozentren erlauben.<sup>[175]</sup> Schema 1.12 zeigt exemplarisch zwei stereoselektive Synthesen von trisubstituierten Piperidinen.

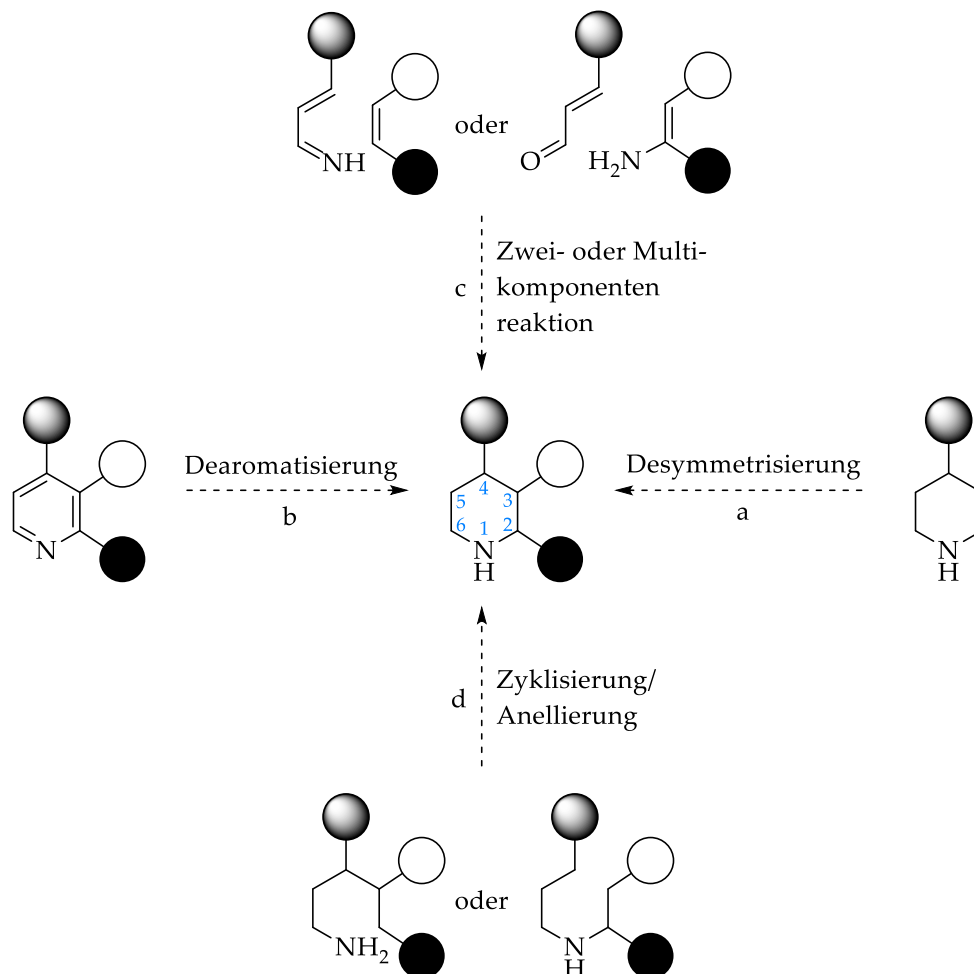
Die Arbeitsgruppe *Snaith* entwickelte eine Methode zur radikalischen Zyklisierung von Verbindung **55** mithilfe von Tributylstannan und Azobis(isobutyronitril) als Initiator der Kettenreaktion (Schema 1.12a).<sup>[176]</sup> Vom Arbeitskreis *Yang* stammt die stereoselektive Piperidinsynthese ausgehend von Verbindung **57**. Dabei handelt es sich um eine  $S_N2'$ -Reaktion, wobei Kaliumhexamethyldisilazid als Base zur Generierung des Nukleophils dient (Schema 1.12b).<sup>[177]</sup>



**Schema 1.12:** Zwei Beispiele für stereoselektive Synthesen von trisubstituierten Piperidinen.<sup>[176,177]</sup>

Nachteilig ist jedoch bei diesen beiden Reaktionen und auch bei vielen anderen bisher publizierten stereoselektiven Piperidinsynthesen, dass sie meist vielstufig sind und zumindest ein Teil der Stereozentren schon im azyklischen Vorläufer vorhanden ist. Daher sind diese Verfahren zeitaufwendig und liefern das gewünschte Piperidin-derivat nur in einer geringen Gesamtausbeute.

Aus diesem Grund sind stereoselektive Piperidinsynthesen ausgehend von achiralen oder racemischen Bausteinen besonders interessant.<sup>[168]</sup> Diese sollen deshalb im folgenden Abschnitt etwas näher beleuchtet werden.



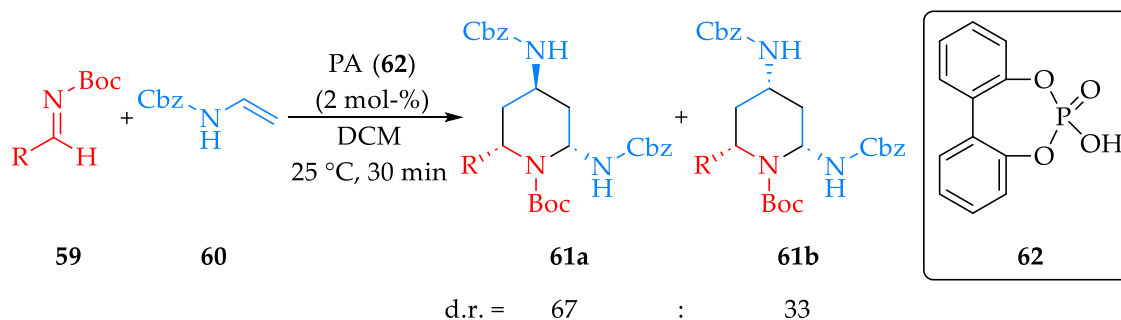
**Schema 1.13:** Allgemeine Ansätze für stereoselektive Piperidinsynthesen.<sup>[168]</sup>

Stereoselektive Piperidinsynthesen, die achirale oder racemische Edukte verwenden, lassen sich im Allgemeinen in vier Kategorien einteilen (Schema 1.13):<sup>[168]</sup>

- a) Desymmetrisierungsreaktionen laufen über eine enantioselective Addition eines Nucleophils oder Elektrophils an ein achirales Piperidinderivat ab. C2-substituierte Piperidine können beispielsweise über eine  $\alpha$ -Lithierung und anschließendes Abfangen mit einem geeigneten Elektrophil erhalten werden.<sup>[178]</sup> Weiterhin fallen in diese Kategorie asymmetrische Borylierungsreaktionen von 4-Piperidinon, gefolgt von einer Umsetzung mit einem geeigneten Elektrophil.<sup>[179]</sup>

- b) Bei Dearomatisierungsreaktionen werden substituierte Pyridinderivate mittels geeigneter Reagenzien in Piperidine überführt. Dazu gehören zum einen übergangsmetallkatalysierte Hydrierungsreaktionen<sup>[180]</sup> und zum anderen nukleophile Dearomatisierungen, die auf einer asymmetrischen Addition von Kohlenstoffnukleophilen an aktivierte Pyridine basieren.<sup>[181]</sup>
- c) Bei Zwei- oder Multikomponentenreaktionen wird der Piperidinring durch eine enantioselektive Reaktion zweier oder mehr Fragmente zusammengesetzt. In diese Kategorie fallen intermolekulare Michael-Additionen<sup>[182]</sup> sowie Aza-Diels-Alder-Reaktionen.<sup>[183]</sup>
- d) Bei Zyklisierungs- bzw. Anellierungsreaktionen werden neue Stereozentren beim Ringschluss generiert. Hierzu gehören allylische Zyklisierungen<sup>[184]</sup> sowie intramolekulare Michael-Additionen. Bei diesen kann der Ringschluss zwischen dem Stickstoff- und dem C2-Atom<sup>[185]</sup> sowie zwischen dem C3- und C4-Atom erfolgen.<sup>[186]</sup>

Die Arbeitsgruppe von *Masahiro Terada* publizierte im Jahre 2007 eine Kaskadenreaktion, bei der ein *N*-Alkoxy-carbonylimin (**59**) mit zwei Äquivalenten des monosubstituierten Encarbamats Benzylvinylcarbammat (**60**) umgesetzt wurde (Schema 1.14).<sup>[187]</sup>



**Schema 1.14:** Stereoselektive Synthese von trisubstituierten Piperidinen in einer Kaskadenreaktion nach Terada.<sup>[187]</sup>

Als Katalysator wurde eine racemische, von 2,2'-Biphenol abgeleitete Phosphorsäure (**62**) eingesetzt. Dabei kam es nach zwei sequenziellen Aza-En-Reaktionen zu einem intramolekularen Ringschluss. Zwei von vier möglichen Diastereomeren (**61a** und

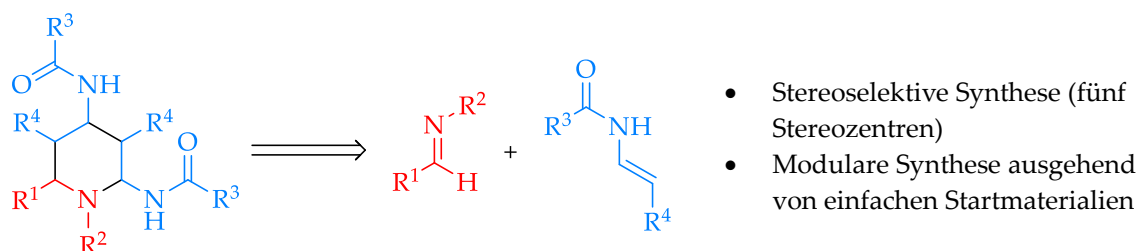
**61b)** wurden im Verhältnis 2:1 erhalten, wobei die Ausbeute quantitativ war. Weiterhin wurde eine enantioselektive Variante mit chiralen Phosphorsäuren entwickelt.<sup>[187]</sup>

Eine Kaskadenreaktion, auch Tandem- oder Dominoreaktion genannt, ist ein chemischer Prozess, der zwei oder mehr aufeinanderfolgende, bindungsbildende Reaktionen umfasst, die unter den gleichen Reaktionsbedingungen und ohne Zugabe zusätzlicher Katalysatoren oder Reagenzien ablaufen, und bei denen die jeweils nachfolgenden Transformationen eine Folge der im vorherigen Schritt gebildeten Funktionalität sind.<sup>[188]</sup> Damit ist jede Kaskadenreaktion gleichzeitig ein Eintopfverfahren. Der umgekehrte Fall trifft jedoch nicht zu, da Eintopfreaktionen auch solche Prozesse umfassen, bei denen nach jedem Schritt neue Reagenzien oder Katalysatoren hinzugefügt werden oder die Reaktionsbedingungen geändert werden, solange keine Isolierung der Zwischenprodukte stattfindet.<sup>[189]</sup> Wenn Kaskadenreaktionen intermolekular ablaufen und drei oder mehr Moleküle miteinander reagieren, sind sie gleichzeitig auch Multikomponentenreaktionen.<sup>[190]</sup>

## 2 ZIELSETZUNG

Trotz der interessanten Ergebnisse, die die Arbeitsgruppe *Terada* mit ihrer stereoselektiven Synthese von trisubstituierten Piperidinen erzielte (siehe Schema 1.14),<sup>[187]</sup> wurde die Umsetzung von Iminen mit Enamiden bzw. Encarbamaten zur Generierung von Piperidinringen bisher noch nicht systematisch untersucht. Auch eine entsprechende Transformation zum stereoselektiven Aufbau von tetra- oder penta-substituierten Derivaten wurde bisher nicht entwickelt. Dies ist jedoch in Anbetracht der hohen Bedeutung der Piperidine in Natur- und Arzneistoffen sowie ihres großen Potentials angesichts ihrer Diversität dringend geboten.

Deshalb war das Ziel dieser Dissertation die Entwicklung einer modularen und stereoselektiven Synthese von hochsubstituierten Piperidinderivaten. Dazu sollte analog zu der von *Philipp Kramer* im Rahmen seiner Doktorarbeit untersuchten Synthese von Tetrahydropyranen (siehe Schema 1.10)<sup>[146]</sup> eine Kaskadenreaktion entwickelt werden, bei der über eine zweifache Addition eines Enamids an ein Imin, gefolgt von einer Zyklisierung, in nur einem Schritt drei neue  $\sigma$ -Bindungen und fünf fortlaufende Stereozentren aufgebaut werden (Schema 2.1). Eine solche Transformation würde einen schnellen und effizienten Aufbau des für die Medizinalchemie enorm wichtigen Piperidinrings ausgehend von einfachen Startmaterialien erlauben.



*Schema 2.1: Modulare und stereoselektive Synthese von hochsubstituierten Piperidinderivaten.*

Im Anschluss an die Entwicklung einer solchen Piperidinsynthese sollten weitere Diversifizierungsmöglichkeiten untersucht werden.

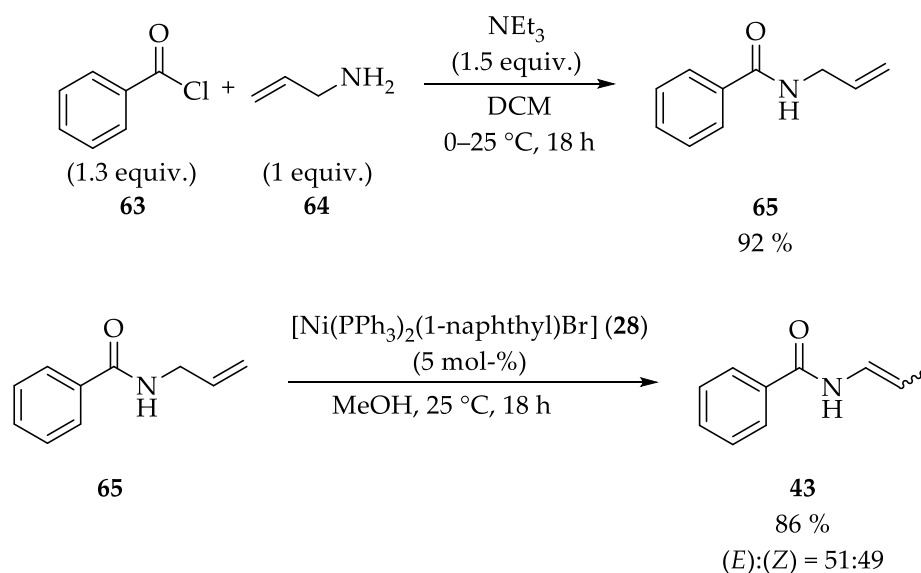
### 3 ERGEBNISSE UND DISKUSSION

#### 3.1 Entwicklung einer diastereoselektiven Synthese hochsubstituierter Piperidinderivate

Die Konzeption dieses Teils der Arbeit erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. Georg Manolikakes. Die Planung und Durchführung der Experimente erfolgte größtenteils in Eigenarbeit. Bei der experimentellen Arbeit wurde ich in Teilen von Herrn Philipp Nikolaus Reinert im Rahmen seines Forschungspraktikums unterstützt. Die Messung und Auswertung der Kristallstruktur wurde von Herrn Dr. Harald Kelm durchgeführt.

##### 3.1.1 Untersuchung verschiedener Aldiminklassen

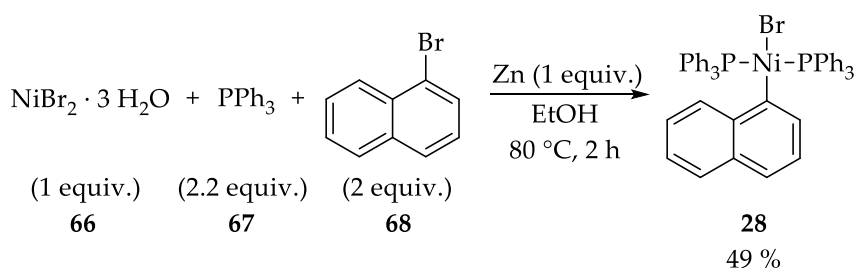
Der erste Schritt zur systematischen Untersuchung der Synthese von Piperidinringen durch Umsetzung von Iminen mit Enamiden bzw. Encarbamaten ist die Suche nach einer geeigneten Aldiminklasse. Diese sollte einerseits ausreichend reaktiv (d.h. elektrophil), andererseits aber nicht zu reaktiv sein, denn dies könnte zu Nebenreaktionen und einer größeren Hydrolyseempfindlichkeit führen. Deshalb wurden in einem ersten Schritt verschiedene Aldiminklassen getestet (siehe Abbildung 1.8), indem sie mit (*E*)-*N*-(Prop-1-en-1-yl)benzamid (**(E)**-**43**) umgesetzt wurden.<sup>[78-81]</sup>



**Schema 3.1:** Synthese von *N*-(Prop-1-en-1-yl)benzamid (**43**) via *N*-Allylbenzamid (**65**).<sup>[191,116]</sup>

Das Enamid **43** wurde in einer zweistufigen Synthese hergestellt, die in der Arbeitsgruppe *Manolikakes* etabliert ist (Schema 3.1). In einem ersten Schritt wurde Allylamin (**64**) als limitierendes Reagenz mit 1.3 Äquivalenten an Benzoylchlorid (**63**) und 1.5 Äquivalenten an Triethylamin in DCM umgesetzt.<sup>[191]</sup> Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wurde *N*-Allylbenzamid (**65**) als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 92 % erhalten. Im Anschluss wurde Verbindung **65** mit dem luftstabilen Nickel(II)- $\sigma$ -Arylkomplex (**28**) in Methanol bei 25 °C zum Enamid **43** mit einer Ausbeute von 86 % isomerisiert (Schema 3.1).<sup>[116]</sup> Durch vorsichtige säulenchromatographische Aufreinigung konnten die beiden Stereoisomere in ausreichendem Maße getrennt und anhand der Kopplungskonstanten der Protonen an der Vinylgruppe eindeutig identifiziert werden. Eine vollständige Auftrennung der beiden Isomere war jedoch nicht möglich, sodass auch Mischfraktionen erhalten wurden. Aus diesem Grund wurde das (*E*):(*Z*)-Verhältnis mathematisch berechnet und betrug 51:49, d.h. das (*E*)- und das (*Z*)-Enamid wurden in gleichen Mengen gebildet. Beide Isomere wurden als farblose Feststoffe erhalten.

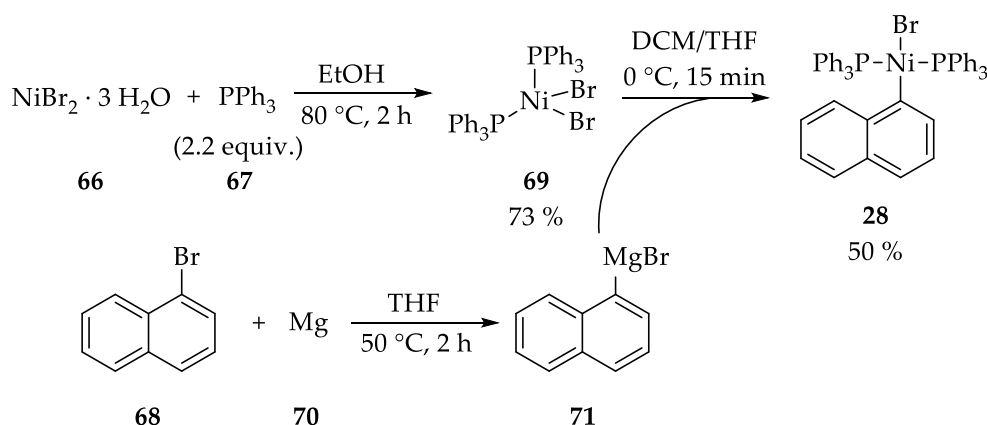
Der für die Isomerisierung des Enamids (**43**) benötigte Nickel(II)- $\sigma$ -Arylkomplex (**28**) konnte auf zwei verschiedene Art und Weisen ausgehend von Nickel(II)-bromid-Trihydrat (**66**) synthetisiert werden. Beide Syntheserouten sind literaturbekannt.<sup>[123,192–195]</sup>



**Schema 3.2:** Synthese des Nickel(II)- $\sigma$ -Arylkomplexes (**28**) mit Zinkstaub.<sup>[192,193]</sup>

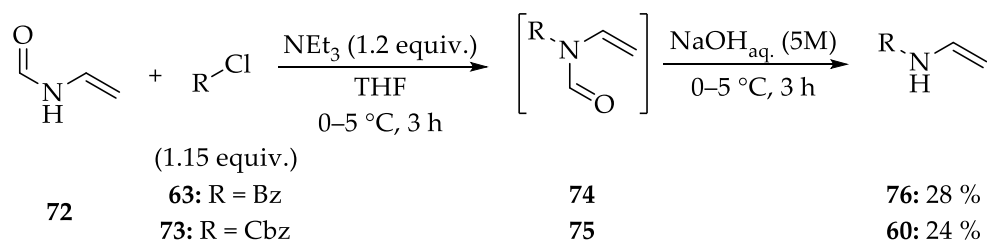
Die erste Methode ist die Umsetzung von Nickel(II)-bromid-Trihydrat (**66**) als limitierendem Reagenz mit zwei Äquivalenten an 1-Bromnaphthalin (**68**) und 2.2 Äquivalenten an Triphenylphosphin (**67**) in Ethanol (Schema 3.2). Als Reduktionsmittel wurde ein Äquivalent an Zinkstaub verwendet. Das Produkt **28** wurde als gelbgrüner Feststoff mit einer Ausbeute von 49 % erhalten.<sup>[192,193]</sup>

Alternativ kann Verbindung **28** auch in einer zweistufigen Synthese dargestellt werden (Schema 3.3). In einem ersten Schritt wurde der dunkelgrüne, luftstabile Nickel(II)-Komplex  $[\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Br}_2]$  (**69**) durch Umsetzung von Nickel(II)-bromid-Trihydrat (**66**) als limitierendem Reagenz mit 2.2 Äquivalenten an Triphenylphosphin (**67**) in Ethanol mit einer Ausbeute von 73 % synthetisiert.<sup>[194]</sup> Komplex **69** hat laut Literatur im Unterschied zu Verbindung **28** eine verzerrt-tetraedrische Struktur und ist paramagnetisch.<sup>[123]</sup>



**Schema 3.3:** Synthese des Nickel(II)- $\sigma$ -Arylkomplexes (**28**) mithilfe von 1-Naphthylmagnesiumbromid (**71**).<sup>[123,194,195]</sup>

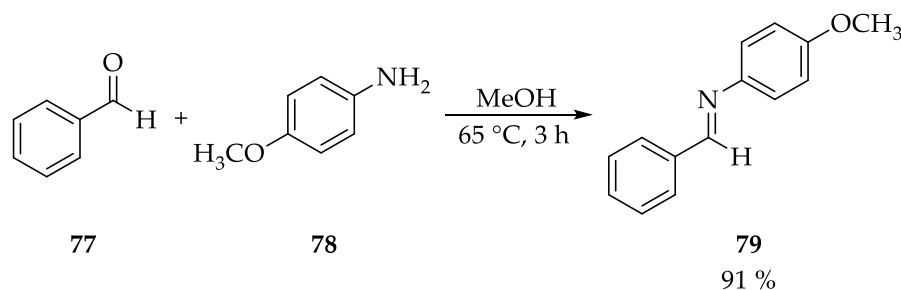
Im zweiten Schritt wurde eine Grignard-Reaktion durchgeführt. Dafür wurde 1-Bromnaphthalin (**68**) mit Magnesiumspänen (**70**) in trockenem THF umgesetzt.<sup>[195]</sup> Die erhaltene Grignard-Verbindung (**71**) wurde im Anschluss *in situ* bei 0 °C zu einer Lösung von Komplex **69** in DCM getropft. Der Nickel(II)- $\sigma$ -Arylkomplex (**28**) wurde nach Aufarbeitung als gelboranger Feststoff mit einer Ausbeute von 50 % isoliert.<sup>[194]</sup>



**Schema 3.4:** Synthese von *N*-Vinylbenzamid (**76**) und Benzylvinylcarbamat (**60**).<sup>[196]</sup>

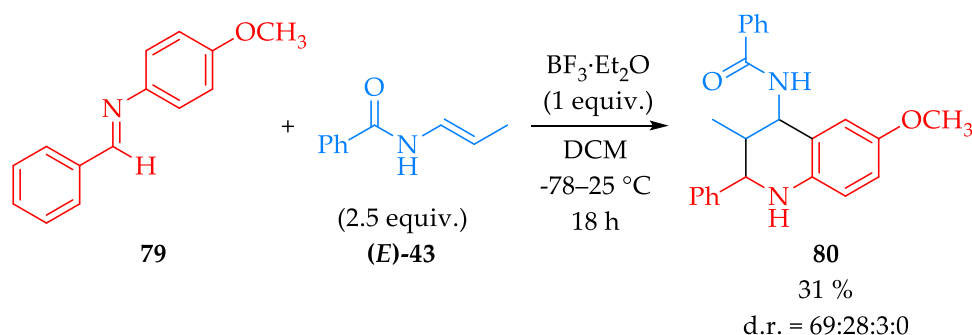
Des Weiteren wurden mit *N*-Vinylbenzamid (**76**) und Benzylvinylcarbamat (**60**) jeweils ein Enamid und ein Encarbamat synthetisiert, welche keine Substituenten am  $\beta$ -Koh-

lenstoffatom der Doppelbindung tragen. Die Darstellung dieser beiden Verbindungen ist literaturbekannt und erfolgte ausgehend von frisch destilliertem *N*-Vinylformamid (72), das mit 1.15 Äquivalenten an Benzoylchlorid (63) bzw. Benzylchlorformiat (73) und 1.2 Äquivalenten an Triethylamin in THF umgesetzt wurde. Das jeweilige Produkt wurde nach Zugabe von 5M Natronlauge und säulenchromatographischer Aufreinigung erhalten.<sup>[196]</sup>



**Schema 3.5:** Synthese von *N*-(4-Methoxyphenyl)-1-phenylmethanimin (79).<sup>[197]</sup>

Die erste Aldiminklasse, die untersucht wurde, waren die *N*-Arylimine. Dafür wurde zunächst *N*-(4-Methoxyphenyl)-1-phenylmethanimin (79) gemäß einer Literaturvorschrift ausgehend von Benzaldehyd (77) und *p*-Anisidin (78) in Methanol synthetisiert (Schema 3.5).<sup>[197]</sup> Diese Verbindung (79) wurde im Anschluss mit 2.5 Äquivalenten an (*E*)-*N*-(Prop-1-en-1-yl)benzamid ((*E*)-43) und einem Äquivalent der Lewis-Säure Bor-trifluoriddiethyletherat in DCM umgesetzt (Schema 3.6).

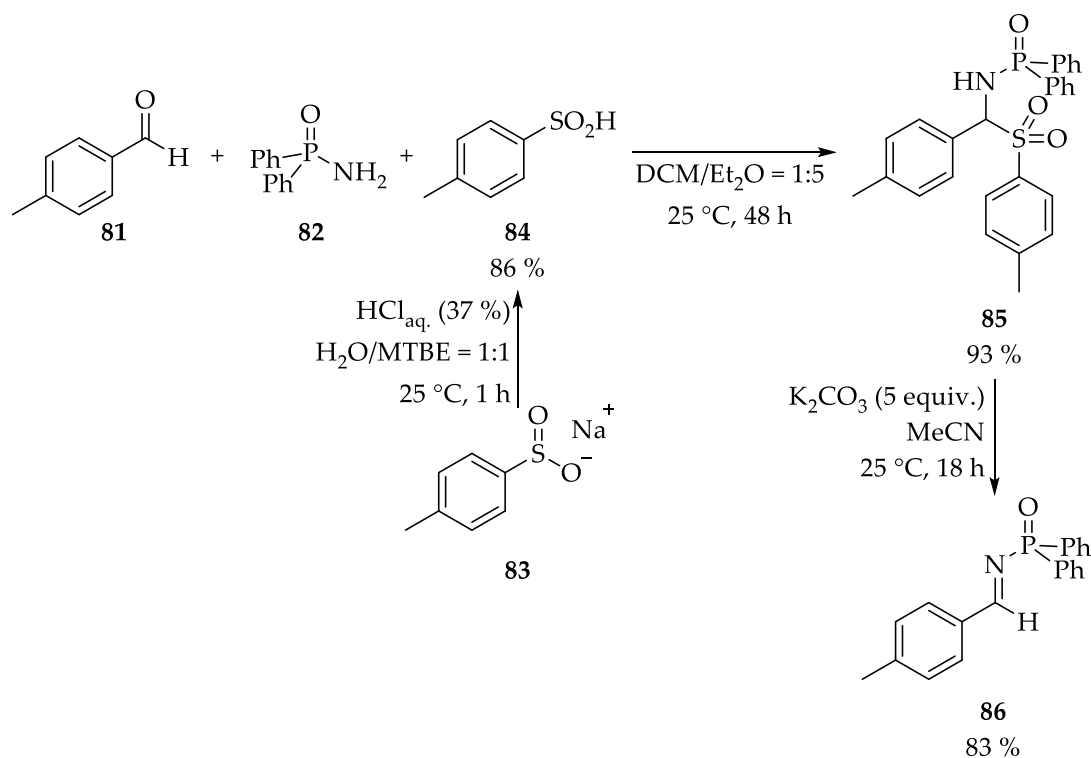


**Schema 3.6:** Synthese des Tetrahydrochinolinderivats (80) in einer Povarov-Reaktion.

Eine Analyse der spektroskopischen Daten zeigte jedoch, dass es statt der gewünschten zweifachen Addition des Enamids ((*E*)-43) an das *N*-Arylimin (79) zur Bildung des Tetrahydrochinolinderivats (80) in einer Povarov-Reaktion kam.<sup>[198]</sup> Dieses entstand

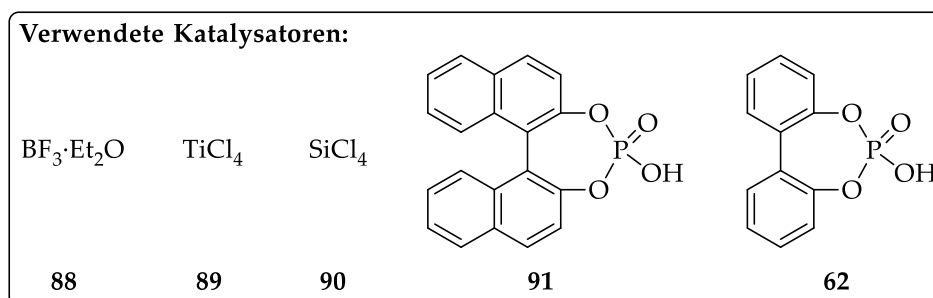
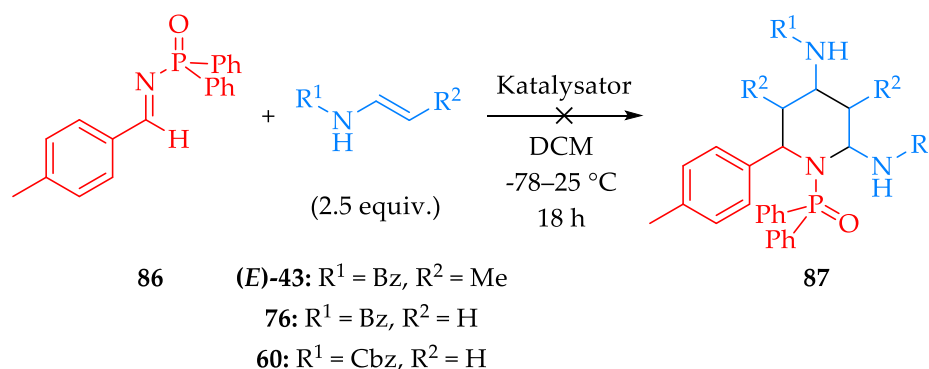
durch einfache Addition von (*E*)-**43** an Verbindung **79** und anschließendem Ringchluss. Bei dieser Reaktion wurden hauptsächlich zwei der vier möglichen Diastereomere gebildet. Auch bei Verwendung von Bismut(III)-triflat oder Trimethylsilyltriflat als Lewis-Säure konnte lediglich die Bildung des Tetrahydrochinolinderivats (**80**) in einer Povarov-Reaktion nachgewiesen werden. Aus diesem Grund wurde der Einsatz von *N*-Aryliminen zum Aufbau von fünf fortlaufenden Stereozentren an einem Piperidinring nicht weiterverfolgt.

Im nächsten Schritt wurden *N*-Phosphinoylimine hinsichtlich ihrer Einsatzbarkeit bei der Synthese von pentasubstituierten Piperidinen untersucht. Diese hätten den zusätzlichen Vorteil, dass die anschließende Entschützung des Ring-*N*-Atoms besonders einfach unter milden Bedingungen möglich wäre.<sup>[81,199]</sup> Dafür wurde zunächst das *N*-Phosphinoylimin (**86**) in einer mehrstufigen Synthese hergestellt (Schema 3.7). Im ersten Schritt wurde das stabile Natrium-*p*-toluolsulfinat (**83**) mit rauchender Salzsäure zur wesentlich instabileren *p*-Toluolsulfinsäure (**84**) protoniert.<sup>[200,201]</sup>



**Schema 3.7:** Synthese von (*E*)-*N*-(4-Methylbenzyliden)-*P,P*-diphenylphosphinamid (**86**).<sup>[201,202]</sup>

Im Anschluss wurde Diphenylphosphinamid (**82**) als limitierendes Reagenz mit 1.5 Äquivalenten an *p*-Tolualdehyd (**81**) und *p*-Toluolsulfinsäure zu Verbindung **85** umgesetzt.<sup>[202]</sup> Der letzte Schritt war eine Eliminierungsreaktion, wobei das *N*-Phosphinoylimin (**86**) mit einer Ausbeute von 83 % erhalten wurde (Schema 3.7).<sup>[202]</sup>

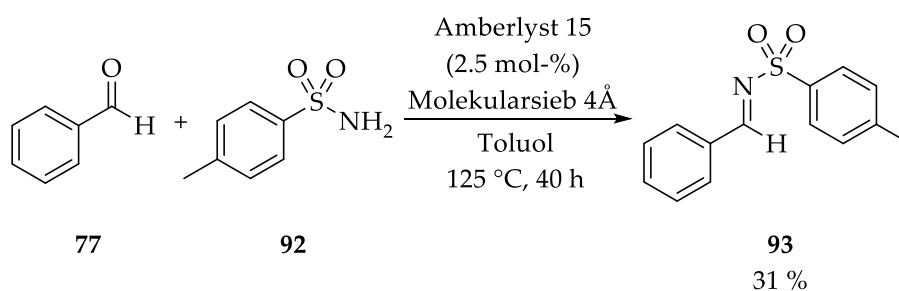


**Schema 3.8:** Untersuchungen zur Synthese von Piperidinen ausgehend von *N*-Phosphinoyliminen.

Das *N*-Phosphinoylimin (**86**) wurde im Anschluss mit 2.5 Äquivalenten des Enamids (**E**)-**43** und verschiedenen Katalysatoren umgesetzt (Schema 3.8). Dabei konnte jedoch weder mit den Lewis-Säuren Bortrifluoriddiethyletherat (**88**), Titan(IV)-chlorid (**89**) und Tetrachlorsilan (**90**), noch mit den Brønsted-Säuren (±)-1,1'-Binaphthyl-2,2'-diylhydrogenphosphat (**91**) und 1,1'-Biphenyl-2,2'-diylhydrogenphosphat (**62**) das gewünschte Produkt **87** nachgewiesen werden. Stattdessen konnten im Roh-NMR nach wässriger Aufarbeitung lediglich eines der Hydrolyseprodukte des *N*-Phosphinoylimins (**86**), nämlich *p*-Tolualdehyd (**81**), sowie eine Mischung von Oligomeren des Enamids (**E**)-**43** (siehe Schema 3.11) identifiziert werden. Eine exakte Quantifizierung der Menge an gebildetem *p*-Tolualdehyd war jedoch nicht möglich, da diese Verbindung mit einem Siedepunkt von 207 °C beim Trocknen im Vakuum langsam

verdampft; es waren jedoch in allen Fällen mehr als 60 % der eingesetzten Stoffmenge an *N*-Phosphinoylimin (**86**).<sup>[203]</sup> Anschließend wurden auch *N*-Vinylbenzamid (**76**) und Benzylvinylcarbamat (**60**) in derselben Reaktion umgesetzt, um auszuschließen, dass die Methylgruppe am  $\beta$ -Kohlenstoffatom der Doppelbindung von Verbindung (*E*)-**43** einen negativen Einfluss auf die Reaktion hat. Jedoch konnte auch hier nicht die Bildung eines in diesem Falle trisubstituierten Piperidins vom Typ **87** nachgewiesen werden. Aus diesem Grund wurde der Einsatz von *N*-Phosphinoyliminen zum Aufbau von hochsubstituierten Piperidinen nicht weiterverfolgt.

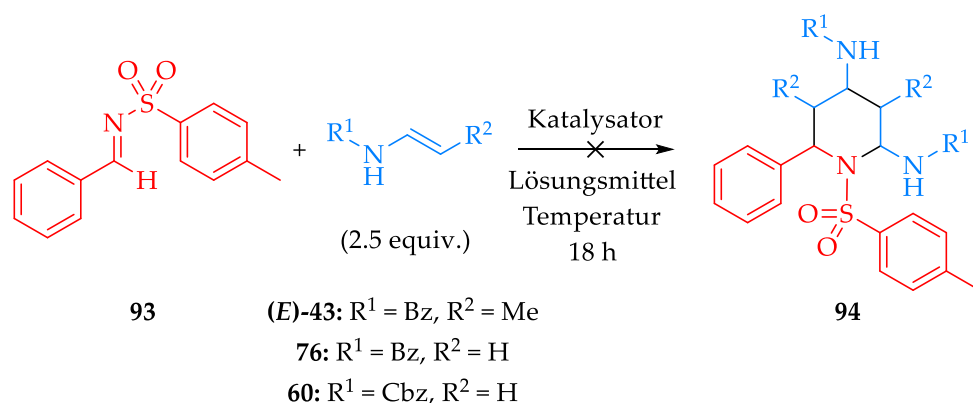
Die dritte Aldiminklasse, die hinsichtlich ihrer Einsetzbarkeit bei der Synthese hochsubstituierter Piperidine untersucht wurde, waren die *N*-Sulfonylimine. Diese sind elektrophiler als die *N*-Phosphinoyl- und die *N*-Arylimine (siehe Abbildung 1.8).<sup>[78–81]</sup> Hierfür wurde zunächst das *N*-Sulfonylimin (**93**) nach einem literaturbekannten Protokoll ausgehend von Benzaldehyd (**77**) und *p*-Toluolsulfonamid (**92**) synthetisiert, wobei Amberlyst 15 als heterogener Säure-Katalysator diente.<sup>[204,205]</sup> Verbindung **93** wurde dabei mit einer Ausbeute von 31 % erhalten.

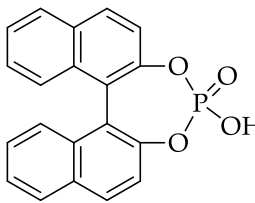
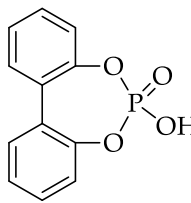


**Schema 3.9:** Synthese von *N*-Benzyliden-4-methylbenzolsulfonamid (**93**).<sup>[204,205]</sup>

Anschließend wurde das hergestellte *N*-Sulfonylimin (**93**) mit 2.5 Äquivalenten des Enamids (*E*)-**43** unter verschiedenen Bedingungen umgesetzt (Schema 3.10). Es konnte jedoch weder mit den Lewis-Säuren Bortrifluorid-diethyletherat (**88**), Titan(IV)-chlorid (**89**), Tetrachlorsilan (**90**) und Bismut(III)-triflat (**95**), noch mit den Brønsted-Säuren **62** und **91** das gewünschte Produkt **94** NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden, obwohl die Produktmasse massenspektrometrisch gefunden wurde. Aus diesem Grund wurden zusätzlich verschiedene Lösungsmittel (DCM, Acetonitril, Toluol)

sowie Temperaturen bzw. Temperaturbereiche getestet, jedoch ohne Erfolg. Stattdessen konnten nach wässriger Aufarbeitung lediglich das *N*-Sulfonylimin (**93**) und eines seiner Hydrolyseprodukte (*p*-Toluolsulfonamid), sowie eine Mischung von Oligomeren des Enamids (*E*)-**43** (siehe Schema 3.11) identifiziert werden. Eine quantitative Bestimmung des nicht umgesetzten *N*-Sulfonylimins (**93**) und von *p*-Toluolsulfonamid (**92**) mittels säulenchromatographischer Aufreinigung bei einer Auswahl der durchgeführten Experimente zeigte, dass 80 bis 100 % des eingesetzten *N*-Sulfonylimins (**93**) in Form dieser beiden genannten Verbindungen vorlag. Dies bestätigt den Befund, dass es zu keiner Reaktion des Imins (**93**) mit dem Enamid (*E*)-**43** kam.



Verwendete Katalysatoren:					
BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	TiCl <sub>4</sub>	SiCl <sub>4</sub>	Bi(OTf) <sub>3</sub>		
88	89	90	95	91	62
Verwendete Lösungsmittel:			Getestete Temperaturen:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• DCM</li> <li>• MeCN</li> <li>• Toluol</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• -78–25 °C</li> <li>• 0–25 °C</li> <li>• 25–50 °C</li> <li>• 0 °C</li> <li>• 100 °C (in Toluol)</li> </ul>		

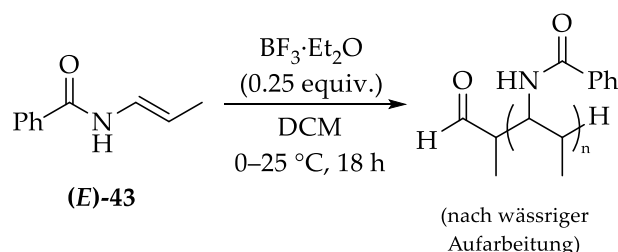
*Schema 3.10: Untersuchungen zur Synthese von Piperidinen ausgehend von *N*-Sulfonyliminen.*

Anschließend wurden auch bei dieser Klasse von Aldiminen *N*-Vinylbenzamid (**76**) und Benzylvinylcarbammat (**60**) in derselben Reaktion umgesetzt. Jedoch konnte hier

ebenfalls, wie bei den *N*-Phosphinoyliminen, nicht die Bildung eines trisubstituierten Piperidins vom Typ **94** nachgewiesen werden.

Außerdem wurde versucht, die in Schema 3.10 dargestellte Reaktion rein thermisch, d.h. ohne Zugabe eines Katalysators, bei 100 °C in Toluol durchzuführen. Dabei kam es jedoch zu keinerlei Umsetzung, sodass die beiden Edukte im Rohprodukt unverändert wiedergefunden wurden. Aus diesen Gründen wurde der Einsatz von *N*-Sulfonyliminen zum Aufbau von hochsubstituierten Piperidinen nicht weiterverfolgt.

In einem zusätzlichen Experiment wurde die Reaktion des Enamids (**E**)-**43** mit Bortrifluoriddiethyletherat (**88**) ohne Zugabe eines Imins untersucht. Hier konnte im Roh-NMR kein Enamid mehr nachgewiesen werden, sondern lediglich eine Mischung aus verschiedenen Oligomerisierungsprodukten (Schema 3.11).<sup>[138]</sup>

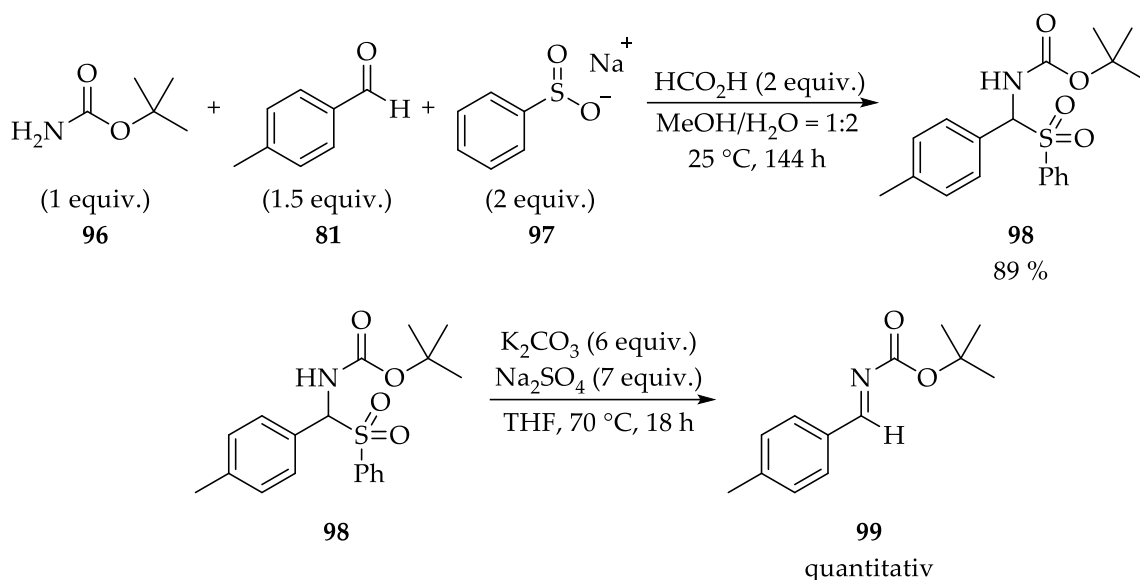


**Schema 3.11:** Reaktion des Enamids (**E**)-**43** mit Bortrifluoriddiethyletherat (**88**) ohne Zugabe eines Imins.<sup>[138]</sup>

Die vierte Klasse von Aldiminen, die untersucht wurde, waren die *N*-Alkoxy-carbonylimine. Hierbei wurde sich für solche entschieden, die eine Boc-Schutzgruppe am Imin-*N*-Atom tragen, da bereits die Arbeitsgruppe von Masahiro Terada diese bei ihrer Synthese von trisubstituierten Piperidinen benutzte (siehe Schema 1.14).<sup>[187]</sup> Außerdem ist die Boc-Schutzgruppe unter milden Bedingungen sauer hydrolytisch abspaltbar.<sup>[206]</sup>

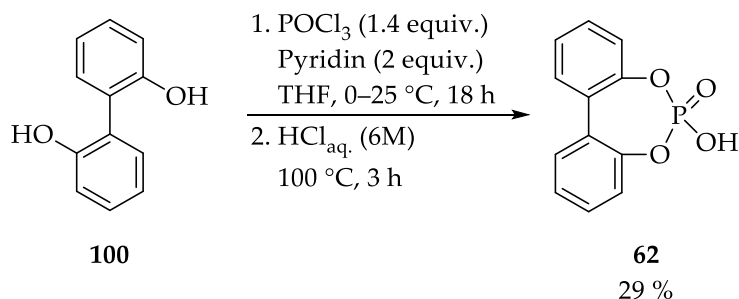
Dafür wurde zunächst das *N*-Alkoxy-carbonylimin (**99**) nach einer literaturbekannten zweistufigen Synthese hergestellt.<sup>[207]</sup> Im ersten Schritt wurde das  $\alpha$ -Amidosulfon **98** durch Reaktion von *tert*-Butylcarbammat (**96**) als limitierendem Reagenz mit 1.5 Äquivalenten an *p*-Tolualdehyd (**81**) und 2 Äquivalenten an Natriumbenzolsulfonat (**97**)

und Ameisensäure in einem Methanol-Wasser-Gemisch synthetisiert, wobei eine Ausbeute von 89 % erzielt wurde (Schema 3.12). Der zweite Schritt war eine Eliminierungsreaktion, wobei das *N*-Alkoxycarbonylimin (**99**) mit quantitativer Ausbeute erhalten wurde. Dabei diente Kaliumcarbonat als Base und Natriumsulfat als Entwässerungsmittel (Schema 3.12).<sup>[207,208]</sup>



**Schema 3.12:** Synthese von *tert*-Butyl-(4-methylbenzyliden)carbamate (**99**).<sup>[207]</sup>

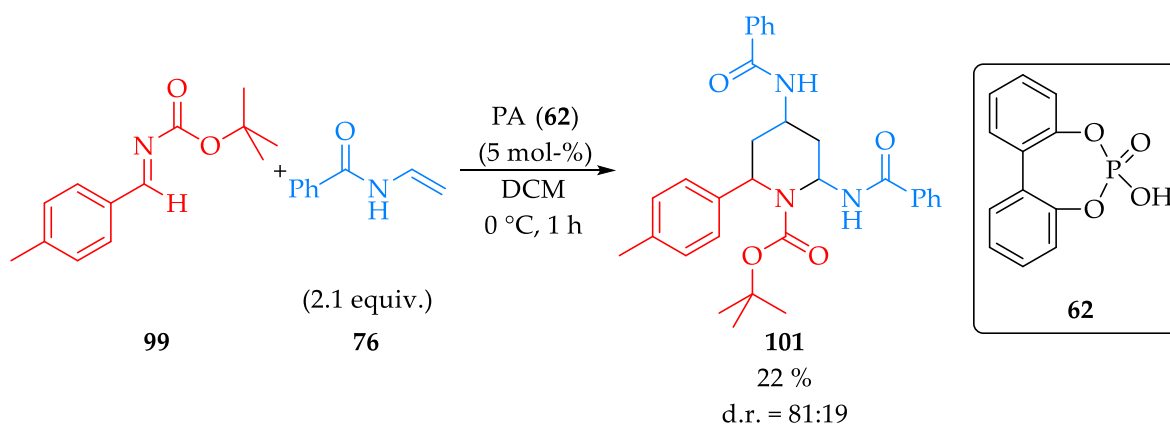
Außerdem wurde der von *Terada* verwendete Brønsted-Säure-Katalysator (**62**) ausgehend von 2,2'-Dihydroxybiphenyl (**100**) synthetisiert, welches im ersten Schritt mit Phosphorylchlorid phosphoryliert und anschließend mit wässriger Salzsäure hydrolysiert wurde (Schema 3.13).<sup>[187,209]</sup> Die erzielte Ausbeute betrug 29 %.



**Schema 3.13:** Synthese von 1,1'-Biphenyl-2,2'-diylhydrogenphosphat (**62**).<sup>[209]</sup>

Angesichts der Tatsache, dass die Arbeitsgruppe von *Masahiro Terada* bei der von ihr entwickelten Synthese von trisubstituierten Piperidinen lediglich das monosubstitu-

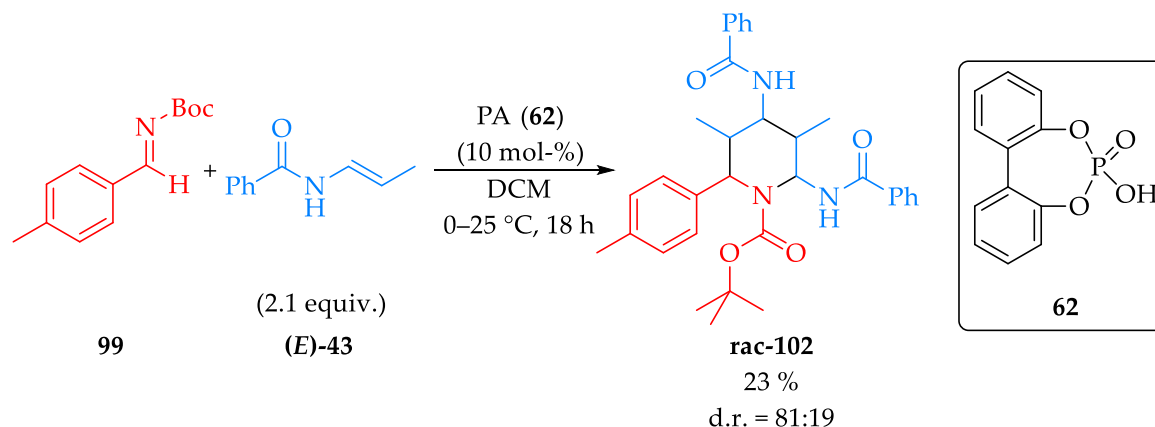
ierte Benzylvinylcarbammat (**60**) als Encarbamat einsetzte,<sup>[187]</sup> wurden zunächst 2.1 Äquivalente des monosubstituierten Enamids *N*-Vinylbenzamid (**76**) mit dem *N*-Boc-Aldimin (**99**) umgesetzt. Als Katalysator wurde 1,1'-Biphenyl-2,2'-diylhydrogenphosphat (**62**) eingesetzt (Schema 3.14). Nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnte das gewünschte trisubstituierte Piperidinderivat (**101**) mit einer Ausbeute von 22 % isoliert werden. Anhand der erhaltenen NMR-Spektren wurde ein Diastereomerenverhältnis von d.r. = 81:19 bestimmt, d.h. es wurden lediglich zwei von insgesamt vier möglichen Diastereomeren gebildet. Eine exakte Aufklärung der relativen Konfiguration der beiden Diastereomere war jedoch nicht möglich, da sie nicht vollständig mittels Säulenchromatographie getrennt werden konnten. In weiteren Experimenten wurden u.a. eine Erhöhung der Katalysatormenge auf 10 mol-%, eine Verlängerung der Reaktionszeit auf 18 Stunden und die Verwendung von trockenem DCM untersucht, wobei keine Verbesserung der Ausbeute beobachtet werden konnte.



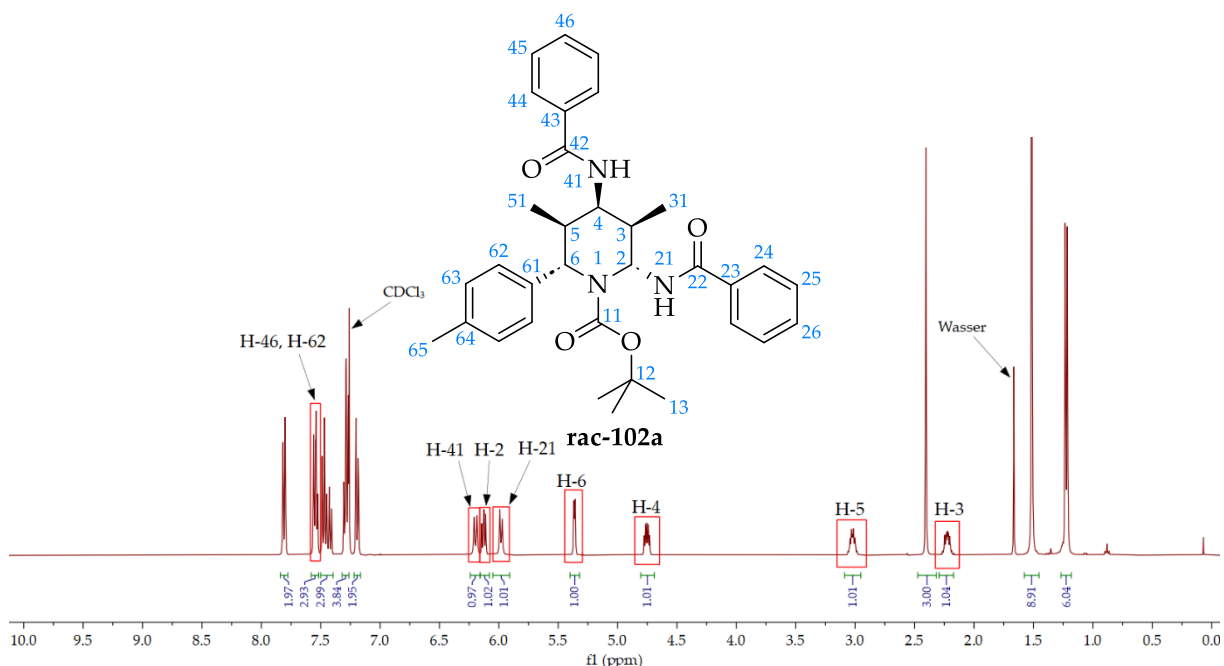
**Schema 3.14:** Synthese des trisubstituierten Piperidinderivats (**101**).

Da jedoch mit der in Schema 3.14 dargestellten Reaktion zum ersten Mal die gewünschte Kaskadenreaktion, d.h. die zweifache Addition eines Enamids an ein Imin, gefolgt von einer Zyklisierung, beobachtet werden konnte, war es das nächste Ziel, fünf fortlaufende Stereozentren aufzubauen. Dafür wurden in einem ersten Experiment bei einer Reaktionszeit von 18 Stunden 2.1 Äquivalente des Enamids (*E*)-**43** mit dem *N*-Boc-Aldimin (**99**) unter Stickstoffatmosphäre in DCM umgesetzt

(Schema 3.15). Als Brønsted-Säure-Katalysator diente 1,1'-Biphenyl-2,2'-diylhydrogenphosphat (**62**), wobei 10 mol-% eingesetzt wurden.



**Schema 3.15:** Synthese des racemischen pentasubstituierten Piperidinderivats (**rac-102**).



**Abbildung 3.1:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des gebildeten Hauptdiastereomers (**rac-102a**).

Nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnte das gewünschte pentasubstituierte Piperidinderivat (**rac-102**) mit einer Ausbeute von 23 % isoliert werden. Anhand der erhaltenen NMR-Spektren wurde ein Diastereomerenverhältnis von d.r. = 81:19 bestimmt. Dies bedeutet, dass lediglich zwei von insgesamt sechzehn möglichen Diastereomeren gebildet wurden. Durch eine vorsichtige zweite Auftrennung des erhaltenen Diastereomerenengemisches mittels Säulenchromatographie konnte das gebildete Hauptdiastereomer (**rac-102a**) in guter Reinheit erhalten werden (Abbil-

dung 3.1). Dadurch war eine Bestimmung der relativen Konfiguration mittels 2D-NMR-Spektroskopie möglich (Abbildung 3.2).

Nachdem alle Signale des gebildeten Hauptdiastereomers (**rac-102a**) mittels COSY-, HMQC- und HMBC-Spektren zugeordnet werden konnten, wurde im Anschluss ein NOESY-Spektrum dieser Verbindung aufgenommen.

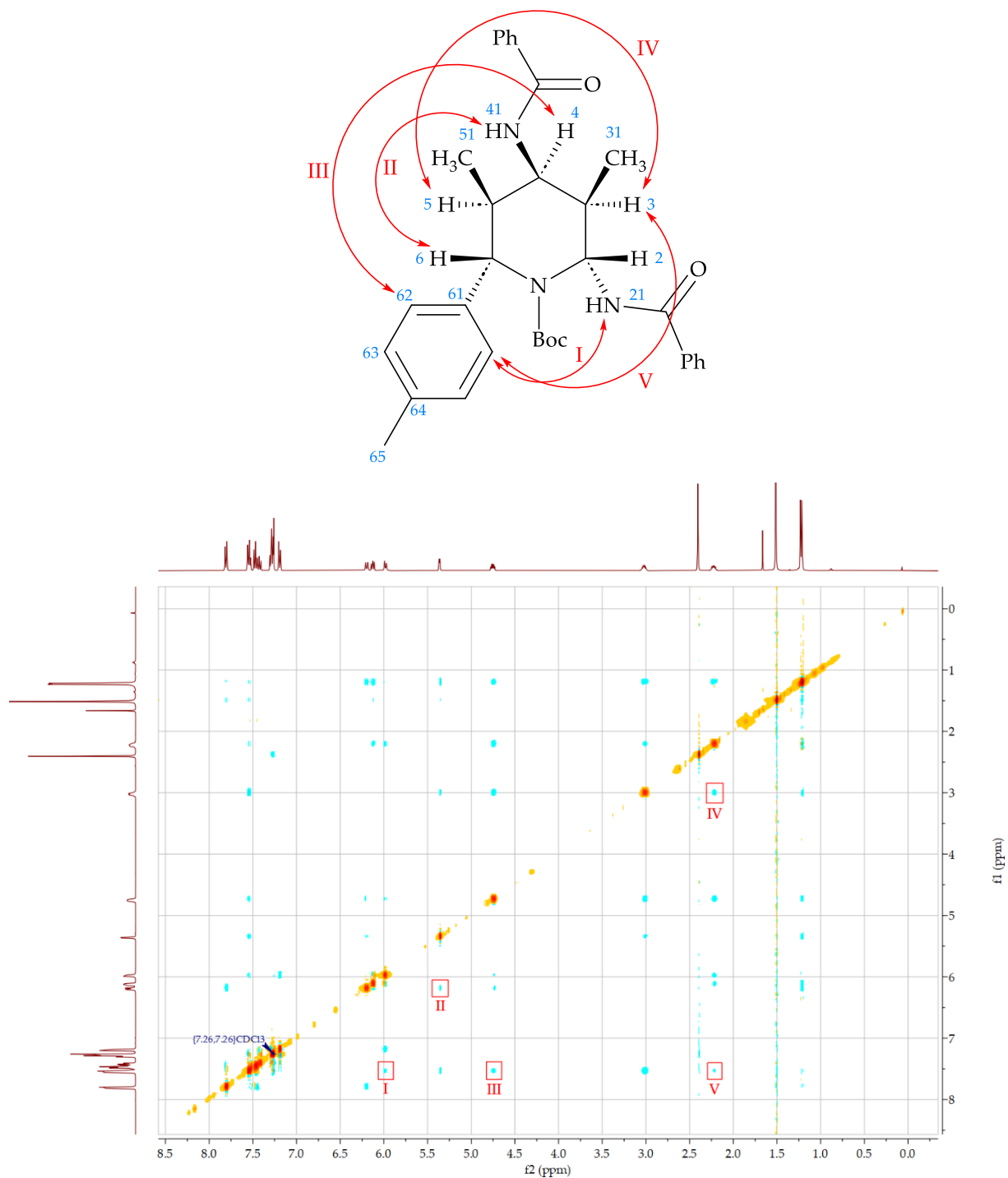
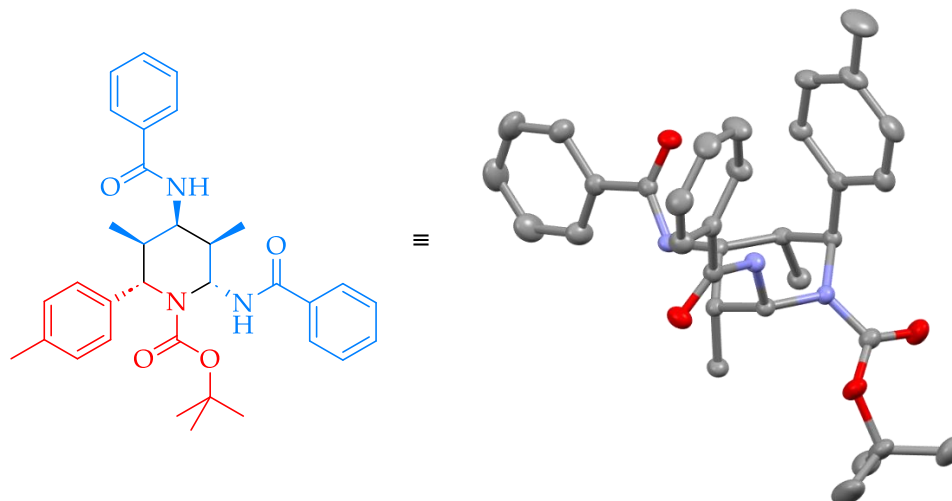


Abbildung 3.2: NOESY-Spektrum des gebildeten Hauptdiastereomers (**rac-102a**).

Anhand einiger charakteristischer Kreuzpeaks gelang die Aufklärung der dreidimensionalen Struktur des gebildeten Hauptdiastereomers (**rac-102a**) (siehe die roten Kästen in Abbildung 3.2). Dabei wurde insbesondere auf solche Korrelationen von Protonen geachtet, die nicht an benachbarten Kohlenstoffatomen des Piperidinrings gebunden sind, sodass die *cis*- bzw. *trans*-Ständigkeit der einzelnen Reste des Sechsrings bestimmt werden konnte. Um Artefakte auszuschließen, wurden nur solche Kreuzpeaks beachtet, die sowohl oberhalb als auch unterhalb der Diagonale zu finden sind. Das NOESY-Spektrum zeigte, dass H-21 und H-62, H-6 und H-41, H-4 und H-62 sowie H-3 und H-5 in räumlicher Nähe zueinander sind (Abbildung 3.2). Dadurch konnte bestimmt werden, dass die N-H-Gruppe am C-2-Atom, das Proton am C-4-Atom und der aromatische Ring am C-6-Atom *cis*-ständig sind. Weiterhin sind die beiden Methylgruppen am C-3- und C-5-Atom *cis*-ständig. Mit diesen Erkenntnissen blieb allerdings noch die Frage nach der *cis*- bzw. *trans*-Ständigkeit der vicinalen Reste an benachbarten Kohlenstoffatomen des Piperidinrings offen. Zunächst wurde versucht, diese über die Karplus-Beziehung, das heißt durch Korrelation der  $^3J$ -Kopplungskonstante mit dem Diederwinkel  $\Phi$ , zu bestimmen.<sup>[210–212]</sup> Dieser Ansatz erwies sich jedoch aufgrund der Komplexität des Moleküls und der u.a. damit einhergehenden Komplexität der NMR-Signale als nicht zielführend.<sup>[213,214]</sup> Deshalb wurde zur Klärung dieser verbliebenen Frage auf das NOESY-Spektrum zurückgegriffen. Eine Betrachtung von Kreuzpeaks, die von Protonen an benachbarten Kohlenstoffatomen des Piperidinrings verursacht werden, ist in diesem Falle allerdings nicht sinnvoll, da diese zwangsläufig in räumlicher Nähe zueinander stehen. Aus diesem Grund wurde nach eindeutigen Kreuzpeaks gesucht, die Rückschlüsse auf eine *cis*-Ständigkeit von Protonen an gegenüberliegenden Kohlenstoffatomen des Piperidinrings erlauben. Der Kreuzpeak von H-3 und H-62 zeigte, dass diese in räumlicher Nähe zueinander stehen und damit *cis*-ständig sind. Diese Hinweise legen zusammenfassend die in Abbildung 3.1 dargestellte relative Konfiguration des gebildeten Hauptdiastereomers (**rac-102a**) nahe. Die Kristallisation des gebildeten Hauptdiastereomers (**rac-102a**) erwies sich als sehr schwierig. Nach einigen erfolglosen Kristallisationsversuchen in

verschiedenen Lösungsmitteln bzw. Kombinationen davon wurden jedoch schließlich in einer übersättigten Dichlormethanlösung Kristalle erhalten, die mittels Röntgenstrukturanalyse untersucht werden konnten (Abbildung 3.3). Die erhaltene Kristallstruktur bestätigte die aus den 2D-NMR-Spektren ermittelte relative Konfiguration des Hauptdiastereomers (**rac-102a**).



**Abbildung 3.3:** Kristallstruktur des gebildeten Hauptdiastereomers (**rac-102a**).

Die relative Konfiguration des zweiten gebildeten Diastereomers konnte aufgrund der geringen Menge sowie noch vorhandener Verunreinigungen nach säulenchromatographischer Aufreinigung nicht aufgeklärt werden.

### 3.1.2 Diskussion

Sowohl *N*-Allylbenzamid (**65**) als auch das Enamid *N*-(Prop-1-en-1-yl)benzamid (**43**) konnten problemlos anhand von Literaturvorschriften hergestellt werden.<sup>[191,116]</sup> Bei *N*-Allylbenzamid (**65**) wurde die Literaturlausbeute erreicht, bei *N*-(Prop-1-en-1-yl)benzamid (**43**) lag sie mit 94 % leicht über der erzielten. Eine deutliche Abweichung zeigte sich jedoch beim (*E*):(*Z*)-Verhältnis des Enamids (**43**). Während dieses in der Literatur mit 76:24 angegeben wird, betrug es in den durchgeführten Experimenten mit nur leichten Schwankungen immer ca. 50:50. Der Grund dafür könnte in der

deutlich größeren Ansatzgröße und eventuell leicht anderen Reaktionsbedingungen im Vergleich zur Literatur liegen. Durch vorsichtige säulenchromatographische Aufreinigung konnten die beiden Stereoisomere des Enamids (**43**) in ausreichendem Maße getrennt werden. Der für die Isomerisierung des Enamids (**43**) benötigte Nickel(II)- $\sigma$ -Arylkomplex (**28**) konnte auf zwei verschiedene Art und Weisen ausgehend von Nickel(II)-bromid-Trihydrat (**66**) erfolgreich synthetisiert werden.<sup>[123,192–195]</sup> Die einstufige Reaktion mit Zinkstaub lieferte dabei mit 49 % eine höhere Gesamtausbeute als die zweistufige Synthese, bei der sie über beide Stufen bei 37 % lag.

Das *N*-Arylimin *N*-(4-Methoxyphenyl)-1-phenylmethanimin (**79**) konnte gemäß einer Literaturvorschrift problemlos mit einer sehr guten Ausbeute und Reinheit synthetisiert werden.<sup>[197]</sup> Bei der Reaktion dieses *N*-Arylimins (**79**) mit dem (*E*)-Enamid (**(E)-43**) kam es zu einer Povarov-Reaktion, die in der Literatur ausführlich beschrieben ist.<sup>[67,198]</sup> Dabei handelt es sich um eine Aza-Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf, bei der das Enamid als elektronenreiches Dienophil mit dem *N*-Arylimin reagiert.<sup>[67]</sup> Aus diesem Grund sind die *N*-Arylimine keine geeignete Klasse an Aldiminen für die in diesem Projekt geplante bzw. gewünschte Reaktion. Die als Modellverbindungen für die *N*-Phosphinoyl- und *N*-Sulfonylimine synthetisierten Verbindungen **86** und **93** wurden gemäß Literaturvorschriften hergestellt.<sup>[201,202,204,205]</sup> Das *N*-Phosphinoylimin (*E*)-*N*-(4-Methylbenzyliden)-*P,P*-diphenylphosphinamid (**86**) wurde in einer insgesamt dreistufigen Reaktion synthetisiert, wobei bei den ersten zwei Stufen die Literaturlausbeute erreicht wurde. Lediglich beim letzten Schritt, bei dem formal *p*-Toluolsulfinsäure eliminiert wurde, lag die erzielte Ausbeute leicht unter der in der Literatur beschriebenen. Vom Zwischenprodukt **85** konnten keine sauberen NMR-Daten gemessen werden, da diese Verbindung kaum, kleinere Verunreinigungen jedoch sehr gut in DMSO löslich sind.<sup>[202]</sup> Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass auch Verbindung **85** sauber erhalten wurde, denn das nachfolgend synthetisierte, gewünschte *N*-Phosphinoylimin (**86**) war ohne Aufreinigung analysenrein. Insgesamt erwies sich der mehrstufige Ansatz über die Zwischenstufe **85** aufgrund der Hydrolyseempfindlichkeit des *N*-Phosphinoylimins

(86) als sehr erfolgreich. Die Ausbeute der einstufigen Synthese des *N*-Sulfonylimins (93) blieb mit 31 % deutlich hinter der Literatur zurück. Dies könnte damit zusammenhängen, dass der Benzaldehyd (77) nicht vor Gebrauch destilliert und kein trockenes Toluol verwendet wurde. Außerdem führte die Umkristallisation zur Entfernung von *p*-Toluolsulfonamid zu einem deutlichen Ausbeuteverlust, was die Hydrolyseempfindlichkeit des *N*-Sulfonylimins verdeutlicht. Der Umstand, dass bei der Piperidinsynthese sowohl mit den *N*-Phosphinoyl- als auch mit den *N*-Sulfonyliminen lediglich verschiedene Oligomere des Enamids (*E*)-43 (siehe Schema 3.11) sowie unverbrauchtes Imin und seine Hydrolyseprodukte gefunden werden konnten, deutet auf Folgendes hin: Anstelle der gewünschten elektrophilen Aktivierung des jeweiligen Imins durch den Lewis- bzw. Brønsted-Säure-Katalysator und nachfolgendem nukleophilen Angriff des Enamids wurde das Enamid durch den Katalysator elektrophil aktiviert. Das dabei entstehende *N*-Acylimin kann nachfolgend von einem weiteren Enamidmolekül nukleophil angegriffen werden, sodass Oligomere entstehen (Enamide und *N*-Acylimine stehen in einem tautomeren Gleichgewicht) (siehe Schema 1.8b, wobei entweder ein Proton oder die verwendete Lewis-Säure als Elektrophil fungieren).<sup>[67,138,215]</sup>

Das *N*-Boc-Aldimin (99) konnte nach einer literaturbekannten zweistufigen Synthese hergestellt werden, wobei bei beiden Stufen die Literaturausbeute erreicht wurde.<sup>[207]</sup> Auch bei dieser Klasse von Aldiminen erwies sich der zweistufige Ansatz über das  $\alpha$ -Amidosulfon (98) als sehr erfolgreich, da diese Zwischenstufe die Entfernung von überschüssigem Aldehyd erlaubte. Weiterhin ist das *N*-Alkoxy-carbonylimin *tert*-Butyl-(4-methylbenzyliden)carbammat (99) relativ hydrolyseempfindlich; aus diesem Grund war eine Lagerung unter Umgebungsatmosphäre über eine längere Zeitdauer nicht möglich. Das  $\alpha$ -Amidosulfon (98) konnte hingegen problemlos in größeren Mengen hergestellt und über mehrere Monate gelagert werden.

Die Umsetzung des *N*-Boc-Aldimins (99) mit *N*-Vinylbenzamid (76) zeigte, dass die von der Arbeitsgruppe von Masahiro Terada entwickelte stereoselektive Synthese von trisubstituierten Piperidinen nicht nur mit Encarbamaten, sondern auch mit Enamiden

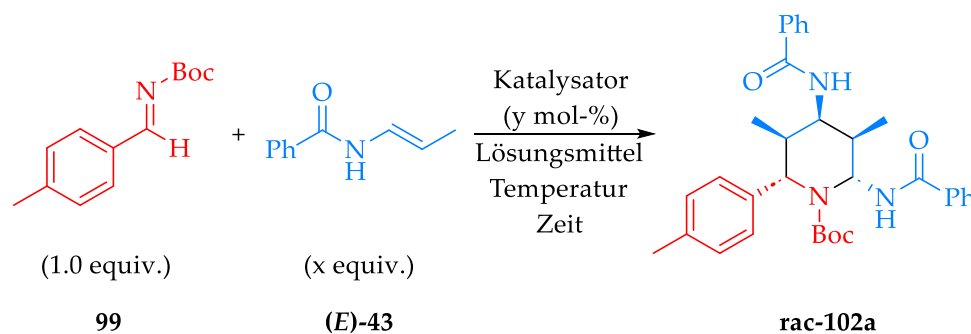
funktioniert. Die Ausbeuten an dem entsprechenden trisubstituierten Piperidinderivat (**101**) waren jedoch mit maximal 22 % deutlich schlechter als die von *Terada* berichtete quantitative Ausbeute mit dem Encarbamat Benzylvinylcarbamat (**60**). (Es sei allerdings an dieser Stelle erwähnt, dass eine derartig hohe Ausbeute bei Umsetzung des *N*-Boc-Aldimins (**99**) mit Benzylvinylcarbamat (**60**) trotz möglichst exakter Replikation der beschriebenen Reaktionsvorschrift im Rahmen dieser Dissertation nicht verifiziert werden konnte.<sup>[187]</sup>) Wie bei *Terada* wurden jedoch auch bei Verwendung des monosubstituierten Enamids *N*-Vinylbenzamid (**76**) lediglich zwei von vier möglichen Diastereomeren des trisubstituierten Piperidinderivats (**101**) im Verhältnis 81:19 erhalten. Ein direkter Vergleich mit dem von *Terada* erhaltenen Diastereomerenverhältnis ist jedoch nicht möglich, da dieses lediglich für die Reaktion von *tert*-Butylbenzylidencarbamat mit Benzylvinylcarbamat (**60**) angegeben ist.<sup>[187]</sup> Wenn jedoch von der Annahme ausgegangen wird, dass die *para*-ständige Methylgruppe am aromatischen Ring des *N*-Alkoxy-carbonylimins keinen Einfluss auf die Stereoselektivität der Reaktion hat, dann ist das mit dem monosubstituierten Enamid *N*-Vinylbenzamid (**76**) erzielte Diastereomerenverhältnis etwas besser als jenes mit dem Encarbamat Benzylvinylcarbamat (**60**).

Die Umsetzung des *N*-Boc-Aldimins (**99**) mit dem Enamid (*E*)-*N*-(Prop-1-en-1-yl)benzamid (**(E)-43**) führte zu dem pentasubstituierten Piperidinderivat **rac-102**, bei dem alle fünf fortlaufenden Stereozentren in einer überraschend hohen Selektivität aufgebaut werden konnten. Von sechzehn möglichen Diastereomeren wurden lediglich zwei mit einem Verhältnis von d.r. = 81:19 gebildet. Die Aufklärung der dreidimensionalen Struktur des gebildeten Hauptdiastereomers (**rac-102a**) erfolgte mittels eines NOESY-Spektrums (siehe Abbildung 3.2), da sich die Bestimmung der relativen Konfiguration mithilfe der Karplus-Beziehung aufgrund der Komplexität der Verbindung als nicht praktikabel erwies.<sup>[210-214]</sup> Die so ermittelte relative Konfiguration des gebildeten Hauptdiastereomers (**rac-102a**) konnte mittels Röntgenstrukturanalyse bestätigt werden. Die Schwierigkeit bei der Kristallisation des pentasubstituierten Piperidins könnte mit seiner Komplexität zusammenhängen, da es für solche Verbindungen

schwierig sein kann, eine stabile und regelmäßige Kristallpackung anzunehmen. Eine Auffälligkeit bei der erhaltenen Struktur von **rac-102a** ist, dass die relative Konfiguration der drei Reste am C-2-, C-4- und C-6-Atom dieselbe wie bei dem Hauptdiastereomer der trisubstituierten Piperidine von *Terada* ist.<sup>[187]</sup>

### 3.1.3 Optimierung der Reaktion

Nachdem experimentell gezeigt wurde, dass pentasubstituierte Piperidine in einer Kaskadenreaktion durch zweifache Addition eines Enamids an ein Imin, gefolgt von einer Zyklisierung, stereoselektiv aufgebaut werden können, war der nächste Schritt die Optimierung der Reaktionsparameter. Aus Effizienzgründen wurde dafür die Ausbeute an pentasubstituiertem Piperidin im Rohprodukt mittels Zugabe einer äquimolaren Menge an internem Standard bestimmt. Als geeignet erwies sich Dibrommethan ( $\text{CH}_2\text{Br}_2$ ), da dieses im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum ein charakteristisches Singulett bei einer Verschiebung von 4.91 ppm erzeugt. Eine Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses d.r. war anhand der Roh-NMR-Spektren in der Regel nicht möglich, sodass lediglich die Ausbeute an Hauptdiastereomer (**rac-102a**) aus dem Roh-NMR bestimmt wurde. Nur bei signifikanter Verbesserung der Ausbeute wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt und das Diastereomerenverhältnis d.r. bestimmt. Die allgemeine Reaktionsgleichung der zu optimierenden Reaktion ist in Schema 3.16 dargestellt.



**Schema 3.16:** Allgemeine Reaktionsgleichung der zu optimierenden Reaktion.

In einem ersten Schritt wurde die Menge an 1,1'-Biphenyl-2,2'-diylhydrogenphosphat (**62**) von 10 mol-% auf 50 mol-% sowie ein Äquivalent erhöht (Tabelle 3.1). Alle anderen Reaktionsparameter blieben unverändert, das heißt, es wurden 2.1 Äquivalente an Enamid (**E**)-**43** zu einer Mischung aus *N*-Boc-Aldimin (**99**) und Katalysator (**62**) bei 0 °C unter Stickstoffatmosphäre getropft.

**Tabelle 3.1:** Erhöhung der Menge an 1,1'-Biphenyl-2,2'-diylhydrogenphosphat (**62**)

Menge an Katalysator ( <b>62</b> )	Ausbeute an rac-102a (Roh-NMR)	Menge an Enamid ( <b>E</b> )- <b>43</b> (Roh-NMR)
50 mol-%	13 %	—
1 equiv.	17 %	—

Menge an Enamid (**E**)-**43**: 2.1 Äquivalente; Zutropfzeit des Enamids (**E**)-**43**: 5 min; Lösungsmittel: DCM; Temperatur: 0–25 °C; Reaktionszeit: 18 h; Konzentration: 0.1 mol/L; N<sub>2</sub>-Atmosphäre.

Die Ergebnisse zeigten, dass eine Erhöhung der Menge an 1,1'-Biphenyl-2,2'-diylhydrogenphosphat (**62**) keine Verbesserung der Ausbeute an Hauptdiastereomer (**rac-102a**) mit sich brachte, sondern eher eine Verschlechterung (vgl. Schema 3.15). Das Enamid (**E**)-**43** konnte hingegen im Roh-NMR nicht mehr nachgewiesen werden.

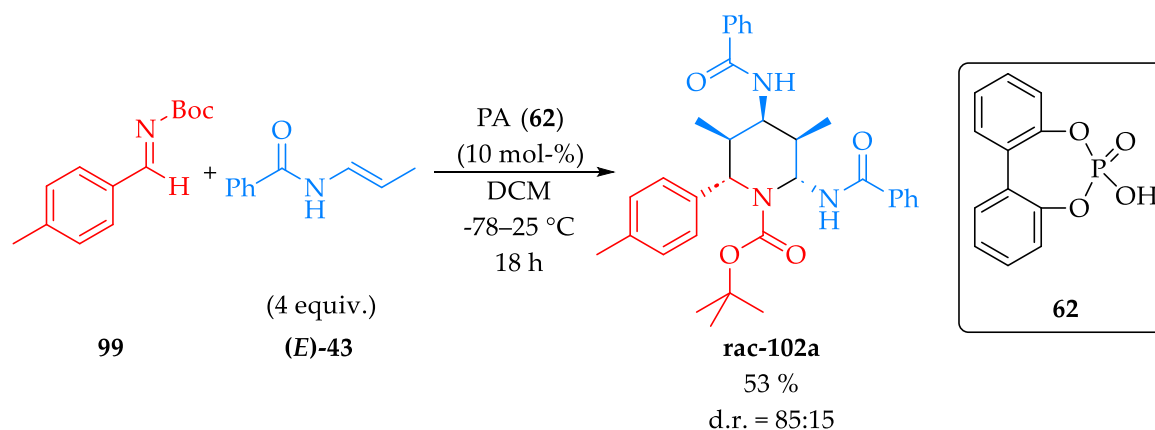
**Tabelle 3.2:** Erhöhung der Menge an zugetropftem Enamid (**E**)-**43** sowie Variation der Zutropfzeit

Menge an Enamid ( <b>E</b> )- <b>43</b>	Zutropfzeit	Ausbeute an rac-102a (Roh-NMR)	Menge an Enamid ( <b>E</b> )- <b>43</b> (Roh-NMR)
3 equiv.	15 min	24 %	4 %
4 equiv.	15 min	30 %	—
4 equiv.	1 h	10 %	14 %
4 equiv.	5 min	29 %	6 %

Menge an 1,1'-Biphenyl-2,2'-diylhydrogenphosphat (**62**): 10 mol-%; Lösungsmittel: DCM; Temperatur: 0–25 °C; Reaktionszeit: 18 h; Konzentration: 0.1 mol/L; N<sub>2</sub>-Atmosphäre.

Aus diesem Grund wurde im nächsten Schritt der Optimierung die Menge an zugetropftem Enamid (**E**)-**43** erhöht, wobei die Menge an Brønsted-Säure-Katalysator (**62**) wieder auf 10 mol-% verringert wurde (Tabelle 3.2). Die Ergebnisse zeigten, dass eine Erhöhung der Enamidmenge auf vier Äquivalente zu einer leichten, jedoch nicht signifikanten Verbesserung der Ausbeute an Hauptdiastereomer (**rac**-**102a**) führten. Die Variation der Zutropfzeit des Enamids ließ jedoch erkennen, dass eine zu langsame Zugabe zu einer merklichen Verschlechterung der Ausbeute führte.

Da Enamide nicht säurestabil sind, wurde im nächsten Optimierungsschritt die Starttemperatur von 0 °C auf -78 °C deutlich reduziert.<sup>[67,116,138]</sup> Es wurden vier Äquivalente an Enamid (**E**)-**43** eingesetzt, die innerhalb von fünf Minuten zu der Mischung aus *N*-Boc-Aldimin (**99**) und Katalysator (**62**) unter Stickstoffatmosphäre getropft wurden (Schema 3.17).



**Schema 3.17:** Reduktion der Starttemperatur auf -78 °C.

Da bereits das Roh-NMR eine deutliche Verbesserung der Ausbeute anzeigte, wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt. Dabei konnte eine Ausbeute an gewünschtem Produkt (**rac**-**102**) von 53 % isoliert werden. Wie bereits zuvor wurden lediglich zwei von sechzehn Diastereomeren gefunden; das Diastereomerenverhältnis d.r. blieb mit 85:15 ungefähr konstant (vergleiche Schema 3.15). In einem anschließenden Experiment wurde die Reaktionsdurchführung vereinfacht, indem das Enamid (**E**)-**43** nicht mehr zugetropft, sondern zusammen mit dem *N*-Boc-Aldimin (**99**) in DCM vorgelegt wurde. Nach Abkühlen auf -78 °C wurde 1,1'-Biphenyl-2,2'-

diylhydrogenphosphat (**62**) als Feststoff zugegeben. Dabei wurde nahezu dasselbe Ergebnis erzielt. Bei beiden Experimenten waren im Rohprodukt noch ca. 40 % des eingesetzten Enamids (**E**)-**43** vorhanden.

Der nächste Schritt war die Optimierung des Katalysators. Es wurde neben verschiedenen Brønsted-Säuren auch Bortrifluoriddiethyletherat (**88**) als Lewis-Säure untersucht (Tabelle 3.3). Dabei wurde das Enamid (**E**)-**43** zusammen mit dem *N*-Boc-Aldimin (**99**) in DCM vorgelegt. Nach Abkühlen auf -78 °C wurde der jeweilige Katalysator zugegeben.

**Tabelle 3.3:** Optimierung des Katalysators

Katalysator	Menge an Katalysator	Ausbeute an rac-102a (Roh-NMR)	Menge an Enamid ( <b>E</b> )- <b>43</b> (Roh-NMR)
TFA ( <b>103</b> )	25 mol-%	41 %	51 %
TfOH ( <b>104</b> )	25 mol-%	16 %	40 %
TfOH ( <b>104</b> )	3 mol-%	15 %	25 %
BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O ( <b>105</b> )	25 mol-%	14 %	45 %
(±)-1,1'-Binaphthyl-2,2'-diylhydrogenphosphat ( <b>91</b> )	10 mol-%	48 %	35 %
BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O ( <b>88</b> )	50 mol-%	20 %	35 %

Menge an Enamid (**E**)-**43**: 4 Äquivalente; Lösungsmittel: DCM; Katalysator zuletzt zugegeben; Temperatur: -78–25 °C; Reaktionszeit: 18 h; Konzentration: 0.1 mol/L; N<sub>2</sub>-Atmosphäre.

Die erzielten Ergebnisse zeigten, dass sowohl Trifluormethansulfonsäure (**104**) als auch der Tetrafluorborsäure-Diethylether-Komplex (**105**) ungeeignete Katalysatoren für die gewünschte Reaktion sind (Tabelle 3.3). Während mit Trifluoressigsäure (**103**) bereits ein deutlich besseres Ergebnis erzielt werden konnte, lieferte (±)-1,1'-Binaphthyl-2,2'-diylhydrogenphosphat (**91**) eine Ausbeute, die annähernd an die mit 1,1'-Biphenyl-2,2'-diylhydrogenphosphat (**62**) heranreicht. Die Lewis-Säure Bortrifluoriddiethyletherat (**88**) erwies sich hingegen als deutlich ungeeigneter.

Da bereits eine Ausbeute von 53 % an gewünschtem Produkt (**rac-102**) erzielt und isoliert werden konnte (siehe Schema 3.17), wurde nun versucht, die dabei verwendeten Reaktionsparameter weiter zu optimieren (Tabelle 3.4).

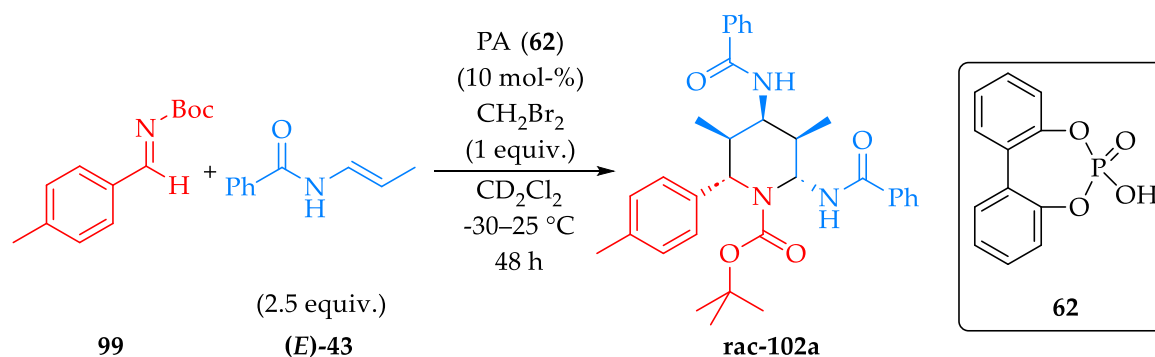
*Tabelle 3.4: Optimierung verschiedener Reaktionsparameter*

Menge an Enamid ( <i>E</i> )-43	Katalysator (Menge)	Temperatur	Ausbeute an <b>rac-102a</b> (Roh-NMR)	Ausbeute an <b>rac-102</b> (isoliert)	d.r.
4 equiv.	<b>62</b> (10 mol-%)	-30–25 °C	62 %	63 %	82:15:3
2.5 equiv.	<b>62</b> (10 mol-%)	-30–25 °C	60 %	—	—
2.5 equiv.	<b>62</b> (5 mol-%)	-30–25 °C	57 %	—	—
2.5 equiv.	<b>62</b> (50 mol-%)	-30–25 °C	49 %	—	—
2.5 equiv.	<b>62</b> (10 mol-%)	-30–0 °C	47 %	—	—
2.5 equiv.	<b>91</b> (10 mol-%)	-30–25 °C	62 %	—	—

Lösungsmittel: DCM; Katalysator zuletzt zugegeben; Reaktionszeit: 18 h; Konzentration: 0.1 mol/L; N<sub>2</sub>-Atmosphäre.

Die erzielten Ergebnisse zeigten, dass sich durch eine Erhöhung der Starttemperatur auf -30 °C die isolierbare Ausbeute an pentasubstituiertem Piperidin nochmals um circa 10 % steigern lässt. Das Diastereomerenverhältnis d.r. blieb ungefähr konstant, allerdings konnte zum ersten Mal auch ein drittes Diastereomer in sehr geringen Mengen gefunden werden. Eine Verringerung der Menge an Enamid (**E**)-43 auf 2.5 Äquivalente, die Verwendung von (±)-1,1'-Binaphthyl-2,2'-diylhydrogenphosphat (**91**) anstelle von 1,1'-Biphenyl-2,2'-diylhydrogenphosphat (**62**) sowie eine Reduktion der Katalysatormenge auf 5 mol-% führten jeweils zu einer im Rahmen der Fehlergenauigkeit gleich guten Ausbeute. Eine leichte Verschlechterung der Ausbeute an gewünschtem Produkt (**rac-102a**) konnte beobachtet werden, als die Menge an Brønsted-Säure-Katalysator (**62**) deutlich erhöht oder die Reaktion auf lediglich 0 °C erwärmt wurde (Tabelle 3.4).

Um den Reaktionsverlauf und insbesondere die Bedeutung der Temperatur besser untersuchen zu können, wurde ein Experiment in Dichlormethan- $d_2$  durchgeführt, bei dem die Temperatur in 10 °C-Schritten langsam erhöht und bei jedem dieser Schritte eine Probe genommen wurde (Schema 3.18).



**Schema 3.18:** Untersuchung des Reaktionsverlaufs durch schrittweise Erhöhung der Temperatur.

Um die Ausbeute an pentasubstituiertem Piperidin (**rac-102a**) NMR-spektroskopisch bestimmen zu können, wurde Dibrommethan als interner Standard bereits zu Beginn des Experiments zugegeben. Die erhaltenen Ergebnisse (Tabelle 3.5) zeigten, dass die Reaktion bei  $-30$  °C noch nicht stattfindet. Wenn jedoch über Nacht bei  $-20$  °C gerührt wurde, war im Roh-NMR bereits eine Ausbeute von 44 % an dem gewünschten Produkt (**rac-102a**) nachweisbar. Deshalb ist ein Kühlen auf  $-78$  °C nicht notwendig, sondern es kann stattdessen problemlos  $-30$  °C als Starttemperatur gewählt werden. Beim weiteren schrittweisen Erwärmen war zunächst keine signifikante Ausbeuteverbesserung zu beobachten. Erst beim letzten Temperaturschritt stieg sie nochmals um 10 % an, sodass die bisher erreichte maximale Ausbeute nahezu erreicht wurde (vergleiche Tabelle 3.4).

Zusammenfassend zeigen alle diese Ergebnisse, dass die optimale Temperaturführung der gewünschten Synthese bei  $-30$  °C beginnt, und die Reaktionsmischung anschließend langsam über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt wird.

Der nächste Schritt der Optimierung war nun der Verzicht auf eine Stickstoffatmosphäre und die Untersuchung verschiedener Lösungsmittel (Tabelle 3.6). Das

erste Experiment in DCM verdeutlichte, dass die Durchführung unter Umgebungsatmosphäre zu derselben Ausbeute wie unter Stickstoff als Schutzgas führte.

**Tabelle 3.5:** Verlauf der Reaktion durch schrittweise Erhöhung der Temperatur

Temperatur	Zeit bei dieser Temperatur	Ausbeute an <b>rac-102a</b> (Roh-NMR)	Menge an Enamid ( <b>E</b> )-43 (Roh-NMR)
-30 °C	3 h	0 %	85 %
-20 °C	18 h (overnight)	44 %	51 %
-10 °C	3 h	45 %	52 %
0 °C	3 h	49 %	53 %
10 °C	3 h	48 %	51 %
25 °C (Raumtemp.)	18 h (overnight)	58 %	—

Menge an Enamid (**E**)-43: 2.5 Äquivalente; Lösungsmittel:  $CD_2Cl_2$ ; Katalysator zuletzt zugegeben; Reaktionszeit: 48 h; interner Standard:  $CH_2Br_2$  (1 equiv.); Konzentration: 0.1 mol/L;  $N_2$ -Atmosphäre.

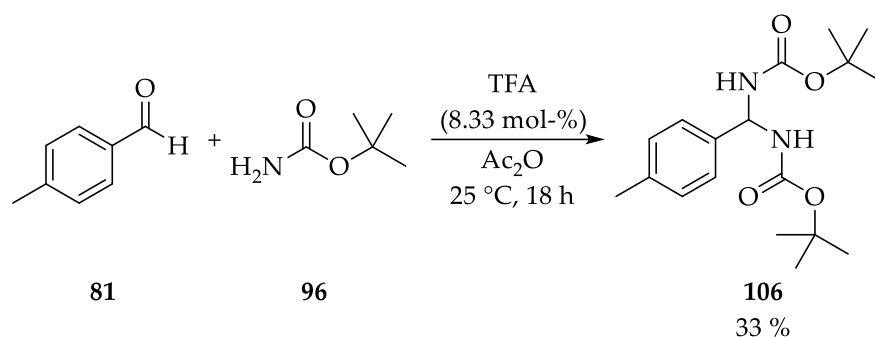
Die erhaltenen Ergebnisse der Lösungsmitteloptimierung zeigten die Tendenz, dass unpolare Lösungsmittel wie DCM, Chloroform, Diethylether, Benzol oder Toluol zu besseren Ausbeuten führten als die polareren (Ethylacetat, Acetonitril, Nitromethan, DMSO).<sup>[216]</sup> Methanol als Vertreter der protischen Solventien führte zu keiner Umsetzung, denn das eingesetzte Enamid (**E**)-43 wurde fast vollständig im Roh-NMR wiedergefunden. Genauso verhielt es sich auch bei DMSO, welches von den getesteten polar-aprotischen Lösungsmitteln das größte Dipolmoment aufweist.<sup>[216]</sup> Mit Toluol wurde nahezu dieselbe Ausbeute wie mit DCM erzielt, wobei das Diastereomerenverhältnis d.r. besser war. Wie mit DCM wurden drei von sechzehn Diastereomeren gebildet, im Unterschied dazu wurde jedoch das Hauptdiastereomer (**rac-102a**) in Toluol mit einer Diastereoselektivität von über 90 % erhalten. Sowohl bei DMSO als auch bei Benzol wurden aufgrund ihrer Schmelzpunkte höhere Starttemperaturen gewählt. Die schlechtere Ausbeute mit Benzol im Vergleich zu Toluol ist vermutlich auf diesen Umstand zurückzuführen.

**Tabelle 3.6:** Optimierung des Lösungsmittels unter Umgebungsatmosphäre

Lösungsmittel	Temperatur	Ausbeute an rac-102a (Roh-NMR)	Ausbeute an rac-102 (isoliert)	d.r.
DCM	-30–25 °C	65 %	62 %	83:12:5
Chloroform	-30–25 °C	42 %	—	—
Diethylether	-30–25 °C	40 %	—	—
Ethylacetat	-30–25 °C	23 %	—	—
Acetonitril	-30–25 °C	14 %	—	—
Nitromethan	-30–25 °C	16 %	—	—
DMSO	10–25 °C	0 %	—	—
Methanol	-30–25 °C	0 %	—	—
Benzol	0–25 °C	36 %	—	—
Toluol	-30–25 °C	57 %	60 %	91:2:7

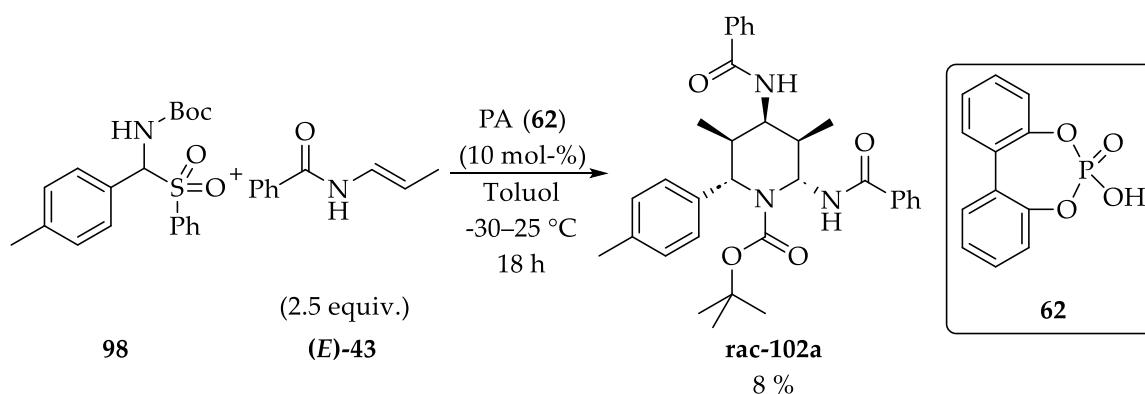
Menge an Enamid (**E**)-**43**: 2.5 Äquivalente; Menge an 1,1'-Biphenyl-2,2'-diylhydrogenphosphat (**62**): 10 mol-%; Katalysator zuletzt zugegeben; Reaktionszeit: 18 h; Konzentration: 0.1 mol/L; Umgebungsatmosphäre.

Zum Abschluss der Reaktionsoptimierung wurden aufgrund ihrer Hydrolyseempfindlichkeit noch zwei verschiedene, stabilere Vorläufer des *N*-Boc-Aldimins (**99**) in der gewünschten Piperidinsynthese untersucht. Die Idee dahinter war, dass das *N*-Boc-Aldimin (**99**) *in situ* freigesetzt und sofort verbraucht wird, sodass es nicht vorher hydrolysiert werden kann. Die getesteten Iminvorläufer waren zum einen das  $\alpha$ -Amidosulfon (**98**), welches bereits bei der Synthese des *N*-Boc-Aldimins (**99**) als stabile Vorstufe dargestellt wurde (siehe Schema 3.12), und zum anderen das *N*-Boc-Aminal (**106**), welches nach einer Literaturvorschrift aus *tert*-Butylcarbammat (**96**) und *p*-Tolualdehyd (**81**) in dem dehydratisierenden Lösungsmittel Acetanhydrid mit einer Ausbeute von 33 % synthetisiert wurde (Schema 3.19).<sup>[217,218]</sup>



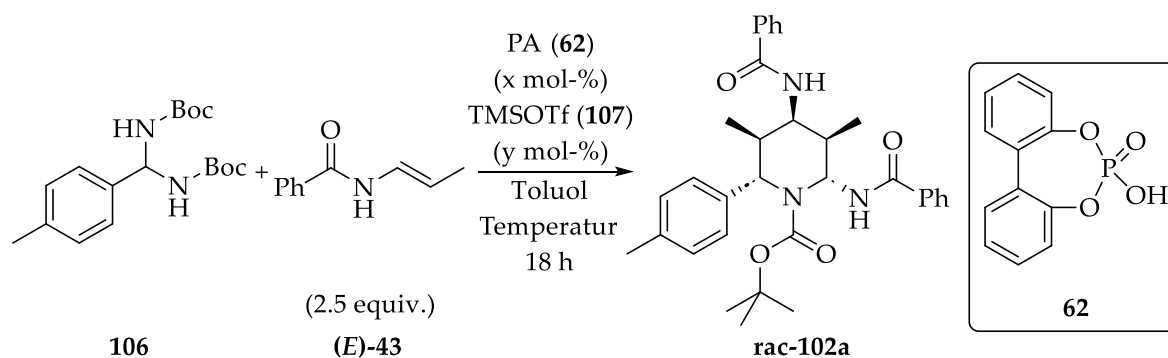
**Schema 3.19:** Synthese des *N*-Boc-Aminals (**106**).<sup>[217,218]</sup>

Mit dem  $\alpha$ -Amidosulfon (**98**) zeigte das Roh-NMR-Spektrum lediglich eine Ausbeute von 8 % an Hauptisomer (**rac-102a**) an, was deutlich schlechter ist als die mit dem *N*-Boc-Aldimin (**99**) erzielbare (Schema 3.20). Von der Iminvorstufe (**98**) konnte nach der Reaktion nichts mehr nachgewiesen werden. Bei dieser Reaktion wurde das  $\alpha$ -Amidosulfon (**98**) mit 2.5 Äquivalenten an Enamid (**E**)-**43** und 10 mol-% an 1,1'-Biphenyl-2,2'-diylhydrogenphosphat (**62**) unter den optimierten Bedingungen umgesetzt.



**Schema 3.20:** Verwendung des  $\alpha$ -Amidosulfons (**98**) anstelle des *N*-Boc-Aldimins (**99**).

Die schlechte Ausbeute könnte damit zusammenhängen, dass das *N*-Boc-Aldimin (**99**) in der Literatur in der Regel in einem basischen Milieu aus dem  $\alpha$ -Amidosulfon (**98**) freigesetzt wird.<sup>[207,217]</sup> Die Zugabe einer Base ist jedoch aufgrund des Brønsted-Säure-Katalysators (**62**) nicht möglich, da seine Deprotonierung zu einem Verlust der katalytischen Aktivität führen würde. Aus diesem Grund wurde sich als zweite stabile Iminvorstufe, die untersucht wurde, für das *N*-Boc-Aminal (**106**) entschieden, da in diesem Falle das *N*-Boc-Aldimin (**99**) säurekatalysiert freigesetzt wird.<sup>[217]</sup>



**Schema 3.21:** Verwendung des *N*-Boc-Aminals (**106**) anstelle des *N*-Boc-Aldimins (**99**).

Die Ergebnisse der durchgeführten Experimente zeigten, dass es bei Verwendung des *N*-Boc-Aminals (**106**) einen Zusammenhang zwischen der eingesetzten Katalysatormenge und der erzielbaren Ausbeute gibt (Schema 3.21, Tabelle 3.7).

**Tabelle 3.7:** Untersuchung des *N*-Boc-Aminals (**106**) in der Piperidinsynthese

Menge an PA ( <b>62</b> )	Menge an TMSOTf ( <b>107</b> )	Temperatur	Ausbeute an <b>rac-102a</b> (Roh-NMR)	Menge an <i>N</i> -Boc-Aminal ( <b>106</b> ) (Roh-NMR)
2 mol-%	—	-30–25 °C	9 %	88 %
5 mol-%	—	-30–25 °C	20 %	56 %
10 mol-%	—	-30–25 °C	49 %	—
50 mol-%	—	-30–25 °C	53 %	—
5 mol-%	—	25 °C	31 %	49 %
5 mol-%	5 mol-%	25 °C	17 %	—

Menge an Enamid (**E**)-**43**: 2.5 Äquivalente; Katalysator zuletzt zugegeben; Reaktionszeit: 18 h; Konzentration: 0.1 mol/L; Umgebungsatmosphäre.

Dieser Zusammenhang zeigt sich insbesondere beim großen Ausbeuteunterschied zwischen 5 mol-% und 10 mol-% an Brønsted-Säure-Katalysator (**62**). Ein solcher Unterschied ist bei Verwendung des *N*-Boc-Aldimins (**99**) nicht zu beobachten (siehe Tabelle 3.4). Diese Beobachtung könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Phosphorsäure (**62**) auch zur Freisetzung des *N*-Boc-Aldimins (**99**) benötigt wird. Ab 10 mol-% an Katalysator scheint ein Plateau erreicht zu sein, denn die Ausbeute mit

50 mol-% ist vergleichbar hoch. Es kann jedoch bei Verwendung des *N*-Boc-Aminals (**106**) selbst mit 50 mol-% an 1,1'-Biphenyl-2,2'-diylhydrogenphosphat (**62**) knapp nicht die bisher maximal erzielte Ausbeute an gewünschtem pentasubstituiertem Piperidin (**rac-102**) erreicht werden. Eine solche Katalysatormenge von 50 mol-% ist jedoch nicht sinnvoll, insbesondere, da im nächsten Schritt eine enantioselektive Piperidinsynthese entwickelt werden soll, bei der chirale Phosphorsäuren zum Einsatz kommen, die deutlich kostenintensiver sind (siehe Kapitel 3.2). Abschließend wurde die Reaktion noch bei Raumtemperatur (25 °C) mit 5 mol-% an 1,1'-Biphenyl-2,2'-diylhydrogenphosphat (**62**) durchgeführt. Dort ist die erzielbare Ausbeute höher im Vergleich zu -30 °C als Starttemperatur, jedoch immer noch deutlich niedriger als die bisher besten Ergebnisse.

Zum Abschluss wurden noch 5 mol-% an Trimethylsilyltriflat (**107**) zugegeben, da in der Literatur auch Lewis-Säuren eingesetzt werden, um *N*-Boc-Aminale umzusetzen.<sup>[217]</sup> Die führte jedoch zu einer annähernden Halbierung der Ausbeute. Insgesamt erwiesen sich damit stabilere Iminvorläufer nicht als vorteilhaft, wobei mit *N*-Boc-Aminalen wesentlich bessere Ausbeuten erzielt werden konnten als mit  $\alpha$ -Amido-sulfonen.

**Tabelle 3.8:** Upscaling-Experimente

Stoffmenge an <i>N</i> -Boc-Aldimin ( <b>99</b> )	Konzentration an <i>N</i> -Boc-Aldimin ( <b>99</b> )	Ausbeute an <b>rac-102</b> (isoliert)	d.r.
0.25 mmol	0.1 mol/L	60 %	91:2:7
1.00 mmol	0.25 mol/L	56 %	83:3:15
2.00 mmol	0.25 mol/L	62 %	78:7:15
5.00 mmol	0.25 mol/L	63 %	90:4:6

Menge an Enamid (**E**)-**43**: 2.5 Äquivalente; Lösungsmittel: Toluol; Menge an 1,1'-Biphenyl-2,2'-diylhydrogenphosphat (**62**): 5 mol-%; Katalysator zuletzt zugegeben; Reaktionszeit: 18 h; Temperatur: -30–25 °C; Umgebungsatmosphäre.

Zum Abschluss wurden noch Upscaling-Experimente durchgeführt (Tabelle 3.8). Dabei wurde auf die in Tabelle 3.6 dargestellten, optimierten Reaktionsbedingungen zurückgegriffen, lediglich die Konzentration wurde auf 0.25 mol/L erhöht (siehe Kapitel 3.2.1). Insgesamt wurde die ursprüngliche Ansatzgröße von 0.25 mmol auf 5 mmol verzwanzigfacht.

Die Ausbeute blieb bei allen Experimenten mit leichten Schwankungen ungefähr gleich. Auffällig ist, dass beim 1 mmol- und beim 2 mmol-Ansatz das Diastereomerenverhältnis d.r. etwas schlechter war, wobei das Hauptdiastereomer (**rac-102a**) in beiden Fällen lediglich mit einer Diastereoselektivität von circa 80 % gebildet wurde. Beim 5 mmol-Ansatz war der d.r.-Wert jedoch wieder in dem Bereich, in dem er auch beim ursprünglichen 0.25 mmol-Ansatz war.

### 3.1.4 Diskussion

Die Optimierung der Reaktion führte zu einer deutlichen Verbesserung der Ausbeute an dem gewünschten pentasubstituierten Piperidin (**rac-102**) von 23 % auf 62 % in DCM bzw. 60 % in Toluol. Als besonders kritischer Parameter stellte sich im Laufe der durchgeführten Experimente die Temperatur heraus. Während sie das Diastereomerenverhältnis d.r. eher wenig beeinflusst, ist ihr Einfluss auf die maximal erzielbare Ausbeute umso größer. Dies könnte mit der geringen Säurestabilität der Enamide zusammenhängen.<sup>[67,138]</sup> Hinweise für diese Erklärung lieferte die Bestimmung der Menge an (*E*)-Enamid (**E-43**) im Rohprodukt nach der Reaktion: Wenn das Experiment bei 0 °C gestartet wurde, konnte in allen Fällen nur noch sehr wenig des eingesetzten Enamids (**E-43**) bei gleichzeitig verhältnismäßig geringer Ausbeute an pentasubstituiertem Piperidin im Roh-NMR nachgewiesen werden. Wurde die Starttemperatur hingegen auf -78 °C oder -30 °C gesenkt, war trotz höherer Ausbeute an gewünschtem Produkt (**rac-102**) deutlich mehr vom eingesetzten Enamid (**E-43**) im Rohprodukt nachweisbar. Da die Reaktion bei einer Temperatur von -30 °C noch „eingefroren“ war,

bei -20 °C jedoch bereits eine Ausbeute von 44 % an pentasubstituiertem Piperidin nachgewiesen werden konnte, erwies sich eine Starttemperatur von -30 °C als optimal.

Es war wenig relevant, ob 2.5 oder 4 Äquivalente an Enamid (**E**)-**43** verwendet wurden, sodass aus Ressourcengründen die geringere Menge eingesetzt wurde. Die Reaktionsdurchführung konnte vereinfacht werden, indem das *N*-Boc-Aldimin (**99**) und das Enamid (**E**)-**43** vorgelegt und auf die Starttemperatur gekühlt wurden und der Brønsted-Säure-Katalysator (**62**) erst an diesem Punkt hinzukam. Dadurch wurde die Verwendung einer Spritzenpumpe zur gleichmäßigen Zugabe des Enamids unnötig.

Von den getesteten Brønsted-Säure-Katalysatoren erwiesen sich die beiden organischen Phosphorsäuren **62** und **91** als am geeignetsten. 1,1'-Biphenyl-2,2'-diylhydrogenphosphat (**62**) war bereits bei der von der Arbeitsgruppe *Terada* entwickelten Synthese von trisubstituierten Piperidinen der beste Katalysator.<sup>[187]</sup> Die von BINOL-abgeleitete Phosphorsäure (**91**) ist ein optimaler Startpunkt für die Entwicklung einer enantioselektiven Variante der gewünschten Reaktion, da vom BINOL zwei Atropisomere existieren.<sup>[153–156]</sup> Von den anderen getesteten Brønsted-Säuren kam lediglich Trifluoressigsäure (**103**) in die Nähe der mit den organischen Phosphorsäuren **62** und **91** erzielten Ausbeuten. Die gewünschte Reaktion konnte zwar prinzipiell auch mit der Lewis-Säure Bortrifluoriddiethyletherat (**88**) durchgeführt werden; sie erwies sich jedoch als wesentlich ungeeigneter als die besten Brønsted-Säuren.

Von den getesteten Lösungsmitteln lieferten die unpolarenen Solventien wie DCM, Chloroform, Diethylether, Benzol oder Toluol tendenziell bessere Ausbeuten als die polareren. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass ein hinreichend unpolares Lösungsmittel nötig ist, um die Wasserstoffbrückenbindungen zwischen der organischen Phosphorsäure und dem *N*-Boc-Aldimin (**99**) sowie dem (*E*)-Enamid (**E**)-**43** nicht zu stören.<sup>[150]</sup> In DMSO sowie im protischen Solvens Methanol kam es sogar zu keiner Umsetzung und das eingesetzte (*E*)-Enamid (**E**)-**43** wurde zu über 80 % im Rohprodukt wiedergefunden, obwohl beide Lösungsmittel die Edukte gut lösten. Im Falle von Methanol ist dies sehr wahrscheinlich auf die Bildung des entsprechenden *N,O*-Acetals

des *N*-Boc-Aldimins (**99**) zurückzuführen (analog zu Verbindung **42** in Schema 1.9), welches durch Reaktion des Imins mit einem Methanolmolekül entsteht.<sup>[219]</sup> Toluol und DCM führten beide zu annähernd gleich guten Ausbeuten an pentasubstituiertem Piperidin (**rac-102**), allerdings war das Diastereomerenverhältnis d.r. bei Toluol besser. Da Toluol weiterhin in den meisten Lösungsmittel-Ranglisten als unproblematischer hinsichtlich Umweltverträglichkeit und Sicherheit als DCM eingestuft wird, ist ersteres als bestes und geeignetstes Solvens anzusehen.<sup>[220]</sup> Die Verwendung einer Stickstoffatmosphäre war nicht notwendig.

Stabilere Iminvorläufer, die das *N*-Boc-Aldimin (**99**) *in situ* freisetzen, waren nicht zielführend, obwohl mit dem *N*-Boc-Aminal (**106**) recht akzeptable Ausbeuten erreicht werden konnten. Diese reichten jedoch nicht an die maximal erzielten heran.

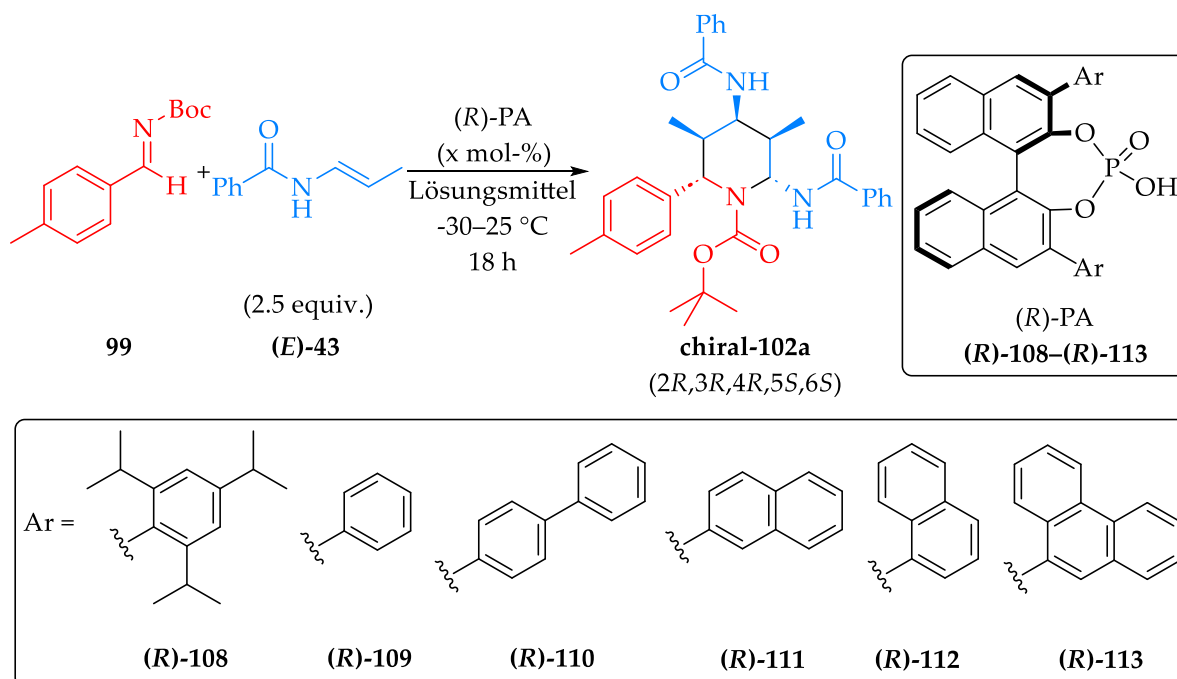
Die Ansatzgröße konnte problemlos auf 5 mmol verzwanzigfacht werden, wobei Ausbeute und Diastereomerenverhältnis d.r. erhalten blieben. Dadurch konnte das Hauptdiastereomer (**rac-102a**) in größeren Mengen hergestellt werden. Die leichte Verschlechterung des Diastereomerenverhältnisses d.r. beim 1 mmol- und beim 2 mmol-Ansatz ist vermutlich durch eine zufällige leichte Abweichung von den optimierten Reaktionsparametern, insbesondere der Temperatur, zu erklären, da diese beiden Experimente jeweils nur einmal durchgeführt wurden, der 5 mmol-Ansatz hingegen zur Herstellung einer größeren Menge an Hauptdiastereomer (**rac-102a**) mehrfach. Bei größerem Ansatz und einer damit einhergehenden größeren Lösungsmittelmenge ist eine genauere Überwachung der Temperatur aufgrund der Abnahme des Oberfläche-zu-Volumen-Verhältnisses essentiell.

## 3.2 Entwicklung einer enantioselektiven Synthese hochsubstituierter Piperidinderivate

Die Konzeption dieses Teils der Arbeit erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. Georg Manolikakes. Die Planung und Durchführung der Experimente erfolgte größtenteils in Eigenarbeit. Bei der experimentellen Arbeit wurde ich in Teilen von Herrn Philipp Nikolaus Reinert im Rahmen seines Forschungspraktikums und von Frau Juliane Scholz im Rahmen ihrer Bachelorarbeit<sup>[221]</sup> unterstützt.

### 3.2.1 Ergebnisse

Der nächste Schritt des Promotionsprojekts war die Entwicklung einer enantioselectiven Synthese pentasubstituierter Piperidinderivate.



Schema 3.22: Optimierung der chiralen Phosphorsäure.

Da mit der racemischen Brønsted-Säure ( $\pm$ )-1,1'-Binaphthyl-2,2'-diylhydrogenphosphat (**91**) sehr vielversprechende Ergebnisse erzielt werden konnten (siehe Tabelle 3.4) und BINOL eine der kostengünstigsten Quellen von Chiralität in der organischen Synthese ist, wurden BINOL-abgeleitete chirale Phosphorsäuren als optimaler Startpunkt der Untersuchungen identifiziert. Diese sind in der Literatur als vielseitig

einsetzbare und einstellbare Brønsted-Säure-Katalysatoren beschrieben (siehe Kapitel 1.3) und wurden insbesondere bei Reaktionen mit Iminen bereits vielfach verwendet.<sup>[149–152]</sup>

**Tabelle 3.9:** Optimierung der chiralen Phosphorsäure

Rest Ar	Menge an (R)-PA	Lösungsmittel	Ausbeute an chiral-102 (isoliert)	d.r.	e.r.
2,4,6-Triisopropylphenyl ((R)-108)	5 mol-%	Toluol	24 %	62:9:29	>99:<1
Phenyl ((R)-109)	5 mol-%	Toluol	26 %	97:3	>99:<1
1,1'-Biphenyl-4-yl ((R)-110)	5 mol-%	Toluol	42 %	78:11:11	>99:<1
2-Naphthyl ((R)-111)	5 mol-%	Toluol	38 %	98:2	>99:<1
1-Naphthyl ((R)-112)	5 mol-%	Toluol	60 %	78:13:9	97:3
9-Phenanthrenyl ((R)-113)	5 mol-%	Toluol	64 %	98:1:1	>99:<1
9-Phenanthrenyl ((R)-113)	5 mol-%	Toluol (trocken)	65 %	97:1:2	>99:<1
9-Phenanthrenyl ((R)-113)	5 mol-%	DCM	62 %	88:6:6	99:1
9-Phenanthrenyl ((R)-113)	2 mol-%	Toluol	61 %	94:2:4	>99:<1
9-Phenanthrenyl ((R)-113)	10 mol-%	Toluol	62 %	97:2:1	>99:<1

Menge an Enamid (E)-43: 2.5 Äquivalente; Katalysator zuletzt zugegeben; Reaktionszeit: 18 h; Temperatur: -30–25 °C; Konzentration: 0.1 mol/L; Umgebungsatmosphäre.

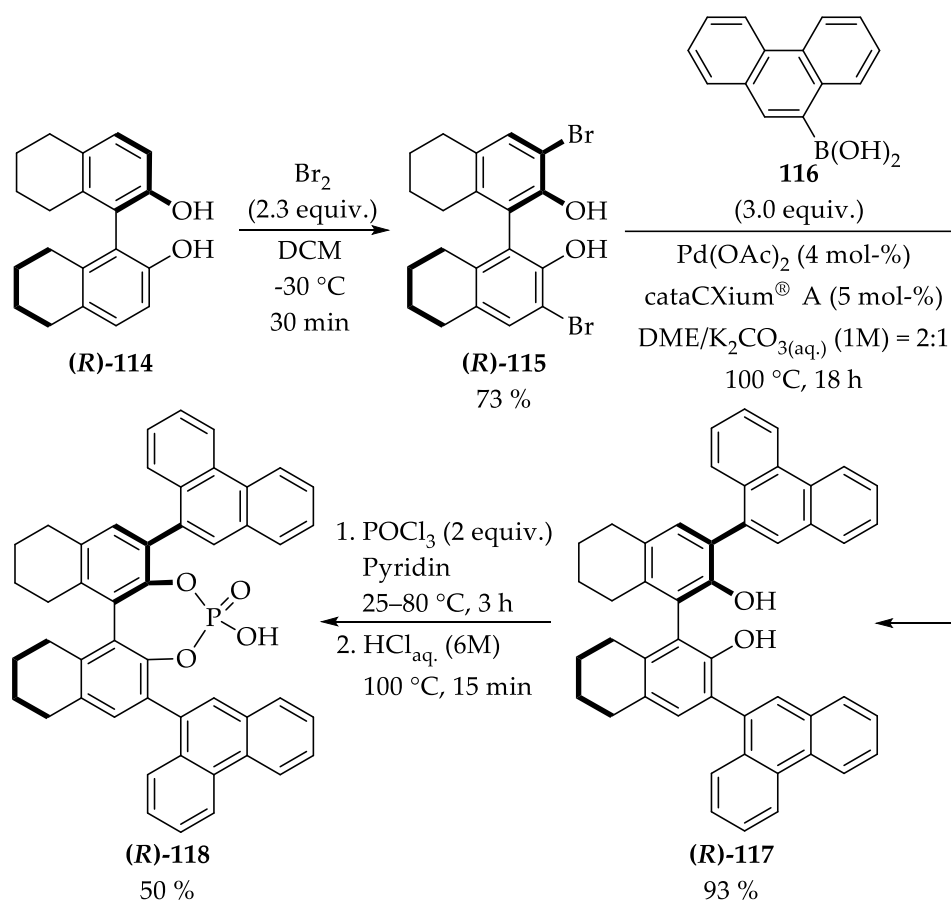
Der erste Schritt war nun, verschiedene chirale Phosphorsäuren unter den optimierten Reaktionsbedingungen zu testen (Schema 3.22). Dafür wurde das *N*-Boc-Aldimin (**99**) mit 2.5 Äquivalenten an (*E*)-Enamid (**E**)-43 bei einer Temperatur von -30–25 °C umgesetzt (Tabelle 3.9). Da eine Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses d.r. anhand der Roh-NMR-Spektren in der Regel nicht möglich war, wurden alle Rohprodukte zur besseren Vergleichbarkeit der eingesetzten Katalysatoren säulenchromatographisch aufgereinigt. Das Enantiomerenverhältnis e.r. des Hauptdiastereomers

(**chiral-102a**) wurde mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) bestimmt. Hier erwies sich die Säule *Chiralpak*<sup>®</sup> *IA*, die eine chirale, polysaccharidbasierte stationäre Phase verwendet, als geeignet für die Trennung der beiden Enantiomere. Bei dieser HPLC-Säule ist die Polysaccharidphase auf den Kieselgelpartikeln immobilisiert, das heißt kovalent daran gebunden.

Zur Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses e.r. mittels HPLC war die vorherige Messung einer racemischen Probe nötig, um so eine Baseline-Trennung der beiden Enantiomere sicherzustellen sowie deren Retentionszeiten zu bestimmen. Das Enantiomerenverhältnis e.r. ergab sich dann aus dem Verhältnis der Flächeninhalte der beiden Peaks unterhalb des Chromatogramms.

Es wurden sechs verschiedene BINOL-abgeleitete chirale Phosphorsäuren in Toluol umgesetzt (Tabelle 3.9). Die schlechtesten Ergebnisse wurden mit (**R**)-**108** erzielt, und zwar sowohl ausbeutetechnisch, als auch bezüglich des Diastereomerenverhältnisses. Mit (**R**)-**109** war die Ausbeute vergleichbar, das Diastereomerenverhältnis d.r. jedoch deutlich verbessert. Die beiden chiralen Phosphorsäuren (**R**)-**110** und (**R**)-**111** lieferten Ausbeuten von circa 40 %, jedoch führte (**R**)-**111** zu einem wesentlich besseren Diastereomerenverhältnis. Ausbeutetechnisch wurden die besten Ergebnisse mit den chiralen Phosphorsäuren (**R**)-**112** und (**R**)-**113** erzielt, allerdings war bei (**R**)-**112** das Diastereomeren- und Enantiomerenverhältnis deutlich schlechter. Damit erwies sich die chirale Phosphorsäure (**R**)-**113** mit 9-Phenanthrenylresten in 3,3'-Position als bester Brønsted-Säure-Katalysator. Die Verwendung von trockenem Toluol führte zu nahezu denselben Ergebnissen wie mit nicht-getrocknetem Lösungsmittel. Im Anschluss wurde (**R**)-**113** noch in DCM als Lösungsmittel getestet, wobei die Ausbeute ungefähr gleich blieb und die Diastereomeren- und Enantiomerenverhältnisse sich leicht verschlechterten. Eine Verringerung und eine Erhöhung der Katalysatormenge führten in beiden Fällen nur zu einer äußerst geringen Verschlechterung der Ausbeute. Das Diastereomerenverhältnis war bei Verringerung der Menge an (**R**)-**113** auf 2 mol-% ein klein wenig schlechter; dies ist jedoch vermutlich auf zufällige leichte Abweichungen von den optimierten Reaktionsparametern zurückzuführen.

Die absolute Konfiguration der fünf Stereozentren wurde mittels Röntgenstrukturanalyse bestimmt.<sup>[222,223]</sup> Da sich das pentasubstituierte Piperidin **chiral-102a**, wie bereits in Kapitel 3.1.1 beschrieben, nur sehr schwierig kristallisieren ließ, konnten in diesem Fall keine Kristalle in ausreichender Qualität erzeugt werden. Deshalb wurde die Verbindung **chiral-102a** unter Eliminierung von Benzamid derivatisiert (siehe Kapitel 3.4.1). Das dabei erhaltene zyklische Encarbamat (**chiral-213**) konnte wesentlich leichter kristallisiert und mittels Röntgenstrukturanalyse untersucht werden (siehe Abbildung 3.15). Aus der erhaltenen Kristallstruktur konnte die absolute Konfiguration der fünf Stereozentren im pentasubstituierten Piperidin **chiral-102a** abgeleitet werden (Schema 3.22).

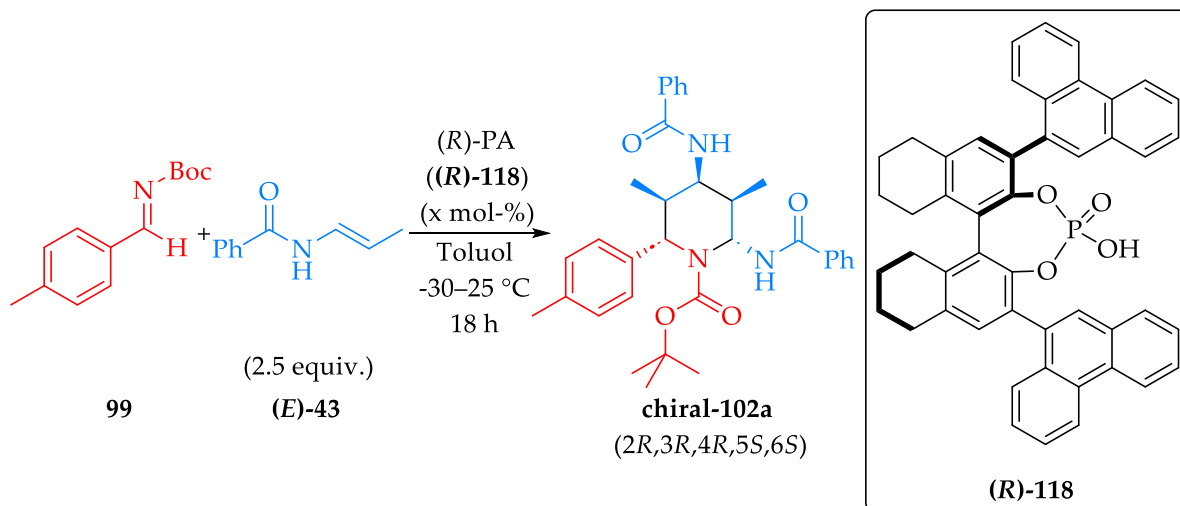


**Schema 3.23:** Synthese der chiralen Phosphorsäure  $(R)$ -118 mit partiell hydriertem BINOL-Rückgrat.<sup>[224,225]</sup>

Da sich chirale Phosphorsäuren, bei denen das BINOL-Rückgrat partiell hydriert ist, regioselektiver und einfacher (keine Notwendigkeit von Schutzgruppen an den beiden

Hydroxyfunktionalitäten) synthetisieren lassen, wurde die entsprechende Brønsted-Säure **(R)-118** mit 9-Phenanthrenylresten in 3,3'-Position in einer literaturbekannten und dreistufigen Synthese ausgehend von *(R)*-5,5',6,6',7,7',8,8'-Octahydro-BINOL (**(R)-114**) hergestellt (Schema 3.23).<sup>[224,225]</sup> Dieses wurde zunächst selektiv in 3,3'-Position bromiert. Im nächsten Schritt wurde eine palladiumkatalysierte Suzuki-Miyaura-Kupplung mit Phenanthren-9-boronsäure (**116**) durchgeführt, sodass Verbindung **(R)-117** erhalten wurde. Diese wurde anschließend mit Phosphorylchlorid phosphoryliert und danach mit wässriger Salzsäure hydrolysiert, sodass die chirale Phosphorsäure **(R)-118** mit einer Gesamtausbeute (über alle drei Stufen) von 34 % erhalten wurde (Schema 3.23).

Die hergestellte chirale Phosphorsäure **(R)-118** wurde im Anschluss in der gewünschten Synthese von pentasubstituierten Piperidinen eingesetzt. Dabei wurde das *N*-Boc-Aldimin (**99**) mit 2.5 Äquivalenten an (*E*)-Enamid (**E-43**) umgesetzt (Schema 3.24).



**Schema 3.24:** Untersuchung der chiralen Phosphorsäure **(R)-118** mit partiell hydriertem BINOL-Rückgrat in der Piperidinsynthese.

Hierbei wurden verschiedene Reaktionen durchgeführt, wobei insbesondere der Einfluss der Konzentration auf die Ausbeute untersucht wurde (Tabelle 3.10). Im ersten Experiment wurden das *N*-Boc-Aldimin (**99**) und das (*E*)-Enamid (**E-43**) unter exakt den Bedingungen umgesetzt, mit denen die bisher besten Ergebnisse erzielt werden konnten (Tabelle 3.10, oberster Eintrag). Die erzielte Ausbeute war mit 71 %

nochmals höher als mit der chiralen Phosphorsäure **(R)-113** (vergleiche Tabelle 3.9). Eine Verringerung der Konzentration führte zu einem leicht verschlechterten Ergebnis. Durch Erhöhung der Konzentration auf 0.25 mol/L konnte die isolierbare Ausbeute nochmals auf 78 % verbessert werden. Dies stellt das beste Ergebnis dar, das im Rahmen der Optimierung der Reaktion erzielt werden konnte. Die Diastereoselektivität war mit einem d.r. von 97:1:2 sehr hoch. Das durch HPLC erhaltene Chromatogramm zeigte das Vorhandensein von lediglich einem der beiden Enantiomere des Hauptdiastereomers (**chiral-102a**) an. Eine weitere Erhöhung der Konzentration auf 0.5 mol/L sowie die Verringerung der Menge an chiraler Phosphorsäure (**(R)-118**) auf 2 mol-% führten zu leicht verringerten Ausbeuten.

**Tabelle 3.10:** Untersuchungen mit der chiralen Phosphorsäure (**(R)-118**)

Menge an <b>(R)-PA</b> <b>((R)-118)</b>	Konzentration des <i>N</i> -Boc- Aldimins ( <b>99</b> )	Ausbeute an <b>chiral-102a</b> <b>(Roh-NMR)</b>	Ausbeute an <b>chiral-102</b> <b>(isoliert)</b>	d.r.	e.r.
5 mol-%	0.10 mol/L	72 %	71 %	98:1:1	>99:<1
5 mol-%	0.04 mol/L	68 %	—	—	—
5 mol-%	0.25 mol/L	80 %	78 %	97:1:2	>99:<1
5 mol-%	0.50 mol/L	74 %	—	—	—
2 mol-%	0.25 mol/L	70 %	—	—	—

Menge an Enamid **(E)-43**: 2.5 Äquivalente; Lösungsmittel: trockenes Toluol; Katalysator zuletzt zugegeben; Temperatur: -30–25 °C; Reaktionszeit: 18 h; Umgebungsatmosphäre.

Abschließend wurde auch mit der chiralen Phosphorsäure (**(R)-118**) ein Upscaling-Experiment durchgeführt. Dabei wurde die Ansatzgröße von 0.25 mmol auf 5 mmol erhöht, wobei die Menge an Katalysator auf 2 mol-% verringert wurde. Das pentasubstituierte Piperidin **chiral-102** wurde hierbei mit einer Ausbeute von 85 % erhalten, wobei das Diastereomerenverhältnis d.r. = 97:2:1 und das Enantiomerenverhältnis e.r. = >99:<1 betrug. Dies bedeutet, dass die Ansatzgröße der Reaktion problemlos ohne Ausbeuteverluste verzwanzigfacht werden kann.

### 3.2.2 Diskussion

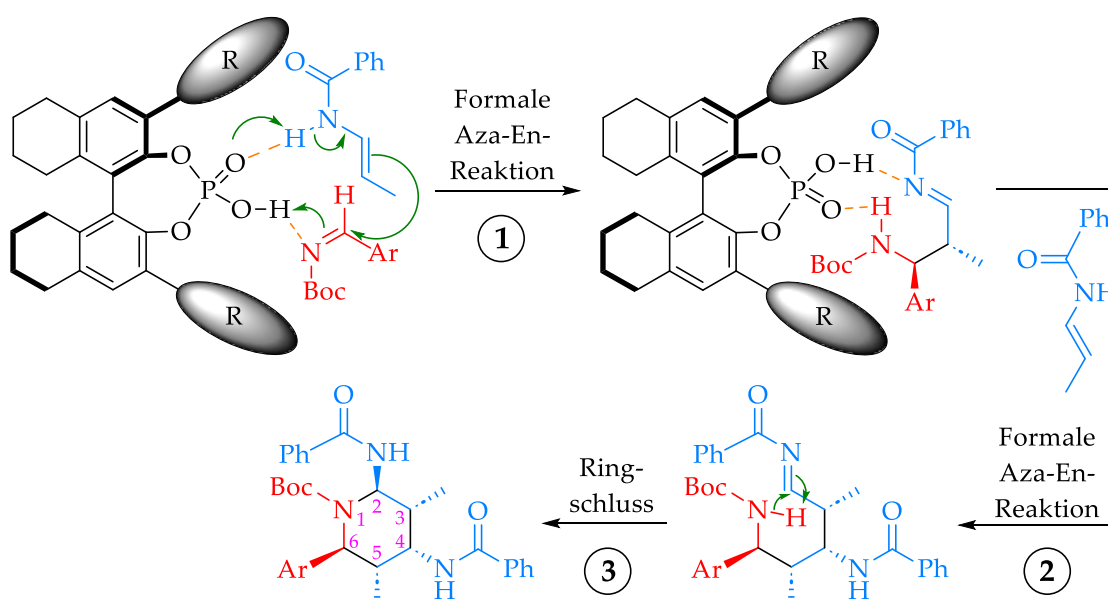
Eine enantioselektive Synthese pentasubstituierter Piperidinderivate konnte mithilfe von BINOL-abgeleiteten chiralen Phosphorsäuren problemlos entwickelt werden. Alle getesteten Katalysatoren lieferten das gewünschte Produkt (**chiral-102**), wenn auch in teilweise deutlich unterschiedlichen Ausbeuten und Diastereoselektivitäten. In allen Fällen war die Enantioselektivität des Hauptdiastereomers (**chiral-102a**) sehr gut bis exzellent. Die erzielten Ergebnisse zeigten, dass kleine Aromaten in 3,3'-Position der chiralen Phosphorsäure sowie große aliphatische Gruppen an diesen zu eher schlechten Ausbeuten führten. Mit zwei 9-Phenanthrenylresten am BINOL-Rückgrat konnten die besten Ergebnisse erreicht werden, da sie die Vorteile von 2-Naphthyl- (hohe Diastereo- und Enantioselektivität) und 1-Naphthylresten (hohe Ausbeute) in sich zu vereinen scheinen und im Schritt 1 des Reaktionsmechanismus eine optimale chirale Umgebung erzeugen und damit eine bestmögliche Anordnung der Reaktanten ermöglichen (siehe Abbildung 3.4). Auch strukturell ist ein 9-Phenanthrenylrest eine Kombination aus einem 1-Naphthyl- und einem 2-Naphthylrest. Die Verwendung von trockenem Toluol führte zu nahezu denselben Ergebnissen wie mit nicht-getrocknetem Lösungsmittel. In DCM blieb die Ausbeute ungefähr gleich, allerdings verschlechterten sich die Diastereomeren- und Enantiomerenverhältnisse leicht. Dies bestätigt den bereits bei der Optimierung der racemischen Reaktion beobachteten Trend (vergleiche Tabelle 3.6).

Als bester Brønsted-Säure-Katalysator erwies sich die chirale Phosphorsäure (**R**)-**118** mit partiell hydriertem BINOL-Rückgrat. Diese konnte problemlos in einer literaturbekannten und dreistufigen Synthese ausgehend von (*R*)-5,5',6,6',7,7',8,8'-Octahydro-BINOL ((**R**)-**114**) hergestellt werden. Die Ausbeuten der Bromierung und Phosphorylierung waren schlechter als in der Literatur beschrieben, die der Suzuki-Miyaura-Kupplung jedoch besser.<sup>[224,225]</sup>

Eine Erhöhung der Konzentration bei der Synthese des pentasubstituierten Piperidins von 0.10 mol/L auf 0.25 mol/L brachte eine weitere Steigerung der isolierbaren

Ausbeute auf 78 % mit sich, wobei sowohl die Diastereo- als auch die Enantio-selektivität exzellent waren, sodass von insgesamt 32 möglichen Stereoisomeren (16 Diastereomere = 16 Enantiomerenpaare) lediglich eines in nennenswerten Mengen gebildet wurde.

Der mögliche Mechanismus der Reaktion wurde anhand der Literatur erarbeitet. Wie bereits in Kapitel 3.1.2 erwähnt, ist im erhaltenen pentasubstituierten Piperidin (**rac-102a** oder **chiral-102a**) die relative Konfiguration der drei Reste am C-2-, C-4- und C-6-Atom dieselbe wie bei dem Hauptdiastereomer der trisubstituierten Piperidine von der Arbeitsgruppe *Terada* (siehe Schema 1.14). Dies gilt bei Verwendung von chiralen Phosphorsäuren als Katalysatoren auch für die absolute Konfiguration dieser drei Kohlenstoffatome.<sup>[187]</sup> Weiterhin ist die relative Konfiguration der fünf Reste im erhaltenen pentasubstituierten Piperidin (**rac-102a** oder **chiral-102a**) zueinander in drei von vier Fällen gleich wie bei der von *Philipp Kramer* entwickelten Synthese pentasubstituierter Tetrahydropyrane (siehe Schema 1.10).<sup>[146]</sup> Lediglich die relative Konfiguration der Methylgruppe am C-5-Atom zur Arylgruppe am C-6-Atom ist im Falle des Piperidins (**rac-102a** oder **chiral-102a**) *trans* statt *cis*. Aufgrund dieser Ähnlichkeiten erscheint es plausibel, den Mechanismus der Reaktion anhand dieser beiden literaturbekannten Transformationen zu entwickeln.<sup>[146,147,150,167,187]</sup>



Schema 3.25: Vermuteter dreistufiger Reaktionsmechanismus.

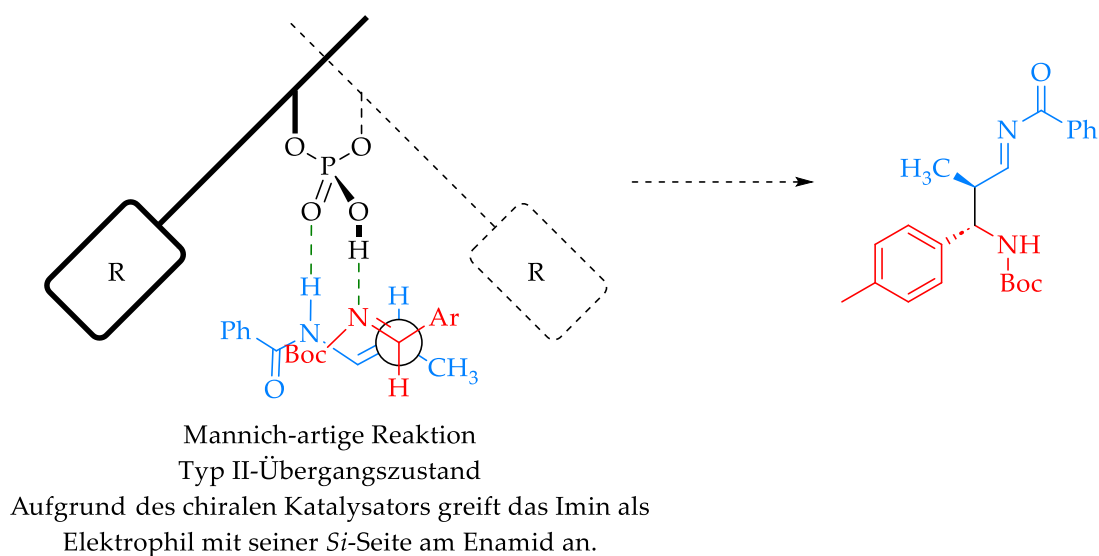
Der Reaktionsmechanismus besteht vermutlich aus drei Schritten, nämlich zwei formalen Aza-En-Reaktionen, gefolgt von einem Ringschluss. Bei den beiden formalen Aza-En-Reaktionen kommt es jeweils durch Reaktion eines Aldimins mit einem Enamid zu einer Kettenverlängerung, wobei in beiden Fällen ein *N*-Acylimin als Intermediat entsteht. Im dritten Schritt bildet sich ein Sechsring, sodass die Kaskadenreaktion terminiert wird.

Vermutlich ist die chirale Phosphorsäure nur am ersten Schritt, d.h. an der Reaktion des *N*-Boc-Aldimins (**99**) mit dem ersten Enamidmolekül (**E**)-**43**, beteiligt. Die beiden anderen Reaktionsschritte laufen wahrscheinlich aufgrund der bereits im ersten Intermediat vorhandenen zwei Stereozentren unter Substratkontrolle und nicht unter enantioselektiver Katalyse durch die chirale Phosphorsäure ab, auch wenn dies nicht komplett ausgeschlossen werden kann.

Der erste Schritt der Kaskade ist eine Mannich-artige Reaktion des *N*-Boc-Aldimins (**99**) mit dem ersten Enamidmolekül (**E**)-**43**, wobei die chirale Phosphorsäure sowohl das Elektrophil als auch das Nukleophil aktiviert (Abbildung 3.4). Damit handelt es sich um eine bifunktionelle Aktivierung, die auch für die von der Arbeitsgruppe *Terada* entwickelte Synthese von trisubstituierten Piperidinen postuliert wurde.<sup>[150,167,187]</sup> *Jonathan M. Goodman* berechnete mithilfe von DFT-Rechnungen, dass für diese und einige ähnliche bzw. verwandte Reaktionen ein Typ II-Übergangszustand der energetisch bevorzugte ist.<sup>[144,167,226]</sup> Dies lässt auch für die entwickelte enantioselektive Synthese von pentasubstituierten Piperidinen einen solchen Übergangszustand als sehr plausibel erscheinen, da die Arylgruppe am Aldimin (**99**) sterisch anspruchsvoller als die Boc-Gruppe ist, die ihre *tert*-Butylgruppe vom Katalysator wegdrehen kann (vergleiche Abbildung 1.15,  $R^2 > R^3$ ). Deshalb benötigt die Arylgruppe den freien Platz auf der rechten Seite, sodass ein Typ II-Übergangszustand bevorzugt ist (Abbildung 3.4). Die große Benzoylgruppe am Enamid (**E**)-**43** drückt das nukleophile  $\beta$ -Kohlenstoffatom nach rechts in Richtung der Phenanthrenyleinheit der chiralen Phosphorsäure. Dadurch befinden sich das Elektrophil und das Nukleophil in großer räumlicher Nähe zueinander und es bildet sich der in Abbildung 3.4 dargestellte Übergangszu-

stand.<sup>[206,227,228]</sup> Aufgrund der dreidimensionalen Struktur der chiralen Phosphorsäure kann das *N*-Boc-Aldimin (**99**) nur mit seiner *Si*-Seite das Enamid (*E*)-**43** elektrophil angreifen. Dies liefert eine plausible Erklärung für die beobachtete absolute Konfiguration der ersten beiden Stereozentren.

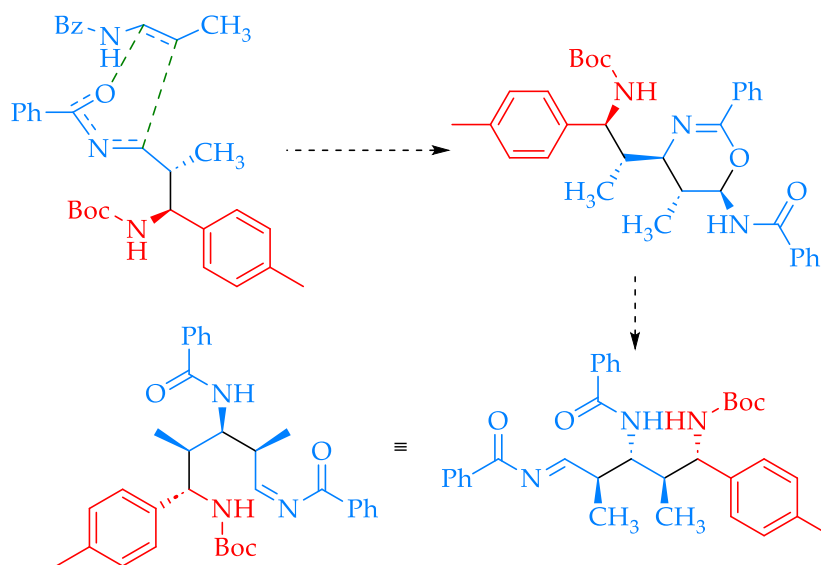
Der in Abbildung 3.4 dargestellte postulierte Übergangszustand könnte auch erklären, warum bei Verwendung der racemischen Phosphorsäure (**62**)<sup>[229]</sup> dasselbe Diastereomer, das heißt dieselbe relative Konfiguration der Methyl- und der Arylgruppe zueinander, gebildet wurde, obwohl dort die großen aromatischen Einheiten in 3,3'-Position des BINOLs, die die chirale Umgebung erzeugen, fehlen.



**Abbildung 3.4:** Postulierter Übergangszustand von Schritt 1 der Reaktion.<sup>[144,150,167,187,226]</sup>

Der zweite Schritt der Kaskade ist ebenso wie der erste Schritt eine formale Aza-En-Reaktion. Da die drei Reste am C-3-, C-4- und C-5-Atom des Piperidinrings dieselbe relative Konfiguration wie bei der von *Philipp Kramer* entwickelten Synthese penta-substituierter Tetrahydropyran aufweisen (zweimal *cis*),<sup>[146]</sup> erscheint es plausibel, für diesen Schritt einen analogen Mechanismus zu formulieren. Die Arbeitsgruppe von *Kendall S. Houk* schlug aufgrund von DFT-Rechnungen bei der Tetrahydropyran-synthese die intermediäre Bildung eines Dihydrooxazinrings in einer konzertierten, aber asynchronen [4+2]-Cycloaddition vor.<sup>[147]</sup> Deswegen ist es naheliegend, dass auch der zweite Schritt der Piperidinsynthese über eine Hetero-Diels-Alder-Reaktion mit

inversen Elektronenbedarf und anschließender spontaner Ringöffnung abläuft (Abbildung 3.5).<sup>[206,228]</sup>



Intermediäre Bildung eines Dihydrooxazinrings  
(Hetero-Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf)

Abbildung 3.5: Möglicher Übergangszustand von Schritt 2 der Reaktion.<sup>[147]</sup>

Die Regioselektivität der Reaktion kann durch die Orbitalkoeffizienten der Grenzorbitale erklärt werden, wobei diejenigen Positionen in den Reaktionspartnern miteinander wechselwirken, die den größten Orbitalkoeffizienten aufweisen. Dabei müssen das HOMO des Enamids (Dienophil) und das LUMO des Imins (Dien) betrachtet werden.<sup>[228]</sup>

Die Stereoselektivität könnte analog zu den Berechnungen der Arbeitsgruppe von Kendall S. Houk für die Synthese der Tetrahydropyrane durch die energetische Bevorzugung des *exo*-Übergangszustands erklärt werden.<sup>[147]</sup>

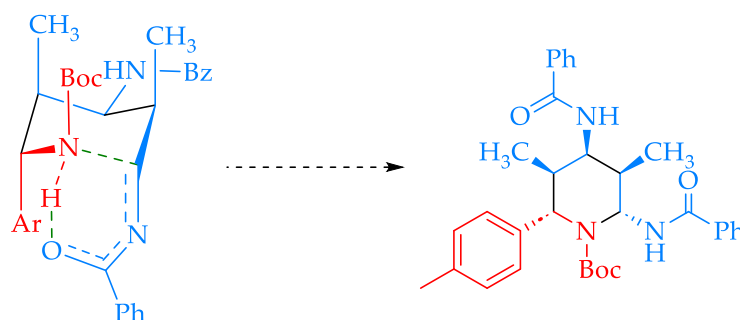


Abbildung 3.6: Möglicher Übergangszustand von Schritt 3 der Reaktion.<sup>[147]</sup>

Für den Ringschluss formulierte die Arbeitsgruppe von *Kendall S. Houk* bei der Tetrahydropyransynthese einen *cis*-Decalin-ähnlichen Übergangszustand, bei dem die beiden Methylgruppen und das beteiligte Aldimin axiale Positionen einnehmen.<sup>[147]</sup> Da auch beim Hauptisomer (**rac-102a** oder **chiral-102a**) der Piperidinsynthese die Reste am C-2- und C-3-Atom des Heterozyklus *trans*-ständig sind, ist es plausibel, einen analogen Übergangszustand, bestehend aus nukleophilem Angriff und konzertiert ablaufendem Protonentransfer, für den Ringschluss zu postulieren (Abbildung 3.6).

Zusammenfassend werden damit alle drei neuen  $\sigma$ -Bindungen über hochgradig geordnete Übergangszustände gebildet, was eine Erklärung für die überraschend hohe Enantio- und Diastereoselektivität der entwickelten Transformation liefern würde.

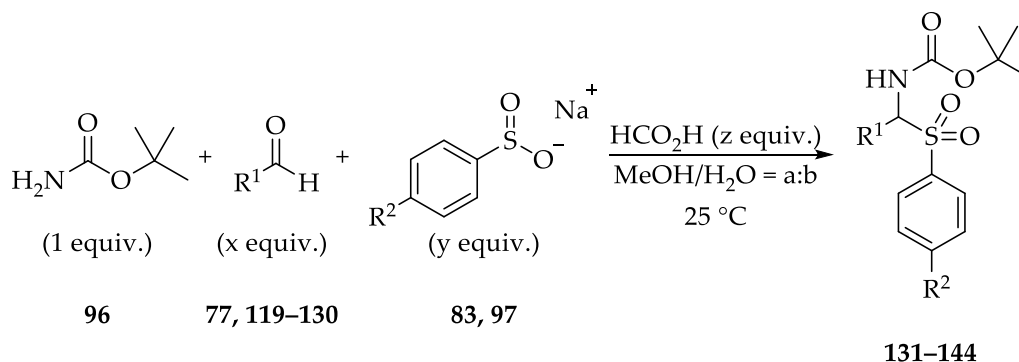
### 3.3 Substratbreite der Reaktion

Die Konzeption dieses Teils der Arbeit erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. Georg Manolikakes. Die Planung und Durchführung der Experimente erfolgte größtenteils in Eigenarbeit. Bei der experimentellen Arbeit wurde ich in Teilen von Herrn Philipp Nikolaus Reinert im Rahmen seines Forschungspraktikums, von Frau Juliane Scholz im Rahmen ihrer Bachelorarbeit<sup>[221]</sup> und ihres Forschungspraktikums, von Herrn Thomas Arnold im Rahmen seiner Bachelorarbeit,<sup>[230]</sup> von Herrn Lukas Pietrek im Rahmen seiner Bachelorarbeit,<sup>[231]</sup> von Herrn Anton Haber im Rahmen seiner Bachelorarbeit,<sup>[232]</sup> von Herrn Fabian Petersheim im Rahmen seines Forschungspraktikums und von Herrn Philipp Schwarz im Rahmen seines Forschungspraktikums unterstützt.

#### 3.3.1 Variation der Imine

Um den Nutzen und die breite Anwendbarkeit der entwickelten Synthese pentasubstituierter Piperidine zu untersuchen und zu belegen, wurden zunächst verschiedene *N*-Alkoxycarbonylimine unter den optimierten Reaktionsbedingungen mit dem (*E*)-Enamid (**E**)-**43** umgesetzt.

Dafür wurden in einem ersten Schritt verschiedene  $\alpha$ -Amidosulfone, welche als Iminvorläufer dienten, nach verschiedenen Literaturvorschriften aus *tert*-Butylcarbamat (**96**) als limitierendem Reagenz, einem entsprechenden Aldehyd, Ameisensäure sowie Natriumbenzolsulfinat (**97**) bzw. Natrium-*p*-toluolsulfinat (**83**) in einem Methanol-Wasser-Gemisch hergestellt (Schema 3.26).<sup>[207,233–235]</sup>



**Schema 3.26:** Allgemeines Syntheschema der  $\alpha$ -Amidosulfone (**131–144**).<sup>[207,233–235]</sup>

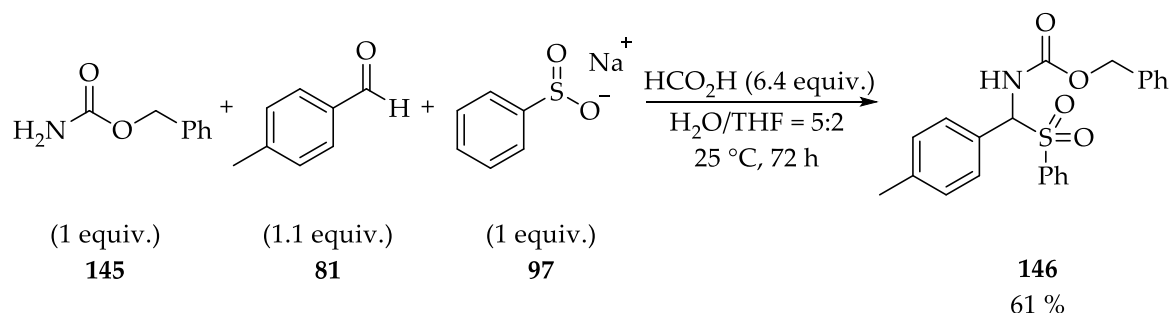
Es wurde darauf geachtet, dass elektronenarme und -reiche sowie carbo- und heterozyklische aromatische Aldehyde verwendet wurden. Weiterhin wurden die  $\alpha$ -Amidosulfone mit einem *o*-Tolyl- (**138**) sowie einem *m*-Tolylrest (**139**) synthetisiert, um den Einfluss der Position des Substituenten untersuchen zu können.

**Tabelle 3.11:** Synthese verschiedener  $\alpha$ -Amidosulfone

$\alpha$ -Amido-sulfon	Rest R <sup>1</sup>	Rest R <sup>2</sup>	Synthese-vorschrift	Ausbeute
<b>131</b>	4-Methoxyphenyl	Methyl	B	93 %
<b>132</b>	4-(Trifluormethyl)phenyl	H	C	51 %
<b>133</b>	4-Fluorphenyl	H	A	48 %
<b>134</b>	4-Chlorphenyl	H	C	35 %
<b>135</b>	4-Bromphenyl	Methyl	D	84 %
<b>136</b>	4-Nitrophenyl	H	D	27 %
<b>137</b>	4-(Methoxycarbonyl)phenyl	H	C	32 %
<b>138</b>	<i>o</i> -Tolyl	H	A	15 %
<b>139</b>	<i>m</i> -Tolyl	H	A	66 %
<b>140</b>	Pyridin-3-yl	H	A	48 %
<b>141</b>	Phenyl	H	D	85 %
<b>142</b>	Phenyl	Methyl	B	52 %
<b>143</b>	Thiophen-2-yl	Methyl	B	96 %
<b>144</b>	Furan-2-yl	Methyl	B	72 %

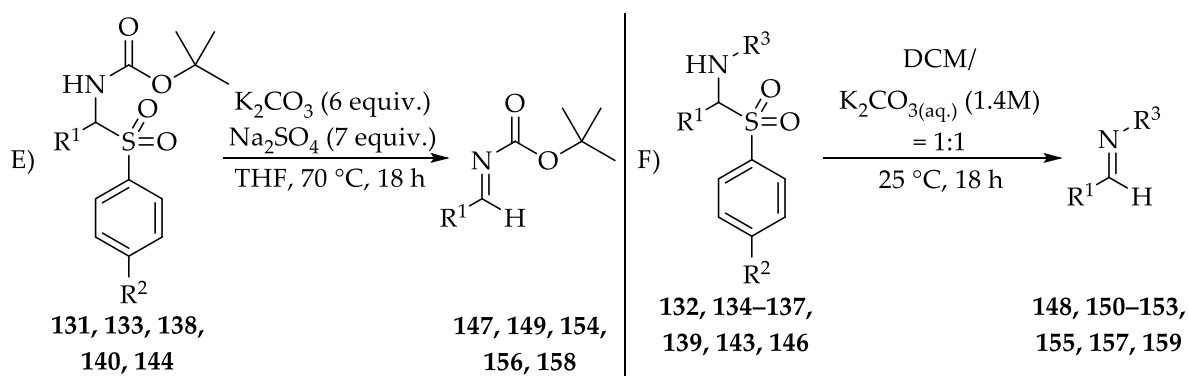
**Synthesevorschrift A:** Menge an Aldehyd: 1.5 equiv., Menge an Sulfinatsalz: 2 equiv., Menge an Ameisensäure: 2 equiv., MeOH/H<sub>2</sub>O = 1:2;<sup>[207]</sup> **Synthesevorschrift B:** Menge an Aldehyd: 1.2 equiv., Menge an Sulfinatsalz: 1.3 equiv., Menge an Ameisensäure: 4.61 equiv., MeOH/H<sub>2</sub>O = 1:9;<sup>[207]</sup> **Synthesevorschrift C:** Menge an Aldehyd: 2 equiv., Menge an Sulfinatsalz: 2.5 equiv., Menge an Ameisensäure: 2 equiv., MeOH/H<sub>2</sub>O = 1:2;<sup>[233,235]</sup> **Synthesevorschrift D:** Menge an Aldehyd: 1.5 equiv., Menge an Sulfinatsalz: 2 equiv., Menge an Ameisensäure: 20 equiv., MeOH/H<sub>2</sub>O = 1:2.<sup>[234]</sup>

Die gewünschten  $\alpha$ -Amidosulfone konnten mit Ausnahme der beiden Verbindungen **141** und **142** analysenrein hergestellt werden, wenn auch mit deutlich unterschiedlichen Ausbeuten (Tabelle 3.11). Die Verbindungen **141** und **142** wurden zwar ebenfalls erfolgreich dargestellt, jedoch enthielt das Produkt jeweils noch 10 % bzw. 20 % an Benzaldehyd (**77**), was weder durch Waschen mit Diethylether, *n*-Hexan oder Ethanol, noch durch säulenchromatographische Aufreinigung entfernt werden konnte. Da noch verbliebener Aldehyd die Reaktion mit dem (*E*)-Enamid (*E*)-**43** stören würde (siehe Schema 1.10), wurden die beiden Verbindungen **141** und **142** nicht weiterverwendet.



**Schema 3.27:** Synthese von Benzyl((phenylsulfonyl)(*p*-tolyl)methyl)carbamat (**146**).<sup>[236]</sup>

Um eine alternative Schutzgruppe am Stickstoffatom des *N*-Alkoxycarbonylimins zu haben, wurde zum Abschluss noch das  $\alpha$ -Amidosulfon **146** synthetisiert, welches eine Cbz-Gruppe anstelle der Boc-Gruppe trägt. Die Verbindung wurde nach einer literaturbekannten Synthese aus Benzylcarbamate (**145**) als limitierendem Reagenz, *p*-Tolualdehyd (**81**), Natriumbenzolsulfonat (**97**) und Ameisensäure in einem Wasser-THF-Gemisch hergestellt, wobei eine Ausbeute von 61 % erzielt wurde (Schema 3.27).<sup>[236]</sup>



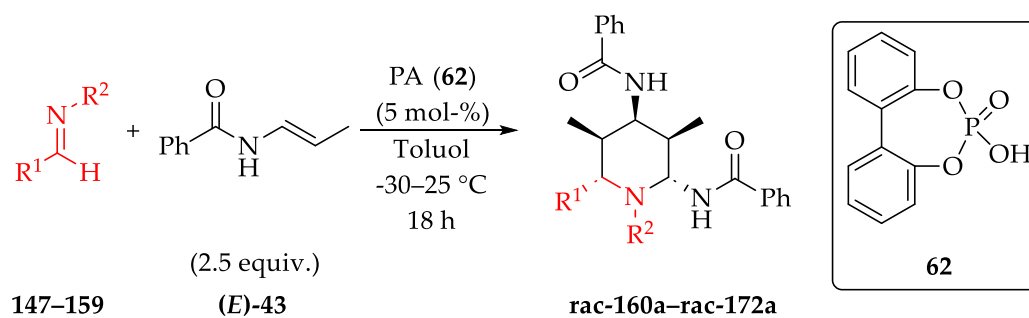
**Schema 3.28:** Synthese der *N*-Alkoxycarbonylimine (**147–159**).<sup>[207,233]</sup>

Im Anschluss wurden die für die Piperidinsynthese benötigten *N*-Alkoxy-carbonylimine (**147–159**) aus den entsprechenden  $\alpha$ -Amidosulfonen durch formale Eliminierung von Benzolsulfinsäure bzw. *p*-Toluolsulfinsäure nach zwei literaturbekannten Vorschriften synthetisiert (Schema 3.28).<sup>[207,233]</sup> In beiden Fällen diente Kaliumcarbonat als Base. Die Freisetzung der Imine verlief in allen Fällen problemlos, wobei die Ausbeute immer mindestens 75 % betrug und oft sogar größer als 90 % war (Tabelle 3.12).

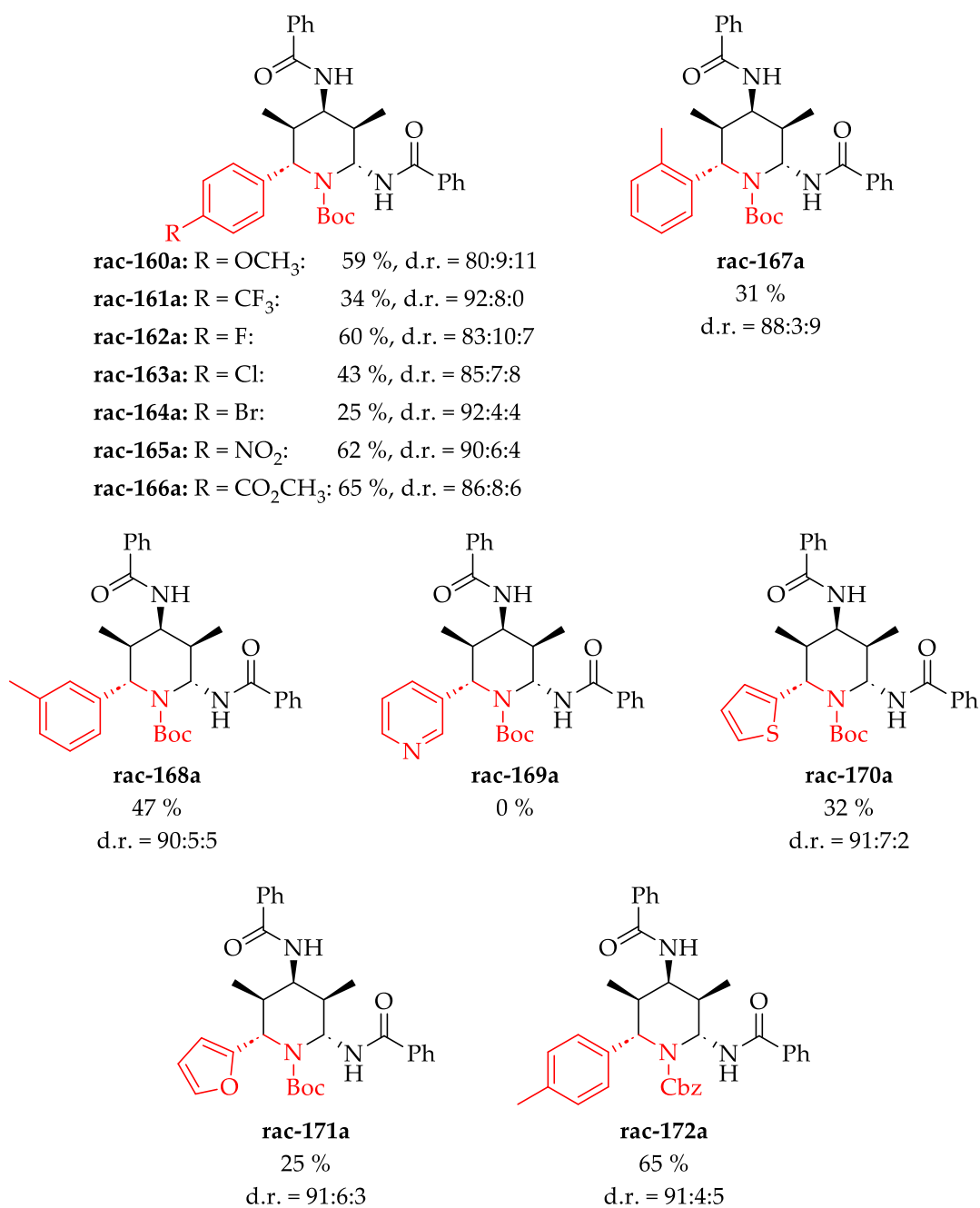
**Tabelle 3.12:** Synthese verschiedener *N*-Alkoxy-carbonylimine

<b><i>N</i>-Alkoxy-carbonylimin</b>	<b>Rest R<sup>1</sup></b>	<b>Rest R<sup>2</sup></b>	<b>Rest R<sup>3</sup></b>	<b>Synthese-vorschrift</b>	<b>Aus-beute</b>
<b>147</b>	4-Methoxyphenyl	Methyl	—	E	89 %
<b>148</b>	4-(Trifluormethyl)-phenyl	H	Boc	F	97 %
<b>149</b>	4-Fluorphenyl	H	—	E	97 %
<b>150</b>	4-Chlorphenyl	H	Boc	F	99 %
<b>151</b>	4-Bromphenyl	Methyl	Boc	F	86 %
<b>152</b>	4-Nitrophenyl	H	Boc	F	96 %
<b>153</b>	4-(Methoxycarbonyl)-phenyl	H	Boc	F	83 %
<b>154</b>	<i>o</i> -Tolyl	H	—	E	99 %
<b>155</b>	<i>m</i> -Tolyl	H	Boc	F	95 %
<b>156</b>	Pyridin-3-yl	H	—	E	98 %
<b>157</b>	Thiophen-2-yl	Methyl	Boc	F	76 %
<b>158</b>	Furan-2-yl	Methyl	—	E	95 %
<b>159</b>	<i>p</i> -Tolyl	H	Cbz	F	90 %

Die auf diese Weise erhaltenen *N*-Alkoxy-carbonylimine (**147–159**) wurden nun mit jeweils 2.5 Äquivalenten an (*E*)-Enamid (**E**)-**43** unter den optimierten Reaktionsbedingungen umgesetzt.



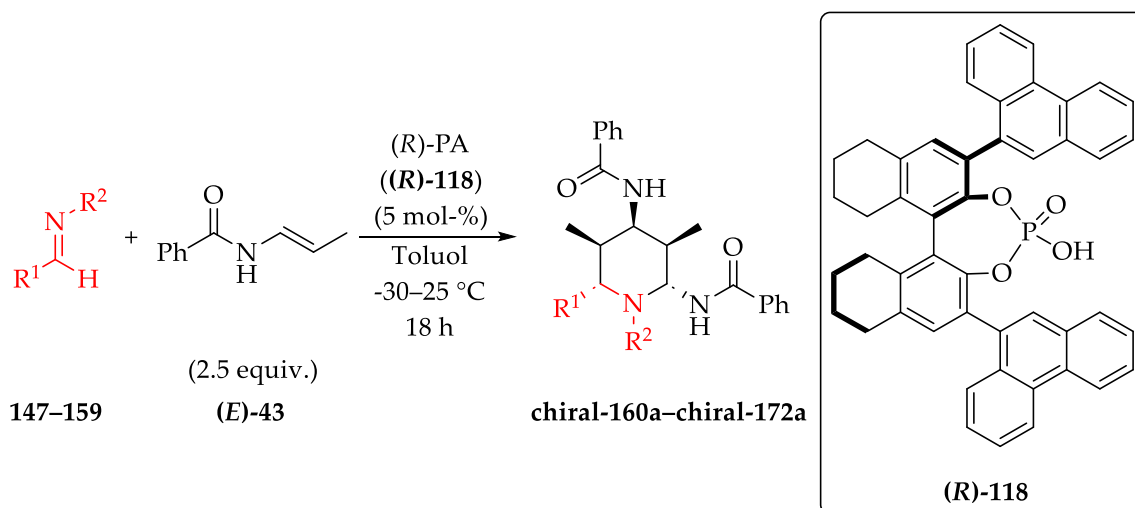
**Schema 3.29:** Allgemeines Reaktionsschema der Variation der Imine mit der racemischen Phosphorsäure (62).



**Abbildung 3.7:** Variation der Imine mit der racemischen Phosphorsäure (62).

Da eine Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses e.r. mittels HPLC nur mithilfe einer racemischen Vergleichsprobe möglich ist, wurden für alle Imine sowohl die racemische (**62**) (Schema 3.29 und Abbildung 3.7) als auch die chirale Phosphorsäure (**118**) (Schema 3.30 und Abbildung 3.8) verwendet.

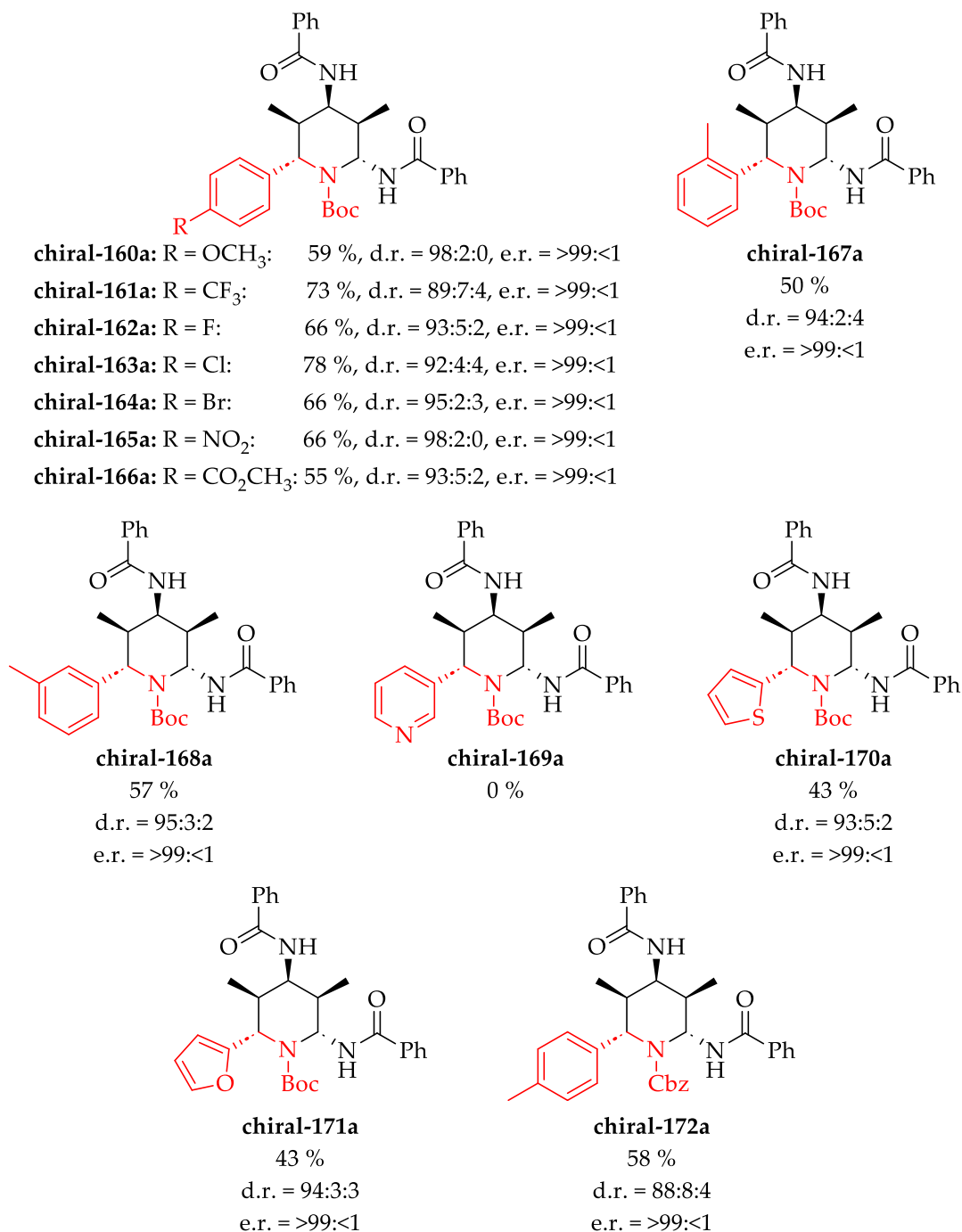
Mit der racemischen Phosphorsäure (**62**) wurden Ausbeuten zwischen 25 % und 65 % erzielt, wobei das jeweilige Hauptdiastereomer mit einer Diastereoselektivität von mindestens 80 % gebildet wurde (Abbildung 3.7). Elektronenarme und -reiche carbozyklische Aromaten führten zu ungefähr denselben Ausbeuten, die elektronenreichen Heterozyklen Thiophen und Furan jedoch zu deutlich schlechteren Ergebnissen. Bei zunehmender Atommasse des Halogensubstituenten sowie bei Verschiebung der *para*-Methylgruppe am Benzolring in *ortho*- oder *meta*-Position konnte eine Abnahme der Ausbeute beobachtet werden.



**Schema 3.30:** Allgemeines Reaktionsschema der Variation der Imine mit der chiralen Phosphorsäure (**(R)-118**).

Mit der chiralen Phosphorsäure (**(R)-118**) wurden Ausbeuten zwischen 43 % und 78 % erzielt, wobei das jeweilige Hauptdiastereomer mit einer Diastereoselektivität von mindestens 88 % gebildet wurde (Abbildung 3.8). Elektronenarme und -reiche carbozyklische Aromaten führten auch hier zu ungefähr denselben Ausbeuten, die elektronenreichen Heterozyklen Thiophen und Furan jedoch zu deutlich schlechteren Ergebnissen. In diesem Fall konnte jedoch keine Abnahme der Ausbeute mit

zunehmender Atommasse des Halogensubstituenten am Benzolring beobachtet werden, und sie fiel auch bei Verschiebung der *para*-Methylgruppe in *ortho*- oder *meta*-Position merklich geringer aus.



**Abbildung 3.8:** Variation der Imine mit der chiralen Phosphorsäure ((*R*)-118).

In den HPLC-Chromatogrammen wurde bei allen chiralen pentasubstituierten Piperidinen (**chiral-160a–chiral-172a**) nur eines der beiden Enantiomere des Haupt-

diastereomers nachgewiesen, sodass das Enantiomerenverhältnis e.r. jeweils mit >99:<1 angegeben werden kann.

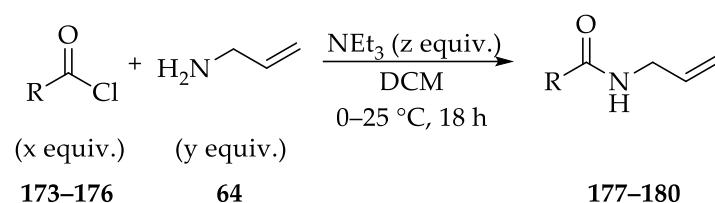
### 3.3.2 Diskussion

Sowohl mit der racemischen (**62**) als auch der chiralen Phosphorsäure ((**R**)-**118**) führten elektronenreiche und -arme carbozyklische Aromaten zu ungefähr denselben Ausbeuten, sodass keine eindeutige Tendenz erkannt werden kann. Die elektronenreichen heterozyklischen Aromaten Thiophen und Furan lieferten jedoch niedrigere Ausbeuten. Mit dem *N*-Boc-Aldimin **156**, das einen Pyridin-3-ylrest trägt, konnte sowohl mit der racemischen (**62**) als auch der chiralen Phosphorsäure ((**R**)-**118**) nicht die Bildung des entsprechenden pentasubstituierten Piperidins **rac-169** bzw. **chiral-169** nachgewiesen werden. Stattdessen wurde das (*E*)-Enamid (**E**)-**43** in beiden Fällen zu über 90 % im Rohprodukt wiedergefunden, was darauf hindeutet, dass es zu keiner Reaktion mit dem *N*-Boc-Aldimin **156** kam. Dies könnte mit dem basischen Stickstoffatom im Pyridinring zusammenhängen. Bei der racemischen Phosphorsäure (**62**) war mit zunehmender Atommasse des Halogensubstituenten am Benzolring eine deutliche Abnahme der Ausbeute zu beobachten. Dies war bei der chiralen Phosphorsäure ((**R**)-**118**) nicht der Fall. Die Position des Methylsubstituenten am Benzolring scheint bei beiden Katalysatoren einen Einfluss auf die Ausbeute zu haben, wobei eine *para*-Ständigkeit zu den besten Ergebnissen führte, eine *ortho*-Ständigkeit zu den schlechtesten. Dies könnte damit zusammenhängen, dass die *para*-ständige Methylgruppe die Wasserstoffbrückenbindung zu der Phosphorsäure am wenigsten stört. Eine Cbz-Gruppe am Stickstoffatom des *N*-Alkoxy-carbonylimins (**159**) führte ebenfalls zum gewünschten pentasubstituierten Piperidin **rac-172** bzw. **chiral-172**, wenn auch mit etwas geringerer Ausbeute als mit einer Boc-Gruppe. Trotzdem konnte dadurch gezeigt werden, dass auch alternative Schutzgruppen am Ring-Stickstoffatom des Piperidins mit der entwickelten Synthese einfach eingeführt werden können.

### 3.3.3 Variation der Enamide bzw. Encarbamate

Im Anschluss wurden verschiedene Enamide bzw. Encarbamate unter den optimierten Reaktionsbedingungen mit dem *N*-Boc-Aldimin (**99**) zu hochsubstituierten Piperidinen umgesetzt.

Dafür wurden in einem ersten Schritt unterschiedliche *N*-Allylamide und *N*-(But-3-en-1-yl)benzamid (**186**) nach verschiedenen Literaturvorschriften hergestellt (Schema 3.31 und Schema 3.32).<sup>[191,237–240]</sup>



**Schema 3.31:** Synthese der *N*-Allylamide (**177–180**).<sup>[191,237,238]</sup>

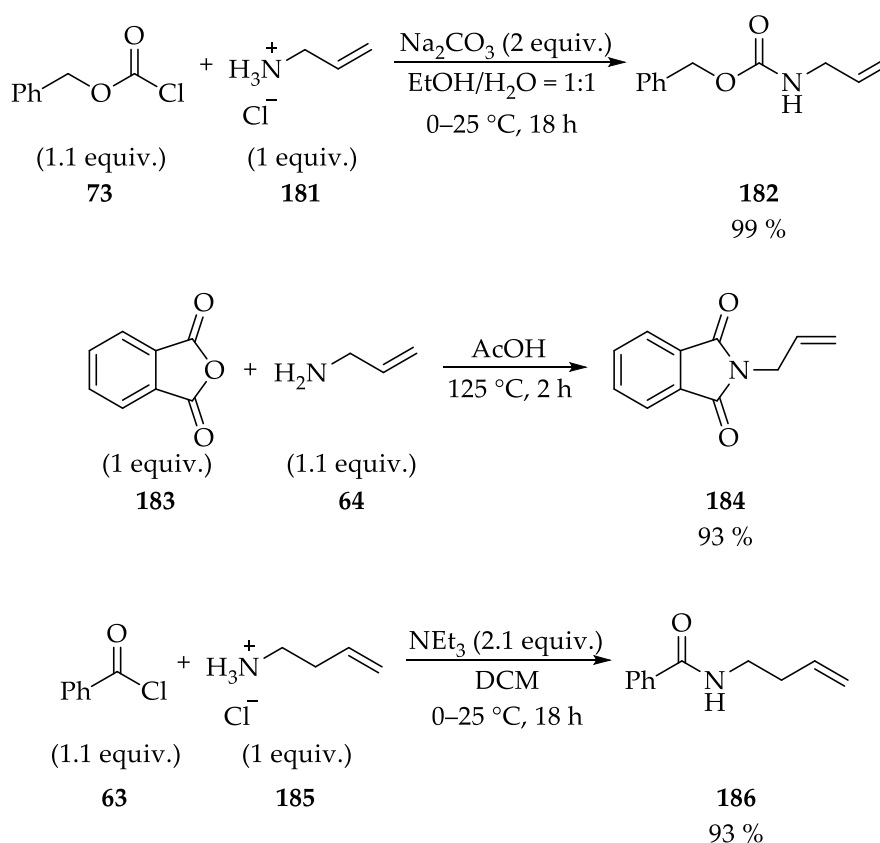
Die *N*-Allylamide (**177–180**) wurden ausgehend von Allylamin (**64**) und den entsprechenden Carbonsäurechloriden (**173–176**) mithilfe von Triethylamin in DCM synthetisiert, wobei nach säulenchromatographischer Aufreinigung Ausbeuten von 62 % bis 92 % erzielt wurden (Schema 3.31 und Tabelle 3.13).<sup>[191,237,238]</sup>

**Tabelle 3.13:** Synthese der *N*-Allylamide (**177–180**)

<i>N</i> -Allylamid	Rest R	Menge an Allylamin ( <b>64</b> )	Menge an Säurechlorid	Menge an NEt <sub>3</sub>	Ausbeute (isoliert)
<b>177</b>	4-Chlorphenyl	1 equiv.	1.3 equiv.	1.5 equiv.	62 %
<b>178</b>	4-Cyanophenyl	1.1 equiv.	1 equiv.	1.2 equiv.	90 %
<b>179</b>	Styryl	1.1 equiv.	1 equiv.	1.2 equiv.	92 %
<b>180</b>	<i>tert</i> -Butyl	1 equiv.	1.1 equiv.	1.1 equiv.	85 %

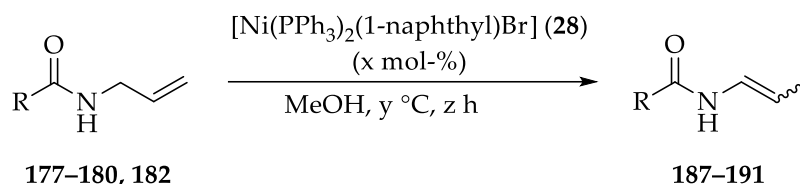
Benzyl-*N*-allylcarbamate (**182**) wurde nach einer leicht abgewandelten Literaturvorschrift aus Allylamin-Hydrochlorid (**181**) als limitierendem Reagenz und 1.1 Äqui-

valenten an Benzylchlorformiat (**73**) mithilfe von Natriumcarbonat als Base in einem Ethanol-Wasser-Gemisch hergestellt (Schema 3.32).<sup>[239]</sup> 2-Allylisoindolin-1,3-dion (**184**) wurde durch Umsetzung von Phthalsäureanhydrid (**183**) mit Allylamin (**64**) in Essigsäure als Lösungsmittel unter Reflux mit einer Ausbeute von 93 % synthetisiert.<sup>[191]</sup> Abschließend wurde noch *N*-(But-3-en-1-yl)benzamid (**186**) dargestellt, indem Benzoylchlorid (**63**) mit But-3-en-1-amin-Hydrochlorid (**185**) und Triethylamin in DCM umgesetzt wurde, wobei das gewünschte Produkt (**186**) nach säulenchromatographischer Aufreinigung mit einer Ausbeute von 93 % isoliert wurde (Schema 3.32).<sup>[240]</sup>



**Schema 3.32:** Synthese der *N*-Allylamide **182** und **184** und von *N*-(But-3-en-1-yl)benzamid (**186**).<sup>[191,239,240]</sup>

Im Anschluss wurden die so erhaltenen Verbindungen (**177–180**, **182**, **184**, **186**) mithilfe des Nickel(II)- $\sigma$ -Arylkomplexes (**28**) in Methanol zu den entsprechenden Enamiden bzw. Encarbamaten isomerisiert (Schema 3.33 und Schema 3.34, oben).<sup>[116]</sup> In Abhängigkeit des Substrats wurde die Isomerisierung bei Raumtemperatur (25 °C) oder bei 50 °C mit unterschiedlichen Reaktionszeiten durchgeführt.<sup>[116]</sup>



**Schema 3.33:** Isomerisierung der *N*-Allylamide (**177–180, 182**) zu den Enamiden bzw. Encarbamaten (**187–191**).<sup>[116]</sup>

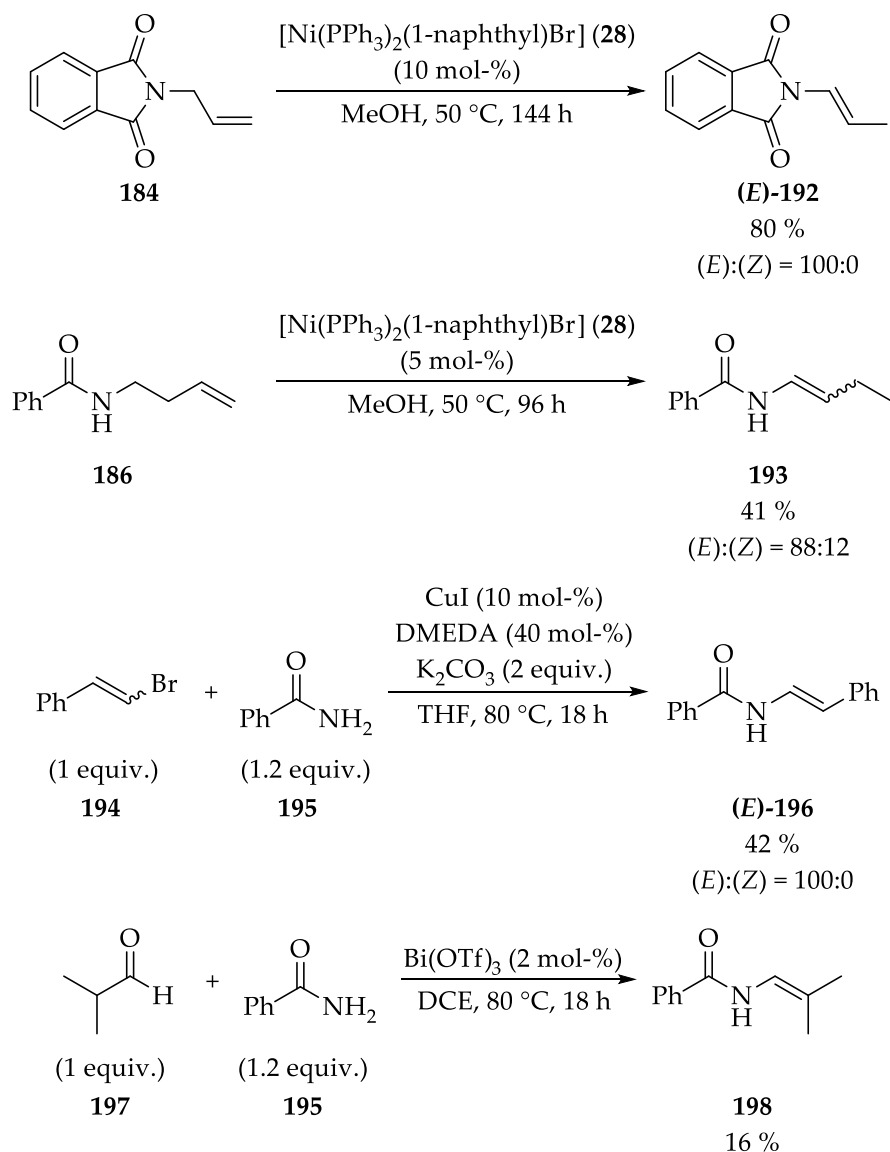
Dabei wurden die gewünschten Produkte mit Ausbeuten von 41 % bis 87 % erhalten. In fast allen Fällen wurden sowohl die entsprechenden (*E*)- als auch die (*Z*)-Isomere gebildet, wenn auch in unterschiedlichen Verhältnissen (Tabelle 3.14 und Schema 3.34, oben). Diese Gemische mussten anschließend durch vorsichtige säulenchromatographische Aufreinigung getrennt werden. Dies erwies sich bei einigen der gebildeten Enamide bzw. Encarbamate als sehr schwierig und erforderte eine mehrmalige Durchführung einer Säulenchromatographie, jedoch konnte schließlich in allen Fällen eine ausreichende Trennung erzielt werden.

**Tabelle 3.14:** Isomerisierung der *N*-Allylamide (**177–180, 182**)

Enamid bzw. En- carbamat	Rest R	Menge an (28)	Tempe- ratur	Reakti- onszeit	Ausbeute (isoliert)	( <i>E</i> ):( <i>Z</i> )
<b>187</b>	4-Chlorphenyl	5 mol-%	25 °C	18 h	45 %	78:22
<b>188</b>	4-Cyanophenyl	5 mol-%	25 °C	96 h	61 %	49:51
<b>189</b>	Styryl	5 mol-%	25 °C	144 h	87 %	49:51
<b>190</b>	<i>tert</i> -Butyl	5 mol-%	25 °C	96 h	66 %	88:12
<b>191</b>	Benzyloxyl	10 mol-%	50 °C	96 h	73 %	40:60

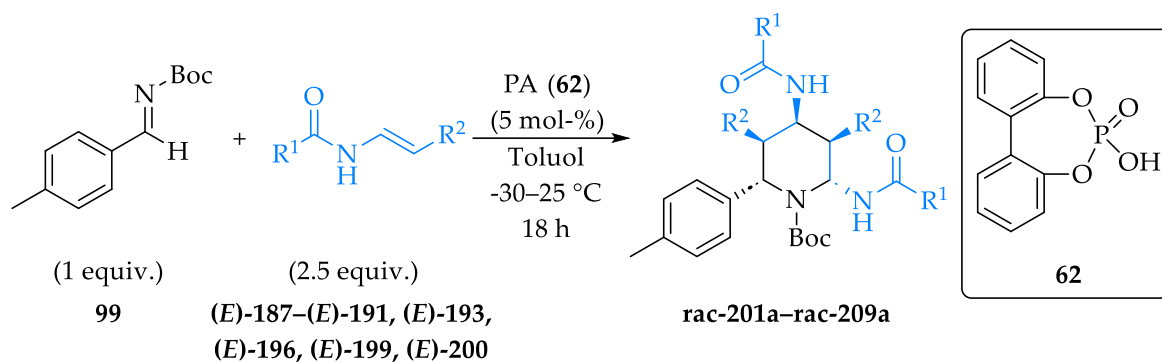
Weiterhin wurde (*E*)-*N*-Styrylbenzamid (**(E)-196**) mittels einer kupferkatalysierten Amidierung von  $\beta$ -Bromstyrol (**194**) mit Benzamid (**195**) nach einer literaturbekannten Vorschrift hergestellt. Als Katalysator diente Kupfer(I)-iodid mit DMEDA (*N,N'*-Dimethylethylendiamin) als Liganden (Schema 3.34).<sup>[241]</sup>

Abschließend wurde noch *N*-(2-Methylprop-1-en-1-yl)benzamid (**198**) nach einer Literatursynthese aus Isobutyraldehyd (**197**) und 1.2 Äquivalenten an Benzamid (**195**) in 1,2-Dichlorethan mit einer relativ geringen Ausbeute von 16 % hergestellt. Als Katalysator diente Bismut(III)-triflat (**95**).<sup>[242]</sup>



**Schema 3.34:** Isomerisierung von 2-Allylisoindolin-1,3-dion (**184**) und *N*-(But-3-en-1-yl)benzamid (**186**) sowie Synthese von (*E*)-*N*-Styrylbenzamid (**(E)-196**) und *N*-(2-Methylprop-1-en-1-yl)benzamid (**198**).<sup>[116,241,242]</sup>

Die beiden Enamide (*E*)-4-Methoxy-*N*-(prop-1-en-1-yl)benzamid (**(E)-199**) sowie (*E*)-*N*-(Prop-1-en-1-yl)-4-(trifluormethyl)benzamid (**(E)-200**) wurden den Vorräten der Arbeitsgruppe Manolikakes entnommen.



Schema 3.35: Umsetzung der (E)-Enamide mit der racemischen Phosphorsäure (62).

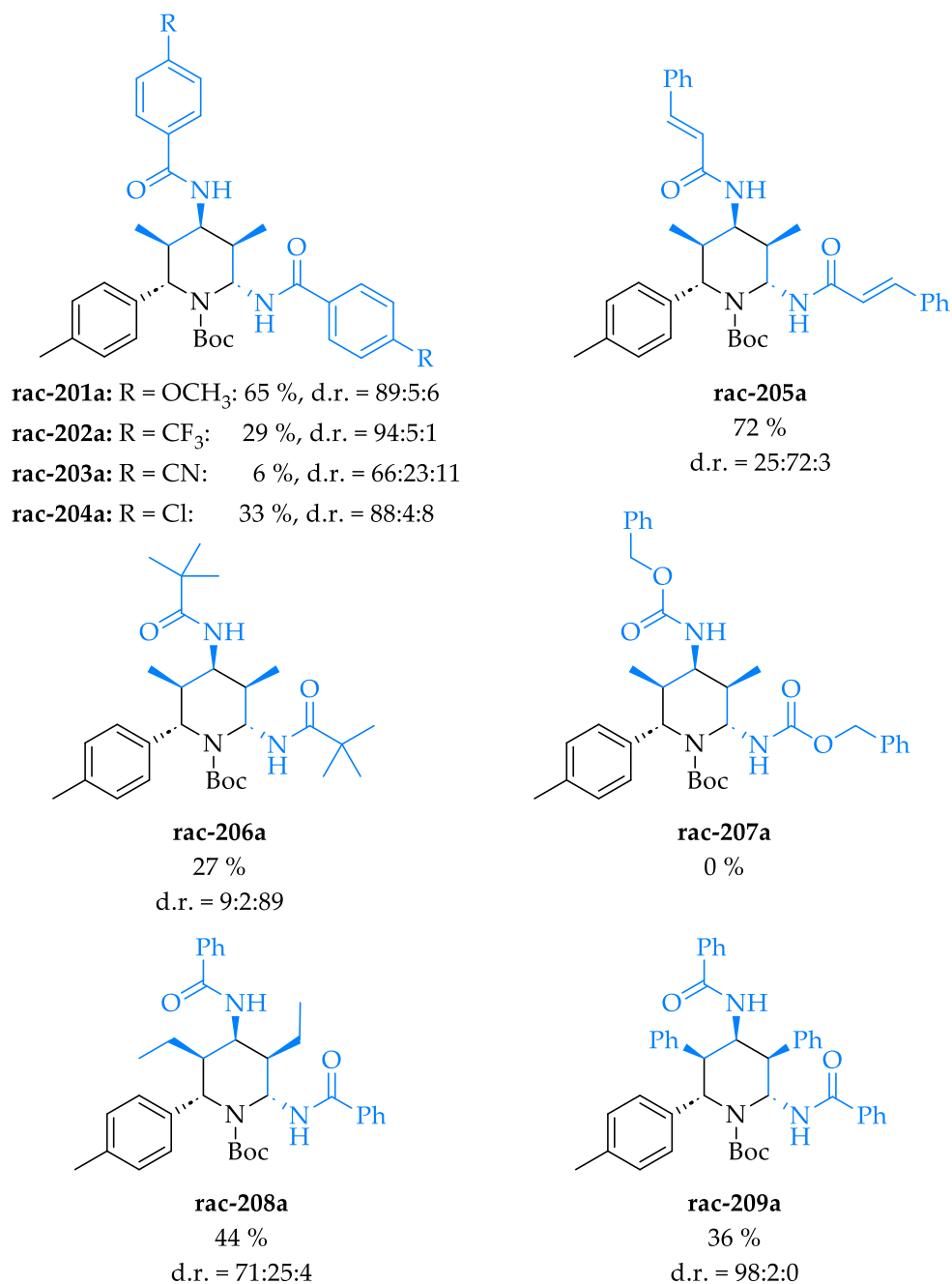
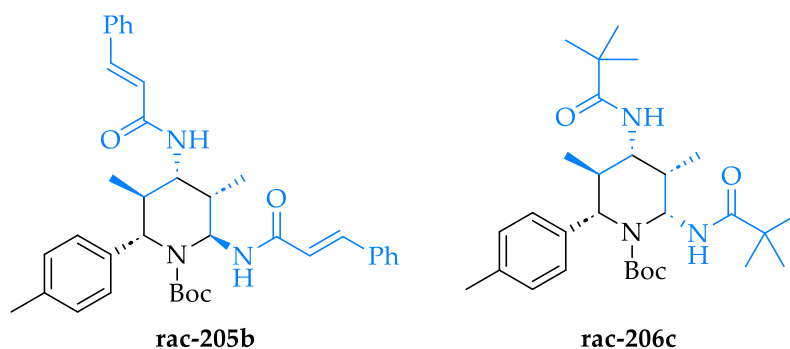


Abbildung 3.9: Variation der (E)-Enamide mit der racemischen Phosphorsäure (62).

Die erhaltenen (*E*)-Enamide wurden im Anschluss mit dem *N*-Boc-Aldimin (**99**) unter den optimierten Reaktionsbedingungen unter Verwendung der racemischen Phosphorsäure (**62**) umgesetzt (Schema 3.35, Abbildung 3.9).

Mit der racemischen Phosphorsäure (**62**) wurden Ausbeuten zwischen 6 % und 72 % erzielt. Das aus dem elektronenreichen (*E*)-Enamid (**(E)-199**) gebildete pentasubstituierte Piperidin (**rac-201**) wurde in deutlich besserer Ausbeute erhalten als die entsprechenden Verbindungen **rac-202** und **rac-203** aus den elektronenarmen (*E*)-Enamiden **(E)-188** und **(E)-200**. Dabei führte die Nitrilgruppe, die als Lewis-Base und als -M-Substituent fungieren kann, zu einem schlechteren Ergebnis als der reine -I-Substituent -CF<sub>3</sub>. Alle (*E*)-Enamide, die eine Phenylgruppe (mit oder ohne zusätzlichem Substituenten) direkt an der Amidfunktionalität trugen, lieferten dasselbe Hauptdiastereomer, das bereits bei der Optimierung der Reaktion und bei der Variation der Imine gebildet wurde (**rac-201a-rac-204a**, **rac-208a**, **rac-209a**). Dies konnte durch 2D-NMR-Spektren sowie durch Vergleich der Multiplizitäten und Kopplungskonstanten mit den bei der Variation der Imine gebildeten pentasubstituierten Piperidinen verifiziert werden. Bei vier der sechs genannten Piperidine wurde dieses Hauptdiastereomer in recht hohem Diastereomerenverhältnis d.r. gebildet; lediglich im Falle einer Ethylgruppe am β-Kohlenstoffatom des Enamids wurde **rac-208a** lediglich mit einer Diastereoselektivität von 71 % gebildet. Das Diastereomerenverhältnis d.r. beim Piperidin **rac-203** ist aufgrund der geringen Ausbeute nicht besonders aussagekräftig, da sich Wägefehler hier stark auswirken. Mit dem (*E*)-Encarbat (**(E)-191**) konnte das gewünschte Piperidin (**rac-207**) nicht nachgewiesen werden, obwohl bei analoger Umsetzung mit der chiralen Phosphorsäure (**(R)-118**) das entsprechende Produkt (**chiral-207**) gebildet wurde (siehe Abbildung 3.12).

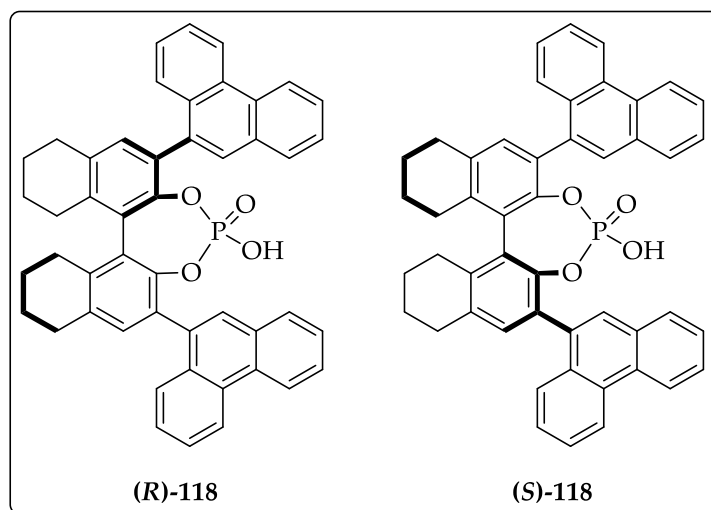
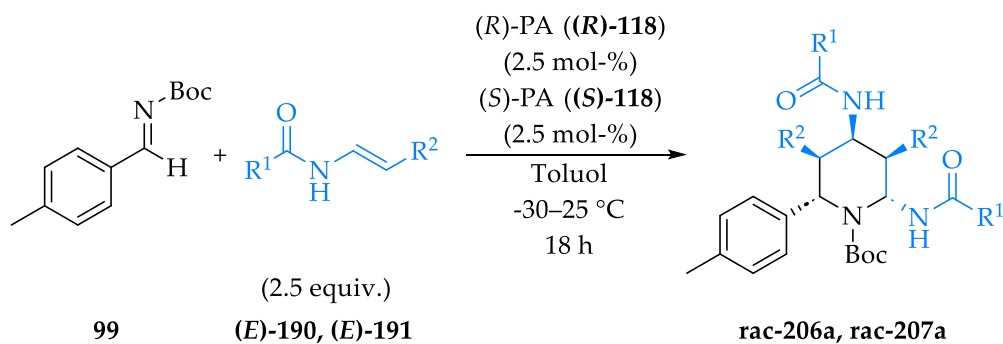
Überraschenderweise wurde bei Umsetzung der (*E*)-Enamide **(E)-189** und **(E)-190** mit dem *N*-Boc-Aldimin (**99**) und der racemischen Phosphorsäure (**62**) jeweils ein anderes der insgesamt 16 möglichen Diastereomere als Hauptisomer gebildet (**rac-205b** und **rac-206c**). Mittels 2D-NMR-Spektren (COSY, HMQC, HMBC, NOESY) konnten die relativen Konfigurationen der einzelnen Reste abgeschätzt werden (Abbildung 3.10).



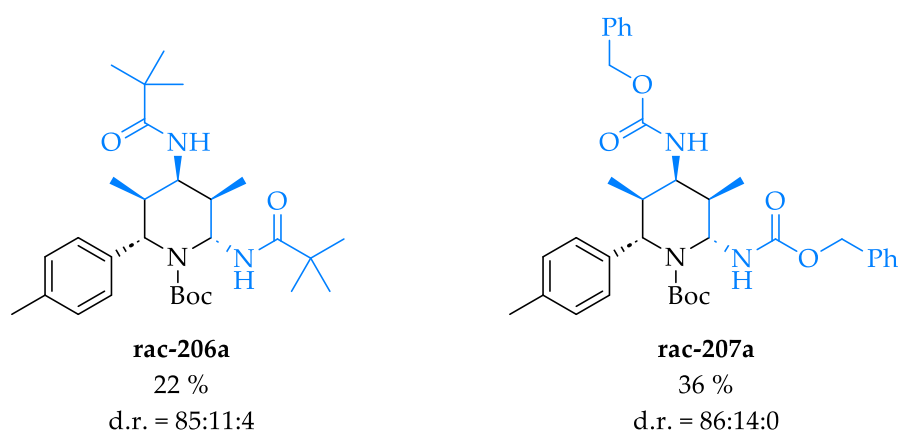
**Abbildung 3.10:** Vermutete Strukturen der gebildeten Hauptdiastereomere bei den Piperidinen **rac-205** und **rac-206**.

Dabei zeigte sich, dass bei Umsetzung dieser beiden (*E*)-Enamide unterschiedliche Diastereomere als Hauptisomere gebildet wurden. Mit der chiralen Phosphorsäure ((*R*)-**118**) wurde jedoch auch bei diesen beiden Piperidinen (**chiral-205** und **chiral-206**) das Diastereomer hauptsächlich gebildet, das bei allen anderen Substraten das Hauptisomer war (**chiral-205a** und **chiral-206a**) (siehe Abbildung 3.12). Im Falle des pentasubstituierten Piperidins (**rac-205**) wurde aufgrund der hohen Gesamtausbeute von 72 % und des Diastereomerenverhältnisses d.r. eine ausreichende Menge an dem Diastereomer **rac-205a** erhalten, um es säulenchromatographisch aufzureinigen und somit eine racemische Probe zur Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses e.r. mittels HPLC zur Verfügung zu haben. Dies war beim Piperidin **rac-206** nicht möglich.

Um auch für die beiden pentasubstituierten Piperidine **rac-206** und **rac-207** eine racemische Probe an dem Diastereomer **rac-206a** und **rac-207a** zur Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses e.r. mittels HPLC zu generieren, wurden die beiden (*E*)-Enamide (**E**)-**190** und (**E**)-**191** mit dem *N*-Boc-Aldimin (**99**) umgesetzt, wobei als Brønsted-Säure-Katalysator eine Mischung aus 2.5 mol-% an (*R*)-**118** und 2.5 mol-% an (*S*)-**118** verwendet wurde (Schema 3.36). In beiden Fällen wurde das Diastereomer **rac-206a** und **rac-207a**, das auch bei allen anderen Substraten aus Hauptdiastereomer beobachtet werden konnte, mit einer recht guten Selektivität gebildet (Abbildung 3.11). Die Ausbeute war im Falle des Piperidins **rac-206** etwas schlechter als mit der racemischen Phosphorsäure 1,1'-Biphenyl-2,2'-diylhydrogenphosphat (**62**).

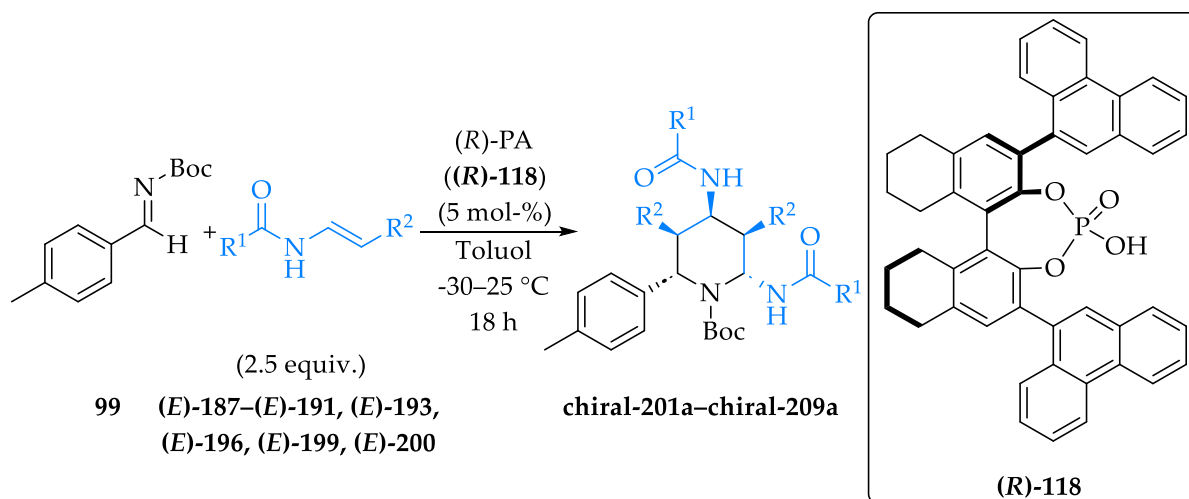


**Schema 3.36:** Synthese der racemischen Vergleichsprobe für die beiden pentasubstituierten Piperidine **rac-206** und **rac-207**.



**Abbildung 3.11:** Synthese der racemischen Vergleichsprobe für die beiden pentasubstituierten Piperidine **rac-206** und **rac-207**.

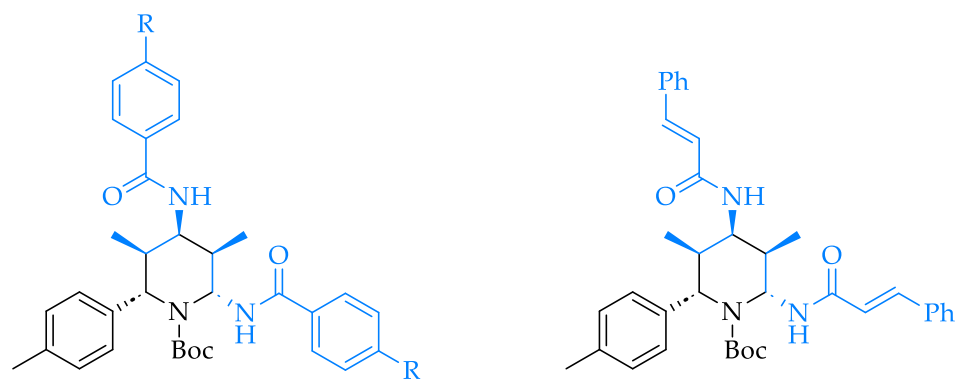
Im Anschluss wurden die (*E*)-Enamide mit dem *N*-Boc-Aldimin (**99**) und 5 mol-% der chiralen Phosphorsäure (**(R)-118**) umgesetzt (Schema 3.37 und Abbildung 3.12).



**Schema 3.37:** Umsetzung der (*E*)-Enamide mit der chiralen Phosphorsäure ((*R*)-118).

Mit der chiralen Phosphorsäure ((*R*)-118) wurden Ausbeuten zwischen 8 % und 70 % erzielt. Im Unterschied zu den entsprechenden racemischen Proben wurde das aus dem elektronenreichen (*E*)-Enamid (*E*-199) gebildete pentasubstituierte Piperidin **chiral-201** in diesem Fall nicht in besserer Ausbeute erhalten als die entsprechende Verbindung **chiral-202** aus dem elektronenarmen (*E*)-Enamid (*E*-200) mit dem -I-Substituenten -CF<sub>3</sub>, da die Ausbeute an **chiral-201** wesentlich niedriger und an **chiral-202** wesentlich höher war als an **rac-201** bzw. **rac-202**. Das elektronenarme (*E*)-Enamid (*E*-188) mit der Lewis-basischen Nitrilgruppe als -M-Substituent führte jedoch weiterhin zu einem schlechteren Ergebnis, auch wenn die Ausbeute im Vergleich zur racemischen Probe doppelt so hoch ist. Auffällig ist weiterhin, dass die Ausbeute bei den pentasubstituierten Piperidinen **chiral-208** und **chiral-209**, die eine größere Gruppe am β-Kohlenstoffatom des Enamids tragen, mit der chiralen Phosphorsäure ((*R*)-118) deutlich niedriger war als mit der racemischen (**62**). Bei den anderen Piperidinen blieb die Ausbeute ungefähr gleich und war bei **chiral-205** weiterhin am höchsten.

Alle getesteten (*E*)-Enamide lieferten dasselbe Hauptdiastereomer, das bereits bei der Optimierung der Reaktion und bei der Variation der Imine gebildet wurde. Dies konnte im Falle der pentasubstituierten Piperidine **chiral-205**, **chiral-206** und **chiral-207** mittels 2D-NMR-Spektren verifiziert werden, bei den anderen Verbindungen durch Vergleich der NMR-Spektren mit denen der racemischen Probe.



**chiral-201a:** R = OCH<sub>3</sub>: 48 %, d.r. = 93:4:3, e.r. = >99:<1

**chiral-202a:** R = CF<sub>3</sub>: 44 %, d.r. = 92:6:2, e.r.: \*

**chiral-203a:** R = CN: 13 %, d.r. = 75:25:0, e.r.: \*\*

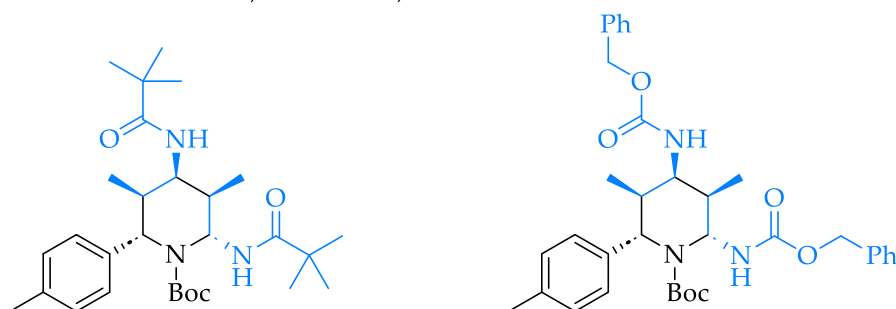
**chiral-204a:** R = Cl: 32 %, d.r. = 90:6:4, e.r. = >99:<1

**chiral-205a**

70 %

d.r. = >99:<1

e.r. = >99:<1



**chiral-206a**

20 %

d.r. = 93:6:1

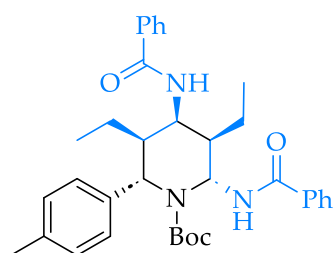
e.r.: \*

**chiral-207a**

41 %

d.r. = 84:13:3

e.r.: \*

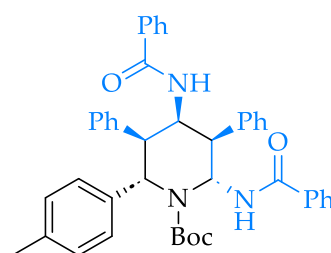


**chiral-208a**

13 %

d.r. = 86:7:7

e.r. = 96:4



**chiral-209a**

8 %

d.r. = 94:6:0

e.r.: \*

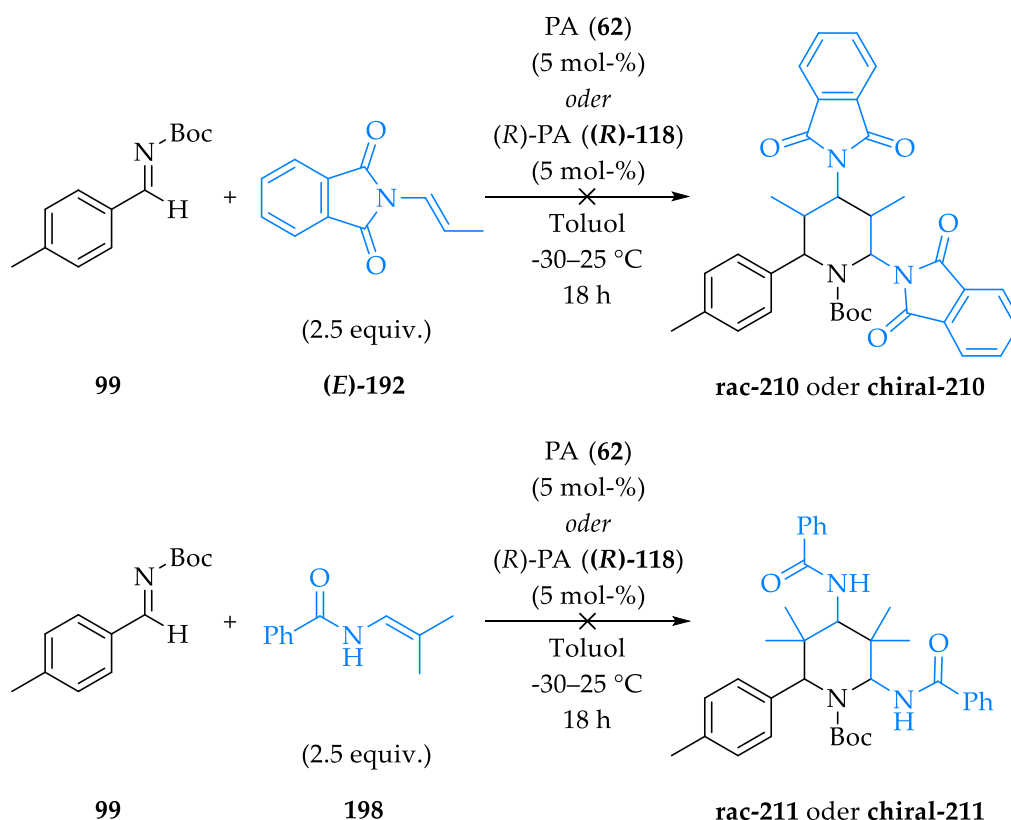
\*: nicht bestimmbar, da keine Baseline-Trennung der beiden Enantiomere durch HPLC

\*\* : nicht bestimmbar, da keine säulenchromatographische Trennung der Diastereomere

**Abbildung 3.12:** Variation der (*E*)-Enamide mit der chiralen Phosphorsäure ((*R*)-**118**).

Die beiden Enamide (*E*)-2-(Prop-1-en-1-yl)isoindolin-1,3-dion ((*E*)-**192**) und *N*-(2-Methylprop-1-en-1-yl)benzamid (**198**) führten weder mit der racemischen (**62**) noch mit der chiralen Phosphorsäure ((*R*)-**118**) zur Bildung eines Piperidins (Schema 3.38).

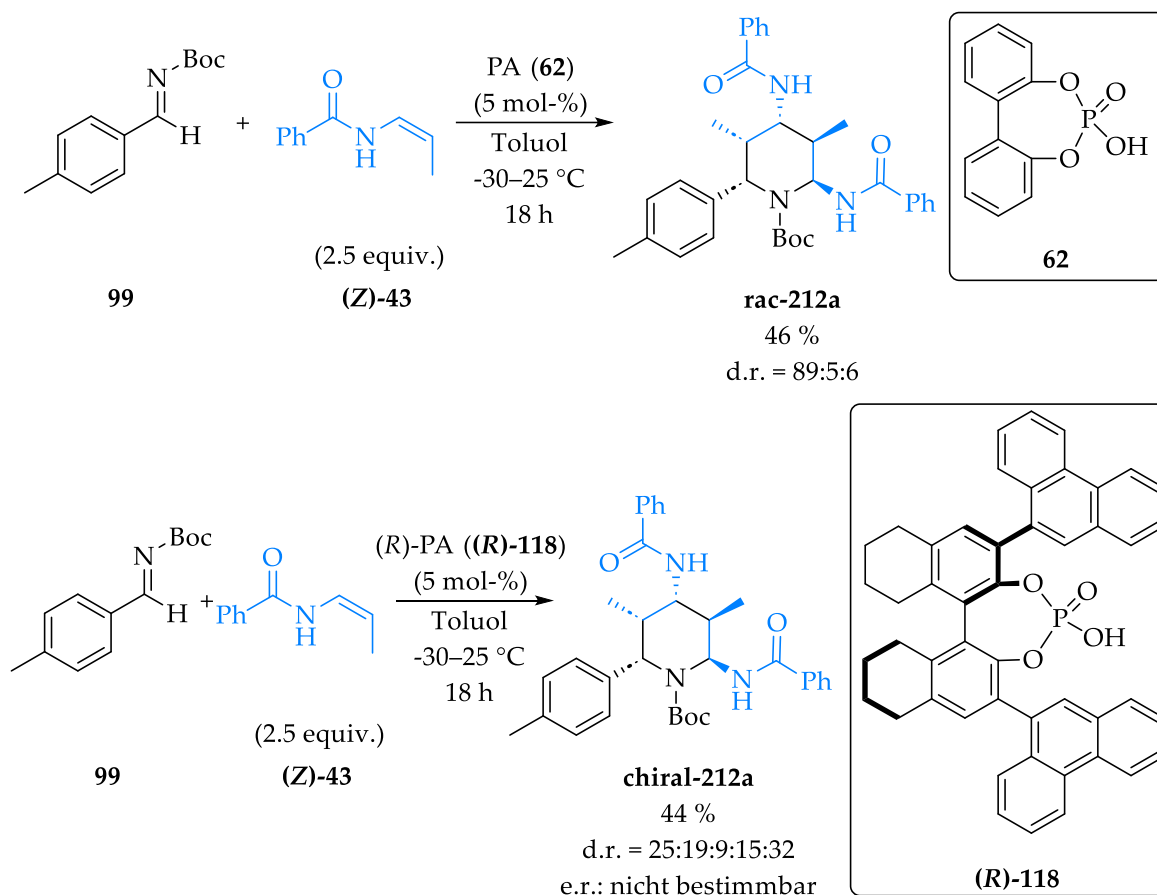
Stattdessen wurde nahezu das gesamte eingesetzte Enamid im Rohprodukt wiedergefunden.



**Schema 3.38:** Nicht erfolgreiche Enamide, die zu keinem Piperidin führten.

Zum Abschluss wurde noch (*Z*)-*N*-(Prop-1-en-1-yl)benzamid (**(Z)-43**) unter den optimierten Reaktionsbedingungen mit dem *N*-Boc-Aldimin (**99**) umgesetzt (Schema 3.39). Hierbei war sowohl mit der racemischen (**62**) als auch mit der chiralen Phosphorsäure (**(R)-118**) die Ausbeute an pentasubstituiertem Piperidin (**rac-212** bzw. **chiral-212**) nur etwas mehr als halb so hoch wie mit dem entsprechenden (*E*)-Enamid (**(E)-43**).

Im Falle der racemischen Probe war die Diastereoselektivität relativ gut, sodass das Hauptisomer (**rac-212a**) aufgereinigt und mittels 2D-NMR-Spektren (COSY, HMQC, HMBC, NOESY) eine Vermutung über die relative Konfiguration der einzelnen Reste angestellt werden konnte (Schema 3.39).



**Schema 3.39:** Umsetzung des (Z)-Enamids ((Z)-43).

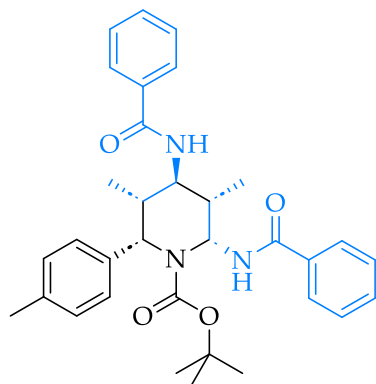
Bei Verwendung der chiralen Phosphorsäure ((R)-118) war das Diastereomerenverhältnis d.r. wesentlich schlechter und es wurden fünf Diastereomere gefunden, die säulenchromatographisch nicht vollständig voneinander getrennt werden konnten. Aus diesem Grund konnte auch das Enantiomerenverhältnis e.r. nicht bestimmt werden.

### 3.3.4 Diskussion

Bei der Variation der Enamide bzw. Encarbamate zeigten sich tendenziell größere Ausbeuteunterschiede zwischen den einzelnen getesteten Substraten, als es bei der Variation der Imine der Fall war. Sowohl mit der racemischen (**62**) als auch mit der chiralen Phosphorsäure ((R)-118) führte die Verwendung eines elektronenarmen (E)-Enamids (**E-188**), das einen Lewis-basischen –M-Substituenten am Phenylring

trägt, zu einem deutlichen Ausbeuteeinbruch an entsprechendem pentasubstituiertem Piperidin (**rac-203** bzw. **chiral-203**). Dies könnte mit der Herabsetzung der Nukleophilie des Enamids durch den –M-Substituenten sowie seiner Lewis-Basizität erklärt werden. Weiterhin könnte die Nitrilgruppe mit ihrem elektrophilen Kohlenstoffatom die Reaktion stören, da Nitrile durchaus mit Kohlenstoffnukleophilen reagieren können.<sup>[7,228]</sup> Bei dem elektronenarmen (*E*)-Enamid (**E**-200, das einen –I-Substituenten am Phenylring trägt, war die Ausbeute nur bei der racemischen Phosphorsäure (**62**) deutlich niedriger als beim elektronenreichen (*E*)-Enamid (**E**-199, mit der chiralen Phosphorsäure (**(R)**-118) waren sie nahezu gleich. Ein eindeutiger Grund hierfür konnte jedoch nicht erkannt werden. Auffällig war weiterhin, dass bei den beiden (*E*)-Enamiden (**E**-193 und (**E**-196, die eine größere Gruppe an ihrem  $\beta$ -Kohlenstoffatom tragen, die Ausbeute mit der chiralen Phosphorsäure (**(R)**-118) deutlich niedriger war als mit der racemischen (**62**). Dies könnte sterische Gründe haben, da der Rest am  $\beta$ -Kohlenstoffatom des Enamids in Richtung einer der beiden Phenanthrenyleinheiten der chiralen Phosphorsäure zeigt (siehe Abbildung 3.4), wodurch sich die beiden Reaktionspartner (Imin und Enamid) nicht optimal anordnen können. Bei der racemischen Phosphorsäure (**62**) ist hingegen deutlich mehr Platz an dieser Stelle. Da bei Umsetzung von *N*-(2-Methylprop-1-en-1-yl)benzamid (**198**) sowohl mit der racemischen als auch mit der chiralen Phosphorsäure keine Bildung des entsprechenden Piperidins (**rac-211** bzw. **chiral-211**) beobachtet werden konnte, lässt dies darauf schließen, dass ein (*Z*)-ständiger Substituent den ersten Schritt der Reaktion massiv stört, da er in Richtung des Dihydroxybiphenyl- bzw. BINOL-Rückgrats zeigt, sodass sich die beiden Reaktanden nicht so anordnen können, dass es zur Reaktion kommt (siehe Abbildung 3.4). Dies würde auch erklären, warum es bei der Umsetzung des (*Z*)-Enamids (**(Z)**-43) nicht zur hauptsächlichen Bildung des erwarteten Diastereomers gemäß des in Kapitel 3.2.2 formulierten Reaktionsmechanismus kam (Abbildung 3.13). Stattdessen deutet das bei Verwendung der racemischen Phosphorsäure (**62**) erhaltene Hauptdiastereomer (**rac-212a**) darauf hin, dass die Reaktion mit dem (*Z*)-Enamid (**(Z)**-43) über andere Übergangszustände abläuft als

beim entsprechenden (*E*)-Enamid ((*E*)-43). Vermutlich sind die beim (*Z*)-Enamid ((*Z*)-43) mit der racemischen Phosphorsäure (62) durchlaufenen Übergangszustände mit der chiralen Phosphorsäure ((*R*)-118) sterisch nur deutlich schlechter möglich, was die deutlich verringerte Diastereoselektivität bei **chiral-212** erklären würde.



*Abbildung 3.13: Erwartetes Hauptdiastereomer bei Umsetzung des (*Z*)-Enamids ((*Z*)-43) mit dem *N*-Boc-Aldimin (99), wenn die Reaktion nach demselben Mechanismus wie beim (*E*)-Enamid ((*E*)-43) ablaufen würde.*

Warum bei Umsetzung der beiden (*E*)-Enamide (*E*-189 und (*E*-190 mit der racemischen Phosphorsäure (62) andere Hauptdiastereomere (**rac-205b** und **rac-206c**) gebildet wurden als mit der chiralen Phosphorsäure ((*R*)-118) (**chiral-205a** und **chiral-206a**), konnte nicht abschließend geklärt werden; ebenso wenig konnte geklärt werden, warum es bei dem (*E*)-Encarbamat ((*E*)-191) mit der racemischen Phosphorsäure (62) nicht zur gewünschten Reaktion kam.

Mit (*E*)-2-(Prop-1-en-1-yl)isoindolin-1,3-dion ((*E*)-192) wurde weder mit der racemischen (62) noch mit der chiralen Phosphorsäure ((*R*)-118) das entsprechende Piperidin (**rac-210** bzw. **chiral-210**) gebildet. Dies ist vermutlich auf die Abwesenheit der als Wasserstoffbrückendonor fungierenden N-H-Gruppe im Enamid zurückzuführen, was bestätigen würde, dass die Reaktion über eine bifunktionelle Aktivierung abläuft (siehe Abbildung 1.15).

## 3.4 Derivatisierungen am Piperidinring

Die Konzeption dieses Teils der Arbeit erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. Georg Manolikakes. Die Planung und Durchführung der Experimente erfolgte größtenteils in Eigenarbeit. Bei der experimentellen Arbeit wurde ich in Teilen von Frau Lea Bambach im Rahmen ihres Forschungspraktikums, Herrn Fabian Petersheim im Rahmen seines Forschungspraktikums und Herrn Luca Gengenbach im Rahmen seines Forschungspraktikums unterstützt. Die Messung und Auswertung der Kristallstruktur wurde von Herrn Dr. Harald Kelm durchgeführt.

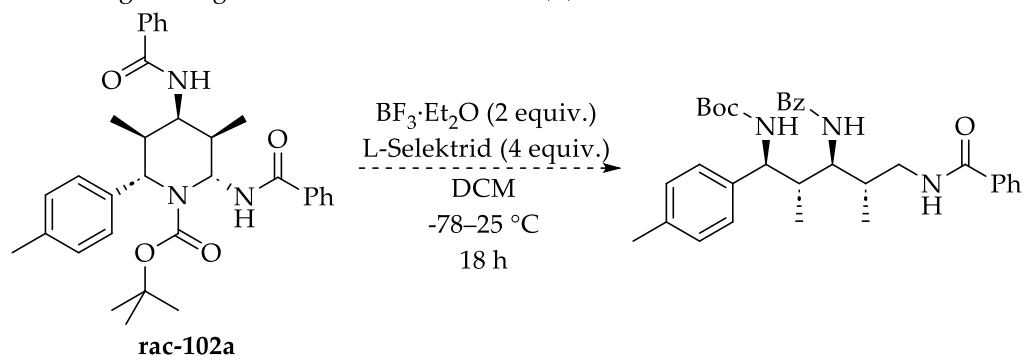
### 3.4.1 Ergebnisse

Nachdem *Amelie Kielbassa* in ihrer Masterarbeit, basierend auf Vorarbeiten von *Philipp Kramer* in seiner Dissertation, die Ringöffnung von pentasubstituierten Tetrahydropyranen untersuchte und dabei Diaminole mit fünf fortlaufenden Stereozentren erhielt, wurde zum Abschluss dieser Dissertation versucht, auf ähnliche Art und Weise 1,3,5-Triamine stereoselektiv zu erhalten.<sup>[243,244]</sup> Dafür wurde das pentasubstituierte Piperidin **rac-102a** in Analogie zu dem von *Amelie Kielbassa* entwickelten Protokoll mit zwei Äquivalenten an Bortrifluoriddiethyletherat (**88**) sowie vier Äquivalenten an L-Selektrid (Lithiumtri-*sec*-butylborhydrid) bei -78–25 °C in Dichlormethan umgesetzt (Schema 3.40, oben).<sup>[243]</sup>

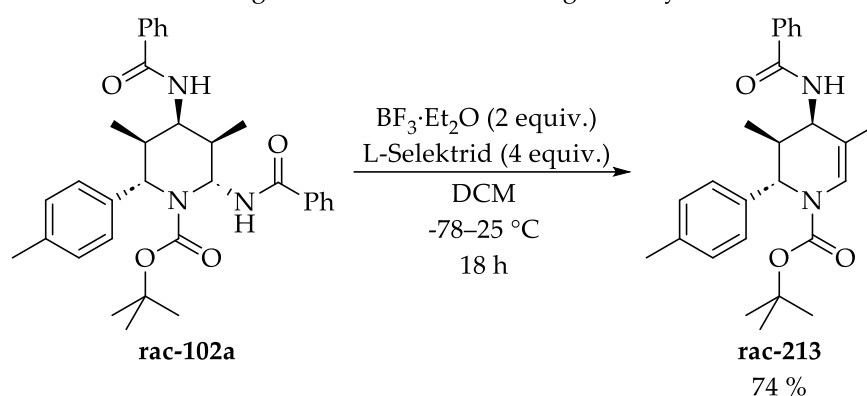
Bei der Auswertung der experimentellen Daten zeigte sich jedoch, dass das erwartete 1,3,5-Triamin, welches durch Ringöffnung und anschließende Reduktion des intermediären Imins mit L-Selektrid gebildet werden sollte, nicht nachgewiesen werden konnte. Stattdessen kam es zu einer Eliminierung von Benzamid, wobei das zyklische Encarbamat **rac-213** mit einer Ausbeute von 74 % gebildet wurde (Schema 3.40, unten). Diese Struktur konnte mittels 2D-NMR-Spektroskopie sowie einer Röntgenstrukturanalyse eines Einkristalls nachgewiesen werden (Abbildung 3.14). Da das erhaltene zyklische Encarbamat (**rac-213**) eine interessante Verbin-

derung für hochgradig stereoselektive Reaktionen wäre, wurde im Anschluss versucht, die Eliminierung von Benzamid weiter zu optimieren (Schema 3.41 und Tabelle 3.15).

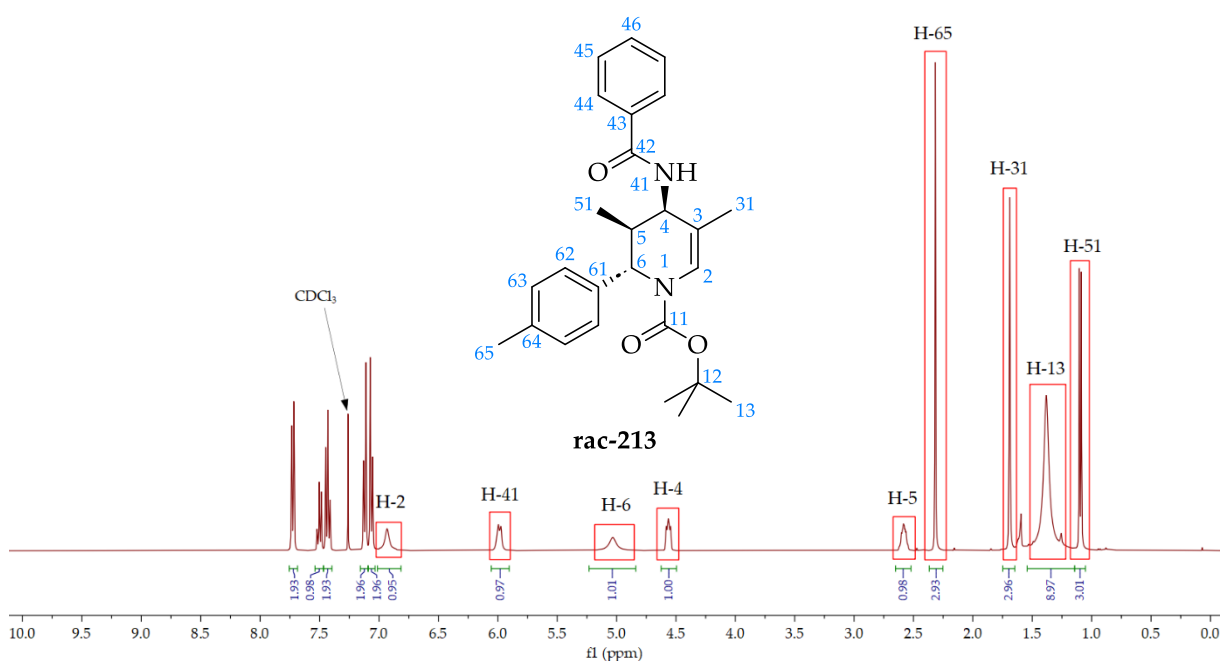
**Plan:** Ringöffnung und Reduktion zu einem 1,3,5-Triamin



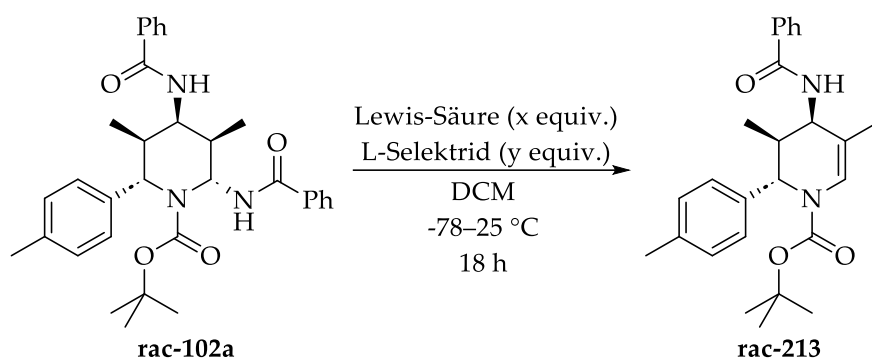
**Experiment:** Eliminierung von Benzamid → Bildung eines zyklischen Encarbamats



**Schema 3.40:** Erwartete und tatsächliche Reaktion des pentasubstituierten Piperidins (**rac-102a**) mit Bortrifluoriddiethyletherat und L-Selektrid.



**Abbildung 3.14:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des zyklischen Encarbamats (**rac-213**).



*Schema 3.41: Optimierung der Eliminierung von Benzamid mit Lewis-Säuren und/oder L-Selektid.*

Die bei der Reaktionsoptimierung erhaltenen Ergebnisse zeigten, dass nur die Kombination aus Lewis-Säure und L-Selektid zum gewünschten Produkt führte, da beide Reagenzien für die Eliminierung benötigt werden: die Lewis-Säure zur Aktivierung der Carbonylgruppe des abzuspaltenden Benzamids und das L-Selektid als Base (siehe Schema 3.51 in Kapitel 3.4.2).<sup>[245,246]</sup> Bortrifluoriddiethyletherat (**88**) lieferte dabei deutlich bessere Ergebnisse als Titan(IV)-chlorid (**89**) (Tabelle 3.15).

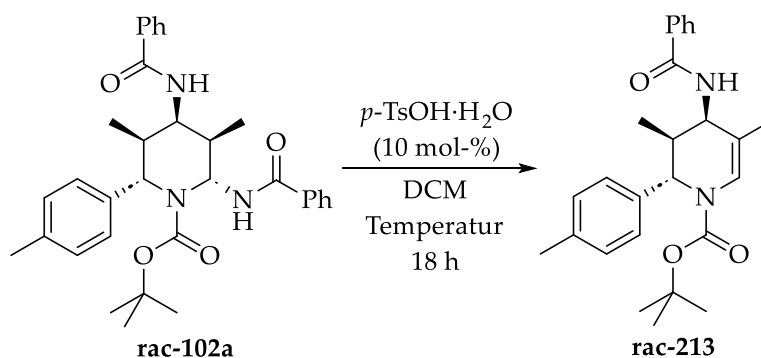
*Tabelle 3.15: Eliminierung von Benzamid mit Lewis-Säuren und/oder L-Selektid*

Lewis-Säure	Menge an Lewis-Säure	Menge an L-Selektid	Ausbeute an rac-213 (isoliert)	Menge an Eduktpiperidin (rac-102a)
BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O ( <b>88</b> )	2 equiv.	4 equiv.	74 %	17 %
BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O ( <b>88</b> )	2 equiv.	—	0 %	84 %
BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O ( <b>88</b> )	4 equiv.	—	0 %	53 %
TiCl <sub>4</sub> ( <b>89</b> )	2 equiv.	4 equiv.	20 %	80 %
TiCl <sub>4</sub> ( <b>89</b> )	2 equiv.	—	0 %	100 %
—	—	4 equiv.	0 %	73 %

Eine weitere interessante Beobachtung war die deutliche Abnahme an Eduktpiperidin (**rac-102a**) im Rohprodukt, als die Menge an Bortrifluoriddiethyletherat (**88**) von zwei auf vier Äquivalente erhöht wurde (Tabelle 3.15, zweite und dritte Zeile). Dies könnte

auf eine zunehmende Zersetzung des Edukts zurückzuführen sein, da im Falle von vier Äquivalenten an Bortrifluoriddiethyletherat (**88**) neben vielen anderen, nicht eindeutig zuordbaren Signalen, das (*E*)-Enamid (*E*)-**43** mittels NMR-Spektroskopie in der Reaktionsmischung nachgewiesen werden konnte.

Im Anschluss wurde noch die Eliminierung des Benzamids mittels katalytischer Mengen an Brønsted-Säure untersucht. Dabei wurden 10 mol-% an *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat verwendet (Schema 3.42 und Tabelle 3.16).



**Schema 3.42:** Eliminierung von Benzamid mit *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat.

Die Ergebnisse zeigten, dass mit katalytischen Mengen an *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat bei einer Temperatur von 0–25 °C nahezu dasselbe Ergebnis wie mit Bortrifluoriddiethyletherat (**88**) und L-Selektrid bei -78–25 °C erzielt werden kann.

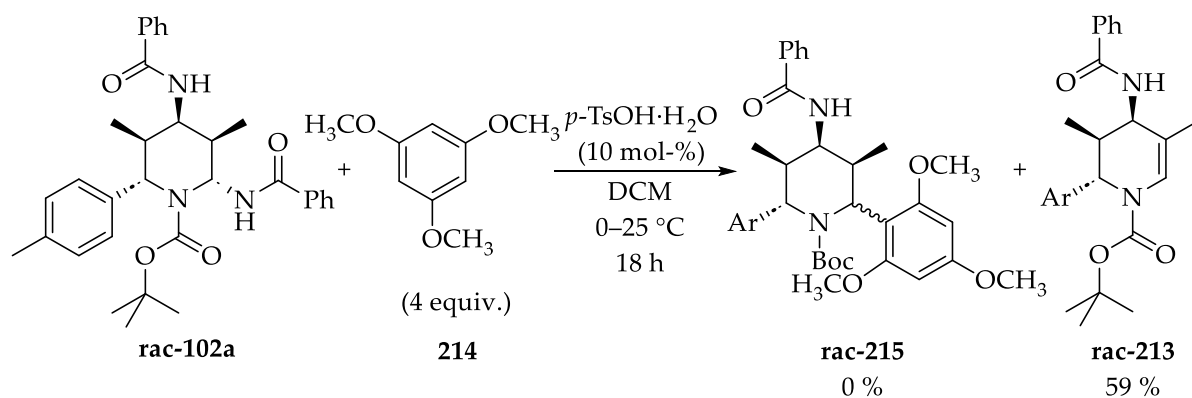
**Tabelle 3.16:** Eliminierung von Benzamid mit *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat

Temperatur	Ansatzgröße	Ausbeute an <i>rac</i> -213 (isoliert)	Menge an Edukt- piperidin ( <i>rac</i> -102a)
-30–25 °C	0.25 mmol	19 %	49 %
25 °C	0.25 mmol	46 %	11 %
0–25 °C	0.25 mmol	73 %	17 %
0–25 °C	1 mmol	53 %	33 %
0–25 °C	2 mmol	54 %	29 %
0–45 °C	2 mmol	64 %	8 %
0–45 °C	4 mmol	47 %	5 %

Da bei Verwendung von *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat jedoch die Temperaturen wesentlich milder sind, und nur ein Reagenz, und dies lediglich in katalytischen Mengen, nötig ist, wurde ein Upscaling dieser Reaktion durchgeführt (Tabelle 3.16).

Beim Upscaling fiel die Ausbeute zunächst um circa 20 % ab; allerdings stieg auch die Menge an nicht umgesetztem Edukt piperidin (**rac-102a**). Aus diesem Grund wurde die Endtemperatur auf 45 °C erhöht, sodass das Reaktionsgemisch für die letzten drei Stunden refluxiert wurde. Dies erhöhte die erzielbare Ausbeute um 10 %, sodass sie 64 % betrug. Eine weitere Verdopplung der Ansatzgröße auf 4 mmol führte schließlich zu einer merklichen Reduktion der Ausbeute. Trotzdem zeigten die Upscaling-Experimente, dass zumindest eine Verachtfachung der ursprünglichen Ansatzgröße auf 2 mmol relativ problemlos möglich ist.

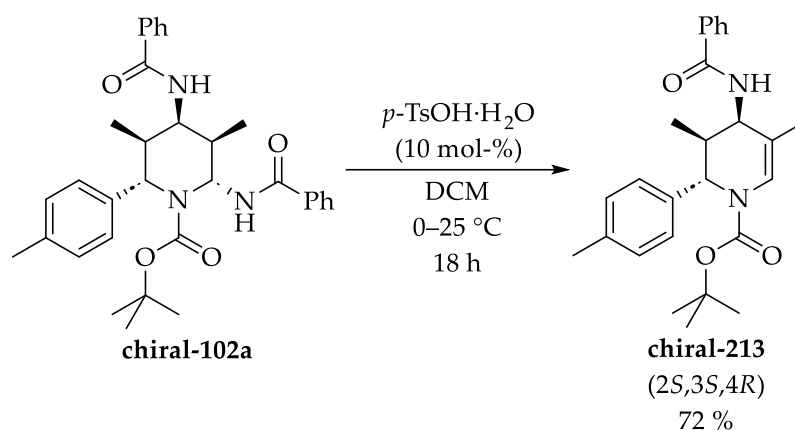
Wenn der Mechanismus der Brønsted-Säure-katalysierten Eliminierung von Benzamid über eine zyklische Iminiumionen-Zwischenstufe ablaufen würde (E1-Eliminierung), sollte diese mit einem organischen Nukleophil abfangbar sein. Aus diesem Grund wurden in einem weiteren Experiment vier Äquivalente an 1,3,5-Trimethoxybenzol (**214**) der Reaktionsmischung hinzugefügt (Schema 3.43).



**Schema 3.43:** Versuch des Abfangens einer möglichen Iminiumionen-Zwischenstufe.

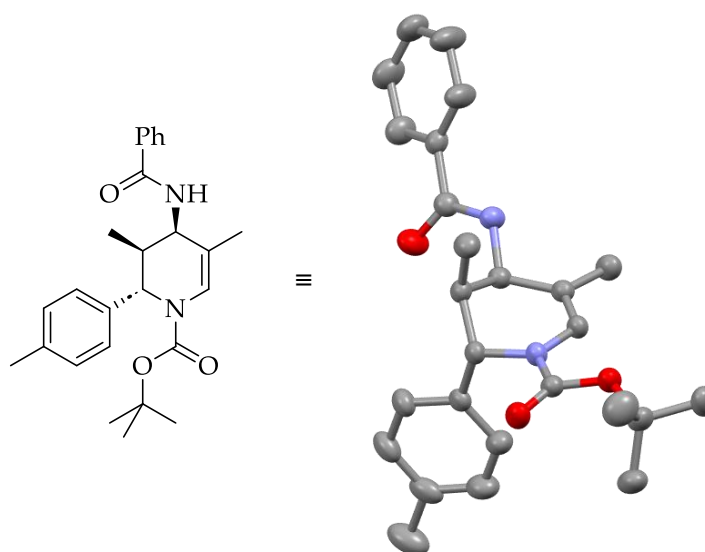
Dabei wurde jedoch das intendierte Produkt (**rac-215**) nicht gebildet, sondern lediglich das bereits bekannte Eliminierungsprodukt (**rac-213**) mit einer Ausbeute von 59 %. Weiterhin waren noch 35 % des eingesetzten Edukt piperidins (**rac-102a**) nachweisbar,

sowie 100 % des 1,3,5-Trimethoxybenzols (**214**). Dieses Ergebnis deutet auf einen E2-Mechanismus hin (siehe Schema 3.52 in Kapitel 3.4.2).



**Schema 3.44:** Synthese des chiralen zyklischen Encarbamats (**chiral-213**).

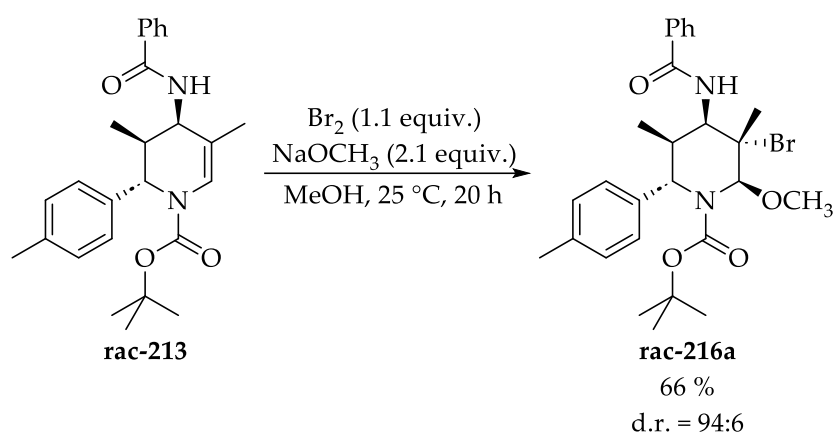
Abschließend wurde die Eliminierung von Benzamid noch mit dem chiralen penta-substituierten Piperidin **chiral-102a** durchgeführt, da sich das zyklische Encarbamat **chiral-213** wesentlich leichter kristallisieren ließ. Bei dieser Reaktion wurde eine Ausbeute von 72 % erzielt, was die bereits erzielten Ergebnisse bestätigte (siehe Tabelle 3.16). Die erhaltenen Kristalle wurden mittels Röntgenstrukturanalyse untersucht, um die absolute Konfiguration der drei Stereozentren zu bestimmen (Abbildung 3.15).<sup>[222,223]</sup>



**Abbildung 3.15:** Kristallstruktur des chiralen zyklischen Encarbamats (**chiral-213**).

Im Anschluss wurden noch verschiedene Reaktionen der Doppelbindung des racemischen zyklischen Encarbamats (**rac-213**) untersucht. Zunächst wurde eine Brom-

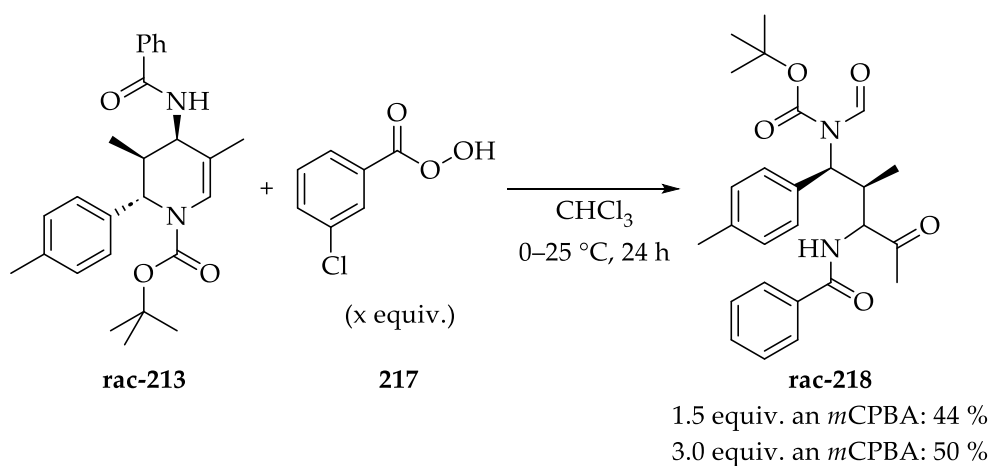
methoxylierung mit 1.1 Äquivalenten an Brom und 2.1 Äquivalenten an Natrium-methanolat in Methanol durchgeführt (Schema 3.45).<sup>[247,248]</sup>



**Schema 3.45:** Brommethoxylierung des zyklischen Encarbamats (**rac-213**).<sup>[247,248]</sup>

Bei dieser Reaktion wurde das brommethoxylierte Produkt (**rac-216**) mit einer Ausbeute von 66 % erhalten. Es konnten zwei Diastereomere mit einem Verhältnis d.r. = 94:6 beobachtet werden. Die relative Konfiguration der beiden neugebildeten Stereozentren wurde für das Hauptdiastereomer (**rac-216a**) mittels 2D-NMR-Spektroskopie sowie mechanistischer Überlegungen bestimmt (siehe Abbildung 3.16 in Kapitel 3.4.2).

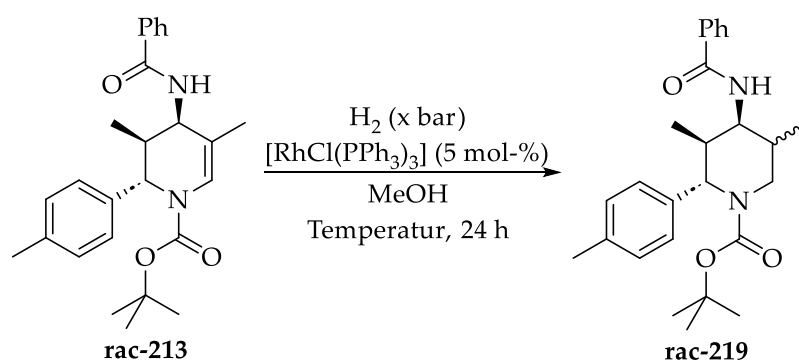
Als Nächstes wurde die Epoxidierung der Doppelbindung untersucht. Dafür wurde das zyklische Encarbamat (**rac-213**) mit *meta*-Chlorperbenzoesäure (**217**) in Chloroform umgesetzt (Schema 3.46).<sup>[249]</sup>



**Schema 3.46:** Dioxygenierung des zyklischen Encarbamats (**rac-213**) mit *m*CPBA.

Zunächst wurden 1.5 Äquivalente an *m*CPBA verwendet. Die Auswertung der erhaltenen Massen- und NMR-Spektren zeigte jedoch, dass es nicht zu einer Epoxidierung, sondern stattdessen zu einer Dioxygenierung kam, das heißt zu einer formalen Übertragung von zwei Sauerstoffatomen auf das Substrat (für einen möglichen Reaktionsmechanismus: siehe Schema 3.53 in Kapitel 3.4.2).<sup>[11]</sup> Dadurch wurde die Doppelbindung des zyklischen Encarbamats **rac-213** vollständig gespalten und das offenkettige Produkt **rac-218** mit einer Ausbeute von 44 % erhalten. Die dioxygenierte Verbindung (**rac-218**) konnte in den NMR-Spektren insbesondere anhand der Formamid- sowie der Ketogruppe identifiziert werden. Das Proton der Formamidgruppe liegt mit einer Verschiebung von 8.99 ppm im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum im anhand von ähnlichen Verbindungen erwartbaren Bereich.<sup>[250]</sup> Auch das Kohlenstoffatom der Ketogruppe liegt mit einer Verschiebung von 207.21 ppm im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum im typischen Bereich dieser funktionellen Gruppe.<sup>[251]</sup> Aufgrund dieser Ergebnisse wurde die Menge an *m*CPBA in einem weiteren Experiment auf drei Äquivalente verdoppelt. Dies führte jedoch nur zu einem leichten Anstieg der Ausbeute an **rac-218** auf 50 % (Schema 3.46).

Zum Abschluss wurde noch die Hydrierung der Doppelbindung des zyklischen Encarbamats (**rac-213**) untersucht. Zunächst wurden Rhodiumkatalysatoren eingesetzt, da diese bei der Hydrierung von Enamiden gängig sind.<sup>[71,72,126–130,252–258]</sup>



**Schema 3.47:** Hydrierung mit dem Wilkinson-Katalysator.

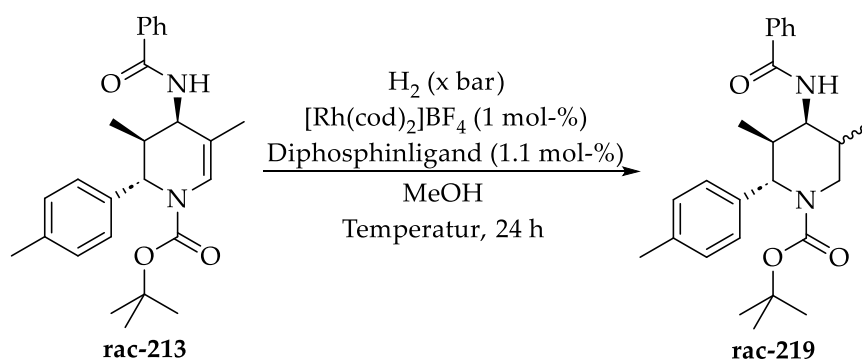
Der erste Rhodiumkatalysator, der untersucht wurde, war der Wilkinson-Katalysator, ein quadratisch-planarer Rhodium(I)-komplex (Schema 3.47).<sup>[253,256]</sup> Die erzielten

Ergebnisse zeigten allerdings, dass selbst bei sehr drastischen Bedingungen das gewünschte Produkt (**rac-219**) nicht gebildet wurde (Tabelle 3.17). Stattdessen war bis zu einer Temperatur von 80 °C und einem Wasserstoffdruck von 25 bar nur Edukt (**rac-213**) im Rohprodukt zu finden; bei 100 °C und 60 bar kam es vermutlich zu einer Zersetzung des Substrats.

**Tabelle 3.17:** Hydrierung mit dem Wilkinson-Katalysator

Temperatur	Wasserstoffdruck	Ausbeute an <b>rac-219</b>
25 °C	1 bar	0 %
25 °C	15 bar	0 %
80 °C	25 bar	0 %
100 °C	60 bar	0 %

Als Nächstes wurde der kationische Rhodium(I)-präkatalysator  $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$  untersucht, welcher zunächst mit einem Diphosphin umgesetzt wurde. Dadurch kam es zum Austausch eines 1,5-Cyclooctadienliganden gegen ein Diphosphin, sodass kationische Katalysatoren des Typs  $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{Diphosphin})]\text{BF}_4$  gebildet wurden. Diese wurden dann in der Hydrierungsreaktion getestet (Schema 3.48).<sup>[252,254,255,258,259]</sup>



**Schema 3.48:** Hydrierung mit kationischen Rhodium(I)-katalysatoren des Typs  $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{Diphosphin})]\text{BF}_4$ .

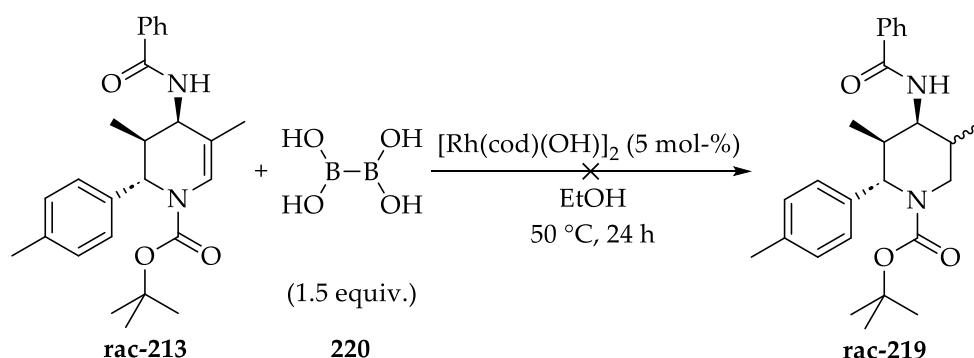
Die Auswertung der Roh-NMR-Spektren zeigte jedoch, dass es weder mit ( $\pm$ )-BINAP (2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl) noch mit dppe (1,2-Bis(diphenylphos-

phino)ethan) unter den getesteten Reaktionsbedingungen zu einer Hydrierung des zyklischen Encarbamats (**rac-213**) kam. Stattdessen wurde bei allen Experimenten das Edukt quantitativ reisoliert (Tabelle 3.18).

**Tabelle 3.18:** Hydrierung mit kationischen Katalysatoren des Typs  $[Rh(cod)(Diphosphin)]BF_4$

Diphosphin	Temperatur	Wasserstoffdruck	Ausbeute an <b>rac-219</b>
(±)-BINAP	25 °C	1 bar	0 %
(±)-BINAP	40 °C	15 bar	0 %
dppe	25 °C	1 bar	0 %
dppe	40 °C	15 bar	0 %

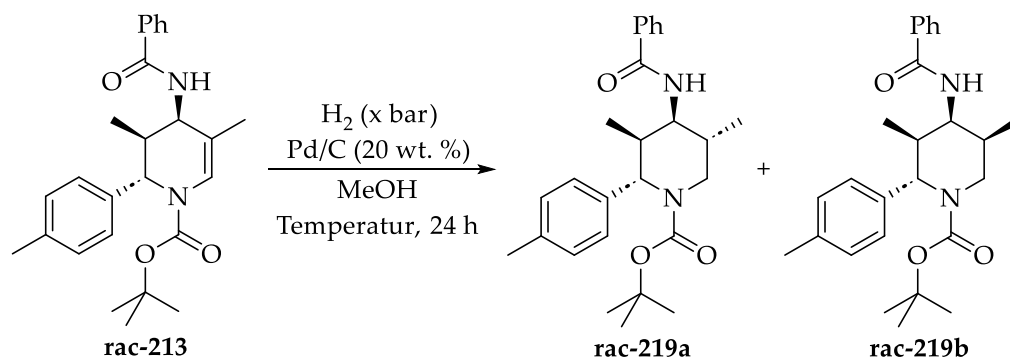
Anschließend wurde noch die Verwendung des zweikernigen Rhodium(I)-komplexes  $[Rh(cod)(OH)]_2$  für die Hydrierung des zyklischen Encarbamats (**rac-213**) getestet (Schema 3.49). Bei dieser Reaktion diente Diboronsäure (**220**) als Reduktionsmittel, sodass keine Wasserstoffatmosphäre nötig war.<sup>[260]</sup> Eine Auswertung des Roh-NMR-Spektrums zeigte jedoch, dass das gewünschte Produkt (**rac-219**) nicht gebildet wurde.



**Schema 3.49:** Nicht erfolgreiche Hydrierung des zyklischen Encarbamats (**rac-213**) mithilfe von Diboronsäure (**220**).

Da sämtliche Versuche mit Rhodiumkatalysatoren nicht erfolgreich waren, wurde zum Abschluss noch Palladium auf Aktivkohle hinsichtlich seiner Einsetzbarkeit bei der Hydrierung des zyklischen Encarbamats (**rac-213**) untersucht (Schema 3.50).<sup>[261]</sup> Dabei wurden verschiedene Reaktionsbedingungen getestet (Tabelle 3.19).

Die durchgeführten Experimente zeigten, dass die Hydrierung des zyklischen Encarbamats (**rac-213**) nur unter relativ harschen Bedingungen stattfand. Selbst bei einem Wasserstoffdruck von 30 bar bei 50 °C konnte im Rohprodukt lediglich Edukt nachgewiesen werden. Erst, als der Wasserstoffdruck nochmals auf 60 bar verdoppelt wurde, kam es zur gewünschten Hydrierung der Doppelbindung, sodass das Piperidin **rac-219** durch Säulenchromatographie isoliert werden konnte.



*Schema 3.50: Hydrierung des zyklischen Encarbamats mit Palladium auf Aktivkohle.*

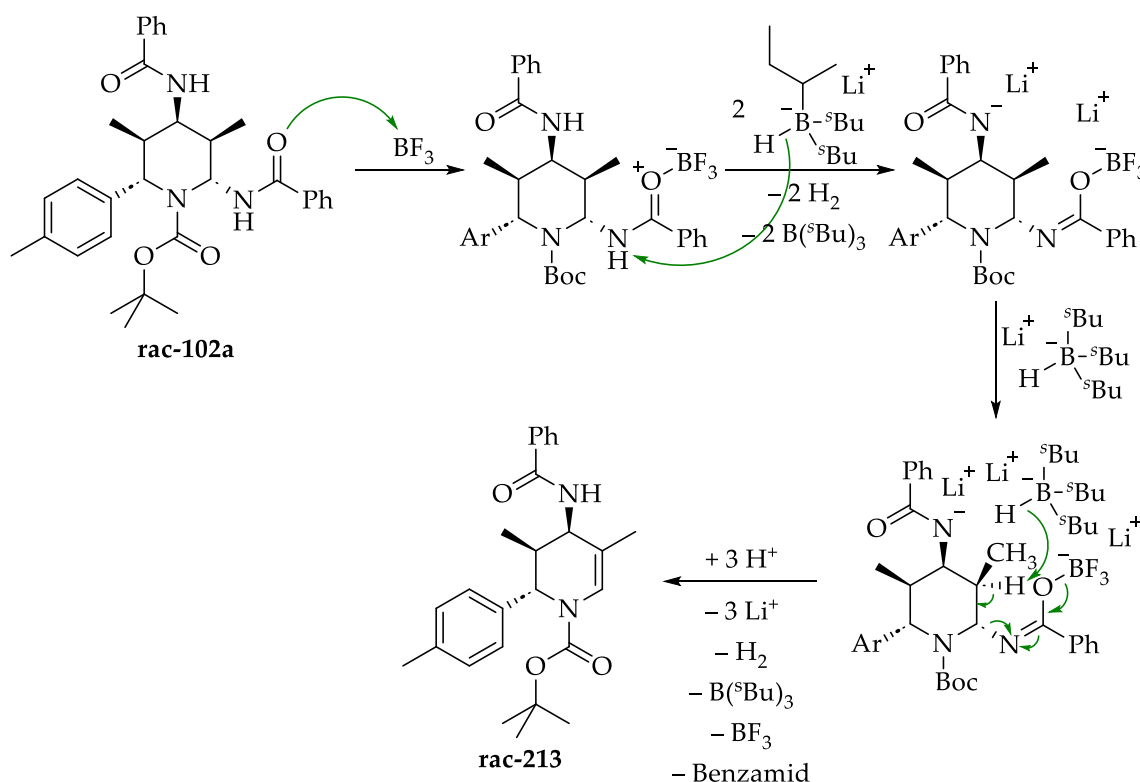
*Tabelle 3.19: Hydrierung des zyklischen Encarbamats mit Palladium auf Aktivkohle*

Temperatur	Wasserstoffdruck	Ausbeute an <b>rac-219</b>	d.r.
25 °C	1 bar	0 %	—
25 °C	15 bar	0 %	—
50 °C	30 bar	0 %	—
50 °C	60 bar	39 %	73:27

Es wurden beide möglichen Diastereomere (**rac-219a** und **rac-219b**) in einem Verhältnis von d.r. = 73:27 gebildet. Das Hauptdiastereomer (**rac-219a**) wurde mittels 2D-NMR-Spektroskopie identifiziert.

### 3.4.2 Diskussion

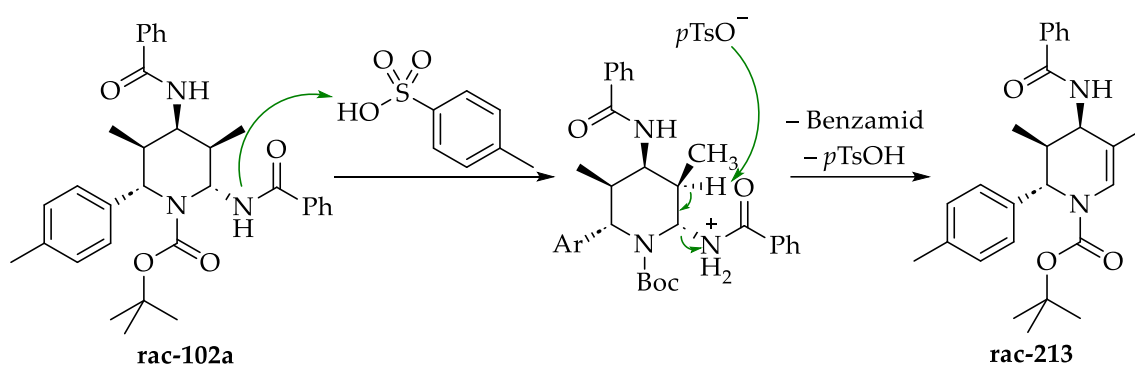
Die intendierte Ringöffnung und anschließende Reduktion des pentasubstituierten Piperidins (**rac-102a**) mit zwei Äquivalenten an Bortrifluoriddiethyletherat (**88**) sowie vier Äquivalenten an L-Selektrid zu einem 1,3,5-Triamin konnte nicht erreicht werden. Stattdessen kam es zur Eliminierung von Benzamid, wobei das zyklische Encarbat **rac-213** mit einer recht guten Ausbeute von 74 % erhalten wurde. Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass am Aminal-Kohlenstoffatom im pentasubstituierten Piperidin (**rac-102a**) die exozyklische C-N-Bindung etwas schwächer ist als die endozyklische. Die Eliminierung von Benzamid mit Bortrifluoriddiethyletherat (**88**) und L-Selektrid läuft mechanistisch vermutlich über eine E2-Eliminierung ab. Diese wird durch die niedrige Temperatur, das polar-aprotische Lösungsmittel sowie das Vorhandensein einer starken Base (L-Selektrid) begünstigt.<sup>[6,216,245,246,262]</sup> Aufgrund der *cis*-Ständigkeit der beiden Abgangsgruppen kann die Reaktion nur bei einem Diederwinkel von 0° als *syn*-Eliminierung ablaufen (Schema 3.51).<sup>[6,216,262]</sup>



**Schema 3.51:** Möglicher Mechanismus der Eliminierung von Benzamid mit Bortrifluoriddiethyletherat (**88**) und L-Selektrid.

Die Lewis-Säure Bortrifluoriddiethyletherat (**88**) diente dabei wahrscheinlich zur Aktivierung der Carbonylgruppe des abzuspaltenden Benzamids. Dies würde auch erklären, warum nur eine Kombination aus Lewis-Säure und L-Selektrid zur Bildung des Eliminierungsprodukts (**rac-213**) führte.

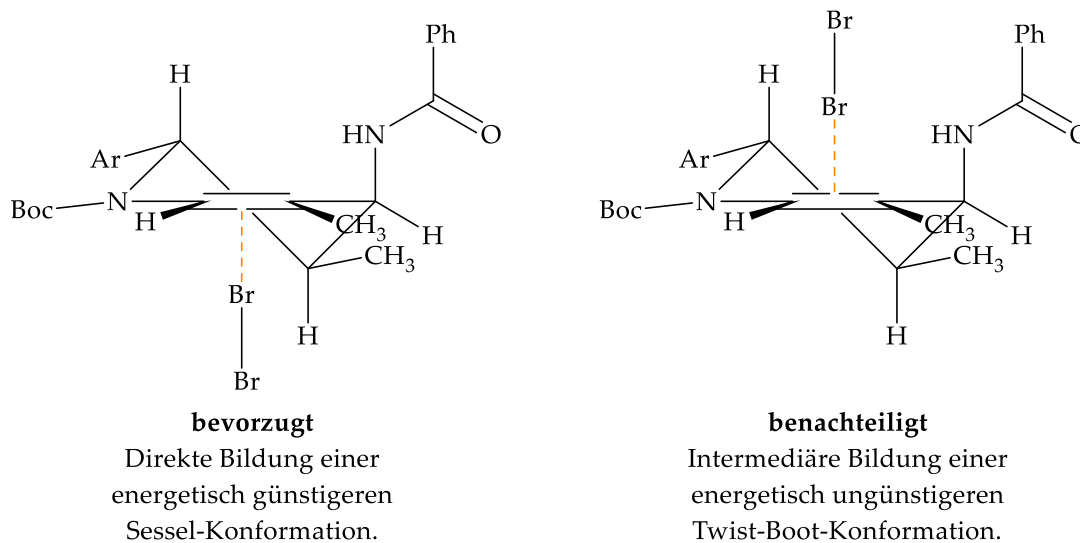
Da keine zyklische Iminiumionen-Zwischenstufe bei der Eliminierung von Benzamid mit *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat bei Zugabe von 1,3,5-Trimethoxybenzol nachgewiesen werden konnte, läuft sie vermutlich ebenfalls nach einem E2-Mechanismus als *syn*-Eliminierung ab (Schema 3.52).<sup>[6,216,262]</sup>



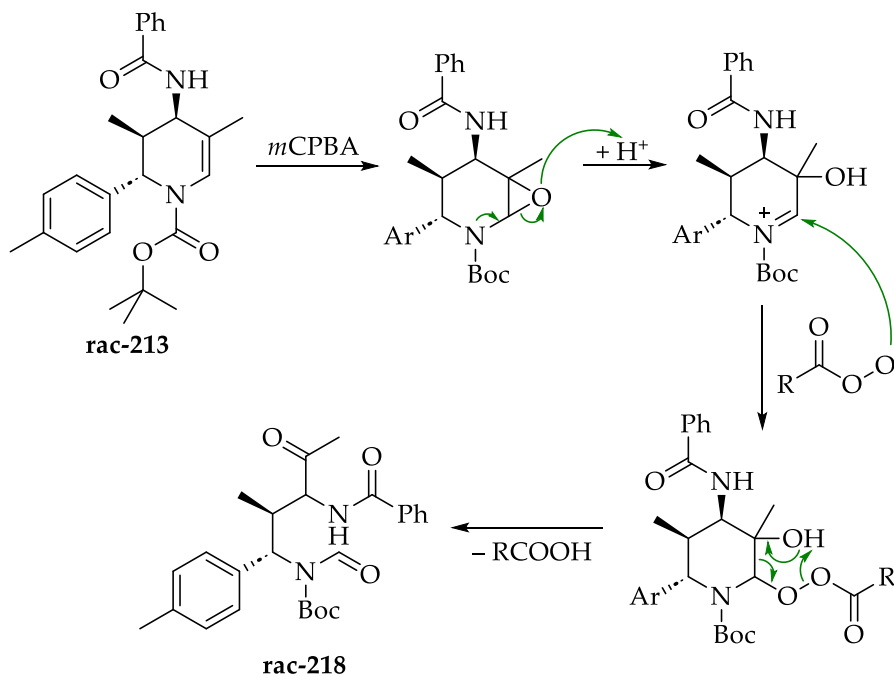
**Schema 3.52:** Möglicher Mechanismus der Eliminierung von Benzamid mit *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat.

Die Brommethoxylierung des zyklischen Encarbamats (**rac-213**) konnte erfolgreich durchgeführt werden und führte mit einer Ausbeute von 66 % zu dem *N,O*-Acetal **rac-216**, welches aufgrund der leichten Abspaltbarkeit des Methanolatanions als Iminiumionenvorläufer in einer Vielzahl von nachfolgenden Reaktionen eingesetzt werden könnte. Die relative Konfiguration der beiden neugebildeten Stereozentren des Hauptdiastereomers (**rac-216a**) könnte mithilfe des Reaktionsmechanismus erklärt werden. Der initiale elektrophile Angriff des Broms an der Doppelbindung kann nur aus einer Richtung erfolgen, die eine Wechselwirkung mit dem  $\pi$ -Orbital der Doppelbindung erlaubt (Abbildung 3.16). Erfolgte der elektrophile Angriff von oben (Abbildung 3.16, rechts), wäre dies zum einen sterisch ungünstiger, und es würde zum anderen eine energiereichere Twist-Boot-Konformation gebildet werden. Erfolgt er hingegen von unten (Abbildung 3.16, links), kann sich eine energetisch günstigere

Sessel-Konformation bilden. Das Methanolat-Anion greift anschließend von der gegenüberliegenden Seite am intermediär gebildeten Bromoniumion an (*anti*-Addition).<sup>[23]</sup>



**Abbildung 3.16:** Mögliche Übergangszustände des elektrophilen Angriffs von Brom an der Doppelbindung des zyklischen Encarbamats (*rac*-213).<sup>[23]</sup>



**Schema 3.53:** Möglicher Mechanismus der Dioxigenierung des zyklischen Encarbamats (*rac*-213) mit *m*CPBA.<sup>[8,249,263]</sup>

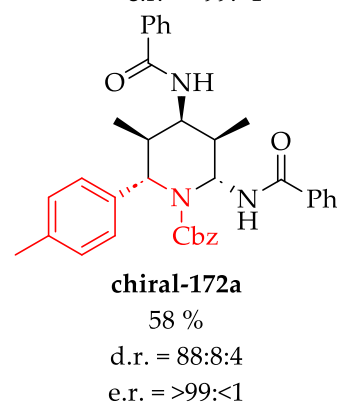
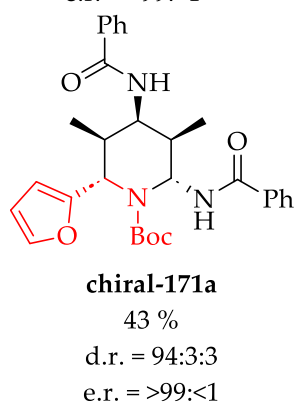
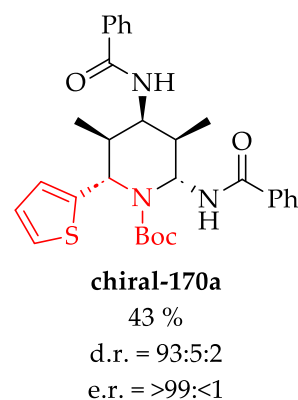
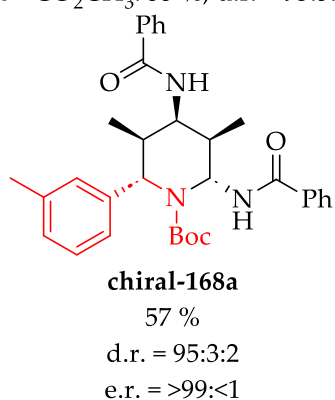
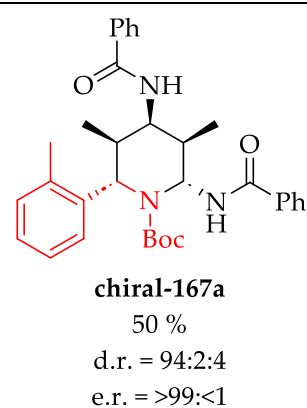
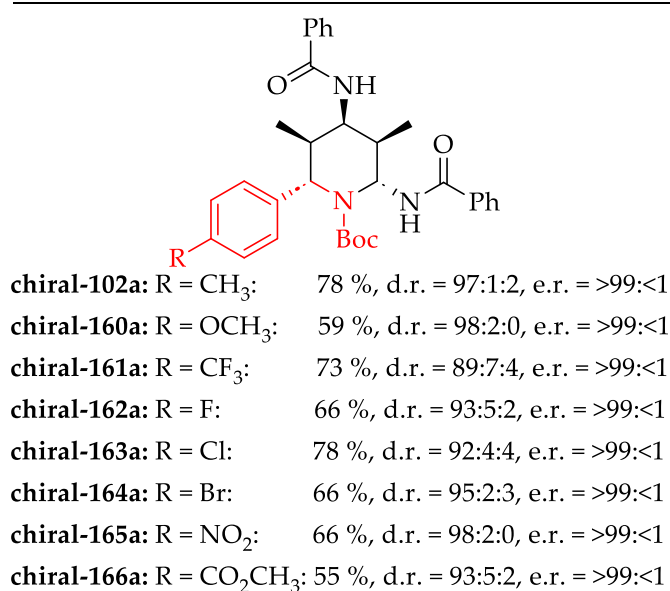
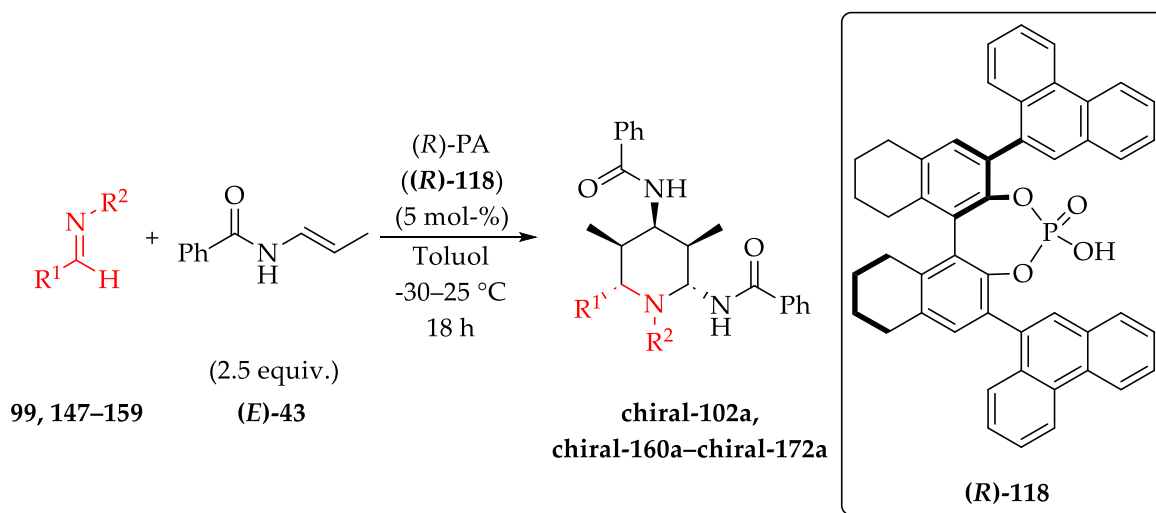
Anstelle der intendierten Epoxidierung der Doppelbindung des zyklischen Encarbamats (**rac-213**) mit *m*CPBA kam es zu einer Dioxygenierung, was zu dem offenkettigen Produkt **rac-218** führte. Die Reaktion könnte mechanistisch über eine initiale Prileschajew-Epoxidierung ablaufen, gefolgt von einer Öffnung des Epoxidrings unter sauren Bedingungen, wobei ein mesomeriestabilisiertes Carbeniumion entsteht, an dem ein zweites *m*CPBA-Molekül angreifen kann. Das entstehende Intermediat kann dann unter formaler Abspaltung von *meta*-Chlorbenzoesäure zu der offenkettigen Verbindung (**rac-218**) weiterreagieren, die sowohl eine Formamid- als auch eine Ketogruppe enthält (Schema 3.53).<sup>[8,249,263]</sup>

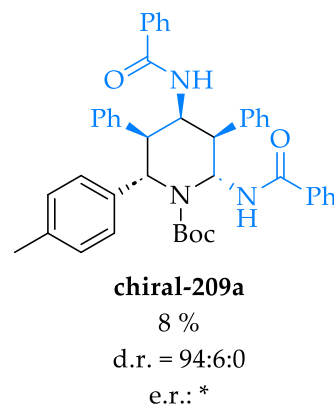
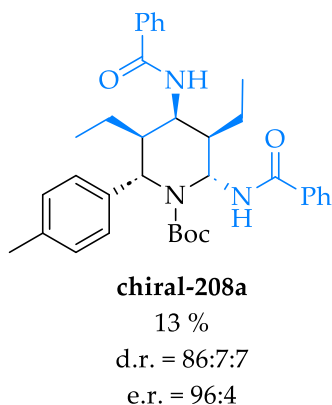
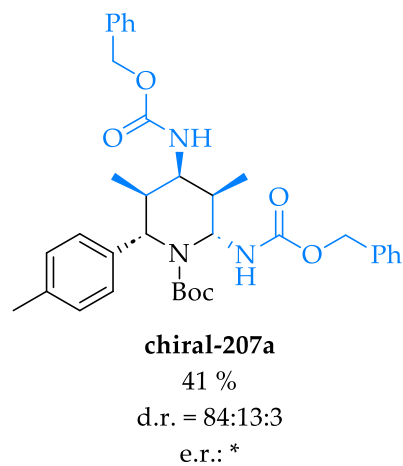
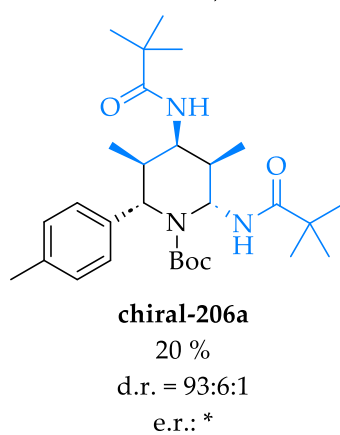
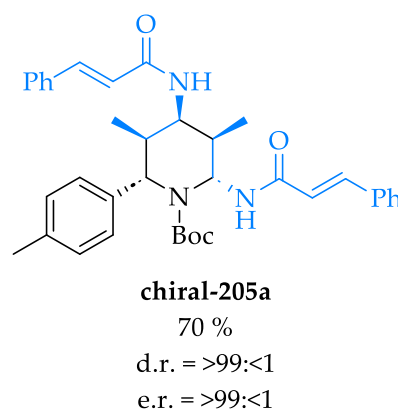
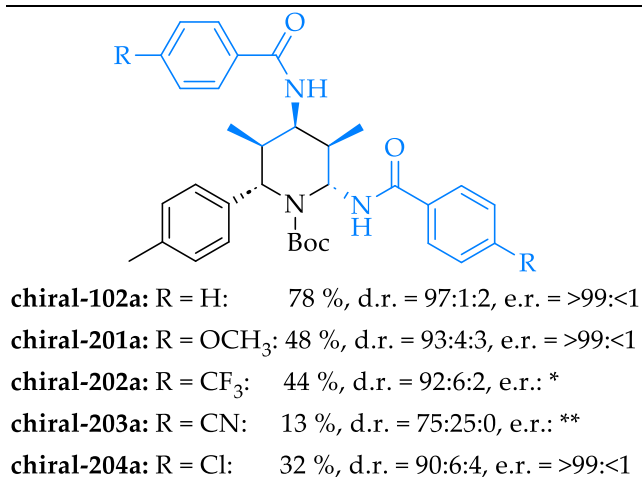
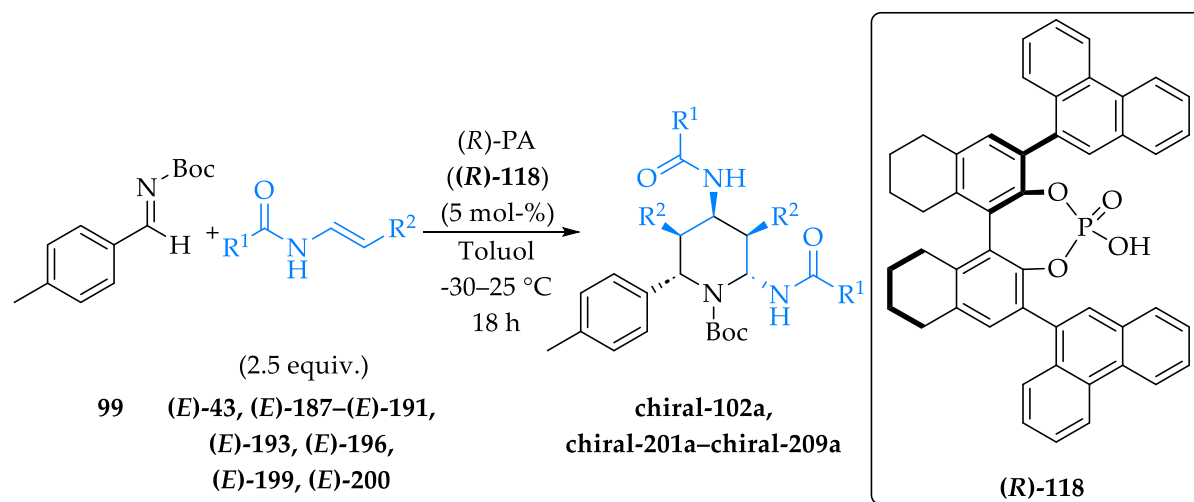
Die Hydrierung des zyklischen Encarbamats (**rac-213**) erwies sich als sehr schwierig, was auf seine polarisierte Doppelbindung zurückgeführt werden könnte. Obwohl Rhodiumkomplexe gängige Katalysatoren für die Hydrierung von Enamiden und Encarbamaten sind, führte keiner der getesteten selbst bei harschen Bedingungen zum Erfolg.<sup>[71,72,126–130,252–258]</sup> Lediglich mit Palladium auf Aktivkohle konnte das hydrierte Produkt (**rac-219**) beobachtet werden, obwohl dieses Übergangsmetall eher selten zur Hydrierung von Enamiden eingesetzt wird.<sup>[261]</sup> Allerdings waren auch hier sehr harsche Bedingungen notwendig (60 bar Wasserstoffdruck, 50 °C) und die Ausbeute betrug lediglich 39 %.

## 4 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Im Rahmen dieser Dissertation wurde eine modulare und stereoselektive Synthese von hochsubstituierten Piperidinderivaten ausgehend von einfachen Startmaterialien entwickelt. Bei dieser Kaskadenreaktion wurden in nur einem Syntheseschritt drei neue  $\sigma$ -Bindungen und fünf fortlaufende Stereozentren in überraschend hoher Selektivität aufgebaut. Nachdem verschiedene Aldiminklassen mit (*E*)-*N*-(Prop-1-en-1-yl)-benzamid ((*E*)-43) umgesetzt wurden, stellten sich *N*-Alkoxy-carbonylimine als geeignet für die intendierte Synthese hochsubstituierter Piperidine heraus. Die optimale Starttemperatur betrug  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Anschließend wurde die Reaktionsmischung langsam über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Toluol und DCM stellten sich als die geeignetsten Lösungsmittel heraus, wobei Letzteres zu einem etwas schlechteren Diastereomerenverhältnis d.r. führte. In der entwickelten Kaskadenreaktion wurde das *N*-Alkoxy-carbonylimin als limitierendes Reagenz mit 2.5 Äquivalenten an Enamid umgesetzt. Die Verwendung einer Stickstoffatmosphäre war nicht notwendig. Im Zuge der Reaktionsoptimierung erwiesen sich die beiden racemischen Phosphorsäuren 1,1'-Biphenyl-2,2'-diylhydrogenphosphat (62) und ( $\pm$ )-1,1'-Binaphthyl-2,2'-diylhydrogenphosphat (91) als die besten Katalysatoren der gewünschten Kaskadenreaktion. Dies ermöglichte die Entwicklung einer enantioselektiven Variante der Synthese, da BINOL-abgeleitete chirale Phosphorsäuren vielseitig einsetzbare und einstellbare Brønsted-Säure-Katalysatoren sind. Unter den untersuchten chiralen Phosphorsäuren erwies sich die mit partiell hydriertem BINOL-Rückgrat und 9-Phenanthrenylresten in 3,3'-Position ((*R*)-118) als am geeignetsten. Mit ihr konnten Ausbeuten an pentasubstituiertem Piperidin von bis zu 78 % bei gleichzeitig hoher Diastereo- und Enantioselectivität erzielt werden, sodass meist lediglich eines von insgesamt 32 möglichen Stereoisomeren (16 Diastereomere = 16 Enantiomerenpaare) in nennenswerten Mengen gebildet wurde.

*Schema 4.1 (nächste Seite): Variation der Imine mit der chiralen Phosphorsäure ((*R*)-118).*





\*: nicht bestimmbar, da keine Baseline-Trennung der beiden Enantiomere durch HPLC

\*\* : nicht bestimmbar, da keine säulenchromatographische Trennung der Diastereomere

*Schema 4.2 (vorherige Seite): Variation der (E)-Enamide mit der chiralen Phosphorsäure ((R)-118).*

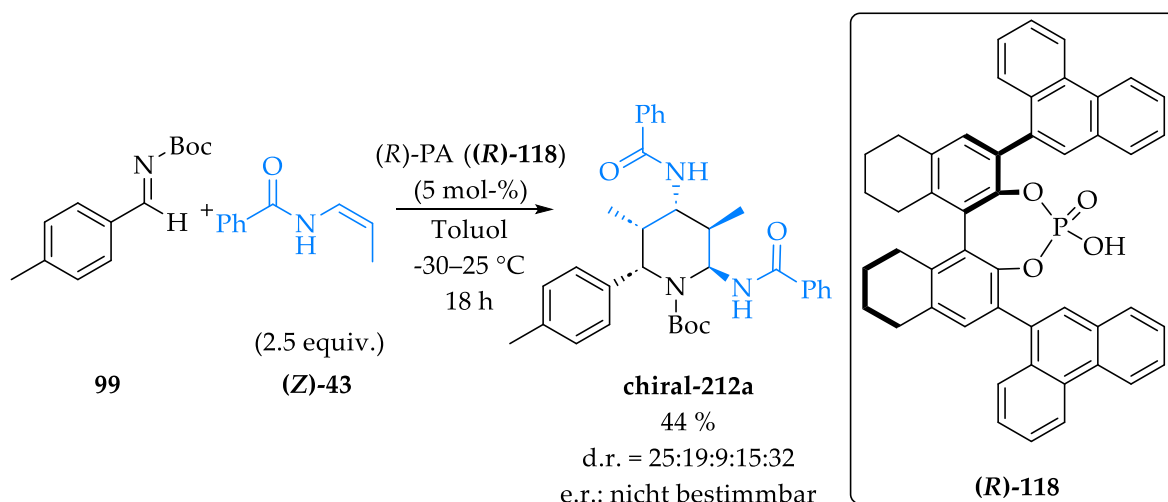
Die Ergebnisse der Variation der Imine mit der chiralen Phosphorsäure **(R)-118** sind in Schema 4.1 zusammengetragen, die der Variation der (E)-Enamide bzw. (E)-Encarbamate in Schema 4.2.

Ein Vergleich der bei den verschiedenen Substraten erzielten Ausbeuten zeigt, dass diese mehr von der Art des Enamids als von der des Imins abhängt. Während bei der Variation der Imine die Ausbeute bis auf zwei Ausnahmen immer über 50 % war, war sie bei der Variation der Enamide bzw. Encarbamate bis auf zwei Ausnahmen immer unter 50 %.

Der Reaktionsmechanismus besteht vermutlich aus drei Schritten: Bei den beiden formalen Aza-En-Reaktionen kommt es jeweils durch Reaktion eines Aldimins mit einem Enamid zu einer Kettenverlängerung, wobei in beiden Fällen ein *N*-Acylimin als Intermediat entsteht. Im dritten Schritt bildet sich ein Sechsring, sodass die Kaskadenreaktion terminiert wird. Vermutlich ist die chirale Phosphorsäure nur am ersten Schritt beteiligt. Die beiden anderen Reaktionsschritte laufen wahrscheinlich aufgrund der bereits im ersten Intermediat vorhandenen zwei Stereozentren unter Substratkontrolle und nicht unter enantioselektiver Katalyse durch die chirale Phosphorsäure ab. Da vermutlich alle drei neuen  $\sigma$ -Bindungen über hochgradig geordnete Übergangszustände gebildet werden, liefert dies eine Erklärung für die überraschend hohe Enantio- und Diastereoselektivität der entwickelten Transformation.

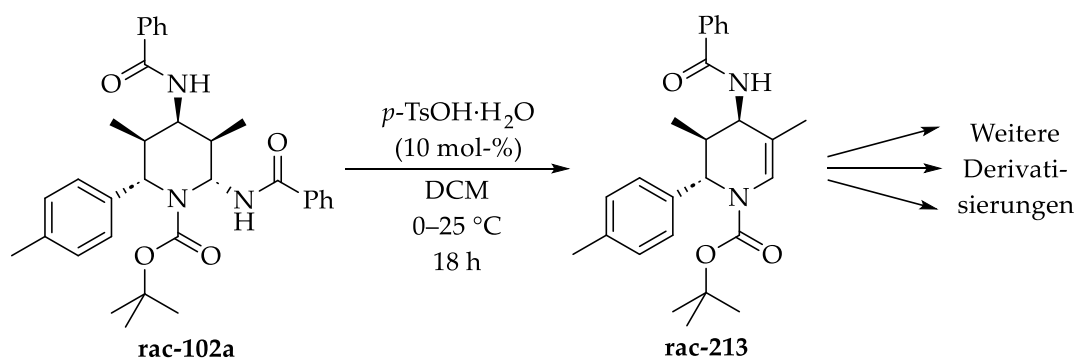
Das bei der Umsetzung des (Z)-Enamids **(Z)-43** erhaltene Produkt deutet darauf hin, dass die Reaktion mit dem (Z)-Enamid **(Z)-43** über andere Übergangszustände abläuft als beim entsprechenden (E)-Enamid **(E)-43**. Vermutlich sind die beim (Z)-Enamid **(Z)-43** mit der racemischen Phosphorsäure **(62)** durchlaufenen Übergangszustände mit der chiralen Phosphorsäure **((R)-118)** sterisch nur deutlich schlechter möglich, was

die deutlich verringerte Diastereoselektivität bei **chiral-212** im Vergleich zu **rac-212** erklären würde (Schema 4.3).



**Schema 4.3:** Umsetzung des (Z)-Enamids ((Z)-43) in der Piperidinsynthese mit der chiralen Phosphorsäure ((R)-118).

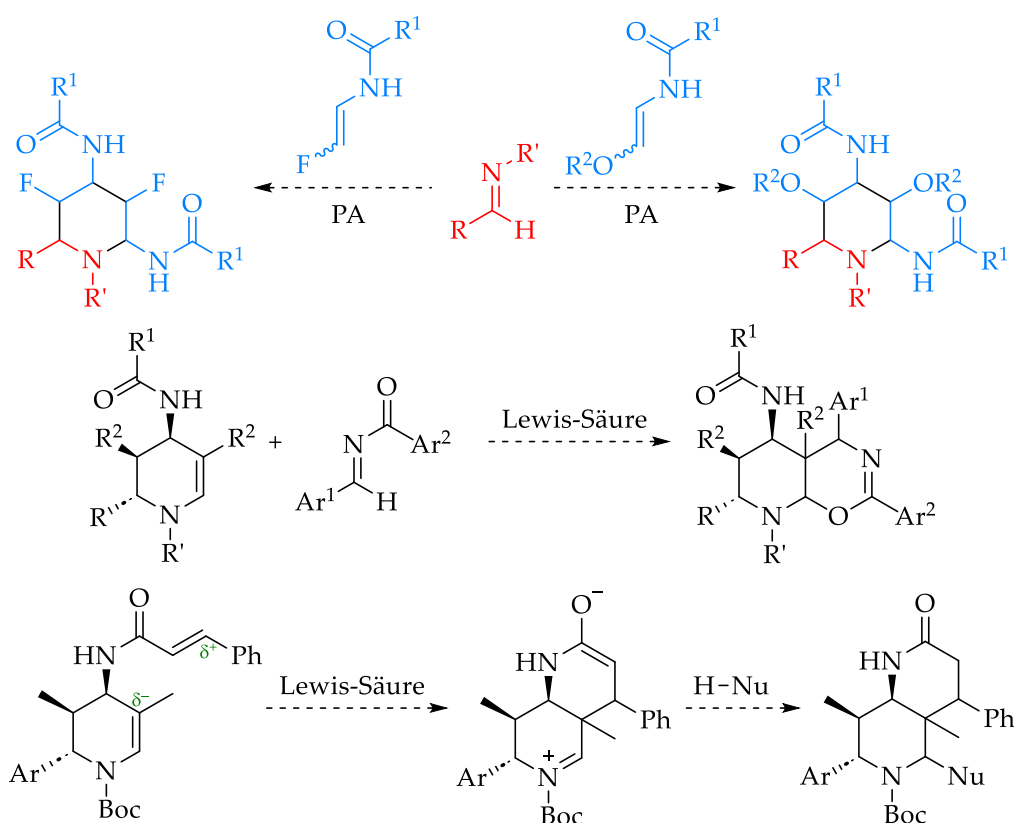
Im Anschluss wurden Derivatisierungen am Piperidinring untersucht. Anstelle der intendierten Ringöffnung und anschließenden Reduktion des pentasubstituierten Piperidins **rac-102a** zu einem 1,3,5-Triamin kam es mit Bortrifluorid-diethyletherat (**88**) und L-Selektrid zur Eliminierung von Benzamid, wobei das zyklische Encarbamat **rac-213** erhalten wurde. Dieses Ergebnis ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass die exozyklische C–N-Bindung am Aminal-Kohlenstoffatom des pentasubstituierten Piperidins **rac-102a** etwas schwächer ist als die endozyklische. Mit *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat wurde dasselbe Produkt in gleicher Ausbeute erhalten (Schema 4.4).



**Schema 4.4:** Eliminierung von Benzamid mit *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat und weitere Derivatisierungen.

Zum Abschluss wurden noch verschiedene Derivatisierungen des erhaltenen zyklischen Encarbamats (**rac-213**) untersucht. Dies umfasste die Brommethoxylierung, Dioxygenierung und Hydrierung der C–C-Doppelbindung.

In zukünftigen Experimenten könnten die in der Arbeitsgruppe *Manolikakes* etablierten Fluor- und Oxyenamids mit verschiedenen *N*-Alkoxy-carbonyliminen zu penta-substituierten Piperidinen umgesetzt werden (Schema 4.5, oben).<sup>[264]</sup> Dies würde eine schnelle Einführung von Fluor- bzw. Sauerstoffsubstituenten direkt am Piperidinring erlauben, was insbesondere für die Medizinalchemie von Interesse sein könnte.



**Schema 4.5:** Vorschläge für zukünftige Untersuchungen.

Weiterhin könnten komplexe anellierte Ringsysteme aufgebaut werden. So könnte beispielsweise ein *N*-Acylimin mit dem in dieser Arbeit entwickelten zyklischen Encarbamat in einer Diels-Alder-Reaktion umgesetzt werden (Schema 4.5, Mitte).<sup>[8]</sup> Eine weitere interessante bicyclische Verbindung könnte durch eine intramolekulare Stork-Enamin-artige Reaktion des aus dem Enamid *N*-((*E*)-Prop-1-en-1-yl)cinnamamid (**(E)-189**) erhaltenen zyklischen Encarbamats erzeugt werden (Schema 4.5, unten).<sup>[8]</sup>

## 5 EXPERIMENTELLER TEIL

### 5.1 Allgemeines

Alle Reaktionen wurden, sofern nicht anders angegeben, unter Umgebungsatmosphäre durchgeführt. Bei Reaktionen unter Schutzgasatmosphäre wurde auf die Standard-Schlenktechnik zurückgegriffen. Dabei wurde zur Erzeugung eines Unterdrucks von bis zu  $10^{-3}$  mbar eine handelsübliche Drehschieberpumpe verwendet, wobei Stickstoff als Inertgas diente. Die verwendeten Reaktionsapparaturen wurden nach dem Zusammenbau mehrfach abwechselnd unter Vakuum mit einem Heißluftgebläse ausgeheizt und nach Abkühlen mit Stickstoff geflutet. Die Aufarbeitung der Reaktionsgemische erfolgte immer an Luft. Die verwendeten Chemikalien und Ausgangsverbindungen waren entweder kommerziell erhältlich oder wurden in der Arbeitsgruppe synthetisiert. Sie wurden, sofern nicht anders angegeben, ohne weitere Aufreinigung verwendet. Die eingesetzten Lösungsmittel wurden kommerziell erworben. Die trockenen Lösungsmittel wurden über Molekularsieb getrocknet und mit einem Septum verschlossen ebenfalls kommerziell erworben.

**Dünnschichtchromatographie (DC):** Zur Bestimmung der  $R_f$ -Werte wurden die Kieselgel-Aluminiumfolien 60  $F_{254}$  der Firma Merck als stationäre Phase verwendet. Bei den Laufmitteln ist die Zusammensetzung als Volumenverhältnis (v/v) angegeben.

**Säulenchromatographie:** Für säulenchromatographische Trennungen wurde Kieselgel mit einer Partikelgröße von 15  $\mu\text{m}$  verwendet. Durchgeführt wurden sie entweder am Säulenautomaten *PuriFlash XS 420* von Interchim oder es wurde manuell gesäult. Bei den angegebenen Zusammensetzungen der Laufmittel handelt es sich um Volumenverhältnisse (v/v).

**Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC):** Die analytische Trennung der Enantiomergemische erfolgte mithilfe der HPLC-Anlage *Series 1100* von Agilent™ (Lösungsmittellentgaser: *G1322A*, Quadropumpe: *G1311*, Diodenarray-Detektor: *G1316A*). Als stationäre Phase wurde die folgende chirale Normalphasen-Säule

verwendet: Chiralpak® IA (4.6 mm x 25 cm) von Diacel Chemical Industries. Als mobile Phase wurde ein Lösungsmittelgemisch in p.a.-Qualität aus *n*-Hexan/Ethanol verwendet, die zuvor filtriert und entgast wurden. Die Flussrate betrug 0.7 mL/min. Die Retentionszeiten für die jeweiligen Enantiomere sind im Folgenden mit  $t_{\text{R}}(\text{major})$  für das Hauptenantiomere und  $t_{\text{R}}(\text{minor})$  für das Nebenenantiomere in Minuten angegeben.

**ESI- und APCI-Massenspektrometrie:** Die Messung der ESI- und APCI-Massenspektren erfolgte am Gerät *Expression<sup>L</sup> CMS* von Advion.

**Schmelzpunktbestimmung:** Die Schmelzpunkte der Verbindungen wurden mithilfe des Gerätes *DigiMelt* der Firma Stanford Research Systems bestimmt.

**Spezifischer Drehwinkel:** Zur Bestimmung der spezifischen Drehwinkel wurde das Polarimeter *PerkinElmer 241* der Firma PerkinElmer mit einer Natriumdampfampe (Natrium-D-Linie:  $\lambda = 589 \text{ nm}$ ) als monochromatischer Lichtquelle verwendet. Die Messungen erfolgten in einer Glasküvette mit einer Länge von 10 cm bei 20 °C in DCM. Zur Berechnung des spezifischen Drehwinkels aus dem gemessenen Drehwinkel wurde folgende Formel verwendet:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = \frac{\alpha}{\beta \cdot d}$$

$\alpha$ : gemessener Drehwinkel [°];  $\beta$ : Massenkonzentration [g/mL];  $d$ : Schichtdicke [dm].

**Röntgenstrukturanalyse:** Die Kristallstrukturen wurden bei 150.0(2) K oder 200.0(2) K am Diffraktometer *D8 Venture* von Bruker mit einer Mo-K $\alpha$ - ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ) oder Cu-K $\alpha$ - ( $\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$ ) Röntgenstrahlungsquelle gemessen. Die Strukturen wurden gelöst und verfeinert mit dem Softwarepaket *Bruker SHELXTL* und verfeinert gegen  $F^2$  mit dem Full-Matrix-Least-Squares-Verfahren mit dem Programm *SHELXL-2019/1*.<sup>[265]</sup>

**Infrarotspektroskopie (IR):** Die Messung der IR-Spektren mittels IR-ATR-Spektroskopie erfolgte am Gerät *IRSpirit (QATR-S)* von Shimadzu.

**Kernspinresonanzspektroskopie (NMR):** Zur Aufnahme der  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -,  $^{19}\text{F}$ - und  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren bei Raumtemperatur wurden die Geräte *Avance 400* und *Avance 600* der Firma Bruker verwendet. Die chemischen Verschiebungen werden im Folgenden in Einheiten der  $\delta$ -Skala [ppm] angegeben und auf zwei Nachkommastellen gerundet. Als Referenz diente die chemische Verschiebung der nicht-deuterierten Protonen im verwendeten Lösungsmittel.<sup>[251]</sup>

Chloroform- <i>d</i> : Acetonitril- <i>d</i> <sub>3</sub> : DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : Dichlormethan- <i>d</i> <sub>2</sub> :	$\delta(^1\text{H}) = 7.26$ ppm $\delta(^1\text{H}) = 1.94$ ppm $\delta(^1\text{H}) = 2.50$ ppm $\delta(^1\text{H}) = 5.32$ ppm	$\delta(^{13}\text{C}) = 77.2$ ppm $\delta(^{13}\text{C}) = 1.3$ ppm und 118.3 ppm $\delta(^{13}\text{C}) = 39.5$ ppm $\delta(^{13}\text{C}) = 53.8$ ppm
---	--	---

## 5.2 Synthesen der Imine

### 5.2.1 *N*-Aryl-, *N*-Phosphinoyl- und *N*-Sulfonylimine und die daraus erhaltenen Produkte

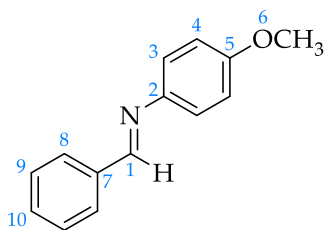
#### Synthese von *N*-(4-Methoxyphenyl)-1-phenylmethanimin (79)<sup>[197]</sup>

*p*-Anisidin (78) (2.49 g, 20.0 mmol) wurde in Methanol (40 mL) gelöst und anschließend Benzaldehyd (77) (2.13 g, 20.0 mmol, 2.03 mL) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf 65 °C erhitzt und für drei Stunden refluxiert. Nach Abkühlen wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt und das erhaltene Rohprodukt aus Ethanol (40 mL) umkristallisiert. Der erhaltene Feststoff wurde abschließend mit kaltem Ethanol gewaschen.

**Ausbeute:** 3.85 g (18.2 mmol, 91 %) farbloser Feststoff

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.49$  (s, 1H, H-1), 7.94 – 7.85 (m, 2H, H-8), 7.52 – 7.42 (m, 3H, H-9, H-10), 7.29 – 7.21 (m, 2H, H-3), 6.98 – 6.90 (m, 2H, H-4), 3.84 (s, 3H, H-6) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 158.54 (C-1), 158.39 (C-5), 145.03 (C-2), 136.56 (C-7), 131.16 (C-10), 128.86 (C-8), 128.70 (C-9), 122.32 (C-3), 114.49 (C-4), 55.61 (C-6) ppm.



Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[266]</sup>

### Synthese von *N*-(6-Methoxy-3-methyl-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-4-yl)-benzamid (80)

Dieser Versuch wurde unter  $\text{N}_2$ -Atmosphäre durchgeführt.

Verbindung **79** (52.8 mg, 0.25 mmol) wurde in DCM (1.25 mL) gelöst und die Lösung auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  abgekühlt. Anschließend wurde Bortrifluoriddiethyletherat (**88**) (48 %, 17.3 mg, 0.25 mmol, 15.4  $\mu\text{L}$ ) innerhalb von zwei Minuten zugetropft und für eine halbe Stunde bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Danach wurde Verbindung (*E*)-**43** (101 mg, 0.63 mmol) in DCM (1.25 mL) innerhalb von fünf Minuten zugetropft und nochmals für zwei Stunden bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Im Anschluss wurde das Reaktionsgemisch innerhalb von 15 Stunden langsam auf  $25\text{ }^\circ\text{C}$  erwärmen gelassen. Es wurde DCM (10 mL) und gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung (10 mL) zugegeben, extrahiert und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit DCM (2x 20 mL) extrahiert und die vereinigte organische Phase mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (2x 20 mL) gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels bei vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Ethylacetat = 9:1  $\rightarrow$  1:1) und das Lösungsmittel wiederum bei vermindertem Druck entfernt.

**Ausbeute:** 28.5 mg (0.08 mmol, 31 %) farbloser Feststoff

**Diastereomerenverhältnis:** d.r. = 69:28:3:0

**Diastereomer 1:**

**DC:**  $R_f = 0.47$  [ $\text{SiO}_2$ ,  $n$ -Hexan/Ethylacetat = 7:3 (v/v)].

**ESI-MS:**  $m/z = 394.9$  [ $\text{M} + \text{Na}^+$ ];  $767.0$  [ $2\text{M} + \text{Na}^+$ ].

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 7.63 - 7.57$  (m, 2H),  $7.52 - 7.27$  (m, 8H),  $6.79$  (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H, H-5),  $6.72$  (dd,  $J = 8.7$  Hz,  $2.7$  Hz, 1H, H-7),  $6.57$  (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H, H-8),  $6.13$  (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H, H-41),  $5.32$  (t,  $J = 9.0$  Hz, 1H, H-4),  $4.24$  (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, H-2),  $4.40 - 3.83$  (br. s, 1H, H-1),  $3.69$  (s, 3H, H-61),  $2.26$  (h,  $J = 7.3$  Hz, 1H, H-3),  $0.95$  (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H, H-31) ppm.

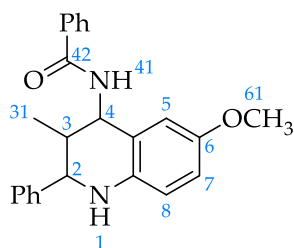
**$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 167.35$  (C-42),  $152.61$ ,  $142.63$ ,  $138.60$ ,  $134.43$ ,  $131.66$ ,  $128.94$ ,  $128.76$ ,  $128.66$ ,  $127.94$ ,  $127.48$ ,  $126.96$ ,  $122.47$ ,  $115.44$ ,  $113.76$ ,  $62.04$  (C-2),  $55.99$  (C-61),  $52.46$  (C-4),  $41.23$  (C-3),  $16.58$  (C-31) ppm.

**Diastereomer 2:**

**DC:**  $R_f = 0.61$  [ $\text{SiO}_2$ ,  $n$ -Hexan/Ethylacetat = 7:3 (v/v)].

**ESI-MS:**  $m/z = 394.9$  [ $\text{M} + \text{Na}^+$ ];  $767.0$  [ $2\text{M} + \text{Na}^+$ ].

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 7.85 - 7.80$  (m, 2H),  $7.56 - 7.50$  (m, 1H),  $7.46$  (dd,  $J = 8.2$  Hz,  $6.6$  Hz, 2H),  $7.42 - 7.27$  (m, 5H),  $6.85 - 6.76$  (m, 2H, H-5, H-7),  $6.66$  (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, H-8),  $6.53$  (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H, H-41),  $4.96$  (dd,  $J = 7.0$  Hz,  $2.4$  Hz, 1H, H-4),  $4.50$  (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H, H-2),  $4.20 - 3.84$  (br. s, 1H, H-1),  $3.75$  (s, 3H, H-61),  $2.39$  (dtd,  $J = 9.6$  Hz,  $6.8$  Hz,  $2.6$  Hz, 1H, H-3),  $0.80$  (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H, H-31) ppm.



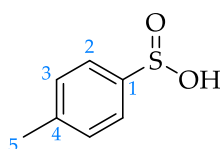
**Synthese von *p*-Toluolsulfinsäure (84)**<sup>[201]</sup>

Natrium-*p*-toluolsulfinat (83) (3.67 g, 20.0 mmol) wurde in Wasser (30 mL) gelöst und dann MTBE (25 mL) zugegeben. Anschließend wurde bei 25 °C Salzsäure (37 %, 1.97 g, 20.0 mmol, 1.66 mL) innerhalb von fünf Minuten zugetropft und für weitere 30 Minuten bei 25 °C gerührt. Anschließend wurden die beiden Phasen getrennt und Toluol (25 mL) zur organischen Phase gegeben. Nachdem ca. 2/3 des organischen Lösungsmittels bei vermindertem Druck entfernt wurden, wurde *n*-Heptan (30 mL) zugegeben und die Suspension filtriert. Der Filterkuchen wurde mit *n*-Heptan (30 mL) gewaschen und der erhaltene Feststoff im Vakuum getrocknet und unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre aufbewahrt.

**Ausbeute:** 2.70 g (17.3 mmol, 86 %) leicht bräunlicher Feststoff

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 7.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H-2), 7.37 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H-3), 2.37 (s, 3H, H-5) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 145.91 (C-4), 141.38 (C-1), 129.50 (C-2), 124.54 (C-3), 20.98 (C-5) ppm.



Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[201]</sup>

**Synthese von *P,P*-Diphenyl-*N*-(*p*-tolyl(tosyl)methyl)phosphinamid (85)**<sup>[202]</sup>

Diphenylphosphinamid (82) (1.11 g, 4.94 mmol) wurde in DCM (8.5 mL) und Diethylether (42.5 mL) suspendiert und für fünf Minuten gerührt. Es wurde *p*-Tolualdehyd (81) (0.89 g, 7.41 mmol, 0.88 mL) innerhalb von einer Minute zugetropft und schließlich *p*-Toluolsulfinsäure (84) (1.16 g, 7.41 mmol) zugegeben. Die erhaltene Suspension wurde für 48 Stunden bei 25 °C gerührt und dann filtriert. Der erhaltene

farblose Feststoff wurde mit Diethylether (100 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 2.19 g (4.61 mmol, 93 %) farbloser Feststoff

Aufgrund der sehr geringen Löslichkeit dieser Verbindung in DMSO ist es schwierig, saubere NMR-Daten zu erhalten, da geringfügig vorhandene Verunreinigungen wesentlich löslicher sind als die Zielverbindung.<sup>[202]</sup>

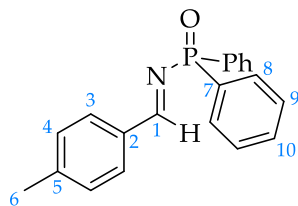
### Synthese von (E)-N-(4-Methylbenzyliden)-P,P-diphenylphosphinamid (86)<sup>[202]</sup>

Dieser Versuch wurde unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre durchgeführt.

Verbindung **85** (2.00 g, 4.21 mmol) sowie wasserfreies Kaliumcarbonat (2.91 g, 21.0 mmol) wurden vorgelegt, trockenes Acetonitril (40 mL) zugegeben und das Reaktionsgemisch für 18 Stunden bei 25 °C gerührt. Dann wurde die farblose Suspension durch einen Celite-Pad filtriert und dieser mit Acetonitril (20 mL) gewaschen. Abschließend wurde das Lösungsmittel vom Filtrat bei vermindertem Druck (Wasserbad: 30 °C) entfernt und der farblose Feststoff im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 1.12 g (3.51 mmol, 83 %) farbloser Feststoff

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.28 (d, J = 32.2 Hz, 1H, H-1), 8.02 – 7.86 (m, 6H, H-3, H-8), 7.52 – 7.47 (m, 2H, H-10), 7.47 – 7.42 (m, 4H, H-9), 7.30 (d, J = 7.9 Hz, 2H, H-4), 2.43 (s, 3H, H-6) ppm.



<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 173.66 (d, J = 7.7 Hz, C-1), 144.83 (C-5), 133.58 (d, J = 25.0 Hz, C-2), 133.28 (d, J = 127.2 Hz, C-7), 131.86 (d, J = 2.7 Hz, C-10), 131.71 (d, J = 9.3 Hz, C-9), 130.42, 129.81, 128.58 (d, J = 12.5 Hz, C-8), 22.00 (C-6) ppm.

$^{31}\text{P}$ -NMR (243 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 24.84$  ppm.

Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[202]</sup>

### Synthese von *N*-Benzyliden-4-methylbenzolsulfonamid (**93**)<sup>[204,205]</sup>

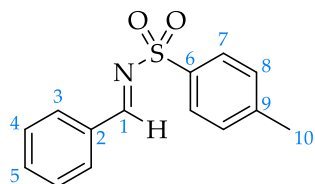
Dieser Versuch wurde unter  $\text{N}_2$ -Atmosphäre durchgeführt.

Nachdem Toluol in die Bürette der Dean-Stark-Apparatur gefüllt wurde, wurden *p*-Toluolsulfonamid (**92**) (3.42 g, 20.0 mmol), Molekularsieb 4 Å und Toluol (50 mL) gemischt und Benzaldehyd (**77**) (2.24 g, 21.0 mmol, 2.13 mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde dann für 40 Stunden bei 125 °C refluxiert und nach Abkühlen durch einen Celite-Pad filtriert. Dieser wurde mit DCM (3x 20 mL) gewaschen und das Lösungsmittel vom Filtrat bei vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene gelbe Feststoff wurde in möglichst wenig DCM gelöst und mit Petrolether ausgefällt. Der farblose Feststoff wurde im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 1.62 g (6.25 mmol, 31 %) farbloser Feststoff

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.03$  (s, 1H, H-1), 7.96 – 7.86 (m, 4H, H-3, H-7), 7.66 – 7.57 (m, 1H, H-5), 7.48 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H, H-4), 7.34 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, H-8), 2.44 (s, 3H, H-10) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 170.28$  (C-1), 144.75, 135.24, 135.07, 132.50, 131.45, 129.94, 129.28, 128.23, 21.79 (C-10) ppm.



Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[267]</sup>

### 5.2.2 Vorstufen der *N*-Alkoxy-carbonylimine

#### Allgemeine Synthesevorschrift A<sup>[207]</sup>

*tert*-Butylcarbammat (**96**) (1 equiv.) und Natriumbenzolsulfinat (**97**) (2 equiv.) wurden in einer Methanol/Wasser-Mischung = 1:2 (3.00 L/mol) gelöst und der Aldehyd (1.5 equiv.) sowie Ameisensäure (2 equiv.) zugegeben. Danach wurde die Reaktionsmischung bei 25 °C für eine bestimmte Zeitdauer gerührt und die entstandene Suspension filtriert. Der Filterkuchen wurde mit Wasser und dann mehrfach mit Diethylether gewaschen und der Feststoff schließlich im Vakuum getrocknet.

#### Allgemeine Synthesevorschrift B<sup>[207]</sup>

*tert*-Butylcarbammat (**96**) (1 equiv.) und Natrium-*p*-toluolsulfinat (**83**) (1.3 equiv.) wurden in einer Methanol/Wasser-Mischung = 1:9 (1 L/mol) suspendiert und der Aldehyd (1.2 equiv.) sowie Ameisensäure (4.61 equiv.) zugegeben. Nach Zugabe der Ameisensäure entstand eine Lösung. Danach wurde die Reaktionsmischung bei 25 °C für eine bestimmte Zeitdauer gerührt und die entstandene Suspension filtriert. Der Filterkuchen wurde mit Wasser und dann mehrfach mit Diethylether gewaschen und der Feststoff schließlich im Vakuum getrocknet.

#### Allgemeine Synthesevorschrift C<sup>[233,235]</sup>

*tert*-Butylcarbammat (**96**) (1 equiv.) und Natriumbenzolsulfinat (**97**) (2.5 equiv.) wurden in einer Methanol/Wasser-Mischung = 1:2 (3.00 L/mol) gelöst und der Aldehyd (2 equiv.) sowie Ameisensäure (2 equiv.) zugegeben. Danach wurde die Reaktionsmischung bei 25 °C für eine bestimmte Zeitdauer gerührt und die entstandene Suspension filtriert. Der Filterkuchen wurde mit Wasser und dann mehrfach mit Diethylether gewaschen und der Feststoff schließlich im Vakuum getrocknet.

**Allgemeine Synthesevorschrift D<sup>[234]</sup>**

Der Aldehyd (1.5 equiv.) wurde in einer Methanol/Wasser-Mischung = 1:2 (3.25 L/mol) gelöst und Ameisensäure (20 equiv.) zugegeben. Im Anschluss wurden nacheinander das Sulfinatsalz (2 equiv.) und *tert*-Butylcarbamat (**96**) (1 equiv.) hinzugefügt. Danach wurde die Reaktionsmischung bei 25 °C für eine bestimmte Zeitdauer gerührt und die entstandene Suspension filtriert. Der Filterkuchen wurde mit Wasser und dann mehrfach mit einem organischen Lösungsmittelgemisch gewaschen und der Feststoff schließlich im Vakuum getrocknet.

**Synthese von *tert*-Butyl((phenylsulfonyl)(*p*-tolyl)methyl)carbamate (**98**)<sup>[207]</sup>**

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift A wurden *tert*-Butylcarbamate (**96**) (2.34 g, 20.0 mmol), Natriumbenzolsulfinat (**97**) (6.70 g, 40.0 mmol), *p*-Tolualdehyd (**81**) (3.60 g, 30.0 mmol, 3.55 mL) und Ameisensäure (1.84 g, 40.0 mmol, 1.51 mL) in einer Methanol/Wasser-Mischung = 1:2 (60 mL) bei 25 °C für 144 Stunden umgesetzt.

**Ausbeute:** 6.42 g (17.8 mmol, 89 %) farbloser Feststoff

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.92 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 2H, H-12), 7.64 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H, H-14), 7.54 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H, H-13), 7.33 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H, H-7), 7.23 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H, H-8), 5.88 (d,  $J$  = 10.7 Hz, 1H, H-1), 5.71 (d,  $J$  = 10.6 Hz, 1H, H-2), 2.38 (s, 3H, H-10), 1.25 (s, 9H, H-5) ppm.

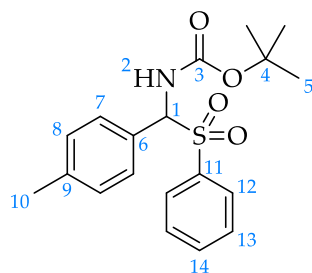
**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 153.55 (C-3), 140.19, 137.17, 134.01, 129.65, 129.60, 129.17, 128.91, 126.87, 81.29 (C-4), 73.85 (C-1), 28.15 (C-5), 21.44 (C-10) ppm.

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN):**  $\delta$  = 7.88 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H, H-12), 7.70 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H, H-14), 7.60 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H, H-13), 7.39 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H, H-7), 7.25 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H, H-8), 6.71 (d,  $J$  = 10.6 Hz, 1H, H-2), 5.93 (d,  $J$  = 10.9 Hz, 1H, H-1), 2.37 (s, 3H, H-10), 1.21 (s, 9H, H-5) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta = 154.89$  (C-3), 140.90, 138.23, 135.01, 130.32, 130.18, 130.16, 130.09, 128.37, 81.03 (C-4), 74.90 (C-1), 28.23 (C-5), 21.30 (C-10) ppm.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 8.67$  (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H, H-2), 7.85 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H, H-12), 7.72 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, H-14), 7.62 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H, H-13), 7.52 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H, H-7), 7.21 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, H-8), 5.95 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H, H-1), 2.32 (s, 3H, H-10), 1.17 (s, 9H, H-5) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 154.06$  (C-3), 138.88, 137.16, 133.84, 129.78, 129.13, 129.04, 128.69, 127.17, 79.28 (C-4), 74.23 (C-1), 27.83 (C-5), 20.84 (C-10) ppm.



Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[207]</sup>

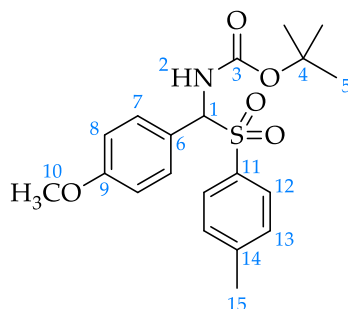
### Synthese von *tert*-Butyl((4-methoxyphenyl)(tosyl)methyl)carbamate (131)<sup>[207]</sup>

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift B wurden *tert*-Butylcarbamate (96) (0.59 g, 5.00 mmol), Natrium-*p*-toluolsulfinate (83) (1.20 g, 6.50 mmol), *p*-Anisaldehyd (119) (0.83 g, 6.00 mmol, 0.74 mL) und Ameisensäure (1.06 g, 23.1 mmol, 0.87 mL) in einer Methanol/Wasser-Mischung = 1:9 (5 mL) bei 25 °C für 64 Stunden umgesetzt.

**Ausbeute:** 1.81 g (4.62 mmol, 93 %) farbloser Feststoff

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta = 7.74$  (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H, H-12), 7.48 – 7.34 (m, 4H, H-7, H-13), 6.97 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, H-8), 6.67 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H, H-2), 5.87 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H, H-1), 3.81 (s, 3H, H-10), 2.41 (s, 3H, H-15), 1.21 (s, 9H, H-5) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta = 161.67$  (C-9), 154.88 (C-3), 146.20, 135.16, 131.59, 130.65, 130.35, 123.31, 114.80, 80.95 (C-4), 74.57 (C-1), 56.03 (C-10), 28.19 (C-5), 21.61 (C-15) ppm.



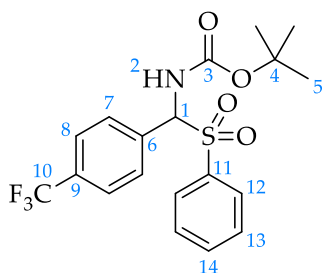
Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[207]</sup>

### Synthese von *tert*-Butyl((phenylsulfonyl)(4-(trifluormethyl)phenyl)methyl)carbammat (132)<sup>[233]</sup>

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift C wurden *tert*-Butylcarbammat (**96**) (0.59 g, 5.00 mmol), Natriumbenzolsulfinat (**97**) (2.09 g, 12.5 mmol), 4-(Trifluormethyl)benzaldehyd (**120**) (1.74 g, 10.0 mmol, 1.37 mL) und Ameisensäure (0.46 g, 10.0 mmol, 0.38 mL) in einer Methanol/Wasser-Mischung = 1:2 (15 mL) bei 25 °C für 72 Stunden umgesetzt.

**Ausbeute:** 1.06 g (2.55 mmol, 51 %) farbloser Feststoff

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.94$  (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H, H-12), 7.71 – 7.64 (m, 3H, H-13, H-14), 7.63 – 7.53 (m, 4H, H-7, H-8), 6.01 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H, H-1), 5.84 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H, H-2), 1.25 (s, 9H, H-5) ppm.



$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 153.52$  (C-3), 136.65, 134.44, 133.99, 132.06 (q,  $J = 32.8$  Hz, C-9), 129.61, 129.54, 129.37, 125.83 (q,  $J = 3.7$  Hz, C-7), 123.86 (q,  $J = 272.5$  Hz, C-10), 81.75 (C-4), 73.39 (C-1), 28.10 (C-5) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -62.89$  ppm.

Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[268]</sup>

### Synthese von *tert*-Butyl((4-fluorphenyl)(phenylsulfonyl)methyl)carbamat (133)<sup>[207]</sup>

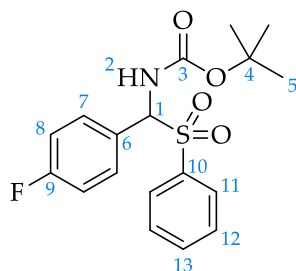
Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift A wurden *tert*-Butylcarbamate (96) (1.17 g, 10.0 mmol), Natriumbenzolsulfinat (97) (3.35 g, 20.0 mmol), 4-Fluorbenzaldehyd (121) (1.90 g, 15.0 mmol, 1.65 mL) und Ameisensäure (0.92 g, 20.0 mmol, 0.76 mL) in einer Methanol/Wasser-Mischung = 1:2 (30 mL) bei 25 °C für 72 Stunden umgesetzt.

**Ausbeute:** 2.62 g (7.17 mmol, 48 %) farbloser Feststoff

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.91$  (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H, H-11), 7.65 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H, H-13), 7.54 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H, H-12), 7.44 (dd,  $J = 8.5$  Hz, 5.2 Hz, 2H, H-7), 7.09 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2H, H-8), 5.94 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H, H-1), 5.83 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H, H-2), 1.24 (s, 9H, H-5) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 163.74$  (d,  $J = 250.0$  Hz, C-9), 153.58 (C-3), 136.84, 134.19, 130.97 (d,  $J = 8.6$  Hz, C-7), 129.58, 129.24, 125.98 (d,  $J = 3.3$  Hz, C-6), 116.00 (d,  $J = 21.8$  Hz, C-8), 81.49 (C-4), 73.28 (C-1), 28.10 (C-5) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -110.83$  ppm.



Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[207]</sup>

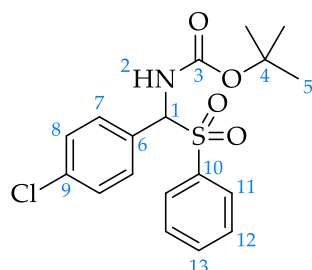
**Synthese von *tert*-Butyl((4-chlorphenyl)(phenylsulfonyl)methyl)carbamate (134)**<sup>[233]</sup>

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift C wurden *tert*-Butylcarbamate (**96**) (0.59 g, 5.00 mmol), Natriumbenzolsulfinate (**97**) (2.09 g, 12.5 mmol), 4-Chlorbenzaldehyd (**122**) (1.43 g, 10.0 mmol) und Ameisensäure (0.46 g, 10.0 mmol, 0.38 mL) in einer Methanol/Wasser-Mischung = 1:2 (15 mL) bei 25 °C für 72 Stunden umgesetzt.

**Ausbeute:** 669 mg (1.75 mmol, 35 %) farbloser Feststoff

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.91 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H-11), 7.66 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-13), 7.55 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H-12), 7.39 (s, 4H, H-7, H-8), 5.91 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H-1), 5.74 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H-2), 1.25 (s, 9H, H-5) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 153.54 (C-3), 136.78, 136.27, 134.29, 130.35, 129.60, 129.30, 129.16, 128.55, 81.61 (C-4), 73.32 (C-1), 28.12 (C-5) ppm.



Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[268]</sup>

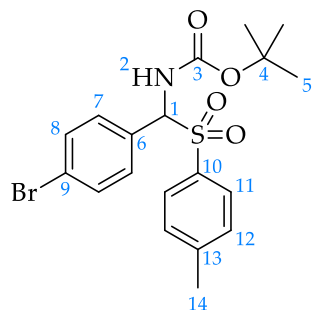
**Synthese von *tert*-Butyl((4-bromphenyl)(tosyl)methyl)carbamate (135)**<sup>[234]</sup>

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift D wurden *tert*-Butylcarbamate (**96**) (1.17 g, 10.0 mmol), Natrium-*p*-toluolsulfinate (**83**) (3.58 g, 20.0 mmol), 4-Brombenzaldehyd (**123**) (2.92 g, 15.0 mmol) und Ameisensäure (9.15 g, 199 mmol, 7.50 mL) in einer Methanol/Wasser-Mischung = 1:2 (32.5 mL) bei 25 °C für 66 Stunden umgesetzt. Der Filterkuchen wurde mit Wasser (50 mL) und dem organischen Lösungsmittelgemisch Diethylether/*n*-Hexan = 1:1 (50 mL) gewaschen.

**Ausbeute:** 3.71 g (8.42 mmol, 84 %) farbloser Feststoff

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.77$  (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H, H-11), 7.57 – 7.50 (m, 2H, H-8), 7.39 – 7.28 (m, 4H, H-7, H-12), 5.86 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H, H-1), 5.73 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H, H-2), 2.43 (s, 3H, H-14), 1.26 (s, 9H, H-5) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 153.59$  (C-3), 145.42, 133.67, 132.05, 130.58, 129.93, 129.64, 129.30, 124.41, 81.50 (C-4), 73.40 (C-1), 28.09 (C-5), 21.79 (C-14) ppm.

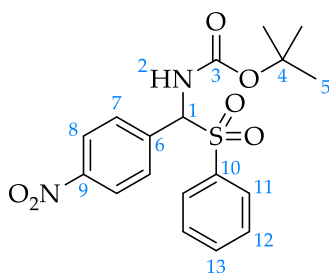


Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[234]</sup>

### Synthese von *tert*-Butyl((4-nitrophenyl)(phenylsulfonyl)methyl)carbamate (136)<sup>[234]</sup>

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift D wurden *tert*-Butylcarbamate (**96**) (1.17 g, 10.0 mmol), Natriumbenzolsulfinat (**97**) (3.35 g, 20.0 mmol), 4-Nitrobenzaldehyd (**124**) (2.31 g, 15.0 mmol) und Ameisensäure (9.15 g, 199 mmol, 7.50 mL) in einer Methanol/Wasser-Mischung = 1:2 (32.5 mL) bei 25 °C für 72 Stunden umgesetzt. Der Filterkuchen wurde mit Wasser (20 mL) und den organischen Lösungsmittelgemischen *n*-Hexan/DCM = 3:5 (80 mL) und Ethanol/Diethylether = 1:1 (100 mL) gewaschen.

**Ausbeute:** 1.04 g (2.65 mmol, 27 %) farbloser Feststoff



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.26$  (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, H-8), 7.94 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H, H-11), 7.74 – 7.63 (m, 3H, H-7, H-13), 7.58 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H, H-12), 6.06 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H, H-1), 5.90 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H, H-2), 1.25 (s, 9H, H-5) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 153.50$  (C-3), 148.80, 137.02, 136.40, 134.65, 130.15, 129.59, 129.47, 123.86, 81.98 (C-4), 73.19 (C-1), 28.08 (C-5) ppm.

Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[268]</sup>

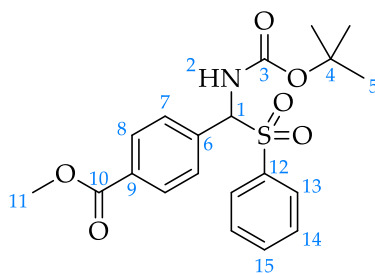
### Synthese von Methyl-4-(((*tert*-butoxycarbonyl)amino)(phenylsulfonyl)methyl)-benzoat (137)<sup>[235]</sup>

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift C wurden *tert*-Butylcarbammat (**96**) (1.17 g, 10.0 mmol), Natriumbenzolsulfinat (**97**) (4.19 g, 25.0 mmol), 4-Formylbenzoesäuremethylester (**125**) (3.35 g, 20.0 mmol) und Ameisensäure (0.92 g, 20.0 mmol, 0.76 mL) in einer Methanol/Wasser-Mischung = 1:2 (30 mL) bei 25 °C für 72 Stunden umgesetzt.

**Ausbeute:** 2.57 g (6.34 mmol, 32 %) farbloser Feststoff

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.05$  (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H, H-8), 7.91 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H, H-13), 7.65 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, H-15), 7.57 – 7.49 (m, 4H, H-7, H-14), 6.01 (br. s, 2H, H-1, H-2), 3.92 (s, 3H, H-11), 1.24 (s, 9H, H-5) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 166.48$  (C-10), 153.63 (C-3), 136.71, 134.80, 134.29, 131.44, 129.92, 129.58, 129.26, 129.13, 81.54 (C-4), 73.74 (C-1), 52.44 (C-11), 28.08 (C-5) ppm.



Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[235]</sup>

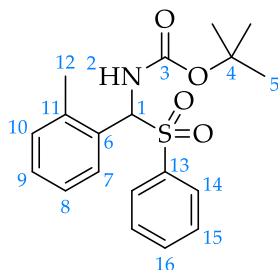
**Synthese von *tert*-Butyl((phenylsulfonyl)(*o*-tolyl)methyl)carbamate (138)<sup>[207]</sup>**

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift A wurden *tert*-Butylcarbamate (**96**) (1.17 g, 10.0 mmol), Natriumbenzolsulfinat (**97**) (3.35 g, 20.0 mmol), *o*-Tolualdehyd (**126**) (1.80 g, 15.0 mmol, 1.73 mL) und Ameisensäure (0.92 g, 20.0 mmol, 0.76 mL) in einer Methanol/Wasser-Mischung = 1:2 (30 mL) bei 25 °C für 72 Stunden umgesetzt.

**Ausbeute:** 829 mg (2.29 mmol, 15 %) farbloser Feststoff

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.93 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-14), 7.65 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, H-16), 7.55 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-15), 7.45 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-10), 7.37 – 7.26 (m, 2H, H-8, H-9), 7.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-7), 6.25 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, H-1), 5.77 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H-2), 2.45 (s, 3H, H-12), 1.25 (s, 9H, H-5) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 153.68 (C-3), 138.32, 137.48, 134.05, 130.99, 129.88, 129.46, 129.21, 127.70, 126.66, 81.29 (C-4), 69.83 (C-1), 28.15 (C-5), 19.87 (C-12) ppm.



Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[207]</sup>

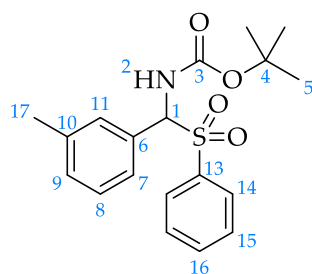
**Synthese von *tert*-Butyl((phenylsulfonyl)(*m*-tolyl)methyl)carbamate (139)<sup>[207]</sup>**

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift A wurden *tert*-Butylcarbamate (**96**) (1.17 g, 10.0 mmol), Natriumbenzolsulfinat (**97**) (3.35 g, 20.0 mmol), *m*-Tolualdehyd (**127**) (1.80 g, 15.0 mmol, 1.77 mL) und Ameisensäure (0.92 g, 20.0 mmol, 0.76 mL) in einer Methanol/Wasser-Mischung = 1:2 (30 mL) bei 25 °C für 72 Stunden umgesetzt.

**Ausbeute:** 2.37 g (6.56 mmol, 66 %) farbloser Feststoff

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.92$  (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H, H-14), 7.64 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, H-16), 7.54 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H, H-15), 7.34 – 7.26 (m, 1H, H-8), 7.27 – 7.20 (m, 3H, H-7, H-9, H-11), 5.88 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H, H-1), 5.74 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H, H-2), 2.37 (s, 3H, H-17), 1.25 (s, 9H, H-5) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 153.57$  (C-3), 138.74, 137.17, 134.03, 130.82, 129.88, 129.70, 129.61, 129.16, 128.81, 126.16, 81.31 (C-4), 74.04 (C-1), 28.15 (C-5), 21.53 (C-17) ppm.

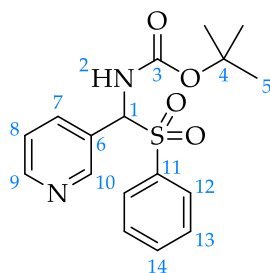


Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[207]</sup>

### Synthese von *tert*-Butyl((phenylsulfonyl)(pyridin-3-yl)methyl)carbamat (140)<sup>[207]</sup>

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift A wurden *tert*-Butylcarbamate (96) (1.17 g, 10.0 mmol), Natriumbenzolsulfonat (97) (3.35 g, 20.0 mmol), Nicotinaldehyd (128) (1.64 g, 15.0 mmol, 1.44 mL) und Ameisensäure (0.92 g, 20.0 mmol, 0.76 mL) in einer Methanol/Wasser-Mischung = 1:2 (30 mL) bei 25 °C für 72 Stunden umgesetzt.

**Ausbeute:** 2.37 g (6.56 mmol, 66 %) farbloser Feststoff



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.71$  – 8.64 (m, 2H, H-9, H-10), 7.93 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H, H-12), 7.88 – 7.82 (m, 1H, H-7), 7.68 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, H-14), 7.57 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H,

H-13), 7.37 (dd,  $J = 7.9$  Hz, 4.9 Hz, 1H, H-8), 5.97 (s, 2H, H-1, H-2), 1.25 (s, 9H, H-5) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 153.57$  (C-3), 151.05 (C-10), 150.11 (C-9), 136.50, 136.39, 134.49, 129.63, 129.41, 126.44, 123.68, 81.79 (C-4), 72.00 (C-1), 28.11 (C-5) ppm.

Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[207]</sup>

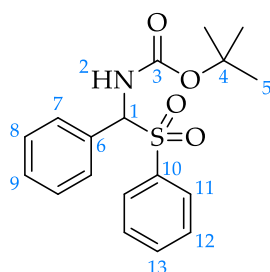
### Synthese von *tert*-Butyl(phenyl(phenylsulfonyl)methyl)carbamat (**141**)<sup>[234]</sup>

Zunächst wurde Benzaldehyd nach einer Literaturvorschrift aufgereinigt.<sup>[269]</sup> Dafür wurde er im ersten Schritt nacheinander mit wässriger Natriumhydroxid- (1M, 100 mL), Natriumcarbonat- (10 %, 100 mL) und gesättigter Natriumsulfitlösung (100 mL) und schließlich mit Wasser (100 mL) gewaschen. Im Anschluss wurde der Benzaldehyd unter einer Stickstoffatmosphäre bei vermindertem Druck destilliert.<sup>[269]</sup>

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift D wurden *tert*-Butylcarbamate (**96**) (1.17 g, 10.0 mmol), Natriumbenzolsulfinat (**97**) (3.35 g, 20.0 mmol), aufgereinigter Benzaldehyd (**77**) (1.60 g, 15.0 mmol, 1.52 mL) und Ameisensäure (9.15 g, 199 mmol, 7.50 mL) in einer Methanol/Wasser-Mischung = 1:2 (32.5 mL) bei 25 °C für 72 Stunden umgesetzt. Der Filterkuchen wurde mit Wasser (30 mL) und dem organischen Lösungsmittelgemisch Diethylether/*n*-Hexan = 1:1 (100 mL) gewaschen.

**Ausbeute:** 2.94 g (8.46 mmol, 85 %) farbloser Feststoff

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.92$  (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H, H-11), 7.64 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, H-13), 7.53 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H, H-12), 7.48 – 7.35 (m, 5H, H-7, H-8, H-9), 5.99 – 5.87 (m, 2H, H-1, H-2), 1.25 (s, 9H, H-5) ppm.



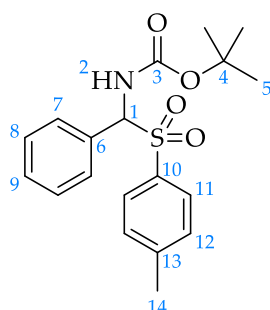
$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 153.64$  (C-3), 137.01, 134.06, 129.95, 129.59, 129.16, 129.11, 129.07, 128.87, 81.32 (C-4), 74.06 (C-1), 28.11 (C-5) ppm.

Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[207]</sup>

### Synthese von *tert*-Butyl(phenyl(tosyl)methyl)carbamat (142)<sup>[207]</sup>

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift B wurden *tert*-Butylcarbamate (96) (1.17 g, 10.0 mmol), Natrium-*p*-toluolsulfonat (83) (2.40 g, 13.0 mmol), aufgereinigter Benzaldehyd<sup>[269]</sup> (77) (1.28 g, 12.0 mmol, 1.22 mL) und Ameisensäure (2.12 g, 46.1 mmol, 1.74 mL) in einer Methanol/Wasser-Mischung = 1:9 (10 mL) bei 25 °C für 72 Stunden umgesetzt.

**Ausbeute:** 1.86 g (5.15 mmol, 52 %) farbloser Feststoff



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.77$  (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, H-11), 7.50 – 7.36 (m, 5H, H-7, H-8, H-9), 7.32 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, H-12), 5.88 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H, H-1), 5.76 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H, H-2), 2.42 (s, 3H, H-14), 1.26 (s, 9H, H-5) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 153.65$  (C-3), 145.18, 134.64, 130.17, 129.94, 129.85, 129.66, 129.05, 128.89, 81.32 (C-4), 74.01 (C-1), 28.13 (C-5), 21.79 (C-14) ppm.

Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[270]</sup>

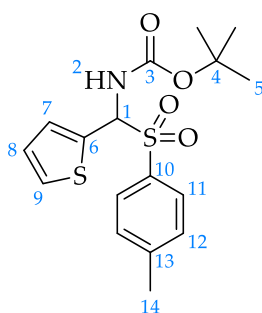
### Synthese von *tert*-Butyl(thiophen-2-yl(tosyl)methyl)carbamate (143)<sup>[207]</sup>

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift B wurden *tert*-Butylcarbamate (96) (1.17 g, 10.0 mmol), Natrium-*p*-toluolsulfonat (83) (2.40 g, 13.0 mmol), Thiophen-2-carbalde-

hyd (**129**) (1.35 g, 12.0 mmol, 1.12 mL) und Ameisensäure (2.12 g, 46.1 mmol, 1.74 mL) in einer Methanol/Wasser-Mischung = 1:9 (10 mL) bei 25 °C für 72 Stunden umgesetzt.

**Ausbeute:** 3.54 g (9.63 mmol, 96 %) leicht gelblicher Feststoff

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.79 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H, H-11), 7.41 (dd,  $J$  = 5.1 Hz, 1.0 Hz, 1H, H-9), 7.33 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H, H-12), 7.29 – 7.23 (m, 1H, H-7), 7.06 (dd,  $J$  = 5.0 Hz, 3.7 Hz, 1H, H-8), 6.14 (d,  $J$  = 10.7 Hz, 1H, H-1), 5.63 (d,  $J$  = 10.5 Hz, 1H, H-2), 2.42 (s, 3H, H-14), 1.26 (s, 9H, H-5) ppm.



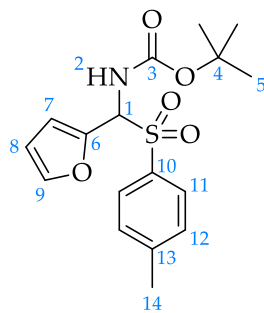
**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 153.39 (C-3), 145.36, 133.41, 131.77, 129.90, 129.73, 129.40, 127.80, 127.47, 81.51 (C-4), 70.31 (C-1), 28.09 (C-5), 21.79 (C-14) ppm.

### Synthese von *tert*-Butyl(furan-2-yl(tosyl)methyl)carbamate (**144**)<sup>[207]</sup>

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift B wurden *tert*-Butylcarbamate (**96**) (1.17 g, 10.0 mmol), Natrium-*p*-toluolsulfonat (**83**) (2.40 g, 13.0 mmol), Furfural (**130**) (1.18 g, 12.0 mmol, 1.01 mL) und Ameisensäure (2.12 g, 46.1 mmol, 1.74 mL) in einer Methanol/Wasser-Mischung = 1:9 (10 mL) bei 25 °C für 72 Stunden umgesetzt.

**Ausbeute:** 2.54 g (7.23 mmol, 72 %) farbloser Feststoff

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.76 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H, H-11), 7.48 (s, 1H, H-9), 7.33 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H, H-12), 6.57 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H, H-7), 6.44 (dd,  $J$  = 3.3, 1.8 Hz, 1H, H-8), 5.98 (d,  $J$  = 10.5 Hz, 1H, H-1), 5.81 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 1H, H-2), 2.42 (s, 3H, H-14), 1.28 (s, 9H, H-5) ppm.



$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 153.46 (C-3), 145.36, 144.35, 143.28, 133.52, 129.87, 129.70, 112.30, 111.32, 81.46 (C-4), 69.04 (C-1), 28.11 (C-5), 21.80 (C-14) ppm.

### Synthese von Benzyl((phenylsulfonyl)(*p*-tolyl)methyl)carbamate (**146**)<sup>[236]</sup>

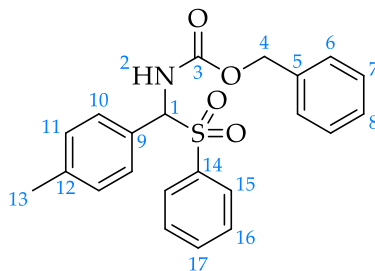
Zu einer Mischung aus Benzylcarbamate (**145**) (1.53 g, 10.0 mmol) und Natriumbenzolsulfonat (**97**) (1.68 g, 10.0 mmol) wurden Wasser (10 mL) und THF (4 mL) gegeben und *p*-Tolualdehyd (**81**) (1.34 g, 10.8 mmol, 1.32 mL) hinzugefügt. Nach Zugabe von Ameisensäure (2.95 g, 64 mmol, 2.41 mL) wurde die Reaktionsmischung, die zu Beginn als farblose Lösung vorlag, bei 25 °C für 72 Stunden gerührt. Die entstandene farblose Suspension wurde danach filtriert, der Filterkuchen mit Wasser (50 mL) und Diethylether (50 mL) gewaschen und der erhaltene Feststoff im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 2.40 g (6.07 mmol, 61 %) farbloser Feststoff

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.88 – 7.81 (m, 2H, H-15), 7.65 – 7.57 (m, 1H, H-17), 7.45 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 2H, H-16), 7.38 – 7.18 (m, 9H, H-6, H-7, H-8, H-10, H-11), 5.90 (s, 2H, H-1, H-2), 4.93 (s, 2H, H-4), 2.37 (s, 3H, H-13) ppm.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  = 9.11 (d,  $J$  = 10.7 Hz, 1H, H-2), 7.86 – 7.79 (m, 2H, H-15), 7.78 – 7.70 (m, 1H, H-17), 7.59 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H, H-16), 7.53 – 7.47 (m, 2H), 7.39 – 7.27 (m, 3H), 7.23 – 7.10 (m, 4H), 6.03 (d,  $J$  = 10.7 Hz, 1H, H-1), 4.92 – 4.79 (m, 2H, H-4), 2.32 (s, 3H, H-13) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 155.23 (C-3), 138.99, 136.78, 136.35, 134.12, 129.60, 129.12, 129.06, 128.75, 128.40, 127.96, 127.71, 127.17, 74.72 (C-4), 66.04 (C-1), 20.86 (C-13) ppm.



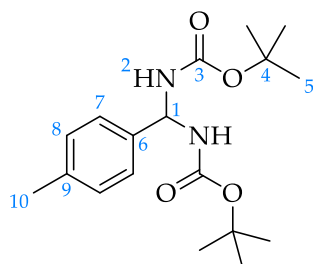
Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[271]</sup>

### Synthese von Di-*tert*-butyl-(*p*-tolylmethyl)dicarbamat (106)<sup>[217,218]</sup>

*tert*-Butylcarbamat (**96**) (1.29 g, 11.0 mmol) wurde in Acetanhydrid (1.95 g, 19.1 mmol, 1.50 mL) suspendiert und *p*-Tolualdehyd (**81**) (0.79 g, 6.60 mmol, 0.78 mL) und Trifluoressigsäure (63.0 mg, 0.55 mmol, 40.8  $\mu\text{L}$ ) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 25 °C für 18 Stunden gerührt und danach die Suspension filtriert. Der Feststoff wurde mit *n*-Hexan (20 mL) gewaschen und anschließend für zwei Stunden in *n*-Hexan bei 25 °C gerührt. Die Suspension wurde nochmals filtriert und der Feststoff mit *n*-Hexan (20 mL) gewaschen und abschließend im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 722 mg (2.15 mmol, 33 %) farbloser Feststoff

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.27 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H, H-7), 7.16 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H, H-8), 6.07 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H, H-1), 5.45 (br. s, 2H, H-2), 2.33 (s, 3H, H-10), 1.44 (s, 18H, H-5) ppm.



<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 154.87 (C-3), 137.86 (C-6), 136.90 (C-9), 129.43 (C-8), 125.80 (C-7), 80.30 (C-4), 69.52 (C-1), 28.47 (C-5), 21.21 (C-10) ppm.

### 5.2.3 *N*-Alkoxycarbonylimine

#### Allgemeine Synthesevorschrift E<sup>[207]</sup>

Dieser Versuch wurde unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre durchgeführt.

Kaliumcarbonat (6 equiv.) und Natriumsulfat (7 equiv.) wurden bei 100 °C im Vakuum für 30 Minuten getrocknet. Nach Abkühlen wurde das entsprechende  $\alpha$ -Amidosulfon und trockenes THF (9.10 L/mol) zugegeben. Anschließend wurde die Reaktionsmischung bei 70 °C für 18 Stunden refluxiert. Nach Abkühlen auf 25 °C wurde die erhaltene Suspension filtriert und der Filterkuchen mit THF (50 mL) gewaschen. Abschließend wurde das Lösungsmittel vom Filtrat bei vermindertem Druck (Wasserbad: 40 °C) entfernt und das erhaltene Produkt im Vakuum getrocknet.

#### Allgemeine Synthesevorschrift F<sup>[233]</sup>

Das entsprechende  $\alpha$ -Amidosulfon wurde in DCM (15 L/mol) gelöst und wässrige Kaliumcarbonatlösung (1.4M, 15 L/mol) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 25 °C für 18 Stunden kräftig gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit DCM (2x 30 mL) extrahiert und die vereinigte organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Abschließend wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck (Wasserbad: 40 °C) entfernt und das erhaltene Produkt im Vakuum getrocknet.

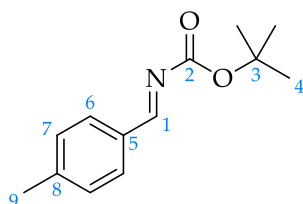
**Synthese von *tert*-Butyl-(4-methylbenzyliden)carbamat (99)**<sup>[207]</sup>

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift E wurden Verbindung **98** (1.45 g, 4.00 mmol), Kaliumcarbonat (3.32 g, 24.0 mmol) und Natriumsulfat (3.98 g, 28.0 mmol) in trockenem THF (38 mL) bei 70 °C für 18 Stunden umgesetzt.

**Ausbeute:** 875 mg (3.99 mmol, 100 %) farbloser Feststoff

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.87 (s, 1H, H-1), 7.81 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H-6), 7.27 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-7), 2.42 (s, 3H, H-9), 1.58 (s, 9H, H-4) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 170.21 (C-1), 162.95 (C-2), 144.75 (C-8), 131.64 (C-5), 130.53 (C-6), 129.80 (C-7), 82.26 (C-3), 28.08 (C-4), 21.99 (C-9) ppm.



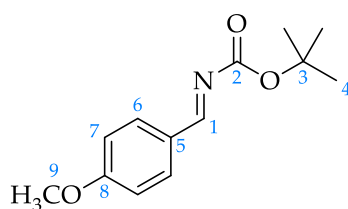
Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[207]</sup>

**Synthese von *tert*-Butyl-(4-methoxybenzyliden)carbamate (147)**<sup>[207]</sup>

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift E wurden Verbindung **131** (1.70 g, 4.34 mmol), Kaliumcarbonat (3.60 g, 26.0 mmol) und Natriumsulfat (4.32 g, 30.4 mmol) in trockenem THF (40 mL) bei 70 °C für 18 Stunden umgesetzt.

**Ausbeute:** 904 mg (4.34 mmol, 89 %) farbloser Feststoff

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.88 (s, 1H, H-1), 7.93 – 7.83 (m, 2H, H-6), 7.02 – 6.92 (m, 2H, H-7), 3.87 (s, 3H, H-9), 1.58 (s, 9H, H-4) ppm.



$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 170.03$  (C-1), 164.29 (C-8), 163.01 (C-2), 132.69 (C-6), 127.03 (C-5), 114.48 (C-7), 82.01 (C-4), 55.66 (C-9), 28.07 (C-4) ppm.

Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[207]</sup>

### Synthese von *tert*-Butyl-(4-(trifluormethyl)benzyliden)carbammat (148)<sup>[233]</sup>

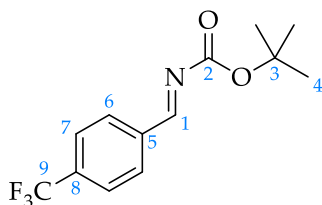
Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift F wurde Verbindung **132** (831 mg, 2.00 mmol) in DCM (30 mL) und wässriger Kaliumcarbonatlösung (1.4M, 30 mL) bei 25 °C für 18 Stunden umgesetzt.

**Ausbeute:** 531 mg (1.94 mmol, 97 %) farbloser Feststoff

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.86$  (s, 1H, H-1), 8.02 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H-6), 7.73 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H, H-7), 1.59 (s, 9H, H-4) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 167.70$  (C-1), 162.25 (C-2), 137.27 (C-5), 134.75 (q,  $J = 32.8$  Hz, C-8), 130.35 (C-6), 125.99 (q,  $J = 3.8$  Hz, C-7), 123.71 (q,  $J = 272.7$  Hz, C-9), 83.05 (C-3), 28.04 (C-4) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -63.12$  ppm.



Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[233]</sup>

### Synthese von *tert*-Butyl-(4-fluorbenzyliden)carbammat (149)<sup>[207]</sup>

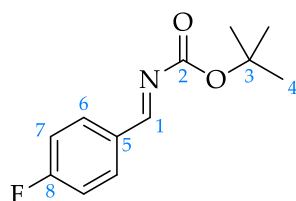
Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift E wurden Verbindung **133** (1.31 g, 3.58 mmol), Kaliumcarbonat (2.97 g, 21.5 mmol) und Natriumsulfat (3.56 g, 25.1 mmol) in trockenem THF (32 mL) bei 70 °C für 18 Stunden umgesetzt.

**Ausbeute:** 777 mg (3.48 mmol, 97 %) farbloser Feststoff

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8.84 (s, 1H, H-1), 7.97 – 7.86 (m, 2H, H-6), 7.20 – 7.09 (m, 2H, H-7), 1.57 (s, 9H, H-4) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 168.42 (C-1), 166.16 (d,  $J$  = 255.6 Hz, C-8), 162.55 (C-2), 132.63 (d,  $J$  = 9.4 Hz, C-6), 130.57 (d,  $J$  = 2.9 Hz, C-5), 116.36 (d,  $J$  = 22.2 Hz, C-7), 82.50 (C-3), 28.03 (C-4) ppm.

**<sup>19</sup>F-NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = -104.08 ppm.



Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[207]</sup>

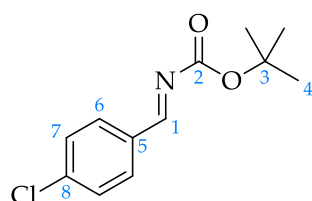
### Synthese von *tert*-Butyl-(4-chlorbenzyliden)carbamat (150)<sup>[233]</sup>

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift F wurde Verbindung **134** (458 mg, 1.20 mmol) in DCM (18 mL) und wässriger Kaliumcarbonatlösung (1.4M, 18 mL) bei 25 °C für 18 Stunden umgesetzt.

**Ausbeute:** 284 mg (1.18 mmol, 99 %) farbloser Feststoff

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8.83 (s, 1H, H-1), 7.89 – 7.79 (m, 2H, H-6), 7.49 – 7.41 (m, 2H, H-7), 1.58 (s, 9H, H-4) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 168.44 (C-1), 162.50 (C-2), 139.97 (C-8), 132.69 (C-5), 131.46 (C-6), 129.45 (C-7), 82.69 (C-3), 28.05 (C-4) ppm.



Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[233]</sup>

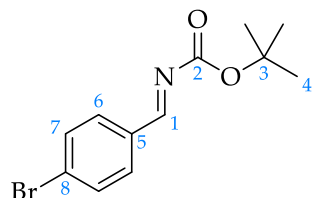
### Synthese von *tert*-Butyl-(4-brombenzyliden)carbamat (151)<sup>[233]</sup>

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift F wurde Verbindung **135** (1.00 g, 2.27 mmol) in DCM (40 mL) und wässriger Kaliumcarbonatlösung (1.4M, 40 mL) bei 25 °C für 18 Stunden umgesetzt.

**Ausbeute:** 555 mg (1.95 mmol, 86 %) farbloser Feststoff

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.81 (s, 1H, H-1), 7.82 – 7.74 (m, 2H, H-6), 7.65 – 7.58 (m, 2H, H-7), 1.58 (s, 9H, H-4) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 168.54 (C-1), 162.50 (C-2), 133.12 (C-5), 132.43 (C-7), 131.56 (C-6), 128.66 (C-8), 82.72 (C-3), 28.06 (C-4) ppm.



Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[207]</sup>

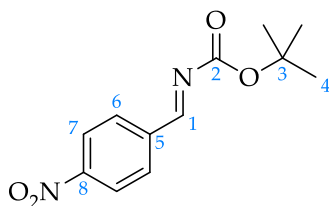
### Synthese von *tert*-Butyl-(4-nitrobenzyliden)carbamat (152)<sup>[233]</sup>

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift F wurde Verbindung **136** (590 mg, 1.50 mmol) in DCM (24 mL) und wässriger Kaliumcarbonatlösung (1.4M, 24 mL) bei 25 °C für 18 Stunden umgesetzt.

**Ausbeute:** 360 mg (1.44 mmol, 96 %) leicht gelblicher Feststoff

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.87 (s, 1H, H-1), 8.36 – 8.30 (m, 2H, H-7), 8.11 – 8.06 (m, 2H, H-6), 1.60 (s, 9H, H-4) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 166.46$  (C-1), 161.91 (C-2), 150.65 (C-8), 139.48 (C-5), 130.82 (C-6), 124.18 (C-7), 83.43 (C-3), 28.03 (C-4) ppm.



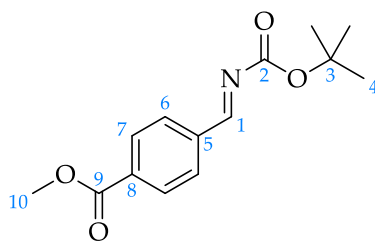
Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[233]</sup>

### Synthese von Methyl-4-(((*tert*-butoxycarbonyl)imino)methyl)benzoat (153)<sup>[233]</sup>

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift F wurde Verbindung **137** (608 mg, 1.50 mmol) in DCM (24 mL) und wässriger Kaliumcarbonatlösung (1.4M, 24 mL) bei 25 °C für 18 Stunden umgesetzt.

**Ausbeute:** 328 mg (1.25 mmol, 83 %) leicht gelblicher Feststoff

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.87$  (s, 1H, H-1), 8.15 – 8.11 (m, 2H, H-7), 8.00 – 7.95 (m, 2H, H-6), 3.95 (s, 3H, H-10), 1.59 (s, 9H, H-4) ppm.



$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 168.28$  (C-9), 166.36 (C-1), 162.38 (C-2), 137.90 (C-5), 134.31 (C-8), 130.12, 130.04, 82.92 (C-3), 52.62 (C-10), 28.05 (C-4) ppm.

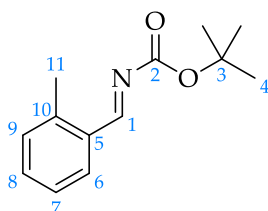
### Synthese von *tert*-Butyl-(2-methylbenzyliden)carbamat (154)<sup>[207]</sup>

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift E wurden Verbindung **138** (500 mg, 1.38 mmol), Kaliumcarbonat (1.15 g, 8.30 mmol) und Natriumsulfat (1.38 g, 9.68 mmol) in trockenem THF (13 mL) bei 70 °C für 18 Stunden umgesetzt.

**Ausbeute:** 301 mg (1.37 mmol, 99 %) farbloses Öl

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 9.22 (s, 1H, H-1), 8.08 (dd,  $J$  = 7.9, 1.5 Hz, 1H, H-6), 7.42 (td,  $J$  = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.31 – 7.19 (m, 2H), 2.58 (s, 3H, H-11), 1.59 (s, 9H, H-4) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 168.20 (C-1), 163.16 (C-2), 141.01 (C-10), 133.34, 132.15 (C-5), 131.30, 128.85, 126.52, 82.34 (C-3), 28.09 (C-4), 19.38 (C-11) ppm.



Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[207]</sup>

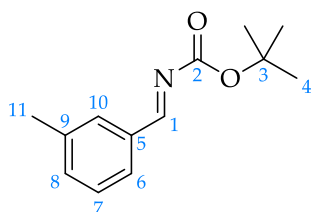
### Synthese von *tert*-Butyl-(3-methylbenzyliden)carbamat (155)<sup>[233]</sup>

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift F wurde Verbindung **139** (500 mg, 1.38 mmol) in DCM (22 mL) und wässriger Kaliumcarbonatlösung (1.4M, 22 mL) bei 25 °C für 18 Stunden umgesetzt.

**Ausbeute:** 287 mg (1.31 mmol, 95 %) farbloses Öl

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8.86 (s, 1H, H-1), 7.78 (s, 1H, H-10), 7.70 – 7.64 (m, 1H, H-6), 7.36 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H, H-11), 1.59 (s, 9H, H-4) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 170.28 (C-1), 162.82 (C-2), 138.87 (C-9), 134.58, 134.14 (C-5), 130.33, 128.88, 128.17, 82.36 (C-3), 28.07 (C-4), 21.30 (C-11) ppm.



Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[207]</sup>

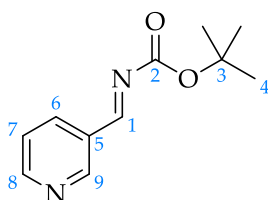
**Synthese von *tert*-Butyl-(pyridin-3-ylmethyl)carbamat (156)**<sup>[207]</sup>

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift E wurden Verbindung **140** (523 mg, 1.50 mmol), Kaliumcarbonat (1.24 g, 9.00 mmol) und Natriumsulfat (1.49 g, 10.5 mmol) in trockenem THF (14 mL) bei 70 °C für 18 Stunden umgesetzt.

**Ausbeute:** 303 mg (1.47 mmol, 98 %) leicht gelblicher Feststoff

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 9.01 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 1H, H-9), 8.89 (s, 1H, H-1), 8.77 (dd,  $J$  = 4.8 Hz, 1.7 Hz, 1H, H-8), 8.28 (dt,  $J$  = 8.0 Hz, 1.9 Hz, 1H, H-6), 7.42 (dd,  $J$  = 8.0 Hz, 4.8 Hz, 1H, H-7), 1.59 (s, 9H, H-4) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 166.88 (C-1), 162.17 (C-2), 154.08 (C-8), 152.36 (C-9), 136.00 (C-6), 129.98 (C-5), 124.05 (C-7), 83.04 (C-3), 28.03 (C-4) ppm.



Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[207]</sup>

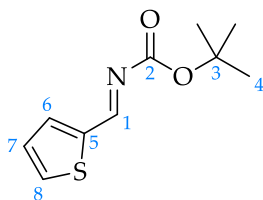
**Synthese von *tert*-Butyl-(thiophen-2-ylmethyl)carbamat (157)**<sup>[233]</sup>

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift F wurde Verbindung **143** (551 mg, 1.50 mmol) in DCM (24 mL) und wässriger Kaliumcarbonatlösung (1.4M, 24 mL) bei 25 °C für 18 Stunden umgesetzt.

**Ausbeute:** 240 mg (1.13 mmol, 76 %) farbloses Öl

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 9.09 (s, 1H, H-1), 7.71 – 7.64 (m, 2H, H-6, H-8), 7.18 (dd,  $J$  = 4.9 Hz, 3.8 Hz, 1H, H-7), 1.57 (s, 9H, H-4) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 163.70 (C-1), 162.30 (C-2), 140.37 (C-5), 137.23, 134.34, 128.51, 82.33 (C-3), 28.04 (C-4) ppm.



Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[207]</sup>

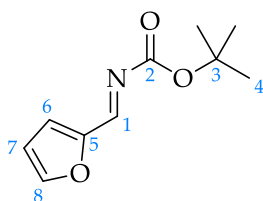
### Synthese von *tert*-Butyl-(furan-2-ylmethylene)carbamate (158)<sup>[207]</sup>

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift E wurden Verbindung **144** (527 mg, 1.50 mmol), Kaliumcarbonat (1.24 g, 9.00 mmol) und Natriumsulfat (1.49 g, 10.5 mmol) in trockenem THF (14 mL) bei 70 °C für 18 Stunden umgesetzt.

**Ausbeute:** 278 mg (1.42 mmol, 95 %) leicht gelbliches Öl

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.77 (s, 1H, H-1), 7.71 – 7.66 (m, 1H, H-8), 7.23 (d, J = 3.6 Hz, 1H, H-6), 6.60 (dd, J = 3.5 Hz, 1.7 Hz, 1H, H-7), 1.56 (s, 9H, H-4).

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 162.32 (C-2), 157.66 (C-1), 150.88 (C-5), 148.26 (C-8), 121.51 (C-6), 113.19 (C-7), 82.27 (C-3), 28.00 (C-4) ppm.



Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[207]</sup>

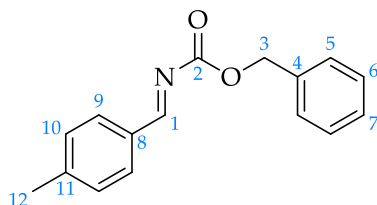
### Synthese von Benzyl-(4-methylbenzyliden)carbamate (159)<sup>[233]</sup>

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift F wurde Verbindung **146** (593 mg, 1.50 mmol) in DCM (24 mL) und wässriger Kaliumcarbonatlösung (1.4M, 24 mL) bei 25 °C für 18 Stunden umgesetzt.

**Ausbeute:** 343 mg (1.35 mmol, 90 %) farbloser Feststoff

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.95 (s, 1H, H-1), 7.82 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H, H-9), 7.49 – 7.42 (m, 2H), 7.41 – 7.31 (m, 3H), 7.28 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H, H-10), 5.31 (s, 2H, H-3), 2.43 (s, 3H, H-12) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 171.75 (C-1), 164.00 (C-2), 145.28 (C-11), 135.58 (C-4), 131.46, 130.73, 129.90, 128.76, 128.73, 128.62, 68.99 (C-3), 22.04 (C-12) ppm.



Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[271]</sup>

## 5.3 Synthesen der Enamide und Encarbamate

### 5.3.1 Vorstufen der Enamide und Encarbamate

#### Synthese von *N*-Allylbenzamid (65)<sup>[191]</sup>

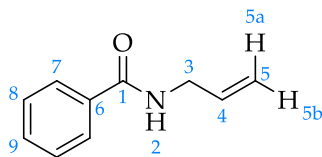
Allylamin (64) (2.91 g, 50.0 mmol, 3.82 mL) und Triethylamin (7.59 g, 75.0 mmol, 10.4 mL) wurden in DCM (65 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Danach wurde Benzoylchlorid (63) (9.14 g, 65.0 mmol, 7.55 mL) innerhalb von zwei Minuten zugegeben und für eine Stunde bei 0 °C gerührt. Im Anschluss wurde das Reaktionsgemisch langsam auf 25 °C erwärmen gelassen und insgesamt 18 Stunden gerührt. Nach Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (50 mL) wurde extrahiert und die Phasen getrennt. Anschließend wurde die wässrige Phase mit DCM (2x 50 mL) extrahiert und dann die vereinigte organische Phase mit verdünnter Salzsäure (1M, 200 mL) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (200 mL) gewaschen und schließlich über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels bei vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Ethylacetat = 9:1 → 7:3) und das Lösungsmittel wiederum bei vermindertem Druck entfernt.

**Ausbeute:** 7.40 g (45.9 mmol, 92 %) leicht gelbliches Öl

**DC:**  $R_f = 0.19$  [ $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Ethylacetat = 4:1 (v/v)].

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 7.82 - 7.75$  (m, 2H, H-7), 7.55 – 7.46 (m, 1H, H-9), 7.47 – 7.39 (m, 2H, H-8), 6.23 (s, 1H, H-2), 5.94 (ddt,  $J = 17.2$  Hz, 10.3 Hz, 5.7 Hz, 1H, H-4), 5.27 (dd,  $J = 17.2$  Hz, 1.6 Hz, 1H, H-5a), 5.19 (dd,  $J = 10.2$  Hz, 1.4 Hz, 1H, H-5b), 4.10 (tt,  $J = 5.7$  Hz, 1.5 Hz, 2H, H-3) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 167.46$  (C-1), 134.62 (C-6), 134.29 (C-4), 131.65 (C-9), 128.74 (C-8), 127.04 (C-7), 116.86 (C-5), 42.57 (C-3) ppm.



Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[191]</sup>

### Synthese von *N*-Allyl-4-chlorbenzamid (177)<sup>[191]</sup>

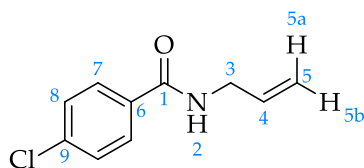
Allylamin (64) (1.46 g, 25.0 mmol, 1.91 mL) und Triethylamin (3.79 g, 37.5 mmol, 5.21 mL) wurden in DCM (65 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Danach wurde 4-Chlorbenzoylchlorid (173) (5.69 g, 32.5 mmol, 4.15 mL) innerhalb von zwei Minuten zugetropft und für eine Stunde bei 0 °C gerührt. Im Anschluss wurde das Reaktionsgemisch langsam auf 25 °C erwärmen gelassen und insgesamt 18 Stunden gerührt. Nach Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (25 mL) wurde extrahiert und die Phasen getrennt. Anschließend wurde die wässrige Phase mit DCM (2x 25 mL) extrahiert und dann die vereinigte organische Phase mit verdünnter Salzsäure (1M, 100 mL) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (100 mL) gewaschen und schließlich über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels bei vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Ethylacetat = 9:1 → 7:3) und das Lösungsmittel wiederum bei vermindertem Druck entfernt.

**Ausbeute:** 3.03 g (15.5 mmol, 62 %) farbloser Feststoff

**DC:**  $R_f = 0.25$  [ $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Ethylacetat = 4:1 (v/v)].

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 7.76 - 7.68$  (m, 2H, H-7), 7.44 – 7.35 (m, 2H, H-8), 6.31 (s, 1H, H-2), 5.92 (ddt,  $J = 17.2$  Hz, 10.2 Hz, 5.7 Hz, 1H, H-4), 5.25 (dq,  $J = 17.2$  Hz, 1.6 Hz, 1H, H-5a), 5.18 (dq,  $J = 10.2$  Hz, 1.4 Hz, 1H, H-5b), 4.06 (tt,  $J = 5.7$  Hz, 1.5 Hz, 2H, H-3) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 166.42$  (C-1), 137.87 (C-9), 134.03 (C-4), 132.91 (C-6), 128.95 (C-7), 128.50 (C-8), 117.03 (C-5), 42.64 (C-3) ppm.



Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[272]</sup>

### Synthese von *N*-Allyl-4-cyanobenzamid (178)<sup>[237]</sup>

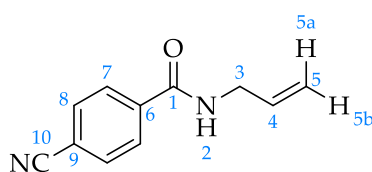
Allylamin (**64**) (0.48 g, 8.25 mmol, 0.63 mL) und Triethylamin (0.91 g, 9.00 mmol, 1.25 mL) wurden in DCM (15 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Danach wurde 4-Cyanobenzoylchlorid (**174**) (1.27 g, 7.50 mmol) portionsweise innerhalb von zehn Minuten zugegeben und für zwei Stunden bei 0 °C gerührt. Im Anschluss wurde das Reaktionsgemisch langsam auf 25 °C erwärmen gelassen und insgesamt 18 Stunden gerührt. Nach Zugabe von verdünnter Salzsäure (1M, 50 mL) wurde extrahiert und die Phasen getrennt. Anschließend wurde die wässrige Phase mit DCM (2x 30 mL) extrahiert und dann die vereinigte organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels bei vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Ethylacetat = 4:1) und das Lösungsmittel wiederum bei vermindertem Druck entfernt.

**Ausbeute:** 1.26 g (6.77 mmol, 90 %) farbloser Feststoff

**DC:**  $R_f = 0.11$  [ $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Ethylacetat = 4:1 (v/v)].

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 7.92 - 7.85$  (m, 2H, H-7),  $7.75 - 7.69$  (m, 2H, H-8),  $6.49$  (s, 1H, H-2),  $5.91$  (ddt,  $J = 17.1$  Hz,  $10.2$  Hz,  $5.7$  Hz, 1H, H-4),  $5.25$  (dq,  $J = 17.1$  Hz,  $1.5$  Hz, 1H, H-5a),  $5.19$  (dq,  $J = 10.2$  Hz,  $1.4$  Hz, 1H, H-5b),  $4.07$  (tt,  $J = 5.8$  Hz,  $1.5$  Hz, 2H, H-3) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 165.69$  (C-1),  $138.45$  (C-6),  $133.60$  (C-4),  $132.55$  (C-8),  $127.81$  (C-7),  $118.11$  (C-10),  $117.34$  (C-5),  $115.16$  (C-9),  $42.76$  (C-3) ppm.



Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[237]</sup>

### Synthese von *N*-Allylcinnamamid (**179**)<sup>[237]</sup>

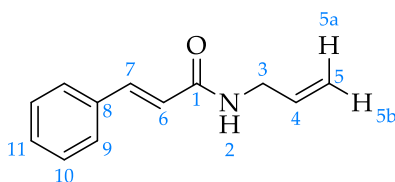
Allylamin (**64**) (0.64 g, 11.0 mmol, 0.84 mL) und Triethylamin (1.21 g, 12.0 mmol, 1.67 mL) wurden in DCM (20 mL) vorgelegt und auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt. Danach wurde Zimtsäurechlorid (**175**) (1.70 g, 10.00 mmol) portionsweise innerhalb von fünf Minuten zugegeben und für zwei Stunden bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Im Anschluss wurde das Reaktionsgemisch langsam auf  $25\text{ }^\circ\text{C}$  erwärmen gelassen und insgesamt 18 Stunden gerührt. Nach Zugabe von verdünnter Salzsäure (1M, 25 mL) wurde extrahiert und die Phasen getrennt. Anschließend wurde die wässrige Phase mit DCM (2x 25 mL) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (25 mL) gewaschen und schließlich über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels bei vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Ethylacetat = 4:1) und das Lösungsmittel wiederum bei vermindertem Druck entfernt.

**Ausbeute:** 1.72 g (9.19 mmol, 92 %) farbloser Feststoff

DC:  $R_f = 0.16$  [ $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Ethylacetat = 4:1 (v/v)].

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.65$  (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H, H-7), 7.55 – 7.45 (m, 2H, H-9), 7.41 – 7.30 (m, 3H, H-10, H-11), 6.42 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H, H-6), 5.90 (ddt,  $J = 16.0$  Hz, 10.4 Hz, 5.7 Hz, 1H, H-4), 5.78 (s, 1H, H-2), 5.24 (d,  $J = 17.1$  Hz, 1H, H-5a), 5.17 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H, H-5b), 4.03 (tt,  $J = 5.8, 1.6$  Hz, 2H, H-3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 165.85$  (C-1), 141.44 (C-7), 134.93 (C-8), 134.25 (C-4), 129.85, 128.96, 127.93, 120.57, 116.79, 42.30 (C-3) ppm.



Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[237]</sup>

### Synthese von *N*-Allylpivalamid (180)<sup>[238]</sup>

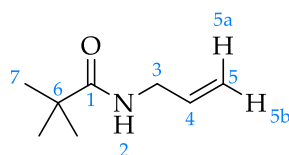
Allylamin (64) (0.58 g, 10.0 mmol, 0.76 mL) und Pivaloylchlorid (176) (1.33 g, 11.0 mmol, 1.35 mL) wurden in DCM (25 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Dann wurde Triethylamin (1.11 g, 11.0 mmol, 1.53 mL) zugegeben und für eine Stunde bei 0 °C gerührt. Im Anschluss wurde das Reaktionsgemisch langsam auf 25 °C erwärmen gelassen und insgesamt 18 Stunden gerührt. Nach Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (30 mL) wurde extrahiert und die Phasen getrennt. Anschließend wurde die wässrige Phase mit DCM (2x 30 mL) extrahiert und dann die vereinigte organische Phase mit verdünnter Salzsäure (1M, 30 mL) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (30 mL) gewaschen und schließlich über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels bei vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Ethylacetat = 9:1 → 4:1) und das Lösungsmittel wiederum bei vermindertem Druck entfernt.

**Ausbeute:** 1.20 g (8.50 mmol, 85 %) farbloses Öl

**DC:**  $R_f = 0.30$  [ $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Ethylacetat = 4:1 (v/v)] (Anfärben in Iodkammer).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 5.84$  (ddt,  $J = 16.2$  Hz, 10.7 Hz, 5.6 Hz, 1H, H-4), 5.70 (s, 1H, H-2), 5.22 – 5.08 (m, 2H, H-5a, H-5b), 3.91 – 3.83 (m, 2H, H-3), 1.21 (s, 9H, H-7) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 178.37$  (C-1), 134.68 (C-4), 116.22 (C-5), 42.02 (C-3), 38.85 (C-6), 27.74 (C-7) ppm.



Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[238]</sup>

### Synthese von Benzyl-*N*-allylcarbamat (182)<sup>[239]</sup>

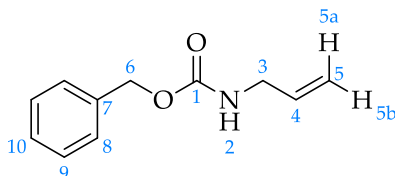
Natriumcarbonat (10.6 g, 100 mmol) wurde in Wasser (50 mL) gelöst und Ethanol (50 mL) zugegeben. Nach Zugabe von Allylamin-Hydrochlorid (181) (4.77 g, 50.0 mmol) wurde die Reaktionsmischung auf 0 °C gekühlt, anschließend Benzylchlorformiat (73) (9.75 g, 56.0 mmol, 7.99 mL) innerhalb von fünf Minuten zugetropft und dann für eine Stunde bei 0 °C gerührt. Im Anschluss wurde das Reaktionsgemisch langsam auf 25 °C erwärmen gelassen und insgesamt 18 Stunden gerührt. Es wurde Wasser (40 mL) und Diethylether (50 mL) zugegeben, extrahiert und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde danach mit Diethylether (2x 50 mL) extrahiert und die vereinigte organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels bei vermindertem Druck wurde der Rückstand in DCM (30 mL) aufgenommen und durch einen  $\text{SiO}_2$ -Pad filtriert. Der  $\text{SiO}_2$ -Pad wurde mit *n*-Hexan/Diethylether = 4:1 (2x 50 mL) und *n*-Hexan/Diethylether = 1:1 gewaschen und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt.

**Ausbeute:** 9.47 g (49.5 mmol, 99 %) farbloses Öl

**DC:**  $R_f = 0.54$  [ $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Ethylacetat = 4:1 (v/v)].

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.39 - 7.27$  (m, 5H, H-8, H-9, H-10), 5.84 (ddt,  $J = 16.0$  Hz, 10.5 Hz, 5.5 Hz, 1H, H-4), 5.24 – 5.08 (m, 4H, H-5a, H-5b, H-6), 4.93 (s, 1H, H-2), 3.86 – 3.76 (m, 2H, H-3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 156.37$  (C-1), 136.62, 134.56, 128.61, 128.22, 116.14 (C-5), 66.85 (C-6), 43.57 (C-3) ppm.



Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[273]</sup>

### Synthese von 2-Allylisoindolin-1,3-dion (184)<sup>[191]</sup>

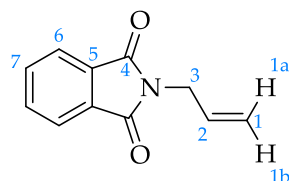
Phthalsäureanhydrid (**183**) (1.48 g, 10.0 mmol) wurde in Essigsäure (4 mL) suspendiert und Allylamin (**64**) (0.64 g, 11.0 mmol, 0.84 mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 125 °C für zwei Stunden refluxiert. Nach Abkühlen wurde gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung (100 mL) und Ethylacetat (100 mL) hinzugefügt, extrahiert und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit Wasser (2x 50 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und bei vermindertem Druck das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Ethylacetat = 9:1) und das Lösungsmittel wiederum bei vermindertem Druck entfernt.

**Ausbeute:** 1.74 g (9.27 mmol, 93 %) farbloser Feststoff

**DC:**  $R_f = 0.51$  [ $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Ethylacetat = 4:1 (v/v)].

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.64 - 7.54$  (m, 2H, H-6), 7.53 – 7.46 (m, 2H, H-7), 5.68 (ddt,  $J = 17.2$  Hz, 10.2 Hz, 5.6 Hz, 1H, H-2), 5.03 (dq,  $J = 17.2$  Hz, 1.5 Hz, 1H, H-1a), 4.97 (dq,  $J = 10.2$  Hz, 1.3 Hz, 1H, H-1b), 4.05 (dt,  $J = 5.7$  Hz, 1.5 Hz, 2H, H-3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 167.20$  (C-1), 133.54 (C-7), 131.62, 131.36, 122.74 (C-6), 117.13 (C-1), 39.55 (C-3) ppm.



Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[191]</sup>

### Synthese von *N*-(But-3-en-1-yl)benzamid (**186**)<sup>[240]</sup>

But-3-en-1-amin-Hydrochlorid (**185**) (1.70 g, 15.0 mmol) und Triethylamin (3.19 g, 31.5 mmol, 4.38 mL) wurden in DCM (40 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Dann wurde Benzoylchlorid (**63**) (2.32 g, 16.5 mmol, 1.92 mL) innerhalb von zwei Minuten zugetropft und für eine Stunde bei 0 °C gerührt. Im Anschluss wurde das Reaktionsgemisch langsam auf 25 °C erwärmen gelassen und insgesamt 18 Stunden gerührt. Nach Zugabe von Diethylether (40 mL) wurde die entstandene Suspension filtriert und der Filterkuchen mit Diethylether (50 mL) gewaschen. Nach Entfernung des Lösungsmittels vom Filtrat bei vermindertem Druck wurde der Rückstand nochmals in Diethylether (50 mL) aufgenommen, die Suspension filtriert und der Filterkuchen mit Diethylether (50 mL) gewaschen. Nach Entfernung des Lösungsmittels vom Filtrat bei vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Ethylacetat = 4:1) und das Lösungsmittel wiederum bei vermindertem Druck entfernt.

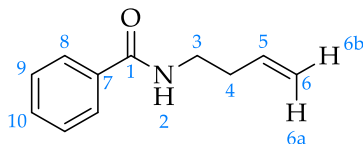
**Ausbeute:** 2.45 g (14.0 mmol, 93 %) farbloses Öl

**DC:**  $R_f = 0.19$  [ $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Aceton = 4:1 (v/v)].

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.78 - 7.70$  (m, 2H, H-8), 7.53 – 7.46 (m, 1H, H-10), 7.45 – 7.38 (m, 2H, H-9), 6.20 (s, 1H, H-2), 5.83 (ddt,  $J = 17.2$  Hz, 10.2 Hz, 6.9 Hz, 1H, H-5),

5.21 – 5.09 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.54 (td,  $J = 6.7$  Hz, 5.6 Hz, 2H, H-3), 2.38 (qt,  $J = 6.8$  Hz, 1.3 Hz, 2H, H-4) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 167.63$  (C-1), 135.47 (C-5), 134.88 (C-7), 131.53 (C-10), 128.71 (C-9), 126.95 (C-8), 117.62 (C-6), 38.92 (C-3), 33.90 (C-4) ppm.



Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[274]</sup>

### 5.3.2 Isomerisierungen der Vorstufen

#### Allgemeine Synthesevorschrift G<sup>[116]</sup>

Dieser Versuch wurde unter  $\text{N}_2$ -Atmosphäre durchgeführt.

Der Nickel(II)- $\sigma$ -Arylkomplex (**28**) (5–10 mol-%) wurde in Methanol (0.4 L/mol) vorgelegt und für zehn Minuten Stickstoff durch die Suspension geleitet. Die Enamid- oder Encarbamatvorstufe wurde bei 25 °C zugegeben und die Reaktionsmischung anschließend für eine bestimmte Zeit bei einer bestimmten Temperatur kräftig gerührt. Danach wurde zur Verdünnung Ethylacetat + 0.2 Vol-% Triethylamin hinzugefügt und das Rohprodukt durch einen Celite/ $\text{SiO}_2$ -Pad filtriert. Dieser wurde dann mit Ethylacetat + 0.2 Vol-% Triethylamin gewaschen und das Lösungsmittel vom Filtrat bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde im Anschluss säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$ , Gradient aus *n*-Hexan/Ethylacetat (jeweils + 0.2 Vol-% Triethylamin)).

#### Synthese von *N*-(Prop-1-en-1-yl)benzamid (**43**)<sup>[116]</sup>

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift G wurden *N*-Allylbenzamid (**65**) (7.03 g, 43.6 mmol) und  $[\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2(1\text{-naphthyl})\text{Br}]$  (**28**) (1.72 g, 2.18 mmol) in Methanol (20 mL)

bei 25 °C für 18 Stunden umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat (jeweils + 0.2 Vol-% Triethylamin) = 9:1 → 4:1).

**Ausbeute:** 6.04 g (37.5 mmol, 86 %) farbloser Feststoff

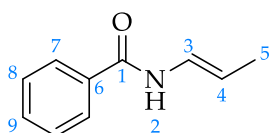
**(E):(Z)-Verhältnis:** (E):(Z) = 51:49

**(E)-N-(Prop-1-en-1-yl)benzamid ((E)-43)**

**DC:**  $R_f = 0.58$  [SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat (jeweils + 0.2 Vol-% NEt<sub>3</sub>) = 7:3 (v/v)].

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 7.93$  (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, H-2), 7.83 – 7.75 (m, 2H, H-7), 7.53 – 7.45 (m, 1H, H-9), 7.45 – 7.36 (m, 2H, H-8), 6.94 (ddq,  $J = 13.7$  Hz, 10.3 Hz, 1.6 Hz, 1H, H-3), 5.33 (dq,  $J = 13.5$  Hz, 6.7 Hz, 1H, H-4), 1.71 (dd,  $J = 6.7$  Hz, 1.7 Hz, 3H, H-5) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 164.45$  (C-1), 133.96 (C-6), 131.85 (C-9), 128.73 (C-8), 127.16 (C-7), 123.74 (C-3), 109.07 (C-4), 15.10 (C-5) ppm.

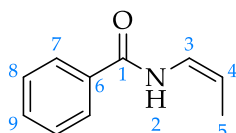


Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[116]</sup>

**(Z)-N-(Prop-1-en-1-yl)benzamid ((Z)-43)**

**DC:**  $R_f = 0.66$  [SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat (jeweils + 0.2 Vol-% NEt<sub>3</sub>) = 7:3 (v/v)].

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 7.84$  – 7.77 (m, 2H, H-7), 7.62 (s, 1H, H-2), 7.57 – 7.50 (m, 1H, H-9), 7.50 – 7.43 (m, 2H, H-8), 6.94 (ddq,  $J = 10.7$  Hz, 8.9 Hz, 1.7 Hz, 1H, H-3), 4.94 (dq,  $J = 9.0$  Hz, 7.2 Hz, 1H, H-4), 1.71 (dd,  $J = 7.1$  Hz, 1.8 Hz, 3H, H-5) ppm.



$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 164.46$  (C-1), 134.13 (C-6), 132.05 (C-9), 128.89 (C-8), 127.14 (C-7), 122.39 (C-3), 106.24 (C-4), 11.11 (C-5) ppm.

Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[116]</sup>

### Synthese von 4-Chlor-*N*-(prop-1-en-1-yl)benzamid (187)<sup>[116]</sup>

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift G wurden *N*-Allyl-4-chlorbenzamid (177) (2.50 g, 12.8 mmol) und  $[\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2(1\text{-naphthyl})\text{Br}]$  (28) (0.51 g, 0.64 mmol) in Methanol (6 mL) bei 25 °C für 18 Stunden umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Ethylacetat (jeweils + 0.2 Vol-% Triethylamin) = 9:1 → 4:1).

**Ausbeute:** 1.13 g (5.78 mmol, 45 %) farbloser Feststoff

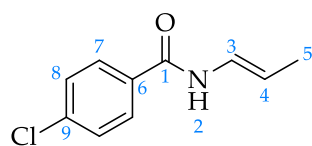
**(*E*):(*Z*)-Verhältnis:** (*E*):(*Z*) = 78:22

### (*E*)-4-Chlor-*N*-(prop-1-en-1-yl)benzamid ((*E*)-187)

**DC:**  $R_f = 0.33$  [ $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Ethylacetat (jeweils + 0.2 Vol-%  $\text{NEt}_3$ ) = 4:1 (v/v)].

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.81 - 7.69$  (m, 2H, H-7), 7.62 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H, H-2), 7.49 – 7.38 (m, 2H, H-8), 6.93 (ddq,  $J = 13.8$  Hz, 10.4 Hz, 1.7 Hz, 1H, H-3), 5.32 (dq,  $J = 13.5$  Hz, 6.7 Hz, 1H, H-4), 1.74 (dd,  $J = 6.7$  Hz, 1.7 Hz, 3H, H-5) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 163.25$  (C-1), 138.23 (C-9), 132.34 (C-6), 129.10 (C-7), 128.56 (C-8), 123.53 (C-3), 109.45 (C-4), 15.11 (C-5) ppm.



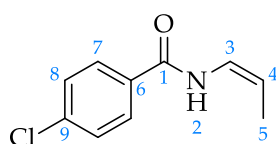
Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[122]</sup>

**(Z)-4-Chlor-N-(prop-1-en-1-yl)benzamid ((Z)-187)**

**DC:**  $R_f = 0.39$  [ $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Ethylacetat (jeweils + 0.2 Vol-%  $\text{NEt}_3$ ) = 4:1 (v/v)].

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 7.79 - 7.70$  (m, 2H, H-7), 7.54 (s, 1H, H-2), 7.49 – 7.38 (m, 2H, H-8), 6.92 (ddq,  $J = 10.6$  Hz, 8.8 Hz, 1.7 Hz, 1H, H-3), 4.97 (dq,  $J = 9.0$  Hz, 7.2 Hz, 1H, H-4), 1.71 (dd,  $J = 7.1$  Hz, 1.8 Hz, 3H, H-5) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 163.39$  (C-1), 138.39 (C-9), 132.47 (C-6), 129.20 (C-7), 128.59 (C-8), 122.23 (C-3), 106.69 (C-4), 11.16 (C-5) ppm.



Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[122]</sup>

**Synthese von 4-Cyano-N-(prop-1-en-1-yl)benzamid (188)<sup>[116]</sup>**

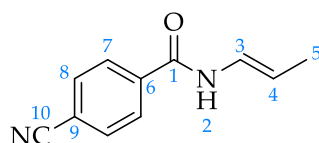
Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift G wurden *N*-Allyl-4-cyanobenzamid (**178**) (0.93 g, 5.00 mmol) und  $[\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2(1\text{-naphthyl})\text{Br}]$  (**28**) (0.20 g, 0.25 mmol) in Methanol (2 mL) bei 25 °C für 96 Stunden umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Ethylacetat (jeweils + 0.2 Vol-% Triethylamin) = 9:1 → 4:1).

**Ausbeute:** 564 mg (3.03 mmol, 61 %) farbloser Feststoff

**(E):(Z)-Verhältnis:** (E):(Z) = 49:51

**(E)-4-Cyano-N-(prop-1-en-1-yl)benzamid ((E)-188)**

**DC:**  $R_f = 0.60$  [ $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Ethylacetat (jeweils + 0.2 Vol-%  $\text{NEt}_3$ ) = 7:3 (v/v)].

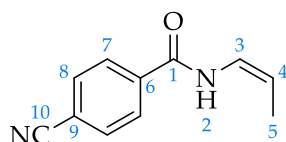


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.93 - 7.86$  (m, 2H, H-7),  $7.79 - 7.72$  (m, 2H, H-8),  $7.62$  (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H, H-2),  $6.93$  (ddq,  $J = 13.8$  Hz,  $10.4$  Hz,  $1.7$  Hz, 1H, H-3),  $5.37$  (dq,  $J = 13.6$  Hz,  $6.7$  Hz, 1H, H-4),  $1.75$  (dd,  $J = 6.7$  Hz,  $1.7$  Hz, 3H, H-5) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 162.46$  (C-1),  $137.91$  (C-6),  $132.71$  (C-8),  $127.83$  (C-7),  $123.25$  (C-3),  $118.03$  (C-10),  $115.54$  (C-9),  $110.53$  (C-4),  $15.12$  (C-5) ppm.

#### (Z)-4-Cyano-N-(prop-1-en-1-yl)benzamid ((Z)-188)

DC:  $R_f = 0.65$  [ $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Ethylacetat (jeweils + 0.2 Vol-%  $\text{NEt}_3$ ) = 7:3 (v/v)].



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.95 - 7.88$  (m, 2H, H-7),  $7.81 - 7.75$  (m, 2H, H-8),  $7.63 - 7.48$  (m, 1H, H-2),  $6.92$  (ddq,  $J = 10.5$  Hz,  $8.7$  Hz,  $1.6$  Hz, 1H, H-3),  $5.03$  (dq,  $J = 9.2$  Hz,  $7.3$  Hz, 1H, H-4),  $1.72$  (dd,  $J = 7.1$  Hz,  $1.8$  Hz, 3H, H-5) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 162.64$  (C-1),  $138.02$  (C-6),  $132.78$  (C-8),  $127.87$  (C-7),  $121.98$  (C-3),  $118.01$  (C-10),  $115.68$  (C-9),  $107.75$  (C-4),  $11.22$  (C-5) ppm.

#### Synthese von N-((E)-Prop-1-en-1-yl)cinnamamid (189)<sup>[116]</sup>

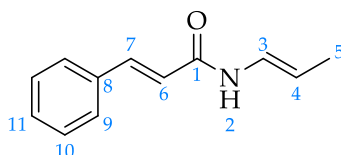
Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift G wurden *N*-Allylcinnamamid (**179**) (1.40 g, 7.50 mmol) und  $[\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2(1\text{-naphthyl})\text{Br}]$  (**28**) (0.30 g, 0.38 mmol) in Methanol (3 mL) bei  $25^\circ\text{C}$  für 144 Stunden umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Ethylacetat (jeweils + 0.2 Vol-% Triethylamin) = 19:1  $\rightarrow$  4:1).

**Ausbeute:** 1.22 g (6.52 mmol, 87 %) leicht gelblicher Feststoff

**(E):(Z)-Verhältnis:** (E):(Z) = 49:51

***N*-(*E*)-Prop-1-en-1-yl)cinnamamid ((*E*)-189)**

**DC:**  $R_f = 0.60$  [ $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Ethylacetat (jeweils + 0.2 Vol-%  $\text{NEt}_3$ ) = 7:3 (v/v)].



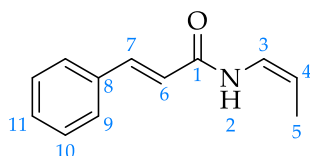
**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 8.51$  (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H, H-2), 7.65 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H, H-7), 7.44 – 7.36 (m, 2H, H-9), 7.32 – 7.18 (m, 3H, H-10, H-11), 6.91 (ddq,  $J = 13.8$  Hz, 10.4 Hz, 1.7 Hz, 1H, H-3), 6.55 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H, H-6), 5.32 (dq,  $J = 13.6$  Hz, 6.7 Hz, 1H, H-4), 1.64 (dd,  $J = 6.8$  Hz, 1.7 Hz, 3H, H-5) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 163.34$  (C-1), 141.92 (C-7), 134.78, 129.88, 128.86, 127.95, 123.71, 120.37, 109.40 (C-4), 15.17 (C-5) ppm.

Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[116]</sup>

***N*-(*Z*)-Prop-1-en-1-yl)cinnamamid ((*Z*)-189)**

**DC:**  $R_f = 0.70$  [ $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Ethylacetat (jeweils + 0.2 Vol-%  $\text{NEt}_3$ ) = 7:3 (v/v)].



**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 7.73$  (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H, H-7), 7.57 – 7.50 (m, 2H, H-9), 7.44 – 7.33 (m, 3H, H-10, H-11), 7.06 (s, 1H, H-2), 6.95 – 6.85 (m, 1H, H-3), 6.46 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H, H-6), 4.90 (dq,  $J = 8.9$  Hz, 7.2 Hz, 1H, H-4), 1.69 (dd,  $J = 7.0$  Hz, 1.7 Hz, 3H, H-5) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 162.83$  (C-1), 142.77 (C-7), 134.76, 130.17, 129.03, 128.10, 122.28, 119.87, 105.92 (C-4), 11.15 (C-5) ppm.

Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[116]</sup>

### Synthese von *N*-(Prop-1-en-1-yl)pivalamid (**190**)<sup>[116]</sup>

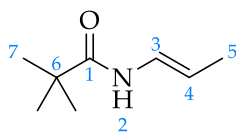
Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift G wurden *N*-Allylpivalamid (**180**) (1.41 g, 10.0 mmol) und  $[\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2(1\text{-naphthyl})\text{Br}]$  (**28**) (0.40 g, 0.50 mmol) in Methanol (4 mL) bei 25 °C für 96 Stunden umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Ethylacetat (jeweils + 0.2 Vol-% Triethylamin) = 19:1).

**Ausbeute:** 927 mg (6.57 mmol, 66 %) farbloser Feststoff

**(E):(Z)-Verhältnis:** (E):(Z) = 88:12

### (E)-*N*-(Prop-1-en-1-yl)pivalamid ((E)-**190**)

**DC:**  $R_f = 0.41$  [ $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Ethylacetat (jeweils + 0.2 Vol-%  $\text{NEt}_3$ ) = 4:1 (v/v)].



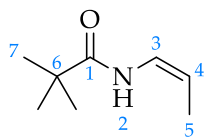
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.09$  (s, 1H, H-2), 6.75 (ddq,  $J = 13.8$  Hz, 10.3 Hz, 1.7 Hz, 1H, H-3), 5.15 (dq,  $J = 13.5$  Hz, 6.7 Hz, 1H, H-4), 1.67 (dd,  $J = 6.7$  Hz, 1.7 Hz, 3H, H-5), 1.21 (s, 9H, H-7) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 175.44$  (C-1), 123.75 (C-3), 107.71 (C-4), 38.71 (C-6), 27.57 (C-7), 14.95 (C-5) ppm.

Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[116]</sup>

**(Z)-N-(Prop-1-en-1-yl)pivalamid ((Z)-190)**

DC:  $R_f = 0.49$  [ $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Ethylacetat (jeweils + 0.2 Vol-%  $\text{NEt}_3$ ) = 4:1 (v/v)].



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.13$  (s, 1H, H-2), 6.72 (ddq,  $J = 10.7$  Hz, 8.9 Hz, 1.8 Hz, 1H, H-3), 4.80 (dq,  $J = 8.7$  Hz, 7.0 Hz, 1H, H-4), 1.61 (dd,  $J = 7.0$  Hz, 1.8 Hz, 3H, H-5), 1.24 (s, 9H, H-7) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 175.49$  (C-1), 122.39 (C-3), 105.05 (C-4), 39.08 (C-6), 27.59 (C-7), 10.88 (C-5) ppm.

Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[116]</sup>

**Synthese von Benzyl-prop-1-en-1-ylcarbammat (191)<sup>[116]</sup>**

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift G wurden Benzyl-*N*-allylcarbammat (**182**) (1.58 g, 8.26 mmol) und  $[\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2(1\text{-naphthyl})\text{Br}]$  (**28**) (0.65 g, 0.83 mmol) in Methanol (3.3 mL) bei 50 °C für 96 Stunden umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Ethylacetat (jeweils + 0.2 Vol-% Triethylamin) = 99:1 → 97:3).

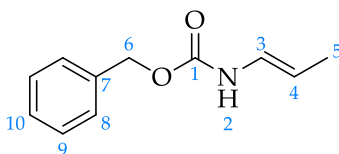
**Ausbeute:** 1.16 g (6.07 mmol, 73 %) farbloser Feststoff

**(E):(Z)-Verhältnis:** (E):(Z) = 40:60

**Benzyl-(E)-prop-1-en-1-ylcarbammat ((E)-191)**

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.42 - 7.29$  (m, 5H, H-8, H-9, H-10), 6.53 – 6.37 (m, 1H, H-3), 6.28 (s, 1H, H-2), 5.23 – 5.09 (m, 2H, H-6), 5.00 (dq,  $J = 13.6$  Hz, 6.7 Hz, 1H, H-4), 1.64 (dd,  $J = 6.6$  Hz, 1.6 Hz, 3H, H-5) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 153.68$  (C-1), 136.24, 128.72, 128.44, 128.36, 124.14, 105.95 (C-4), 67.14 (C-6), 14.82 (C-5) ppm.

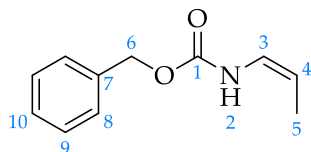


DC:  $R_f = 0.77$  [ $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Ethylacetat (jeweils + 0.2 Vol-%  $\text{NEt}_3$ ) = 4:1 (v/v)].

Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[116]</sup>

### *Benzyl-(Z)-prop-1-en-1-ylcarbamate ((Z)-191)*

DC:  $R_f = 0.78$  [ $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Ethylacetat (jeweils + 0.2 Vol-%  $\text{NEt}_3$ ) = 4:1 (v/v)].



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.41 - 7.29$  (m, 5H, H-8, H-9, H-10), 6.52 – 6.43 (m, 1H, H-3), 6.35 (s, 1H, H-2), 5.27 – 5.09 (m, 2H, H-6), 4.79 – 4.51 (m, 1H, H-4), 1.55 (dd,  $J = 7.0$  Hz, 1.7 Hz, 3H, H-5) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 153.70$  (C-1), 136.09, 128.74, 128.53, 128.49, 123.10, 103.37 (C-4), 67.33 (C-6), 10.63 (C-5) ppm.

Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[116]</sup>

### Synthese von (*E*)-2-(Prop-1-en-1-yl)isoindolin-1,3-dion ((*E*)-192)<sup>[116]</sup>

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift G wurden 2-Allylisoindolin-1,3-dion (**184**) (1.87 g, 10.0 mmol) und  $[\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2(1\text{-naphthyl})\text{Br}]$  (**28**) (0.79 g, 1.00 mmol) in Methanol (6 mL) bei 50 °C für 144 Stunden umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromato-

graphisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat (jeweils + 0.2 Vol-% Triethylamin) = 9:1).

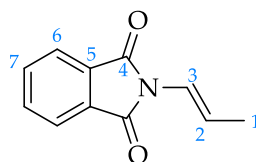
**Ausbeute:** 1.50 g (8.00 mmol, 80 %) farbloser Feststoff

**(E):(Z)-Verhältnis:** (E):(Z) = 100:0

**DC:** *R<sub>f</sub>* = 0.53 [SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat (jeweils + 0.2 Vol-% NEt<sub>3</sub>) = 4:1 (v/v)].

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.90 – 7.81 (m, 2H, H-6), 7.77 – 7.67 (m, 2H, H-7), 6.66 – 6.50 (m, 2H, H-2, H-3), 1.87 – 1.81 (m, 3H, H-1) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 166.88 (C-4), 134.41, 131.87, 123.62, 118.49, 118.27, 16.45 (C-1) ppm.



Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[116]</sup>

### Synthese von *N*-(But-1-en-1-yl)benzamid (193)<sup>[116]</sup>

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift G wurden *N*-(But-3-en-1-yl)benzamid (186) (1.75 g, 10.0 mmol) und [Ni(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(1-naphthyl)Br] (28) (0.40 g, 0.50 mmol) in Methanol (4 mL) bei 50 °C für 96 Stunden umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat (jeweils + 0.2 Vol-% Triethylamin) = 9:1 → 4:1).

**Ausbeute:** 722 mg (4.12 mmol, 41 %) farbloser Feststoff

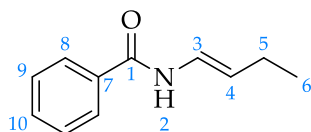
**(E):(Z)-Verhältnis:** (E):(Z) = 88:12

**(E)-N-(But-1-en-1-yl)benzamid ((E)-193)**

DC:  $R_f = 0.34$  [ $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Ethylacetat (jeweils + 0.2 Vol-%  $\text{NEt}_3$ ) = 4:1 (v/v)].

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.79$  (dd,  $J = 7.2$  Hz, 1.8 Hz, 2H, H-8), 7.63 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H, H-2), 7.55 – 7.49 (m, 1H, H-10), 7.44 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H, H-9), 6.96 (ddt,  $J = 13.9$  Hz, 10.5 Hz, 1.6 Hz, 1H, H-3), 5.35 (dt,  $J = 13.8$  Hz, 6.7 Hz, 1H, H-4), 2.17 – 2.05 (m, 2H, H-5), 1.04 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H, H-6) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 164.43$  (C-1), 134.05 (C-7), 131.94 (C-10), 128.84 (C-9), 127.11 (C-8), 122.30 (C-3), 116.07 (C-4), 23.16 (C-5), 14.37 (C-6) ppm.



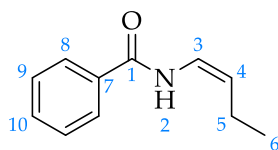
Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[116]</sup>

**(Z)-N-(But-1-en-1-yl)benzamid ((Z)-193)**

DC:  $R_f = 0.45$  [ $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Ethylacetat (jeweils + 0.2 Vol-%  $\text{NEt}_3$ ) = 4:1 (v/v)].

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.83 - 7.77$  (m, 2H, H-8), 7.60 (s, 1H, H-2), 7.57 – 7.50 (m, 1H, H-10), 7.47 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H, H-9), 6.89 (ddt,  $J = 10.8$  Hz, 8.9 Hz, 1.8 Hz, 1H, H-3), 4.87 (dt,  $J = 9.1$  Hz, 7.3 Hz, 1H, H-4), 2.12 (pd,  $J = 7.4$  Hz, 1.7 Hz, 2H, H-5), 1.08 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H, H-6) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 164.47$  (C-1), 134.13 (C-7), 132.07 (C-10), 128.91 (C-9), 127.14 (C-8), 120.77 (C-3), 114.08 (C-4), 19.37 (C-5), 14.10 (C-6) ppm.



Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[116]</sup>

### 5.3.3 Weitere Enamid- und Encarbamatsynthesen

#### Synthese von *N*-Vinylbenzamid (76)<sup>[196]</sup>

*N*-Vinylformamid (72) und Benzoylchlorid (63) wurden jeweils im Vakuum destilliert.

Dieser Versuch wurde unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre durchgeführt.

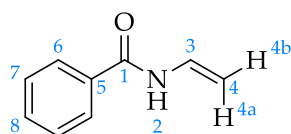
*N*-Vinylformamid (72) (3.55 g, 50.0 mmol, 3.50 mL) wurde in trockenem THF (40 mL) vorgelegt und Triethylamin (6.07 g, 60.0 mmol, 8.34 mL) zugegeben. Nachdem die Lösung auf 0 °C gekühlt wurde, wurde Benzoylchlorid (63) (8.08 g, 57.5 mmol, 6.68 mL) innerhalb von 45 Minuten langsam hinzugegeben und die Reaktionsmischung für drei Stunden bei 0–5 °C gerührt. Im Anschluss wurde wässrige Natriumhydroxidlösung (5M, 30 mL) innerhalb von zwei Stunden tropfenweise hinzugefügt und nochmals für eine Stunde bei 0–5 °C gerührt. Danach wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (2x 25 mL) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (30 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels bei vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat (jeweils + 0.2 Vol-% Triethylamin) = 19:1 → 7:3).

**Ausbeute:** 2.02 g (13.7 mmol, 28 %) farbloser Feststoff

**DC:** *R*<sub>f</sub> = 0.16 [SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat = 9:1 (v/v)].

**ESI-MS:** *m/z* = 170.1 [M + Na<sup>+</sup>]; 202.2 [M + Na<sup>+</sup> + MeOH].

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 8.00 (br. s, 1H, H-2), 7.86 – 7.76 (m, 2H, H-6), 7.56 – 7.49 (m, 1H, H-8), 7.47 – 7.39 (m, 2H, H-7), 7.19 (ddd, *J* = 15.8 Hz, 10.7 Hz, 8.8 Hz, 1H, H-3), 4.79 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H-4a), 4.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-4b) ppm.



<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 164.82 (C-1), 133.60 (C-5), 132.18 (C-8), 129.16 (C-3), 128.84 (C-7), 127.25 (C-6), 96.35 (C-4) ppm.

Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[275]</sup>

### Synthese von Benzylvinylcarbamat (60)<sup>[196]</sup>

*N*-Vinylformamid (72) wurde im Vakuum destilliert.

Dieser Versuch wurde unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre durchgeführt.

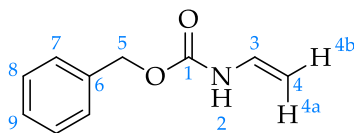
*N*-Vinylformamid (72) (1.78 g, 25.0 mmol, 1.75 mL) wurde in trockenem THF (20 mL) vorgelegt und Triethylamin (3.04 g, 30.0 mmol, 4.17 mL) zugegeben. Nachdem die Lösung auf 0 °C gekühlt wurde, wurde Benzylchlorformiat (73) (4.90 g, 28.7 mmol, 4.02 mL) innerhalb von 45 Minuten langsam hinzugegeben und die Reaktionsmischung für drei Stunden bei 0–5 °C gerührt. Im Anschluss wurde wässrige Natriumhydroxidlösung (5M, 15 mL) innerhalb von einer Stunde tropfenweise hinzugefügt und nochmals für zwei Stunden bei 0–5 °C gerührt. Danach wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (2x 25 mL) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (30 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels bei vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat (jeweils + 0.2 Vol-% Triethylamin) = 19:1 → 4:1).

**Ausbeute:** 1.07 g (6.04 mmol, 24 %) farbloser Feststoff

**DC:**  $R_f$  = 0.39 [SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat = 9:1 (v/v)].

**ESI-MS:**  $m/z$  = 200.2 [M + Na<sup>+</sup>]; 232.2 [M + Na<sup>+</sup> + MeOH].

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.43 – 7.28 (m, 5H, H-7, H-8, H-9), 6.80 – 6.62 (m, 1H, H-3), 6.54 (br. s, 1H, H-2), 5.15 (s, 2H, H-5), 4.48 (d,  $J$  = 15.7 Hz, 1H, H-4a), 4.30 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H, H-4b) ppm.



$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 153.59$  (C-1), 136.00 (C-6), 129.91 (C-3), 128.73 (C-8), 128.51 (C-7), 128.37 (C-9), 93.51 (C-4), 67.33 (C-5) ppm.

Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[196]</sup>

### Synthese von (*E*)-*N*-Styrylbenzamid ((*E*)-196)<sup>[241]</sup>

Dieser Versuch wurde unter  $\text{N}_2$ -Atmosphäre durchgeführt.

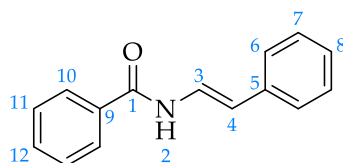
Zu Benzamid (**195**) (1.45 g, 12.0 mmol), Kupfer(I)-iodid (0.19 g, 1.00 mmol), Kaliumcarbonat (2.76 g, 20.0 mmol),  $\beta$ -Bromstyrol (**194**) (1.89 g, 10.0 mmol, 1.33 mL) und DMEDA (0.42 g, 4.00 mmol, 0.51 mL) wurde trockenes THF (20 mL) gegeben und die Reaktionsmischung bei 80 °C für 18 Stunden refluxiert. Nach Abkühlen wurde Ethylacetat (40 mL) und Wasser (200 mL) hinzugefügt, extrahiert und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde im Anschluss mit Ethylacetat (3x 20 mL) extrahiert und die vereinigte organische Phase mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (50 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Ethylacetat = 9:1  $\rightarrow$  4:1).

**Ausbeute:** 944 mg (4.23 mmol, 42 %) gelber Feststoff

**DC:**  $R_f = 0.31$  [ $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Ethylacetat = 4:1 (v/v)].

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 10.64$  (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H, H-2), 8.00 – 7.93 (m, 2H, H-10), 7.65 (dd,  $J = 14.7, 9.8$  Hz, 1H, H-3), 7.62 – 7.57 (m, 1H, H-12), 7.58 – 7.49 (m, 2H, H-11), 7.42 – 7.36 (m, 2H, H-6), 7.31 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H, H-7), 7.21 – 7.13 (m, 1H, H-8), 6.47 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H, H-4) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 164.12$  (C-1), 136.61, 133.35, 131.97, 128.80, 128.54, 127.65, 126.33, 125.29, 124.16 (C-3), 113.00 (C-4) ppm.



Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[241]</sup>

### Synthese von *N*-(2-methylprop-1-en-1-yl)benzamid (**198**)<sup>[242]</sup>

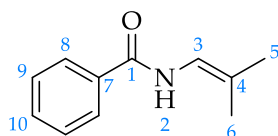
Benzamid (**195**) (727 mg, 6.00 mmol) und Bismuth(III)-triflat (66.3 mg, 0.10 mmol) wurden vorgelegt und Isobutyraldehyd (**197**) (368 mg, 5.00 mmol, 0.47 mL) und DCE (20 mL) zugegeben. Die Suspension wurde auf 80 °C erhitzt und bei dieser Temperatur für 18 Stunden gerührt. Nach Abkühlen wurde Ethylacetat (20 mL) hinzugefügt, die Reaktionsmischung durch Celite filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde abschließend säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat = 4:1).

**Ausbeute:** 141 mg (0.80 mmol, 16 %) farbloser Feststoff

**DC:** *R*<sub>f</sub> = 0.40 [SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat = 4:1 (v/v)].

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.85 – 7.76 (m, 2H, H-8), 7.55 – 7.49 (m, 1H, H-10), 7.49 – 7.41 (m, 3H, H-2, H-9), 6.79 – 6.70 (m, 1H, H-3), 1.78 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H, H-5), 1.71 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H, H-6) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 164.27 (C-1), 134.40, 131.84, 128.86, 127.05, 117.44, 116.48, 22.71 (C-5), 16.76 (C-6) ppm.



Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[242]</sup>

## 5.4 Synthesen der Katalysatoren

### 5.4.1 Synthese des Nickel(II)- $\sigma$ -Arylkomplexes

#### Synthese von $[\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2(1\text{-naphthyl})\text{Br}]$ (28) mit Zinkstaub<sup>[192,193]</sup>

Dieser Versuch wurde unter  $\text{N}_2$ -Atmosphäre durchgeführt.

Nickel(II)-bromid-Trihydrat (66) (5.45 g, 20.0 mmol) und Triphenylphosphin (67) (11.7 g, 44.0 mmol) wurden in Ethanol (90 mL) gelöst und die Reaktionsmischung zum Refluxieren erhitzt (80 °C). Nun wurde 1-Bromnaphthalin (68) (8.54 g, 40.0 mmol, 5.73 mL) hinzugefügt und dann über einen Zeitraum von 30 Minuten Zinkstaub (1.31 g, 20.0 mmol) portionsweise zugegeben. Anschließend wurde die Reaktionsmischung nochmals für anderthalb Stunden refluxiert. Nach Abkühlen auf 25 °C wurde konzentrierte Salzsäure (37 %, 9 mL) innerhalb von 15 Minuten zugetropft und für drei Stunden bei 25 °C gerührt. Im Anschluss wurde die Suspension filtriert und der Filterkuchen nacheinander mit Ethanol (50 mL), verdünnter Salzsäure (1M, 50 mL), Ethanol (50 mL) und *n*-Hexan (50 mL) gewaschen. Der erhaltene Feststoff wurde abschließend im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 7.74 g (9.76 mmol, 49 %) gelbgrüner Feststoff

Die katalytische Aktivität der hergestellten Nickelkatalysators wurde durch die Isomerisierung von *N*-Allylbenzamid (65) nachgewiesen.

#### Synthese von $[\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Br}_2]$ (69)<sup>[194]</sup>

Nickel(II)-bromid-Trihydrat (66) (5.45 g, 20.0 mmol) wurde in Ethanol (100 mL) gelöst, Triphenylphosphin (67) (11.7 g, 44.0 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung für zwei Stunden refluxiert (80 °C). Nach Abkühlen auf 25 °C wurde die Suspension filtriert und der Filterkuchen mit Ethanol (100 mL) gewaschen. Der erhaltene Feststoff wurde abschließend im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 10.8 g (14.5 mmol, 73 %) dunkelgrüner Feststoff

**Synthese von 1-Naphthylmagnesiumbromid (71)<sup>[195]</sup>**

Dieser Versuch wurde unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre durchgeführt.

Zu Magnesiumspänen (70) (1.06 g, 43.4 mmol) in trockenem THF (67 mL) wurde eine Spatelspitze Iod gegeben und 1-Bromnaphthalin (68) (4.14 g, 20.0 mmol, 2.78 mL) in trockenem THF (9 mL) langsam zugetropft. Im Anschluss wurde die Reaktionsmischung für zwei Stunden bei 50 °C gerührt und danach auf 25 °C abkühlen gelassen. Die erhaltene gräuliche Suspension wurde ohne weitere Aufarbeitung *in situ* für die Synthese von [Ni(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(1-naphthyl)Br] (28) aus [Ni(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>] (69) eingesetzt.

**Synthese von [Ni(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(1-naphthyl)Br] (28) mithilfe von 1-Naphthylmagnesiumbromid (71)<sup>[194]</sup>**

[Ni(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>] (69) (10.8 g, 14.5 mmol) wurde in DCM (100 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Die in der vorherigen Reaktion erhaltene Suspension von 1-Naphthylmagnesiumbromid (71) in THF wurde im Anschluss bei 0 °C *in situ* innerhalb von einer Stunde zu der tiefgrünen Lösung getropft. Nach Beendigung der Zugabe wurde für weitere 15 Minuten bei 0 °C gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels bei vermindertem Druck blieb ein grünbrauner Feststoff als Rückstand zurück. Zu diesem wurde Methanol (50 mL) gegeben, wobei der Feststoff sehr schnell seine Farbe änderte und gelborange wurde. Die erhaltene Suspension wurde für einige Minuten in ein Ultraschallbad gestellt und danach über Nacht im Kühlschrank gekühlt. Der sehr feinkörnige gelborange Feststoff wurde mittels Sedimentation gewonnen (Zentrifuge), wobei die überstehende Lösung abdekantiert wurde. Das Produkt wurde anschließend mit Diethylether (2x 50 mL) gewaschen (Beschleunigung der Sedimentation mittels einer Zentrifuge) und zum Abschluss im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 5.70 g (7.21 mmol, 50 %) gelboranger Feststoff

Die katalytische Aktivität der hergestellten Nickelkatalysators wurde durch die Isomerisierung von *N*-Allylbenzamid (65) nachgewiesen.

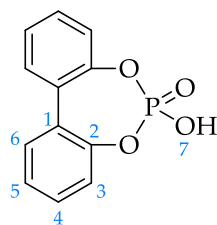
### 5.4.2 Synthese der Phosphorsäurediester

#### Synthese von 1,1'-Biphenyl-2,2'-diylhydrogenphosphat (62)<sup>[209]</sup>

Dieser Versuch wurde unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre durchgeführt.

2,2'-Dihydroxybiphenyl (**100**) (1.90 g, 10.0 mmol) wurde in trockenem THF (25 mL) gelöst und Pyridin (1.58 g, 20.0 mmol, 1.62 mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf 0 °C gekühlt und Phosphorylchlorid (2.17 g, 14.0 mmol, 1.32 mL) innerhalb von fünf Minuten zugetropft. Danach wurde für weitere 30 Minuten bei 0 °C gerührt und im Anschluss für 17 Stunden bei 25 °C. Die entstandene Suspension wurde filtriert und der Filterkuchen mit Diethylether (50 mL) gewaschen. Vom Filtrat wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt, sodass ein farbloser Feststoff erhalten wurde. Zu diesem wurde Salzsäure (6M, 50 mL) gegeben und für drei Stunden refluxiert (100 °C). Im Anschluss wurde für 18 Stunden bei 25 °C gerührt. Danach wurde die Suspension filtriert und der Filterkuchen mit Wasser (50 mL) und *n*-Pentan (50 mL) gewaschen. Zu dem erhaltenen Feststoff wurde DCM (20 mL) gegeben und für zehn Minuten gerührt. Anschließend wurde die Suspension filtriert und der farblose Feststoff im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 721 mg (2.91 mmol, 29 %) farbloser Feststoff



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 8.96 (s, 1H, H-7), 7.63 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1.3 Hz, 2H, H-6), 7.50 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H-4), 7.39 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-5), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-3) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 148.21 (d, *J* = 9.0 Hz, C-2), 130.05, 129.81, 128.47 (d, *J* = 1.3 Hz), 125.98 (d, *J* = 1.3 Hz), 121.50 (d, *J* = 3.8 Hz) ppm.

<sup>31</sup>P-NMR (162 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1.73 ppm.

Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[276]</sup>

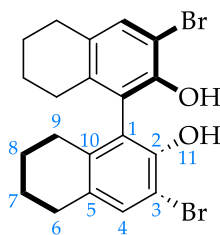
### Synthese von (*R*)-3,3'-Dibromo-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro-[1,1'-binaphthalen]-2,2'-diol ((*R*)-115)<sup>[224]</sup>

(*R*)-5,5',6,6',7,7',8,8'-Octahydro-BINOL ((*R*)-114) (3.03 g, 10.0 mmol) wurde in DCM (100 mL) gelöst und auf -30 °C gekühlt. Anschließend wurde Brom (3.68 g, 23.0 mmol, 1.18 mL) innerhalb von fünf Minuten zugetropft und dann für weitere 30 Minuten bei -30 °C gerührt. Nun wurde gesättigte wässrige Natriumhydrogensulfitlösung (150 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung langsam auf 25 °C erwärmen gelassen. Danach wurden die Phasen getrennt und die organische Phase nacheinander mit gesättigter wässriger Natriumhydrogensulfitlösung (150 mL) und kaltem Wasser (150 mL) gewaschen und schließlich über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt, das erhaltene Rohprodukt aus *n*-Heptan (200 mL) umkristallisiert und der Feststoff mit *n*-Pentan (100 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 3.28 g (7.25 mmol, 73 %) leicht grünlicher Feststoff

**DC:**  $R_f = 0.45$  [ $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Ethylacetat = 9:1 (v/v)].

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 7.29$  (s, 2H, H-4), 5.10 (s, 2H, H-11), 2.81 – 2.67 (m, 4H), 2.29 (dt,  $J = 16.9$  Hz, 5.9 Hz, 2H), 2.09 (dt,  $J = 17.6$  Hz, 5.9 Hz, 2H), 1.79 – 1.61 (m, 8H, H-7, H-8) ppm.



**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 147.29$  (C-2), 136.88, 132.69, 131.65, 122.30, 107.30 (C-3), 29.18, 27.03, 22.91, 22.84 ppm.

Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[277]</sup>

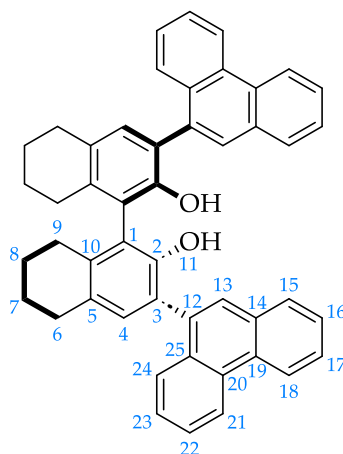
### Synthese von (*R*)-3,3'-Di(phenanthren-9-yl)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro-[1,1'-binaphthalen]-2,2'-diol ((*R*)-117)<sup>[225]</sup>

Dieser Versuch wurde unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre durchgeführt.

Verbindung (*R*)-115 (2.50 g, 5.53 mmol) und Phenanthren-9-boronsäure (116) (3.80 g, 16.6 mmol) wurden in einer Mischung aus 1,2-Dimethoxyethan (55 mL) und wässriger Kaliumcarbonatlösung (1M, 27 mL) gelöst und für 15 Minuten Stickstoff durch die Reaktionsmischung geleitet. Dann wurden Palladium(II)-acetat (49.7 mg, 221 µmol) und cataCXium<sup>®</sup> A (Butyldi-1-adamantylphosphin) (104 mg, 276 µmol) zugegeben und die Reaktionsmischung für 18 Stunden refluxiert (100 °C). Nach Abkühlen auf 25 °C wurde DCM (100 mL) hinzugefügt, extrahiert und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit DCM (2x 50 mL) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde nacheinander mit gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung (50 mL) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (50 mL) gewaschen und danach über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels bei vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat = 19:1 → 9:1).

**Ausbeute:** 3.32 g (5.13 mmol, 93 %) gelblicher Feststoff

**DC:**  $R_f = 0.35$  [SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat = 9:1 (v/v)].



**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 9.01 – 8.73 (m, 4H), 8.07 – 7.86 (m, 3H), 7.83 – 7.57 (m, 10H), 7.51 – 7.40 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.98 – 6.93 (m, 2H), 2.81 – 2.70 (m, 4H), 2.64 – 2.49 (m, 1H), 2.48 – 2.17 (m, 3H), 1.87 – 1.62 (m, 8H, H-7, H-8) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 150.08, 149.89, 149.77, 136.33, 136.26, 136.03, 135.89, 135.86, 131.53, 131.47, 131.40, 131.35, 130.95, 130.71, 129.99, 129.94, 129.89, 129.85, 129.62, 129.57, 128.49, 128.04, 127.85, 127.69, 127.59, 127.53, 127.02, 126.82, 126.59, 126.44, 126.34, 125.24, 125.05, 124.83, 123.81, 123.61, 123.31, 123.26, 123.04, 122.71, 28.84, 26.99, 23.09, 23.06, 22.99, 22.96, 22.84 ppm.

Erhöhte Anzahl an Signalen durch Rotamere.

Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[224]</sup>

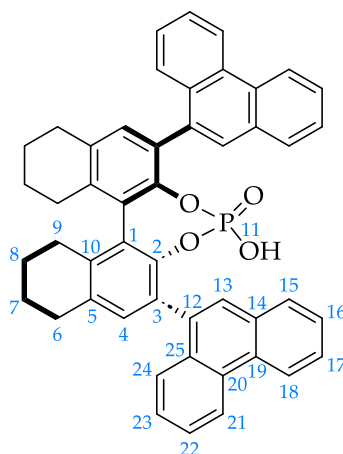
### **Synthese von (11bR)-4-hydroxy-2,6-di(phenanthren-9-yl)-8,9,10,11,12,13,14,15-octahydrodinaphtho[2,1-*d*:1',2'-*f*][1,3,2]dioxaphosphin-4-oxid ((R)-118)**

Dieser Versuch wurde unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre durchgeführt.

Verbindung **(R)-117** (250 mg, 387  $\mu$ mol) wurde in trockenem Pyridin (0.7 mL) vorgelegt und Phosphorylchlorid (120 mg, 774  $\mu$ mol, 72.9  $\mu$ L) in trockenem Pyridin (0.5 mL) langsam innerhalb von zehn Minuten zugetropft. Danach wurde die Reaktionsmischung auf 80 °C erhitzt und bei dieser Temperatur für drei Stunden gerührt. Nach Abkühlen wurden nacheinander Wasser (0.4 mL) und Salzsäure (6M, 2 mL) langsam zugetropft und die Reaktionsmischung nochmals für zehn Minuten auf 100 °C erhitzt. Nach erneutem Abkühlen auf 25 °C wurde die Suspension filtriert und der Filterkuchen mit Wasser (10 mL) gewaschen. Der so erhaltene Feststoff wurde in Ethanol (20 mL) gelöst und Salzsäure (6M, 30 mL) zugegeben. Die Suspension wurde filtriert und der Filterkuchen mit Wasser (30 mL) gewaschen. Im Anschluss wurde der auf diese Weise erhaltene Feststoff in DCM (2 mL) gelöst und mit *n*-Hexan (20 mL) wieder ausgefällt. Das Produkt wurde durch Filtration der Suspension erhalten, wobei es abschließend mit *n*-Pentan (30 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet wurde.

**Ausbeute:** 137 mg (0.19 mmol, 50 %) farbloser Feststoff

**DC:**  $R_f = 0.67$  [ $\text{SiO}_2$ , DCM/*n*-Hexan = 5:2 (v/v)].



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.60 - 8.24$  (m, 4H), 7.65 – 7.56 (m, 2H), 7.56 – 7.29 (m, 9H), 7.28 – 7.04 (m, 5H), 3.02 – 2.79 (m, 6H), 2.71 – 2.40 (m, 2H), 2.10 – 1.69 (m, 8H, H-7, H-8) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 137.36, 135.15, 134.85, 132.76, 131.50, 131.40, 130.43, 130.18, 130.06, 129.84, 129.21, 129.11, 129.00, 126.93, 126.58, 126.23, 125.97, 125.86, 122.71, 122.11, 29.46, 28.16, 23.01, 22.88$  ppm.

$^{31}\text{P-NMR}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.45$  ppm.

Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturwerten.<sup>[224]</sup>

## 5.5 Synthesen der hochsubstituierten Piperidine

### 5.5.1 Synthese des trisubstituierten Piperidinderivats (101)

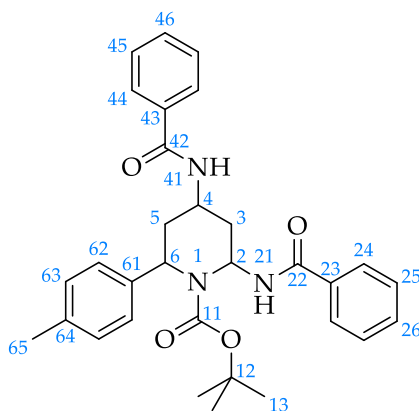
Dieser Versuch wurde unter  $\text{N}_2$ -Atmosphäre durchgeführt.

*tert*-Butyl-(4-methylbenzyliden)carbamat (**99**) (54.8 mg, 0.25 mmol) und 1,1'-Biphenyl-2,2'-diylhydrogenphosphat (**62**) (3.10 mg, 12.5  $\mu\text{mol}$ ) wurden in DCM (1.5 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Im Anschluss wurde eine Lösung von *N*-Vinylbenzamid (**76**) (77.3 mg, 0.53 mmol) in DCM (1 mL) innerhalb von 15 Minuten zugetropft und für eine

Stunde bei 0 °C gerührt. Danach wurden gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung (15 mL) und DCM (20 mL) zugegeben, extrahiert und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit DCM (20 mL) extrahiert und die vereinigte organische Phase mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (20 mL) gewaschen und danach über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels bei vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/ Ethylacetat = 9:1 → 7:3).

**Ausbeute:** 28.2 mg (55 μmol, 22 %) farbloses Öl

**Diastereomerenverhältnis:** d.r. = 81:19:0:0



### **Diastereomer 1:**

**DC:**  $R_f = 0.22$  [SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat = 7:3 (v/v)].

**ESI-MS:**  $m/z = 536.4$  [M + Na<sup>+</sup>]; 1049.9 [2M + Na<sup>+</sup>].

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 7.84 - 7.76$  (m, 2H), 7.68 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.53 – 7.46 (m, 1H), 7.46 – 7.34 (m, 3H), 7.31 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.20 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.02 – 6.94 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.43 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 6.08 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.81 – 4.60 (m, 1H), 3.14 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1H), 2.41 (s, 3H, H-65), 2.36 – 2.27 (m, 1H), 1.94 – 1.72 (m, 2H), 1.54 (s, 9H, H-13) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 167.72, 165.15, 154.81$  (C-11), 138.25, 137.64, 134.23, 133.34, 131.82, 131.62, 130.35, 128.76, 128.27, 127.24, 127.07, 126.83, 81.60 (C-12), 59.28, 51.13, 40.49, 35.95, 32.79, 28.49 (C-13), 21.12 (C-65) ppm.

**Diastereomer 2:**

**DC:**  $R_f = 0.07$  [ $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Ethylacetat = 7:3 (v/v)].

**ESI-MS:**  $m/z = 536.3$  [ $\text{M} + \text{Na}^+$ ];  $1049.9$  [ $2\text{M} + \text{Na}^+$ ].

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 7.55$  (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.48 – 7.40 (m, 4H), 7.33 – 7.21 (m, 6H), 7.09 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.55 – 6.47 (m, 1H), 5.33 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 4.28 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 2.81 (dt,  $J = 14.9$  Hz, 7.7 Hz, 1H), 2.44 – 2.40 (m, 2H), 2.38 – 2.32 (m, 1H), 2.31 (s, 3H, H-65), 1.94 – 1.66 (m, 1H), 1.42 (s, 9H, H-13) ppm.

### 5.5.2 Pentasubstituierte Piperidinderivate – Variation der Imine

#### Allgemeine Synthesevorschrift H: Synthese der racemischen Piperidinderivate

Das entsprechende *N*-Alkoxy-carbonylimin (1 equiv.) und (*E*)-*N*-(Prop-1-en-1-yl)benzamid ((*E*)-**43**) (2.5 equiv.) wurden in trockenem Toluol (2 L/mol) vorgelegt und auf  $-30$  °C gekühlt. Anschließend wurde 1,1'-Biphenyl-2,2'-diylhydrogenphosphat (**62**) (5 mol-%) zugegeben und nochmals trockenes Toluol (2 L/mol) langsam hinzugefügt. Im Anschluss wurde die Reaktionsmischung für eine Stunde bei  $-30$  °C gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch langsam auf  $25$  °C erwärmen gelassen und für insgesamt 18 Stunden gerührt. Nach 18 Stunden wurden gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung (15 mL) und DCM (30 mL) zugegeben, extrahiert und die Phasen getrennt. Nun wurde die wässrige Phase mit DCM (2x 30 mL) extrahiert. Danach wurde die vereinigte organische Phase mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (30 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels bei vermindertem Druck wurde das erhaltene Rohprodukt vorsichtig säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$ , Gradient aus *n*-Hexan/Aceton). Bei einigen der synthetisierten Piperidinderivate war eine mehrmalige säulenchromatographische Aufreinigung notwendig, um eine ausreichende Reinheit des gebildeten Hauptdiastereomers zu erzielen.

**Allgemeine Synthesevorschrift I: Synthese der chiralen Piperidinderivate**

Das entsprechende *N*-Alkoxy-carbonylimin (1 equiv.) und (*E*)-*N*-(Prop-1-en-1-yl)benzamid ((*E*)-**43**) (2.5 equiv.) wurden in trockenem Toluol (2 L/mol) vorgelegt und auf -30 °C gekühlt. Anschließend wurde die chirale Phosphorsäure ((*R*)-**118**) (5 mol-%) zugegeben und nochmals trockenes Toluol (2 L/mol) langsam hinzugefügt. Im Anschluss wurde die Reaktionsmischung für eine Stunde bei -30 °C gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch langsam auf 25 °C erwärmen gelassen und für insgesamt 18 Stunden gerührt. Nach 18 Stunden wurden gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung (15 mL) und DCM (30 mL) zugegeben, extrahiert und die Phasen getrennt. Nun wurde die wässrige Phase mit DCM (2x 30 mL) extrahiert. Danach wurde die vereinigte organische Phase mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (30 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels bei vermindertem Druck wurde das erhaltene Rohprodukt vorsichtig säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, Gradient aus *n*-Hexan/Aceton). Bei einigen der synthetisierten Piperidinderivate war eine mehrmalige säulenchromatographische Aufreinigung notwendig, um eine ausreichende Reinheit des gebildeten Hauptdiastereomers zu erzielen.

**Synthese von *rac*-*tert*-Butyl-2,4-bis(benzamido)-3,5-dimethyl-6-(*p*-tolyl)piperidin-1-carboxylat (*rac*-**102**)**

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift H wurden *tert*-Butyl-(4-methylbenzyliden)carbammat (**99**) (54.8 mg, 0.25 mmol), (*E*)-*N*-(Prop-1-en-1-yl)benzamid ((*E*)-**43**) (101 mg, 0.625 mmol) und die racemische Phosphorsäure (**62**) (3.10 mg, 12.5 µmol) in trockenem Toluol (1 mL) bei -30–25 °C für 18 Stunden umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Aceton = 19:1 → 7:3).

**Ausbeute:** 81.2 mg (0.15 mmol, 60 %) farbloser Feststoff

**Diastereomerenverhältnis:** d.r. = 91:2:7

**Synthese von *tert*-Butyl-2,4-bis(benzamido)-3,5-dimethyl-6-(*p*-tolyl)piperidin-1-carboxylat (chiral-102)**

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift I wurden *tert*-Butyl-(4-methylbenzyliden)-carbammat (**99**) (54.8 mg, 0.25 mmol), (*E*)-*N*-(Prop-1-en-1-yl)benzamid (**(E)-43**) (101 mg, 0.625 mmol) und die chirale Phosphorsäure (**(R)-118**) (9.04 mg, 12.5  $\mu$ mol) in trockenem Toluol (1 mL) bei -30–25 °C für 18 Stunden umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Aceton = 19:1 → 7:3).

**Ausbeute:** 105 mg (0.20 mmol, 78 %) farbloser Feststoff

**Diastereomerenverhältnis:** d.r. = 97:1:2

***tert*-Butyl-(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-2,4-bis(benzamido)-3,5-dimethyl-6-(*p*-tolyl)piperidin-1-carboxylat (chiral-102a)**

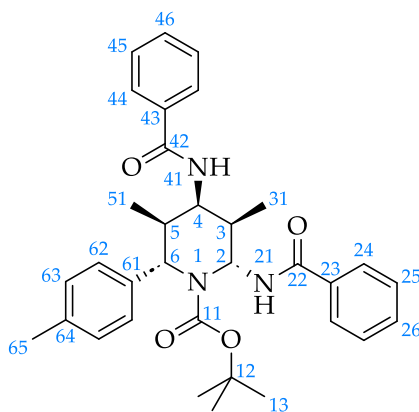
**Enantiomerenverhältnis:** e.r. = >99:<1 [HPLC-Bedingungen: Säule: Chiralpak® IA, *n*-Hexan/Ethanol = 9:1, Flussrate = 0.7 mL/min,  $t_R$ (major) = 12.5 min und  $t_R$ (minor) = 22.9 min].

**Schmelzpunkt:** 168 °C.

**DC:**  $R_f$  = 0.38 [SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Aceton = 7:3 (v/v)].

**ESI-MS:**  $m/z$  = 564.3 [M + Na<sup>+</sup>]; 576.3 [M + Cl<sup>-</sup>]; 540.3 [M – H<sup>+</sup>].

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.85 – 7.76 (m, 2H, H-44), 7.58 – 7.50 (m, 3H, H-46, H-62), 7.51 – 7.39 (m, 3H, H-26, H-45), 7.29 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 4H, H-25, H-63), 7.19 (dd,  $J$  = 8.3 Hz, 1.1 Hz, 2H, H-24), 6.20 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 1H, H-41), 6.13 (dd,  $J$  = 7.7 Hz, 5.8 Hz, 1H, H-2), 5.98 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H, H-21), 5.36 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 1H, H-6), 4.82 – 4.70 (m, 1H, H-4), 3.08 – 2.96 (m, 1H, H-5), 2.41 (s, 3H, H-65), 2.29 – 2.16 (m, 1H, H-3), 1.51 (s, 9H, H-13), 1.27 – 1.17 (m, 6H, H-31, H-51) ppm.



$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 168.04 (C-42), 165.46 (C-22), 155.69 (C-11), 139.33 (C-64), 137.86 (C-61), 134.40 (C-43), 133.73 (C-23), 131.94 (C-46), 131.68 (C-26), 130.13 (C-63), 128.89 (C-25), 128.44 (C-45), 127.47 (C-62), 126.94 (C-44), 126.88 (C-24), 81.90 (C-12), 63.83 (C-2), 57.49 (C-6), 49.11 (C-4), 40.00 (C-3), 34.51 (C-5), 28.48 (C-13), 21.15 (C-65), 17.51 (C-51), 15.52 (C-31) ppm.

**ATR-IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3429, 3333, 3059, 2970, 2930, 2877, 1667, 1602, 1579, 1509, 1481, 1391, 1365, 1335, 1255, 1164, 1101, 1075, 1028, 972, 891, 845, 800, 776, 709, 692, 589  $\text{cm}^{-1}$ .

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -93.46 \frac{\text{°mL}}{\text{dm}\cdot\text{g}}$  ( $c = 0.01 \text{ g/mL}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

### Synthese von *rac-tert*-Butyl-2,4-bis(benzamido)-6-(4-methoxyphenyl)-3,5-dimethylpiperidin-1-carboxylat (*rac*-160)

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift H wurden *tert*-Butyl-(4-methoxybenzyliden)carbammat (**147**) (58.8 mg, 0.25 mmol), (*E*)-*N*-(Prop-1-en-1-yl)benzamid (*(E)*-**43**) (101 mg, 0.625 mmol) und die racemische Phosphorsäure (**62**) (3.10 mg, 12.5  $\mu\text{mol}$ ) in trockenem Toluol (1 mL) bei  $-30$ – $25$  °C für 18 Stunden umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Aceton = 19:1  $\rightarrow$  7:3).

**Ausbeute:** 81.9 mg (0.15 mmol, 59 %) farbloser Feststoff

**Diastereomerenverhältnis:** d.r. = 80:9:11

**Synthese von *tert*-Butyl-2,4-bis(benzamido)-6-(4-methoxyphenyl)-3,5-dimethylpiperidin-1-carboxylat (chiral-160)**

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift I wurden *tert*-Butyl-(4-methoxybenzyliden)carbammat (**147**) (58.8 mg, 0.25 mmol), (*E*)-*N*-(Prop-1-en-1-yl)benzamid (**(E)-43**) (101 mg, 0.625 mmol) und die chirale Phosphorsäure (**(R)-118**) (9.04 mg, 12.5  $\mu$ mol) in trockenem Toluol (1 mL) bei -30–25 °C für 18 Stunden umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Aceton = 19:1 → 7:3).

**Ausbeute:** 82.6 mg (0.15 mmol, 59 %) farbloser Feststoff

**Diastereomerenverhältnis:** d.r. = 98:2:0

***tert*-Butyl-(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-2,4-bis(benzamido)-6-(4-methoxyphenyl)-3,5-dimethylpiperidin-1-carboxylat (chiral-160a)**

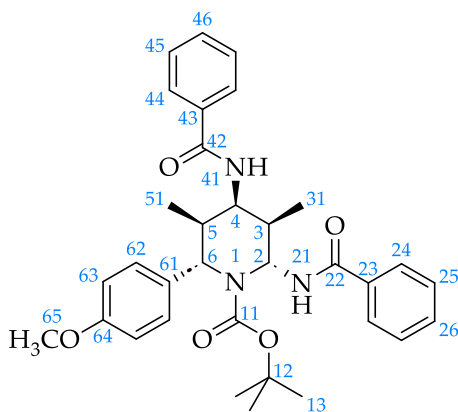
**Enantiomerenverhältnis:** e.r. = >99:<1 [HPLC-Bedingungen: Säule: Chiralpak® IA, *n*-Hexan/Ethanol = 9:1, Flussrate = 0.7 mL/min,  $t_R$ (major) = 14.3 min und  $t_R$ (minor) = 26.6 min].

**Schmelzpunkt:** 115 °C.

**DC:**  $R_f$  = 0.21 [SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat = 7:3 (v/v)].

**ESI-MS:**  $m/z$  = 580.6 [M + Na<sup>+</sup>]; 592.6 [M + Cl<sup>-</sup>]; 556.6 [M – H<sup>+</sup>].

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.84 – 7.77 (m, 2H, H-44), 7.62 – 7.57 (m, 2H, H-62), 7.56 – 7.51 (m, 1H, H-46), 7.49 – 7.39 (m, 3H, H-26, H-45), 7.29 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H, H-25), 7.24 – 7.20 (m, 2H, H-24), 7.02 – 6.96 (m, 2H, H-63), 6.21 (d,  $J$  = 9.5 Hz, 1H, H-41), 6.13 (dd,  $J$  = 7.7 Hz, 5.4 Hz, 1H, H-2), 6.04 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H, H-21), 5.34 (d,  $J$  = 4.1 Hz, 1H, H-6), 4.76 (dt,  $J$  = 9.2 Hz, 4.3 Hz, 1H, H-4), 3.83 (s, 3H, H-65), 3.00 (dtd,  $J$  = 11.5 Hz, 7.0 Hz, 4.9 Hz, 1H, H-5), 2.28 – 2.20 (m, 1H, H-3), 1.51 (s, 9H, H-13), 1.27 – 1.13 (m, 6H, H-31, H-51) ppm.



$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 168.03 (C-42), 165.46 (C-22), 159.32 (C-64), 155.68 (C-11), 134.37 (C-43), 134.08 (C-61), 133.70 (C-23), 131.93 (C-46), 131.71 (C-26), 128.87 (C-25), 128.77 (C-62), 128.44 (C-45), 126.92 (C-44), 126.85 (C-24), 114.73 (C-63), 81.86 (C-12), 63.90 (C-2), 57.24 (C-6), 55.49 (C-65), 48.97 (C-4), 39.87 (C-3), 34.56 (C-5), 28.46 (C-13), 17.40 (C-51), 15.50 (C-31) ppm.

**ATR-IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3429, 3350, 2969, 2933, 1652, 1607, 1581, 1509, 1482, 1391, 1366, 1336, 1249, 1165, 1099, 1032, 978, 888, 849, 765, 712, 693, 669, 546  $\text{cm}^{-1}$ .

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -75.32 \frac{^{\circ}\text{mL}}{\text{dm}\cdot\text{g}}$  ( $c = 0.01 \text{ g/mL}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

### Synthese von *rac-tert-Butyl-2,4-bis(benzamido)-3,5-dimethyl-6-(4-(trifluormethyl)phenyl)piperidin-1-carboxylat (rac-161)*

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift H wurden *tert-Butyl-(4-(trifluormethyl)benzyliden)carbammat (148)* (68.3 mg, 0.25 mmol), (*E*)-*N*-(Prop-1-en-1-yl)benzamid (*E*-43) (101 mg, 0.625 mmol) und die racemische Phosphorsäure (62) (3.10 mg, 12.5  $\mu\text{mol}$ ) in trockenem Toluol (1 mL) bei  $-30$ – $25$  °C für 18 Stunden umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Aceton = 19:1  $\rightarrow$  7:3).

**Ausbeute:** 50.0 mg (0.08 mmol, 34 %) farbloser Feststoff

**Diastereomerenverhältnis:** d.r. = 92:8:0

**Synthese von *tert*-Butyl-2,4-bis(benzamido)-3,5-dimethyl-6-(4-(trifluormethyl)phenyl)piperidin-1-carboxylat (chiral-161)**

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift I wurden *tert*-Butyl-(4-(trifluormethyl)benzyliden)carbammat (**148**) (68.3 mg, 0.25 mmol), (*E*)-*N*-(Prop-1-en-1-yl)benzamid (**(E)-43**) (101 mg, 0.625 mmol) und die chirale Phosphorsäure (**(R)-118**) (9.04 mg, 12.5  $\mu$ mol) in trockenem Toluol (1 mL) bei -30–25 °C für 18 Stunden umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Aceton = 19:1 → 7:3).

**Ausbeute:** 108.5 mg (0.18 mmol, 73 %) farbloser Feststoff

**Diastereomerenverhältnis:** d.r. = 89:7:4

***tert*-Butyl-(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-2,4-bis(benzamido)-3,5-dimethyl-6-(4-(trifluormethyl)phenyl)piperidin-1-carboxylat (chiral-161a)**

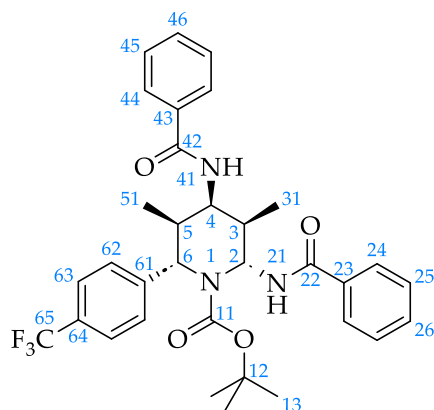
**Enantiomerenverhältnis:** e.r. = >99:<1 [HPLC-Bedingungen: Säule: Chiralpak® IA, *n*-Hexan/Ethanol = 9:1, Flussrate = 0.7 mL/min, t<sub>R</sub>(major) = 9.2 min und t<sub>R</sub>(minor) = 11.2 min].

**Schmelzpunkt:** 175 °C.

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.29 [SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat = 7:3 (v/v)].

**ESI-MS:** m/z = 618.6 [M + Na<sup>+</sup>]; 630.6 [M + Cl<sup>-</sup>]; 594.6 [M – H<sup>+</sup>].

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.84 – 7.74 (m, 4H, H-44, H-63), 7.68 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H-62), 7.60 – 7.53 (m, 1H, H-46), 7.52 – 7.41 (m, 3H, H-26, H-45), 7.30 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H-25), 7.21 – 7.14 (m, 2H, H-24), 6.18 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, H-41), 6.10 (dd, *J* = 7.6 Hz, 5.3 Hz, 1H, H-2), 5.94 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-21), 5.33 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, H-6), 4.75 (dt, *J* = 9.0 Hz, 4.3 Hz, 1H, H-4), 2.99 (dtd, *J* = 11.7 Hz, 7.0 Hz, 4.7 Hz, 1H, H-5), 2.33 (ddq, *J* = 13.7 Hz, 7.0 Hz, 4.6 Hz, 3.3 Hz, 1H, H-3), 1.51 (s, 9H, H-13), 1.28 – 1.20 (m, 6H, H-31, H-51) ppm.



$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 168.12 (C-42), 165.91 (C-22), 155.79 (C-11), 146.66 (C-61), 134.24 (C-43), 133.58 (C-23), 132.08 (C-46), 131.98 (C-26), 130.10 (q,  $J$  = 32.7 Hz, C-64), 128.95 (C-25), 128.63 (C-45), 127.86 (C-62), 126.94 (C-44), 126.60 (C-24), 126.20 (q,  $J$  = 3.6 Hz, C-63), 124.04 (q,  $J$  = 272.1 Hz, C-65), 82.33 (C-12), 64.04 (C-2), 57.90 (C-6), 48.86 (C-4), 39.44 (C-3), 34.98 (C-5), 28.42 (C-13), 17.27 (C-51), 15.64 (C-31) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -62.56 ppm.

ATR-IR:  $\tilde{\nu}$  = 3448, 3358, 2969, 1687, 1651, 1581, 1511, 1485, 1454, 1414, 1368, 1324, 1252, 1161, 1118, 1069, 1015, 979, 936, 912, 889, 871, 768, 719, 699, 662, 586, 543  $\text{cm}^{-1}$ .

Spezifischer Drehwinkel:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -46.31 \frac{^{\circ}\cdot\text{mL}}{\text{dm}\cdot\text{g}}$  ( $c = 0.01 \text{ g/mL}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

### Synthese von *rac-tert-Butyl-2,4-bis(benzamido)-6-(4-fluorphenyl)-3,5-dimethylpiperidin-1-carboxylat* (*rac-162*)

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift H wurden *tert*-Butyl-(4-fluorbenzyliden)-carbammat (**149**) (55.8 mg, 0.25 mmol), (*E*)-*N*-(Prop-1-en-1-yl)benzamid (*(E)*-**43**) (101 mg, 0.625 mmol) und die racemische Phosphorsäure (**62**) (3.10 mg, 12.5  $\mu\text{mol}$ ) in trockenem Toluol (1 mL) bei -30–25 °C für 18 Stunden umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Aceton = 19:1  $\rightarrow$  7:3).

**Ausbeute:** 82.1 mg (0.15 mmol, 60 %) farbloser Feststoff

**Diastereomerenverhältnis:** d.r. = 83:10:7

**Synthese von *tert*-Butyl-2,4-bis(benzamido)-6-(4-fluorphenyl)-3,5-dimethylpiperidin-1-carboxylat (chiral-162)**

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift I wurden *tert*-Butyl-(4-fluorbenzyliden)-carbammat (**149**) (55.8 mg, 0.25 mmol), (*E*)-*N*-(Prop-1-en-1-yl)benzamid (**(E)-43**) (101 mg, 0.625 mmol) und die chirale Phosphorsäure (**(R)-118**) (9.04 mg, 12.5  $\mu$ mol) in trockenem Toluol (1 mL) bei -30–25 °C für 18 Stunden umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Aceton = 19:1 → 7:3).

**Ausbeute:** 90.3 mg (0.17 mmol, 66 %) farbloser Feststoff

**Diastereomerenverhältnis:** d.r. = 93:5:2

***tert*-Butyl-(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-2,4-bis(benzamido)-6-(4-fluorphenyl)-3,5-dimethylpiperidin-1-carboxylat (chiral-162*a*)**

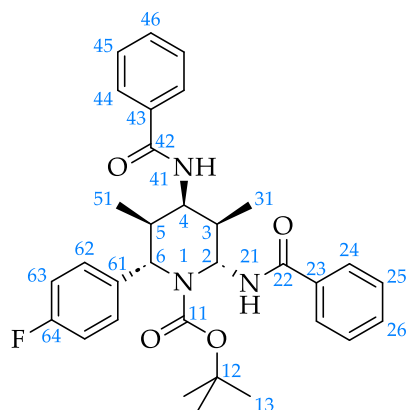
**Enantiomerenverhältnis:** e.r. = >99:<1 [HPLC-Bedingungen: Säule: Chiralpak® IA, *n*-Hexan/Ethanol = 9:1, Flussrate = 0.7 mL/min,  $t_R$ (major) = 10.7 min und  $t_R$ (minor) = 15.0 min].

**Schmelzpunkt:** 177 °C.

**DC:**  $R_f$  = 0.33 [SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Aceton = 7:3 (v/v)].

**ESI-MS:**  $m/z$  = 568.3 [M + Na<sup>+</sup>]; 580.3 [M + Cl<sup>-</sup>]; 544.3 [M – H<sup>+</sup>].

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.83 – 7.77 (m, 2H, H-44), 7.66 – 7.60 (m, 2H, H-62), 7.58 – 7.51 (m, 1H, H-46), 7.50 – 7.42 (m, 3H, H-26, H-45), 7.36 – 7.30 (m, 2H, H-25), 7.28 – 7.23 (m, 2H, H-24), 7.12 (t,  $J$  = 8.6 Hz, 2H, H-63), 6.18 (d,  $J$  = 9.5 Hz, 1H, H-41), 6.10 (dd,  $J$  = 7.6 Hz, 5.4 Hz, 1H, H-2), 6.02 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H, H-21), 5.28 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H, H-6), 4.74 (dt,  $J$  = 9.0 Hz, 4.3 Hz, 1H, H-4), 2.94 (dtd,  $J$  = 11.7 Hz, 7.0 Hz, 4.7 Hz, 1H, H-5), 2.36 – 2.24 (m, 1H, H-3), 1.50 (s, 9H, H-13), 1.29 – 1.17 (m, 6H, H-31, H-51) ppm.



$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 168.12 (C-42), 165.81 (C-22), 162.30 (d,  $J$  = 247.8 Hz, C-64), 155.72 (C-11), 138.20 (d,  $J$  = 3.3 Hz, C-61), 134.33 (C-43), 133.75 (C-23), 132.01 (C-46), 131.87 (C-26), 129.27 (d,  $J$  = 7.8 Hz, C-62), 128.91 (C-25), 128.62 (C-45), 126.94 (C-44), 126.73 (C-24), 116.16 (d,  $J$  = 21.3 Hz, C-63), 82.12 (C-12), 64.05 (C-2), 57.57 (C-6), 49.07 (C-4), 39.80 (C-3), 35.26 (C-5), 28.45 (C-13), 17.36 (C-51), 15.64 (C-31) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -114.38 ppm.

ATR-IR:  $\tilde{\nu}$  = 3439, 3318, 2963, 2925, 2853, 1650, 1602, 1579, 1508, 1482, 1391, 1366, 1335, 1255, 1225, 1161, 1102, 1031, 973, 889, 826, 798, 766, 710, 693, 670, 586  $\text{cm}^{-1}$ .

Spezifischer Drehwinkel:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -74.77 \frac{^{\circ}\cdot\text{mL}}{\text{dm}\cdot\text{g}}$  ( $c = 0.01 \text{ g/mL}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

### Synthese von *rac-tert*-Butyl-2,4-bis(benzamido)-6-(4-chlorphenyl)-3,5-dimethylpiperidin-1-carboxylat (*rac*-163)

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift H wurden *tert*-Butyl-(4-chlorbenzyliden)-carbammat (**150**) (59.9 mg, 0.25 mmol), (*E*)-*N*-(Prop-1-en-1-yl)benzamid (*(E)*-**43**) (101 mg, 0.625 mmol) und die racemische Phosphorsäure (**62**) (3.10 mg, 12.5  $\mu\text{mol}$ ) in trockenem Toluol (1 mL) bei -30–25 °C für 18 Stunden umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Aceton = 19:1  $\rightarrow$  7:3).

**Ausbeute:** 60.4 mg (0.11 mmol, 43 %) farbloser Feststoff

**Diastereomerenverhältnis:** d.r. = 85:7:8

**Synthese von *tert*-Butyl-2,4-bis(benzamido)-6-(4-chlorphenyl)-3,5-dimethylpiperidin-1-carboxylat (chiral-163)**

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift I wurden *tert*-Butyl-(4-chlorbenzyliden)-carbammat (**150**) (59.9 mg, 0.25 mmol), (*E*)-*N*-(Prop-1-en-1-yl)benzamid (**(E)-43**) (101 mg, 0.625 mmol) und die chirale Phosphorsäure (**(R)-118**) (9.04 mg, 12.5  $\mu$ mol) in trockenem Toluol (1 mL) bei -30–25 °C für 18 Stunden umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Aceton = 19:1 → 7:3).

**Ausbeute:** 109.5 mg (0.20 mmol, 78 %) farbloser Feststoff

**Diastereomerenverhältnis:** d.r. = 92:4:4

***tert*-Butyl-(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-2,4-bis(benzamido)-6-(4-chlorphenyl)-3,5-dimethylpiperidin-1-carboxylat (chiral-163a)**

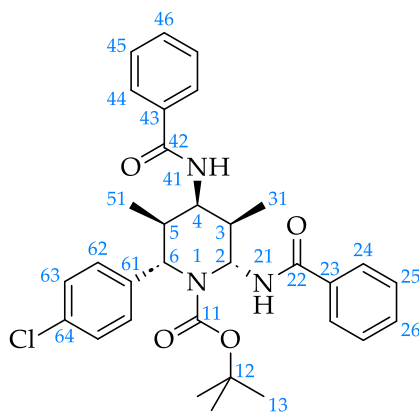
**Enantiomerenverhältnis:** e.r. = >99 : <1 [*HPLC-Bedingungen:* Säule: Chiralpak® IA, *n*-Hexan/Ethanol = 9:1, Flussrate = 0.7 mL/min,  $t_R$ (major) = 10.5 min und  $t_R$ (minor) = 13.9 min].

**Schmelzpunkt:** 122 °C.

**DC:**  $R_f$  = 0.26 [SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat = 7:3 (v/v)].

**ESI-MS:**  $m/z$  = 584.5 [M + Na<sup>+</sup>]; 596.6 [M + Cl<sup>-</sup>]; 560.5 [M – H<sup>+</sup>].

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.83 – 7.77 (m, 2H, H-44), 7.63 – 7.52 (m, 3H, H-46, H-63), 7.51 – 7.43 (m, 3H, H-26, H-45), 7.43 – 7.40 (m, 2H, H-62), 7.35 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 2H, H-25), 7.25 – 7.18 (m, 2H, H-24), 6.17 (d,  $J$  = 9.4 Hz, 1H, H-41), 6.10 (dd,  $J$  = 7.7 Hz, 5.3 Hz, 1H, H-2), 5.98 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H, H-21), 5.29 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 1H, H-6), 4.74 (dt,  $J$  = 9.0 Hz, 4.3 Hz, 1H, H-4), 2.95 (dtd,  $J$  = 11.6 Hz, 7.0 Hz, 4.5 Hz, 1H, H-5), 2.33 – 2.23 (m, 1H, H-3), 1.51 (s, 9H, H-13), 1.26 – 1.18 (m, 6H, H-31, H-51) ppm.



$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 168.09 (C-42), 165.77 (C-22), 155.74 (C-11), 141.02 (C-61), 134.29 (C-43), 133.90 (C-64), 133.65 (C-23), 132.04 (C-46), 131.91 (C-26), 129.49 (C-63), 128.97 (C-25), 128.94 (C-62), 128.70 (C-45), 126.94 (C-44), 126.73 (C-24), 82.19 (C-12), 64.01 (C-2), 57.56 (C-6), 48.84 (C-4), 39.60 (C-3), 34.90 (C-5), 28.45 (C-13), 17.30 (C-51), 15.58 (C-31) ppm.

**ATR-IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3451, 3352, 2970, 2933, 1687, 1650, 1604, 1579, 1515, 1485, 1454, 1412, 1364, 1339, 1251, 1165, 1093, 1009, 978, 935, 888, 858, 798, 763, 713, 695, 665, 580, 539  $\text{cm}^{-1}$ .

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -67.59 \frac{\text{°mL}}{\text{dm}\cdot\text{g}}$  ( $c = 0.01 \text{ g/mL}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

### Synthese von *rac-tert-Butyl-2,4-bis(benzamido)-6-(4-bromphenyl)-3,5-dimethylpiperidin-1-carboxylat* (*rac-164*)

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift H wurden *tert*-Butyl-(4-brombenzyliden)-carbammat (**151**) (71.0 mg, 0.25 mmol), (*E*)-*N*-(Prop-1-en-1-yl)benzamid (*(E)*-**43**) (101 mg, 0.625 mmol) und die racemische Phosphorsäure (**62**) (3.10 mg, 12.5  $\mu\text{mol}$ ) in trockenem Toluol (1 mL) bei  $-30$ – $25$  °C für 18 Stunden umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Aceton = 19:1  $\rightarrow$  7:3).

**Ausbeute:** 38.1 mg (0.06 mmol, 25 %) farbloser Feststoff

**Diastereomerenverhältnis:** d.r. = 92:4:4

**Synthese von *tert*-Butyl-2,4-bis(benzamido)-6-(4-bromphenyl)-3,5-dimethylpiperidin-1-carboxylat (chiral-164)**

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift I wurden *tert*-Butyl-(4-brombenzyliden)-carbammat (**151**) (71.0 mg, 0.25 mmol), (*E*)-*N*-(Prop-1-en-1-yl)benzamid (**(E)-43**) (101 mg, 0.625 mmol) und die chirale Phosphorsäure (**(R)-118**) (9.04 mg, 12.5  $\mu$ mol) in trockenem Toluol (1 mL) bei -30–25 °C für 18 Stunden umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Aceton = 19:1 → 7:3).

**Ausbeute:** 99.5 mg (0.16 mmol, 66 %) farbloser Feststoff

**Diastereomerenverhältnis:** d.r. = 95:2:3

***tert*-Butyl-(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-2,4-bis(benzamido)-6-(4-bromphenyl)-3,5-dimethylpiperidin-1-carboxylat (chiral-164a)**

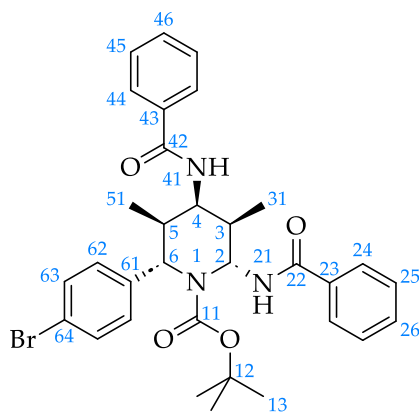
**Enantiomerenverhältnis:** e.r. = >99:<1 [HPLC-Bedingungen: Säule: Chiralpak® IA, *n*-Hexan/Ethanol = 9:1, Flussrate = 0.7 mL/min,  $t_R$ (major) = 10.9 min und  $t_R$ (minor) = 14.4 min].

**Schmelzpunkt:** 109 °C.

**DC:**  $R_f$  = 0.32 [SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Aceton = 7:3 (v/v)].

**ESI-MS:**  $m/z$  = 628.3 [M + Na<sup>+</sup>]; 640.3 [M + Cl<sup>-</sup>]; 604.3 [M – H<sup>+</sup>].

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.83 – 7.76 (m, 2H, H-44), 7.60 – 7.51 (m, 5H, H-45, H-46, H-63), 7.51 – 7.41 (m, 3H, H-26, H-62), 7.36 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 2H, H-25), 7.24 – 7.18 (m, 2H, H-24), 6.17 (d,  $J$  = 9.4 Hz, 1H, H-41), 6.10 (dd,  $J$  = 7.7, 5.3 Hz, 1H, H-2), 5.98 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H, H-21), 5.27 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 1H, H-6), 4.73 (dt,  $J$  = 9.1 Hz, 4.3 Hz, 1H, H-4), 2.94 (dtd,  $J$  = 11.6 Hz, 7.0 Hz, 4.5 Hz, 1H, H-5), 2.33 – 2.24 (m, 1H, H-3), 1.51 (s, 9H, H-13), 1.28 – 1.18 (m, 6H, H-31, H-51) ppm.



$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 168.08 (C-42), 165.76 (C-22), 155.73 (C-11), 141.56 (C-61), 134.29 (C-43), 133.63 (C-23), 132.45 (C-63), 132.02 (C-46), 131.89 (C-26), 129.31 (C-62), 128.91 (C-25), 128.72 (C-45), 126.92 (C-44), 126.73 (C-24), 121.93 (C-64), 82.18 (C-12), 64.00 (C-2), 57.61 (C-6), 48.81 (C-4), 39.58 (C-3), 34.79 (C-5), 28.44 (C-13), 17.28 (C-51), 15.57 (C-31) ppm.

**ATR-IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3432, 3298, 2963, 2925, 2853, 1645, 1602, 1579, 1512, 1484, 1457, 1365, 1332, 1255, 1164, 1134, 1101, 1075, 1031, 1008, 973, 892, 863, 842, 798, 758, 709, 693, 586  $\text{cm}^{-1}$ .

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -30.41 \frac{\text{°mL}}{\text{dm}\cdot\text{g}}$  ( $c = 0.01 \text{ g/mL}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

### Synthese von *rac-tert-Butyl-2,4-bis(benzamido)-3,5-dimethyl-6-(4-nitrophenyl)piperidin-1-carboxylat* (*rac-165*)

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift H wurden *tert*-Butyl-(4-nitrobenzyliden)-carbammat (**152**) (62.6 mg, 0.25 mmol), (*E*)-*N*-(Prop-1-en-1-yl)benzamid (*(E)*-**43**) (101 mg, 0.625 mmol) und die racemische Phosphorsäure (**62**) (3.10 mg, 12.5  $\mu\text{mol}$ ) in trockenem Toluol (1 mL) bei -30–25 °C für 18 Stunden umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Aceton = 19:1  $\rightarrow$  7:3).

**Ausbeute:** 88.6 mg (0.16 mmol, 62 %) farbloser Feststoff

**Diastereomerenverhältnis:** d.r. = 90:6:4

**Synthese von *tert*-Butyl-2,4-bis(benzamido)-3,5-dimethyl-6-(4-nitrophenyl)piperidin-1-carboxylat (chiral-165)**

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift I wurden *tert*-Butyl-(4-nitrobenzyliden)-carbammat (**152**) (62.6 mg, 0.25 mmol), (*E*)-*N*-(Prop-1-en-1-yl)benzamid (**(E)-43**) (101 mg, 0.625 mmol) und die chirale Phosphorsäure (**(R)-118**) (9.04 mg, 12.5  $\mu$ mol) in trockenem Toluol (1 mL) bei -30–25 °C für 18 Stunden umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Aceton = 19:1 → 7:3).

**Ausbeute:** 94.6 mg (0.16 mmol, 66 %) farbloser Feststoff

**Diastereomerenverhältnis:** d.r. = 98:2:0

***tert*-Butyl-(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-2,4-bis(benzamido)-3,5-dimethyl-6-(4-nitrophenyl)piperidin-1-carboxylat (chiral-165a)**

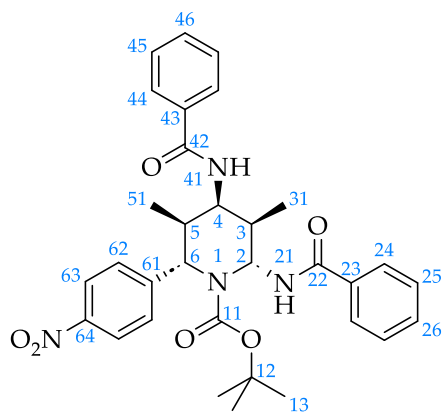
**Enantiomerenverhältnis:** e.r. = >99:<1 [HPLC-Bedingungen: Säule: Chiralpak® IA, *n*-Hexan/Ethanol = 9:1, Flussrate = 0.7 mL/min,  $t_R$ (major) = 12.9 min und  $t_R$ (minor) = 15.2 min].

**Schmelzpunkt:** 108 °C.

**DC:**  $R_f$  = 0.25 [SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Aceton = 7:3 (v/v)].

**ESI-MS:**  $m/z$  = 595.3 [M + Na<sup>+</sup>]; 607.3 [M + Cl<sup>-</sup>]; 571.3 [M – H<sup>+</sup>].

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8.21 – 8.14 (m, 2H, H-63), 7.84 – 7.79 (m, 2H, H-44), 7.77 – 7.72 (m, 2H), 7.62 – 7.54 (m, 1H), 7.53 – 7.43 (m, 3H), 7.39 – 7.29 (m, 4H), 6.17 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H, H-21), 6.13 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 1H, H-41), 5.91 (dd,  $J$  = 7.4, 5.6 Hz, 1H, H-2), 5.15 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 1H, H-6), 4.75 (dt,  $J$  = 8.9 Hz, 4.1 Hz, 1H, H-4), 2.86 (td,  $J$  = 6.7 Hz, 3.9 Hz, 1H, H-5), 2.61 – 2.48 (m, 1H, H-3), 1.48 (s, 9H, H-13), 1.26 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 1.21 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H) ppm.



$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 168.22 (C-42), 166.49 (C-22), 155.83 (C-11), 150.27 (C-64), 147.18 (C-61), 134.19, 133.73, 132.19, 129.02, 128.74, 128.20, 126.96, 126.68, 124.11, 82.54 (C-12), 64.49 (C-2), 58.84 (C-6), 49.30 (C-4), 38.87 (C-3), 36.32 (C-5), 28.42 (C-13), 17.12 (C-51), 15.97 (C-31) ppm.

**ATR-IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3342, 2975, 2930, 1671, 1647, 1601, 1579, 1514, 1487, 1391, 1338, 1251, 1155, 1089, 979, 932, 911, 885, 852, 798, 770, 708, 692, 580, 530  $\text{cm}^{-1}$ .

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -19.46 \frac{^{\circ}\text{mL}}{\text{dm}\cdot\text{g}}$  ( $c = 0.01 \text{ g/mL}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

### Synthese von *rac-tert-Butyl-2,4-bis(benzamido)-6-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-3,5-dimethylpiperidin-1-carboxylat (rac-166)*

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift H wurden Methyl-4-(((*tert*-butoxycarbonyl)imino)methyl)benzoat (**153**) (65.8 mg, 0.25 mmol), (*E*)-*N*-(Prop-1-en-1-yl)benzamid ((*E*)-**43**) (101 mg, 0.625 mmol) und die racemische Phosphorsäure (**62**) (3.10 mg, 12.5  $\mu\text{mol}$ ) in trockenem Toluol (1 mL) bei  $-30$ – $25$   $^{\circ}\text{C}$  für 18 Stunden umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Aceton = 19:1  $\rightarrow$  7:3).

**Ausbeute:** 94.5 mg (0.16 mmol, 65 %) farbloser Feststoff

**Diastereomerenverhältnis:** d.r. = 86:8:6

**Synthese von *tert*-Butyl-2,4-bis(benzamido)-6-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-3,5-dimethylpiperidin-1-carboxylat (chiral-166)**

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift I wurden Methyl-4-(((*tert*-butoxycarbonyl)imino)methyl)benzoat (**153**) (65.8 mg, 0.25 mmol), (*E*)-*N*-(Prop-1-en-1-yl)benzamid (**(E)-43**) (101 mg, 0.625 mmol) und die chirale Phosphorsäure (**(R)-118**) (9.04 mg, 12.5  $\mu$ mol) in trockenem Toluol (1 mL) bei -30–25 °C für 18 Stunden umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Aceton = 19:1 → 7:3).

**Ausbeute:** 79.8 mg (0.14 mmol, 55 %) farbloser Feststoff

**Diastereomerenverhältnis:** d.r. = 93:5:2

***tert*-Butyl-(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-2,4-bis(benzamido)-6-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-3,5-dimethylpiperidin-1-carboxylat (chiral-166a)**

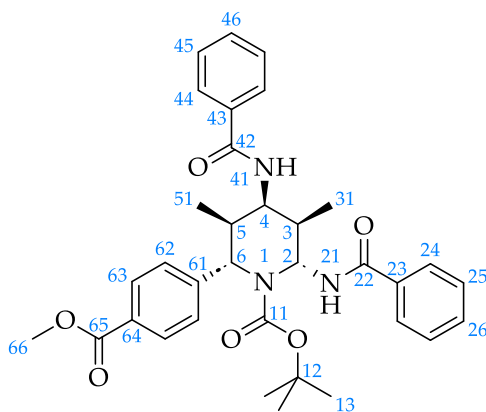
**Enantiomerenverhältnis:** e.r. = >99:<1 [HPLC-Bedingungen: Säule: Chiralpak® IA, *n*-Hexan/Ethanol = 9:1, Flussrate = 0.7 mL/min,  $t_R$ (major) = 13.0 min und  $t_R$ (minor) = 14.9 min].

**Schmelzpunkt:** 104 °C.

**DC:**  $R_f$  = 0.26 [SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Aceton = 7:3 (v/v)].

**ESI-MS:**  $m/z$  = 608.3 [M + Na<sup>+</sup>]; 620.3 [M + Cl<sup>-</sup>]; 584.3 [M – H<sup>+</sup>].

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8.12 – 8.05 (m, 2H, H-63), 7.84 – 7.77 (m, 2H, H-44), 7.72 – 7.66 (m, 2H), 7.60 – 7.52 (m, 1H), 7.51 – 7.40 (m, 3H), 7.34 – 7.23 (m, 4H), 6.15 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 1H, H-41), 6.05 (dd,  $J$  = 7.8, 5.8 Hz, 1H, H-2), 5.99 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H, H-21), 5.27 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H, H-6), 4.74 (dt,  $J$  = 9.7, 4.2 Hz, 1H, H-4), 3.94 (s, 3H, H-66), 2.94 (dt,  $J$  = 7.2, 5.0 Hz, 1H, H-5), 2.37 – 2.27 (m, 1H, H-3), 1.49 (s, 9H, H-13), 1.27 – 1.19 (m, 6H, H-31, H-51) ppm.



$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 168.15 (C-42), 166.64 (C-65), 165.99 (C-22), 155.72 (C-11), 147.80 (C-61), 134.33 (C-43), 133.79 (C-23), 132.05 (C-46), 131.87 (C-26), 130.51 (C-63), 129.72 (C-64), 128.95 (C-25), 128.63 (C-45), 127.45 (C-62), 126.96 (C-44), 126.78 (C-24), 82.29 (C-12), 64.01 (C-2), 58.40 (C-6), 52.38 (C-66), 49.39 (C-4), 39.81 (C-3), 35.71 (C-5), 28.44 (C-13), 17.43 (C-51), 15.75 (C-31) ppm.

**ATR-IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3442, 3346, 2969, 2927, 1721, 1687, 1648, 1609, 1579, 1511, 1485, 1411, 1365, 1326, 1279, 1168, 1112, 1095, 1041, 1021, 976, 892, 765, 709, 693, 662, 595, 576, 546  $\text{cm}^{-1}$ .

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -67.09 \frac{\text{°mL}}{\text{dm}\cdot\text{g}}$  ( $c = 0.01 \text{ g/mL}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

### Synthese von *rac-tert*-Butyl-2,4-bis(benzamido)-3,5-dimethyl-6-(*o*-tolyl)piperidin-1-carboxylat (*rac*-167)

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift H wurden *tert*-Butyl-(2-methylbenzyliden)carbammat (**154**) (54.8 mg, 0.25 mmol), (*E*)-*N*-(Prop-1-en-1-yl)benzamid (*(E)*-**43**) (101 mg, 0.625 mmol) und die racemische Phosphorsäure (**62**) (3.10 mg, 12.5  $\mu\text{mol}$ ) in trockenem Toluol (1 mL) bei  $-30$ – $25$  °C für 18 Stunden umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Aceton = 19:1  $\rightarrow$  17:3).

**Ausbeute:** 41.6 mg (0.08 mmol, 31 %) farbloser Feststoff

**Diastereomerenverhältnis:** d.r. = 88:3:9

**Synthese von *tert*-Butyl-2,4-bis(benzamido)-3,5-dimethyl-6-(*o*-tolyl)piperidin-1-carboxylat (chiral-167)**

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift I wurden *tert*-Butyl-(2-methylbenzyliden)carbammat (**154**) (54.8 mg, 0.25 mmol), (*E*)-*N*-(Prop-1-en-1-yl)benzamid (**(E)-43**) (101 mg, 0.625 mmol) und die chirale Phosphorsäure (**(R)-118**) (9.04 mg, 12.5  $\mu$ mol) in trockenem Toluol (1 mL) bei -30–25 °C für 18 Stunden umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Aceton = 19:1 → 17:3).

**Ausbeute:** 67.1 mg (0.12 mmol, 50 %) farbloser Feststoff

**Diastereomerenverhältnis:** d.r. = 94:2:4

***tert*-Butyl-(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-2,4-bis(benzamido)-3,5-dimethyl-6-(*o*-tolyl)piperidin-1-carboxylat (chiral-167a)**

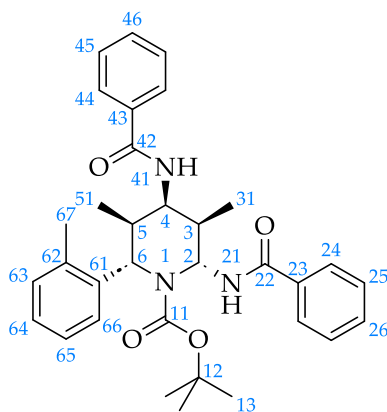
**Enantiomerenverhältnis:** e.r. = >99:<1 [HPLC-Bedingungen: Säule: Chiralpak® IA, *n*-Hexan/Ethanol = 97:3, Flussrate = 0.7 mL/min,  $t_R$ (major) = 33.9 min und  $t_R$ (minor) = 41.4 min].

**Schmelzpunkt:** 107 °C.

**DC:**  $R_f$  = 0.35 [SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Aceton = 7:3 (v/v)].

**ESI-MS:**  $m/z$  = 564.6 [M + Na<sup>+</sup>]; 576.6 [M + Cl<sup>-</sup>]; 540.6 [M – H<sup>+</sup>].

**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.86 – 7.82 (m, 2H, H-44), 7.70 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.58 – 7.52 (m, 1H), 7.50 – 7.41 (m, 3H), 7.38 – 7.27 (m, 6H), 7.24 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 6.17 (d,  $J$  = 10.0 Hz, 1H, H-41), 6.11 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 1H, H-2), 5.94 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H, H-21), 5.31 (d,  $J$  = 4.3 Hz, 1H, H-6), 4.79 (ddd,  $J$  = 10.0 Hz, 5.2 Hz, 3.4 Hz, 1H, H-4), 2.99 (dtd,  $J$  = 11.8 Hz, 7.0 Hz, 4.8 Hz, 1H, H-5), 2.49 – 2.41 (m, 4H, H-3, H-67), 1.44 (s, 9H, H-13), 1.22 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 1.18 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H) ppm.



$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 168.29$  (C-42), 165.87 (C-22), 155.21 (C-11), 140.52, 138.81, 134.31, 133.91, 131.98, 131.95, 131.74, 128.88, 128.55, 127.89, 127.05, 126.91, 126.89, 126.82, 81.97 (C-12), 63.67 (C-2), 56.64 (C-6), 50.15 (C-4), 40.13 (C-3), 37.28 (C-5), 28.40 (C-13), 20.50 (C-67), 17.13 (C-51), 15.90 (C-31) ppm.

**ATR-IR:**  $\tilde{\nu} = 3438, 3305, 2965, 2925, 2853, 1648, 1579, 1512, 1484, 1391, 1365, 1334, 1255, 1164, 1102, 1073, 1031, 1008, 973, 889, 862, 799, 759, 709, 693, 523 \text{ cm}^{-1}$ .

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -71.01 \frac{\text{°mL}}{\text{dm}\cdot\text{g}}$  ( $c = 0.01 \text{ g/mL}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

### Synthese von *rac-tert-Butyl-2,4-bis(benzamido)-3,5-dimethyl-6-(*m*-tolyl)piperidin-1-carboxylat (rac-168)*

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift H wurden *tert*-Butyl-(3-methylbenzyliden)carbammat (**155**) (54.8 mg, 0.25 mmol), (*E*)-*N*-(Prop-1-en-1-yl)benzamid (**(E)-43**) (101 mg, 0.625 mmol) und die racemische Phosphorsäure (**62**) (3.10 mg, 12.5  $\mu\text{mol}$ ) in trockenem Toluol (1 mL) bei  $-30$ – $25 \text{ °C}$  für 18 Stunden umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Aceton = 19:1  $\rightarrow$  7:3).

**Ausbeute:** 64.2 mg (0.12 mmol, 47 %) farbloser Feststoff

**Diastereomerenverhältnis:** d.r. = 90:5:5

**Synthese von *tert*-Butyl-2,4-bis(benzamido)-3,5-dimethyl-6-(*m*-tolyl)piperidin-1-carboxylat (chiral-168)**

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift I wurden *tert*-Butyl-(3-methylbenzyliden)carbammat (**155**) (54.8 mg, 0.25 mmol), (*E*)-*N*-(Prop-1-en-1-yl)benzamid (**(E)-43**) (101 mg, 0.625 mmol) und die chirale Phosphorsäure (**(R)-118**) (9.04 mg, 12.5  $\mu$ mol) in trockenem Toluol (1 mL) bei -30–25 °C für 18 Stunden umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Aceton = 19:1 → 7:3).

**Ausbeute:** 77.6 mg (0.14 mmol, 57 %) farbloser Feststoff

**Diastereomerenverhältnis:** d.r. = 95:3:2

***tert*-Butyl-(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-2,4-bis(benzamido)-3,5-dimethyl-6-(*m*-tolyl)piperidin-1-carboxylat (chiral-168a)**

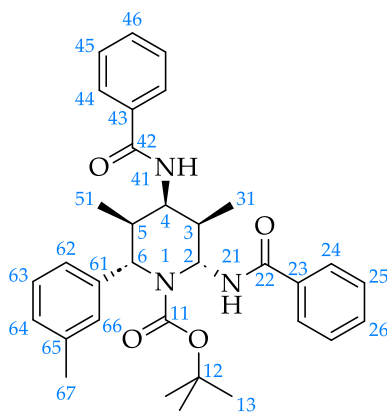
**Enantiomerenverhältnis:** e.r. = >99:<1 [HPLC-Bedingungen: Säule: Chiralpak® IA, *n*-Hexan/Ethanol = 9:1, Flussrate = 0.7 mL/min,  $t_R$ (major) = 10.3 min und  $t_R$ (minor) = 14.0 min].

**Schmelzpunkt:** 162 °C.

**DC:**  $R_f$  = 0.38 [SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Aceton = 7:3 (v/v)].

**ESI-MS:**  $m/z$  = 564.3 [M + Na<sup>+</sup>]; 576.3 [M + Cl<sup>-</sup>]; 540.3 [M – H<sup>+</sup>].

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.84 – 7.78 (m, 2H, H-44), 7.59 – 7.51 (m, 1H, H-46), 7.51 – 7.41 (m, 5H), 7.39 – 7.28 (m, 3H), 7.27 – 7.23 (m, 2H), 7.19 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 6.18 (d,  $J$  = 9.7 Hz, 1H, H-41), 6.12 (dd,  $J$  = 7.8 Hz, 5.7 Hz, 1H, H-2), 6.06 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H, H-21), 5.32 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H, H-6), 4.75 (dt,  $J$  = 9.2 Hz, 4.3 Hz, 1H, H-4), 3.01 (dt,  $J$  = 7.1 Hz, 4.7 Hz, 1H, H-5), 2.38 (s, 3H, H-67), 2.29 – 2.15 (m, 1H, H-3), 1.51 (s, 9H, H-13), 1.26 – 1.20 (m, 6H, H-31, H-51) ppm.



$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 168.10 (C-42), 165.52 (C-22), 155.71 (C-11), 142.34, 139.27, 134.45, 133.79, 131.94, 131.72, 129.42, 128.90, 128.71, 128.50, 128.23, 126.96, 126.84, 124.43, 81.98 (C-12), 63.88 (C-2), 57.82 (C-6), 49.46 (C-4), 40.26 (C-3), 34.91 (C-5), 28.48 (C-13), 21.80 (C-67), 17.63 (C-51), 15.63 (C-31) ppm.

**ATR-IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3428, 3322, 2972, 2932, 1667, 1604, 1581, 1511, 1482, 1391, 1365, 1335, 1254, 1162, 1131, 1102, 906, 796, 770, 706  $\text{cm}^{-1}$ .

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -78.41 \frac{\text{°mL}}{\text{dm}\cdot\text{g}}$  ( $c = 0.01 \text{ g/mL}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

### Synthese von *rac-tert-Butyl-2,4-bis(benzamido)-3,5-dimethyl-6-(thiophen-2-yl)piperidin-1-carboxylat (rac-170)*

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift H wurden *tert-Butyl*-(thiophen-2-ylmethyl)carbammat (**157**) (52.8 mg, 0.25 mmol), (*E*)-*N*-(Prop-1-en-1-yl)benzamid (**(E)-43**) (101 mg, 0.625 mmol) und die racemische Phosphorsäure (**62**) (3.10 mg, 12.5  $\mu\text{mol}$ ) in trockenem Toluol (1 mL) bei  $-30$ – $25$  °C für 18 Stunden umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Aceton = 19:1  $\rightarrow$  7:3).

**Ausbeute:** 43.0 mg (0.08 mmol, 32 %) farbloses Öl

**Diastereomerenverhältnis:** d.r. = 91:7:2

**Synthese von *tert*-Butyl-2,4-bis(benzamido)-3,5-dimethyl-6-(thiophen-2-yl)piperidin-1-carboxylat (chiral-170)**

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift I wurden *tert*-Butyl-(thiophen-2-ylmethyl)carbammat (**157**) (52.8 mg, 0.25 mmol), (*E*)-*N*-(Prop-1-en-1-yl)benzamid (**(E)-43**) (101 mg, 0.625 mmol) und die chirale Phosphorsäure (**(R)-118**) (9.04 mg, 12.5  $\mu$ mol) in trockenem Toluol (1 mL) bei -30–25 °C für 18 Stunden umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Aceton = 19:1 → 7:3).

**Ausbeute:** 57.8 mg (0.11 mmol, 43 %) farbloses Öl

**Diastereomerenverhältnis:** d.r. = 93:5:2

***tert*-Butyl-(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-2,4-bis(benzamido)-3,5-dimethyl-6-(thiophen-2-yl)piperidin-1-carboxylat (chiral-170a)**

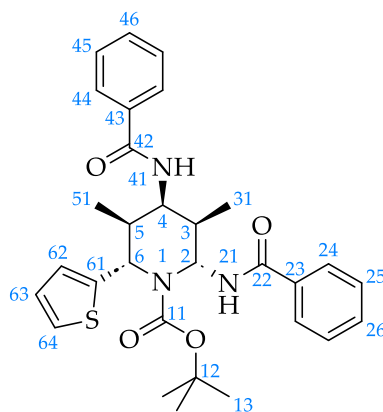
**Enantiomerenverhältnis:** e.r. = >99:<1 [HPLC-Bedingungen: Säule: Chiralpak® IA, *n*-Hexan/Ethanol = 9:1, Flussrate = 0.7 mL/min,  $t_R$ (major) = 13.1 min und  $t_R$ (minor) = 20.4 min].

**DC:**  $R_f$  = 0.26 [SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat = 7:3 (v/v)].

**ESI-MS:**  $m/z$  = 556.5 [M + Na<sup>+</sup>]; 568.5 [M + Cl<sup>-</sup>]; 532.5 [M – H<sup>+</sup>].

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.82 – 7.75 (m, 2H), 7.59 – 7.52 (m, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 3H), 7.40 – 7.29 (m, 6H), 7.09 (dd,  $J$  = 5.1 Hz, 3.5 Hz, 1H), 6.25 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H, H-21), 6.17 (d,  $J$  = 9.8 Hz, 1H, H-41), 6.09 (dd,  $J$  = 7.9 Hz, 6.0 Hz, 1H, H-2), 5.45 (d,  $J$  = 4.3 Hz, 1H, H-6), 4.80 – 4.71 (m, 1H, H-4), 3.00 – 2.88 (m, 1H, H-5), 2.27 (td,  $J$  = 6.8 Hz, 3.7 Hz, 1H, H-3), 1.51 (s, 9H, H-13), 1.32 – 1.21 (m, 6H, H-31, H-51) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 168.06 (C-42), 165.61 (C-22), 155.03 (C-11), 147.20, 134.33, 133.81, 132.00, 131.75, 128.91, 128.59, 127.44, 126.92, 126.91, 126.13, 125.82, 82.35 (C-12), 63.57 (C-2), 54.59 (C-6), 49.54 (C-4), 40.45 (C-3), 37.94 (C-5), 28.45 (C-13), 17.67 (C-51), 15.68 (C-31) ppm.



**ATR-IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3438, 3353, 2969, 2930, 2876, 1682, 1651, 1602, 1578, 1514, 1484, 1452, 1409, 1365, 1339, 1252, 1166, 1124, 1095, 1042, 978, 911, 878, 852, 800, 715, 693, 666, 563  $\text{cm}^{-1}$ .

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -55.57 \frac{\text{°}\cdot\text{mL}}{\text{dm}\cdot\text{g}}$  ( $c = 0.01 \text{ g/mL}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

### Synthese von *rac-tert-Butyl-2,4-bis(benzamido)-6-(furan-2-yl)-3,5-dimethylpiperidin-1-carboxylat (rac-171)*

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift H wurden *tert*-Butyl-(furan-2-ylmethylencarbamat (**158**) (48.8 mg, 0.25 mmol), (*E*)-*N*-(Prop-1-en-1-yl)benzamid (*(E)*-**43**) (101 mg, 0.625 mmol) und die racemische Phosphorsäure (**62**) (3.10 mg, 12.5  $\mu\text{mol}$ ) in trockenem Toluol (1 mL) bei  $-30$ – $25$  °C für 18 Stunden umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Aceton = 19:1  $\rightarrow$  7:3).

**Ausbeute:** 32.8 mg (0.06 mmol, 25 %) farbloses Öl

**Diastereomerenverhältnis:** d.r. = 91:6:3

### Synthese von *tert-Butyl-2,4-bis(benzamido)-6-(furan-2-yl)-3,5-dimethylpiperidin-1-carboxylat (chiral-171)*

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift I wurden *tert*-Butyl-(furan-2-ylmethylencarbamat (**158**) (48.8 mg, 0.25 mmol), (*E*)-*N*-(Prop-1-en-1-yl)benzamid (*(E)*-**43**) (101 mg, 0.625 mmol) und die chirale Phosphorsäure (*(R)*-**118**) (9.04 mg, 12.5  $\mu\text{mol}$ ) in trockene-

nem Toluol (1 mL) bei -30–25 °C für 18 Stunden umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Aceton = 19:1 → 7:3).

**Ausbeute:** 56.0 mg (0.11 mmol, 43 %) farbloses Öl

**Diastereomerenverhältnis:** d.r. = 94:3:3

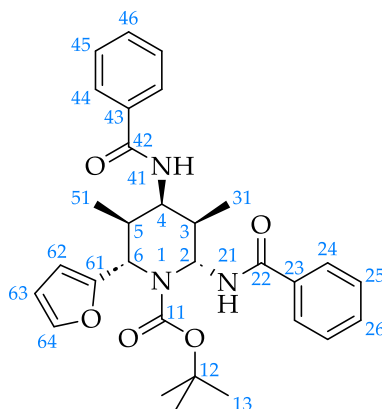
*tert*-Butyl-(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-2,4-bis(benzamido)-6-(furan-2-yl)-3,5-dimethylpiperidin-1-carboxylat (*chiral-171a*)

**Enantiomerenverhältnis:** e.r. = >99:<1 [HPLC-Bedingungen: Säule: Chiralpak® IA, *n*-Hexan/Ethanol = 9:1, Flussrate = 0.7 mL/min, t<sub>R</sub>(major) = 14.1 min und t<sub>R</sub>(minor) = 19.7 min].

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.33 [SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Aceton = 7:3 (v/v)].

**ESI-MS:** m/z = 540.3 [M + Na<sup>+</sup>]; 552.3 [M + Cl<sup>-</sup>]; 516.3 [M – H<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.80 – 7.75 (m, 2H), 7.66 – 7.62 (m, 2H), 7.56 – 7.52 (m, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 4H), 7.44 – 7.39 (m, 2H), 6.86 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-21), 6.48 – 6.43 (m, 2H, H-62, H-63), 6.10 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, H-41), 6.04 (dd, *J* = 7.9 Hz, 5.8 Hz, 1H, H-2), 5.05 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, H-6), 4.63 (dt, *J* = 10.2 Hz, 4.0 Hz, 1H, H-4), 2.63 (pd, *J* = 6.9 Hz, 4.0 Hz, 1H, H-5), 2.36 – 2.28 (m, 1H, H-3), 1.45 (s, 9H, H-13), 1.27 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.14 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm.



$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 168.15$  (C-42), 165.88 (C-22), 154.61, 153.92, 142.16, 134.38, 134.32, 131.96, 131.76, 128.89, 128.69, 126.99, 126.87, 111.47 (C-63), 108.99 (C-62), 82.13 (C-12), 62.76 (C-2), 53.10 (C-6), 50.28 (C-4), 41.57 (C-3), 36.75 (C-5), 28.38 (C-13), 17.24 (C-51), 16.14 (C-31) ppm.

**ATR-IR:**  $\tilde{\nu} = 3423, 3398, 2965, 2932, 1701, 1678, 1647, 1602, 1579, 1511, 1482, 1392, 1368, 1332, 1308, 1256, 1165, 1134, 1106, 1075, 1005, 966, 912, 858, 799, 779, 750, 723, 693, 559$   $\text{cm}^{-1}$ .

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -69.73 \frac{^{\circ}\cdot\text{mL}}{\text{dm}\cdot\text{g}}$  ( $c = 0.01$  g/mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

### Synthese von rac-Benzyl-2,4-bis(benzamido)-3,5-dimethyl-6-(*p*-tolyl)piperidin-1-carboxylat (rac-172)

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift H wurden Benzyl-(4-methylbenzyliden)-carbammat (**159**) (63.3 mg, 0.25 mmol), (*E*)-*N*-(Prop-1-en-1-yl)benzamid (**(E)-43**) (101 mg, 0.625 mmol) und die racemische Phosphorsäure (**62**) (3.10 mg, 12.5  $\mu\text{mol}$ ) in trockenem Toluol (1 mL) bei  $-30$ – $25$   $^{\circ}\text{C}$  für 18 Stunden umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Aceton = 19:1  $\rightarrow$  7:3).

**Ausbeute:** 92.9 mg (0.16 mmol, 65 %) farbloser Feststoff

**Diastereomerenverhältnis:** d.r. = 91:4:5

### Synthese von Benzyl-2,4-bis(benzamido)-3,5-dimethyl-6-(*p*-tolyl)piperidin-1-carboxylat (chiral-172)

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift I wurden Benzyl-(4-methylbenzyliden)-carbammat (**159**) (63.3 mg, 0.25 mmol), (*E*)-*N*-(Prop-1-en-1-yl)benzamid (**(E)-43**) (101 mg, 0.625 mmol) und die chirale Phosphorsäure (**(R)-118**) (9.04 mg, 12.5  $\mu\text{mol}$ ) in trockenem Toluol (1 mL) bei  $-30$ – $25$   $^{\circ}\text{C}$  für 18 Stunden umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Aceton = 19:1  $\rightarrow$  7:3).

**Ausbeute:** 83.8 mg (0.15 mmol, 58 %) farbloser Feststoff

**Diastereomerenverhältnis:** d.r. = 88:8:4

**Benzyl-(2R,3R,4R,5S,6S)-2,4-bis(benzamido)-3,5-dimethyl-6-(p-tolyl)piperidin-1-carboxylat (chiral-172a)**

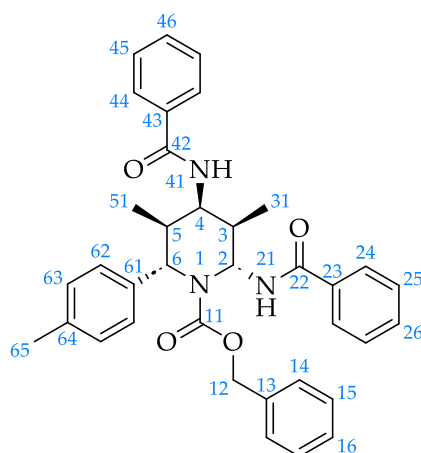
**Enantiomerenverhältnis:** e.r. = >99:<1 [HPLC-Bedingungen: Säule: Chiralpak® IA, *n*-Hexan/Ethanol = 9:1, Flussrate = 0.7 mL/min,  $t_R$ (major) = 22.4 min und  $t_R$ (minor) = 33.1 min].

**Schmelzpunkt:** 95 °C.

**DC:**  $R_f$  = 0.18 [SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat = 7:3 (v/v)].

**ESI-MS:**  $m/z$  = 598.6 [M + Na<sup>+</sup>].

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.78 – 7.72 (m, 2H), 7.61 – 7.52 (m, 3H), 7.50 – 7.43 (m, 3H), 7.43 – 7.37 (m, 2H), 7.35 – 7.25 (m, 7H), 7.23 – 7.16 (m, 2H), 6.28 (dd,  $J$  = 7.6 Hz, 4.9 Hz, 1H, H-2), 6.18 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 1H, H-41), 6.11 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H, H-21), 5.43 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1H, H-6), 5.38 – 5.25 (m, 2H, H-12), 4.84 (dt,  $J$  = 9.2 Hz, 4.5 Hz, 1H, H-4), 3.09 (dtd,  $J$  = 11.5 Hz, 7.1 Hz, 4.4 Hz, 1H, H-5), 2.42 (s, 3H, H-65), 2.38 – 2.26 (m, 1H, H-3), 1.30 – 1.18 (m, 6H, H-31, H-51) ppm.



**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 168.08 (C-42), 165.57 (C-22), 156.63 (C-11), 138.63, 137.98, 136.24, 134.29, 133.43, 131.90, 131.75, 130.17, 128.93, 128.65, 128.39, 128.33,

128.19, 127.49, 126.92, 68.31 (C-12), 64.11 (C-2), 58.30 (C-6), 48.11 (C-4), 39.24 (C-3), 33.90 (C-5), 21.14 (C-65), 17.07 (C-51), 15.34 (C-31) ppm.

**ATR-IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3355, 3279, 2966, 2929, 1677, 1632, 1579, 1514, 1482, 1458, 1412, 1392, 1356, 1322, 1258, 1215, 1175, 1098, 1045, 1026, 993, 932, 843, 808, 738, 712, 698, 670, 610, 586, 526  $\text{cm}^{-1}$ .

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -66.38 \frac{\text{°}\cdot\text{mL}}{\text{dm}\cdot\text{g}}$  ( $c = 0.01 \text{ g/mL}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

### 5.5.3 Pentasubstituierte Piperidinderivate – Variation der Enamide bzw. Encarbamate

#### Allgemeine Synthesevorschrift J: Synthese der racemischen Piperidinderivate

*tert*-Butyl-(4-methylbenzyliden)carbammat (**99**) (1 equiv.) und das entsprechende Enamid bzw. Encarbamat (2.5 equiv.) wurden in trockenem Toluol (2 L/mol) vorgelegt und auf  $-30 \text{ °C}$  gekühlt. Anschließend wurde entweder 1,1'-Biphenyl-2,2'-diylhydrogenphosphat (**62**) (5 mol-%) oder eine racemische Mischung aus den beiden chiralen Phosphorsäuren (**R**)-**118** (2.5 mol-%) und (**S**)-**118** (2.5 mol-%) zugegeben und nochmals trockenes Toluol (2 L/mol) langsam hinzugefügt. Im Anschluss wurde die Reaktionsmischung für eine Stunde bei  $-30 \text{ °C}$  gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch langsam auf  $25 \text{ °C}$  erwärmen gelassen und für insgesamt 18 Stunden gerührt. Nach 18 Stunden wurden gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung (15 mL) und DCM (30 mL) zugegeben, extrahiert und die Phasen getrennt. Nun wurde die wässrige Phase mit DCM (2x 30 mL) extrahiert. Danach wurde die vereinigte organische Phase mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (30 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels bei vermindertem Druck wurde das erhaltene Rohprodukt vorsichtig säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$ , Gradient aus *n*-Hexan/Aceton). Bei einigen der synthetisierten Piperidinderivate war eine mehrmalige säulenchromatographische Aufreinigung notwendig, um eine ausreichende Reinheit des gebildeten Hauptdiastereomers zu erzielen.

**Allgemeine Synthesevorschrift K: Synthese der chiralen Piperidinderivate**

*tert*-Butyl-(4-methylbenzyliden)carbammat (**99**) (1 equiv.) und das entsprechende Enamid bzw. Encarbamat (2.5 equiv.) wurden in trockenem Toluol (2 L/mol) vorgelegt und auf -30 °C gekühlt. Anschließend wurde die chirale Phosphorsäure ((**R**)-**118**) (5 mol-%) zugegeben und nochmals trockenes Toluol (2 L/mol) langsam hinzugefügt. Im Anschluss wurde die Reaktionsmischung für eine Stunde bei -30 °C gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch langsam auf 25 °C erwärmen gelassen und für insgesamt 18 Stunden gerührt. Nach 18 Stunden wurden gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung (15 mL) und DCM (30 mL) zugegeben, extrahiert und die Phasen getrennt. Nun wurde die wässrige Phase mit DCM (2x 30 mL) extrahiert. Danach wurde die vereinigte organische Phase mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (30 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels bei vermindertem Druck wurde das erhaltene Rohprodukt vorsichtig säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, Gradient aus *n*-Hexan/Aceton). Bei einigen der synthetisierten Piperidinderivate war eine mehrmalige säulenchromatographische Aufreinigung notwendig, um eine ausreichende Reinheit des gebildeten Hauptdiastereomers zu erzielen.

**Synthese von *rac*-*tert*-Butyl-2,4-bis(4-methoxybenzamido)-3,5-dimethyl-6-(*p*-tolyl)-piperidin-1-carboxylat (*rac*-**201**)**

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift J wurden *tert*-Butyl-(4-methylbenzyliden)carbammat (**99**) (54.8 mg, 0.25 mmol), (*E*)-4-Methoxy-*N*-(prop-1-en-1-yl)benzamid ((*E*)-**199**) (120 mg, 0.625 mmol) und die racemische Phosphorsäure (**62**) (3.10 mg, 12.5 µmol) in trockenem Toluol (1 mL) bei -30–25 °C für 18 Stunden umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Aceton = 19:1 → 7:3).

**Ausbeute:** 98.3 mg (0.16 mmol, 65 %) farbloser Feststoff

**Diastereomerenverhältnis:** d.r. = 89:5:6

**Synthese von *tert*-Butyl-2,4-bis(4-methoxybenzamido)-3,5-dimethyl-6-(*p*-tolyl)-piperidin-1-carboxylat (chiral-201)**

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift K wurden *tert*-Butyl-(4-methylbenzyliden)carbammat (**99**) (54.8 mg, 0.25 mmol), (*E*)-4-Methoxy-*N*-(prop-1-en-1-yl)benzamid (**(E)-199**) (120 mg, 0.625 mmol) und die chirale Phosphorsäure (**(R)-118**) (9.04 mg, 12.5  $\mu$ mol) in trockenem Toluol (1 mL) bei -30–25 °C für 18 Stunden umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Aceton = 19:1 → 7:3).

**Ausbeute:** 72.0 mg (0.12 mmol, 48 %) farbloser Feststoff

**Diastereomerenverhältnis:** d.r. = 93:4:3

***tert*-Butyl-(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-2,4-bis(4-methoxybenzamido)-3,5-dimethyl-6-(*p*-tolyl)-piperidin-1-carboxylat (chiral-201a)**

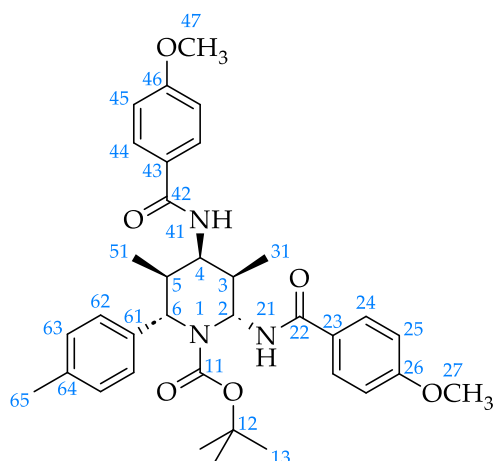
**Enantiomerenverhältnis:** e.r. = >99:<1 [HPLC-Bedingungen: Säule: Chiralpak® IA, *n*-Hexan/Ethanol = 17:3, Flussrate = 0.7 mL/min,  $t_{\text{R}}$ (major) = 51.5 min und  $t_{\text{R}}$ (minor) = 29.2 min].

**Schmelzpunkt:** 120 °C.

**DC:**  $R_f$  = 0.11 [SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat = 7:3 (v/v)].

**ESI-MS:**  $m/z$  = 624.6 [M + Na<sup>+</sup>]; 636.7 [M + Cl<sup>-</sup>]; 600.6 [M – H<sup>+</sup>].

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.80 – 7.74 (m, 2H, H-44), 7.54 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H, H-62), 7.31 – 7.24 (m, 2H, H-63), 7.17 – 7.11 (m, 2H, H-24), 6.98 – 6.91 (m, 2H, H-45), 6.79 – 6.72 (m, 2H, H-25), 6.15 – 6.07 (m, 2H, H-2, H-41), 5.89 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H, H-21), 5.35 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1H, H-6), 4.73 (dt,  $J$  = 9.1 Hz, 4.4 Hz, 1H, H-4), 3.86 (s, 3H, H-47), 3.81 (s, 3H, H-27), 3.00 (dtd,  $J$  = 11.6 Hz, 7.1 Hz, 4.5 Hz, 1H, H-5), 2.40 (s, 3H, H-65), 2.24 – 2.14 (m, 1H, H-3), 1.51 (s, 9H, H-13), 1.23 – 1.16 (m, 6H, H-31, H-51) ppm.



$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 167.53 (C-42), 165.04 (C-22), 162.52 (C-46), 162.28 (C-26), 155.74 (C-11), 139.40 (C-61), 137.74 (C-64), 130.08 (C-63), 128.75 (C-44), 128.72 (C-24), 127.49 (C-62), 126.62 (C-43), 126.09 (C-23), 114.02 (C-45), 113.56 (C-25), 81.78 (C-12), 63.83 (C-2), 57.50 (C-6), 55.59 (C-47), 55.49 (C-27), 48.93 (C-4), 40.04 (C-3), 34.49 (C-5), 28.48 (C-13), 21.15 (C-65), 17.46 (C-51), 15.48 (C-31) ppm.

**ATR-IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3435, 3363, 2963, 2926, 2853, 1648, 1605, 1578, 1525, 1492, 1391, 1365, 1336, 1309, 1249, 1172, 1109, 1026, 888, 843, 806, 765, 728, 699, 602, 556  $\text{cm}^{-1}$ .

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -86.00 \frac{^{\circ}\cdot\text{mL}}{\text{dm}\cdot\text{g}}$  ( $c = 0.01 \text{ g/mL}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

### Synthese von *rac-tert-Butyl-3,5-dimethyl-2-(p-tolyl)-4,6-bis(4-(trifluormethyl)benz-amido)piperidin-1-carboxylat (rac-202)*

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift J wurden *tert-Butyl-(4-methylbenzyliden)-carbammat (99)* (54.8 mg, 0.25 mmol), *(E)-N-(Prop-1-en-1-yl)-4-(trifluormethyl)benzamid ((E)-200)* (143 mg, 0.625 mmol) und die racemische Phosphorsäure (**62**) (3.10 mg, 12.5  $\mu\text{mol}$ ) in trockenem Toluol (1 mL) bei  $-30$ – $25$   $^{\circ}\text{C}$  für 18 Stunden umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Aceton = 19:1  $\rightarrow$  17:3).

**Ausbeute:** 49.6 mg (0.07 mmol, 29 %) farbloser Feststoff

**Diastereomerenverhältnis:** d.r. = 94:5:1

**Synthese von *tert*-Butyl-3,5-dimethyl-2-(*p*-tolyl)-4,6-bis(4-(trifluormethyl)benzamido)piperidin-1-carboxylat (chiral-202)**

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift K wurden *tert*-Butyl-(4-methylbenzyliden)carbammat (**99**) (54.8 mg, 0.25 mmol), (*E*)-*N*-(Prop-1-en-1-yl)-4-(trifluormethyl)benzamid (**(E)-200**) (143 mg, 0.625 mmol) und die chirale Phosphorsäure (**(R)-118**) (9.04 mg, 12.5  $\mu$ mol) in trockenem Toluol (1 mL) bei -30–25 °C für 18 Stunden umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Aceton = 19:1 → 17:3).

**Ausbeute:** 74.4 mg (0.11 mmol, 44 %) farbloser Feststoff

**Diastereomerenverhältnis:** d.r. = 92:6:2

***tert*-Butyl-(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-3,5-dimethyl-2-(*p*-tolyl)-4,6-bis(4-(trifluormethyl)benzamido)piperidin-1-carboxylat (chiral-202a)**

**Enantiomerenverhältnis:** e.r. nicht bestimmbar, da keine Baseline-Trennung der Enantiomere des Racemats.

**Schmelzpunkt:** 114 °C.

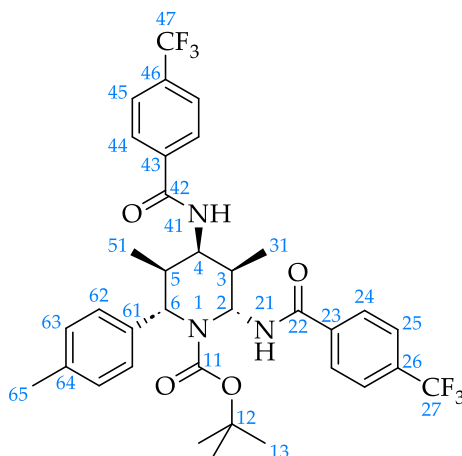
**DC:**  $R_f = 0.16$  [SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat = 4:1 (v/v)].

**ESI-MS:**  $m/z = 700.2$  [M + Na<sup>+</sup>]; 712.2 [M + Cl<sup>-</sup>]; 676.2 [M – H<sup>+</sup>].

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 7.92$  (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.74 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.54 (d,  $J = 8.1$  Hz, 4H), 7.32 – 7.24 (m, 4H, H-62, H-63), 6.21 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H, H-41), 6.14 (dd,  $J = 7.7$  Hz, 5.4 Hz, 1H, H-2), 6.00 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, H-21), 5.38 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H, H-6), 4.78 (dt,  $J = 9.2$  Hz, 4.4 Hz, 1H, H-4), 3.15 – 2.94 (m, 1H, H-5), 2.41 (s, 3H, H-65), 2.30 – 2.19 (m, 1H, H-3), 1.52 (s, 9H, H-13), 1.23 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6H, H-31, H-51) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 166.76$  (C-42), 164.22 (C-22), 155.64 (C-11), 139.08, 138.09, 137.55, 136.83, 133.73 (q,  $J = 32.9$  Hz), 133.44 (q,  $J = 32.9$  Hz), 130.23, 127.46, 127.38, 127.35, 125.94 (q,  $J = 3.7$  Hz), 125.44 (q,  $J = 3.7$  Hz), 123.72 (q,  $J = 272.6$  Hz), 123.68

(q,  $J = 272.5$  Hz), 82.17 (C-12), 64.00 (C-2), 57.39 (C-6), 49.20 (C-4), 39.68 (C-3), 34.14 (C-5), 28.46 (C-13), 21.11 (C-65), 17.39 (C-51), 15.48 (C-31) ppm.



$^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -62.97, -63.02$  ppm.

**ATR-IR:**  $\tilde{\nu} = 3422, 2973, 2932, 1658, 1581, 1525, 1497, 1368, 1324, 1258, 1165, 1126, 1065, 1016, 856, 808, 770, 705, 686, 596$   $\text{cm}^{-1}$ .

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -57.10 \frac{^{\circ}\cdot\text{mL}}{\text{dm}\cdot\text{g}}$  ( $c = 0.005$  g/mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

### Synthese von *rac-tert-Butyl-2,4-bis(4-cyanobenzamido)-3,5-dimethyl-6-(p-tolyl)-piperidin-1-carboxylat (rac-203)*

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift J wurden *tert-Butyl-(4-methylbenzyliden)-carbammat (99)* (54.8 mg, 0.25 mmol), (*E*)-4-Cyano-*N*-(prop-1-en-1-yl)benzamid (*(E)*-188) (116 mg, 0.625 mmol) und die racemische Phosphorsäure (**62**) (3.10 mg, 12.5  $\mu\text{mol}$ ) in trockenem Toluol (2 mL) bei  $-30$ – $25$   $^{\circ}\text{C}$  für 18 Stunden umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Aceton = 19:1  $\rightarrow$  17:3).

**Ausbeute:** 8.80 mg (0.01 mmol, 6 %) farbloses Öl

**Diastereomerenverhältnis:** d.r. = 66:23:11

### Synthese von *tert*-Butyl-2,4-bis(4-cyanobenzamido)-3,5-dimethyl-6-(*p*-tolyl)piperidin-1-carboxylat (chiral-203)

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift K wurden *tert*-Butyl-(4-methylbenzyliden)carbammat (**99**) (54.8 mg, 0.25 mmol), (*E*)-4-Cyano-*N*-(prop-1-en-1-yl)benzamid (**(E)-188**) (116 mg, 0.625 mmol) und die chirale Phosphorsäure (**(R)-118**) (9.04 mg, 12.5  $\mu$ mol) in trockenem Toluol (2 mL) bei -30–25 °C für 18 Stunden umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Aceton = 19:1 → 17:3).

**Ausbeute:** 18.6 mg (0.03 mmol, 13 %) farbloses Öl

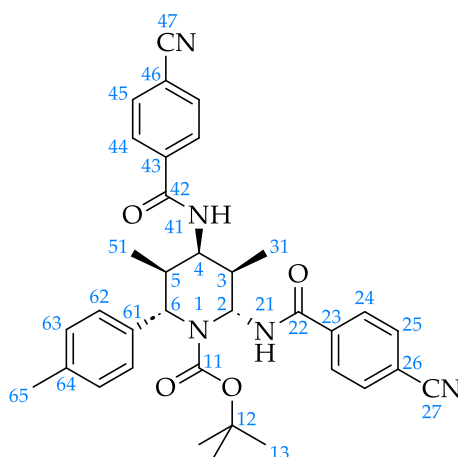
**Diastereomerenverhältnis:** d.r. = 75:25:0

### *tert*-Butyl-(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-2,4-bis(4-cyanobenzamido)-3,5-dimethyl-6-(*p*-tolyl)piperidin-1-carboxylat (chiral-203a)

**Enantiomerenverhältnis:** e.r. nicht bestimmbar, da keine vollständige säulenchromatographische Trennung der Diastereomere möglich.

**DC:**  $R_f = 0.31$  [SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Aceton = 7:3 (v/v)].

**ESI-MS:**  $m/z = 614.3$  [M + Na<sup>+</sup>]; 626.3 [M + Cl<sup>-</sup>]; 590.3 [M – H<sup>+</sup>].



**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 7.93 - 7.87$  (m, 2H), 7.80 – 7.75 (m, 2H), 7.57 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.53 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.29 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.23 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.20

(d,  $J = 9.4$  Hz, 1H, H-41), 6.12 (dd,  $J = 7.6$  Hz, 5.2 Hz, 1H, H-2), 5.99 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, H-21), 5.39 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H, H-6), 4.76 (dt,  $J = 9.2$  Hz, 4.4 Hz, 1H, H-4), 3.04 (dt,  $J = 7.4$  Hz, 4.5 Hz, 1H, H-5), 2.42 (s, 3H, H-65), 2.27 – 2.20 (m, 1H, H-3), 1.51 (s, 9H, H-13), 1.24 – 1.19 (m, 6H, H-31, H-51) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 166.23$  (C-42), 163.69 (C-22), 155.60 (C-11), 138.99, 138.19, 138.10, 137.38, 132.77, 132.28, 132.24, 130.28, 127.69, 127.56, 127.40, 118.01, 115.68, 115.38, 82.32 (C-12), 64.10 (C-2), 57.33 (C-6), 49.25 (C-4), 39.60 (C-3), 34.00 (C-5), 28.47 (C-13), 21.19 (C-65), 17.39 (C-51), 15.47 (C-31) ppm.

**ATR-IR:**  $\tilde{\nu} = 3413, 3330, 2973, 2930, 2231, 1664, 1517, 1489, 1392, 1365, 1336, 1256, 1164, 1103, 1018, 853, 809, 762, 547$   $\text{cm}^{-1}$ .

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -61.89 \frac{\text{°}\cdot\text{mL}}{\text{dm}\cdot\text{g}}$  ( $c = 0.01$  g/mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

### Synthese von *rac-tert-Butyl-2,4-bis(4-chlorobenzamido)-3,5-dimethyl-6-(p-tolyl)-piperidin-1-carboxylat (rac-204)*

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift J wurden *tert-Butyl-(4-methylbenzyliden)-carbammat (99)* (54.8 mg, 0.25 mmol), *(E)-4-Chlor-N-(prop-1-en-1-yl)benzamid ((E)-187)* (122 mg, 0.625 mmol) und die racemische Phosphorsäure (**62**) (3.10 mg, 12.5  $\mu\text{mol}$ ) in trockenem Toluol (1 mL) bei  $-30$ – $25$  °C für 18 Stunden umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Aceton = 19:1  $\rightarrow$  7:3).

**Ausbeute:** 50.2 mg (0.08 mmol, 33 %) farbloses Öl

**Diastereomerenverhältnis:** d.r. = 88:4:8

**Synthese von *tert*-Butyl-2,4-bis(4-chlorobenzamido)-3,5-dimethyl-6-(*p*-tolyl)piperidin-1-carboxylat (chiral-204)**

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift K wurden *tert*-Butyl-(4-methylbenzyliden)carbammat (**99**) (54.8 mg, 0.25 mmol), (*E*)-4-Chlor-*N*-(prop-1-en-1-yl)benzamid (**(E)-187**) (122 mg, 0.625 mmol) und die chirale Phosphorsäure (**(R)-118**) (9.04 mg, 12.5  $\mu$ mol) in trockenem Toluol (1 mL) bei -30–25 °C für 18 Stunden umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Aceton = 19:1 → 7:3).

**Ausbeute:** 44.2 mg (0.08 mmol, 32 %) farbloses Öl

**Diastereomerenverhältnis:** d.r. = 90:6:4

***tert*-Butyl-(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-2,4-bis(4-chlorobenzamido)-3,5-dimethyl-6-(*p*-tolyl)piperidin-1-carboxylat (chiral-204a)**

**Enantiomerenverhältnis:** e.r. = >99:<1 [HPLC-Bedingungen: Säule: Chiralpak® IA, *n*-Hexan/Ethanol = 9:1, Flussrate = 0.7 mL/min,  $t_R$ (major) = 11.7 min und  $t_R$ (minor) = 12.9 min].

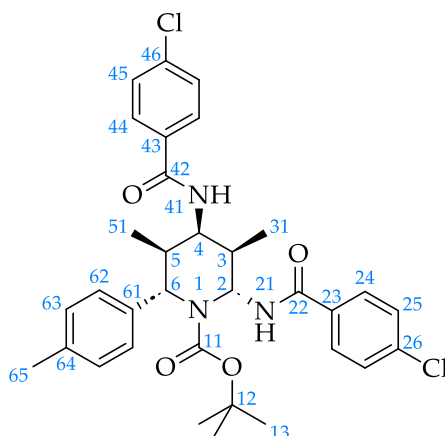
**DC:**  $R_f$  = 0.32 [SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat = 7:3 (v/v)].

**ESI-MS:**  $m/z$  = 632.6 [M + Na<sup>+</sup>]; 644.6 [M + Cl<sup>-</sup>].

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.78 – 7.68 (m, 2H), 7.56 – 7.50 (m, 2H), 7.48 – 7.39 (m, 2H), 7.31 – 7.20 (m, 4H), 7.13 – 7.05 (m, 2H), 6.17 – 6.06 (m, 2H, H-2, H-41), 5.91 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H, H-21), 5.36 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 1H, H-6), 4.74 (dt,  $J$  = 9.2 Hz, 4.4 Hz, 1H, H-4), 3.01 (dq,  $J$  = 9.8 Hz, 3.6 Hz, 2.8 Hz, 1H, H-5), 2.41 (s, 3H, H-65), 2.26 – 2.15 (m, 1H, H-3), 1.51 (s, 9H, H-13), 1.24 – 1.17 (m, 6H, H-31, H-51) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 166.95 (C-42), 164.43 (C-22), 155.66 (C-11), 139.18, 138.27, 138.01, 137.99, 132.64, 132.00, 130.19, 129.15, 128.68, 128.38, 128.32, 127.43, 82.07

(C-12), 63.92 (C-2), 57.37 (C-6), 49.11 (C-4), 39.82 (C-3), 34.22 (C-5), 28.49 (C-13), 21.18 (C-65), 17.45 (C-51), 15.48 (C-31) ppm.



**ATR-IR:**  $\tilde{\nu} = 3423, 3323, 2973, 2932, 1667, 1595, 1512, 1479, 1392, 1365, 1336, 1255, 1164, 1136, 1092, 1013, 892, 843, 806, 755, 526 \text{ cm}^{-1}$ .

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -91.82 \frac{\text{°mL}}{\text{dm}\cdot\text{g}}$  ( $c = 0.005 \text{ g/mL}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

### Synthese von *rac-tert-Butyl-2,4-dicinnamamido-3,5-dimethyl-6-(p-tolyl)piperidin-1-carboxylat* (*rac-205*)

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift J wurden *tert-Butyl-(4-methylbenzyliden)-carbammat* (**99**) (54.8 mg, 0.25 mmol), *N-((E)-Prop-1-en-1-yl)cinnamamid* (*(E)*-**189**) (117 mg, 0.625 mmol) und die racemische Phosphorsäure (**62**) (3.10 mg, 12.5  $\mu\text{mol}$ ) in trockenem Toluol (1 mL) bei  $-30$ – $25 \text{ °C}$  für 18 Stunden umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Aceton = 19:1  $\rightarrow$  17:3).

**Ausbeute:** 107 mg (0.18 mmol, 72 %) farbloser Feststoff

**Diastereomerenverhältnis:** d.r. = 25:72:3

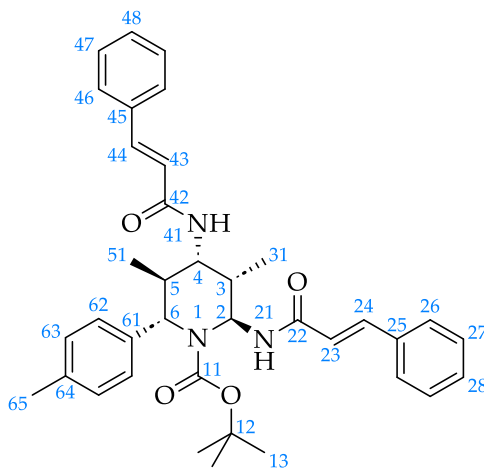
*rac-tert-Butyl-(2S,3S,4S,5S,6S)-2,4-dicinnamamido-3,5-dimethyl-6-(p-tolyl)piperidin-1-carboxylat (rac-205b)*

**Schmelzpunkt:** 197 °C.

**DC:**  $R_f = 0.48$  [ $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Ethylacetat = 1:1 (v/v)].

**ESI-MS:**  $m/z = 616.4$  [ $\text{M} + \text{Na}^+$ ];  $628.3$  [ $\text{M} + \text{Cl}^-$ ];  $592.4$  [ $\text{M} - \text{H}^+$ ].

**$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 7.90$  (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H, H-21), 7.63 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H, H-44), 7.54 – 7.51 (m, 2H, H-46), 7.49 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H, H-24), 7.47 – 7.44 (m, 2H, H-26), 7.39 – 7.34 (m, 6H, H-27, H-28, H-47, H-48), 7.31 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H, H-62), 7.18 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H, H-63), 6.47 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H, H-43), 6.20 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H, H-23), 5.86 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H, H-41), 5.61 (t,  $J = 9.3$  Hz, 1H, H-2), 4.95 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H, H-6), 4.34 (dt,  $J = 9.9$  Hz, 5.4 Hz, 1H, H-4), 2.61 – 2.50 (m, 2H, H-3, H-5), 2.33 (s, 3H, H-65), 1.42 (s, 9H, H-13), 1.16 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, H-51), 0.97 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H, H-31) ppm.



**$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 165.86$  (C-22), 165.30 (C-42), 157.37 (C-11), 142.03 (C-44), 141.18 (C-24), 136.91, 134.94, 134.86, 129.95, 129.80, 129.49 (C-63), 128.96, 128.92, 128.07, 127.97, 126.72 (C-62), 120.77 (C-23), 120.72 (C-43), 81.42 (C-12), 63.38 (C-6), 62.19 (C-2), 52.95 (C-4), 36.90 (C-5), 34.71 (C-3), 28.40 (C-13), 21.12 (C-65), 17.85 (C-51), 12.55 (C-31) ppm.

**Synthese von *tert*-Butyl-2,4-dicinnamamido-3,5-dimethyl-6-(*p*-tolyl)piperidin-1-carboxylat (chiral-205)**

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift K wurden *tert*-Butyl-(4-methylbenzyliden)carbammat (**99**) (54.8 mg, 0.25 mmol), *N*-((*E*)-Prop-1-en-1-yl)cinnamamid (**(E)**-189) (117 mg, 0.625 mmol) und die chirale Phosphorsäure (**(R)**-118) (9.04 mg, 12.5  $\mu$ mol) in trockenem Toluol (1 mL) bei -30–25 °C für 18 Stunden umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Aceton = 19:1 → 17:3).

**Ausbeute:** 104 mg (0.18 mmol, 70 %) farbloser Feststoff

**Diastereomerenverhältnis:** d.r. = >99:<1

***tert*-Butyl-(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-2,4-dicinnamamido-3,5-dimethyl-6-(*p*-tolyl)piperidin-1-carboxylat (chiral-205a)**

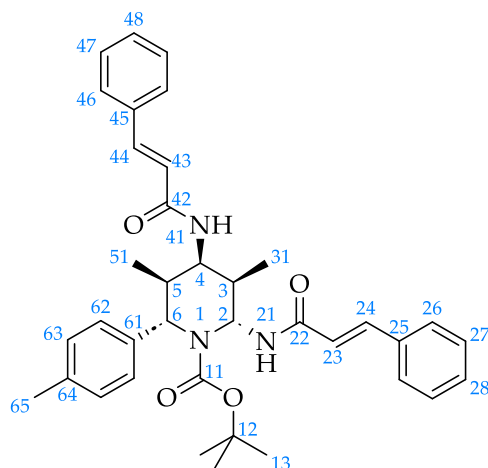
**Enantiomerenverhältnis:** e.r. = >99:<1 [HPLC-Bedingungen: Säule: Chiralpak® IA, *n*-Hexan/Ethanol = 95:5, Flussrate = 0.7 mL/min,  $t_{\text{R}}$ (major) = 27.1 min und  $t_{\text{R}}$ (minor) = 35.3 min].

**Schmelzpunkt:** 191 °C.

**DC:**  $R_{\text{f}}$  = 0.49 [SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat = 1:1 (v/v)].

**ESI-MS:**  $m/z$  = 616.4 [M + Na<sup>+</sup>]; 628.3 [M + Cl<sup>-</sup>]; 592.4 [M – H<sup>+</sup>].

**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.68 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1H, H-44), 7.56 – 7.51 (m, 2H), 7.44 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 7.43 – 7.32 (m, 8H), 7.26 (d,  $J$  = 15.7 Hz, 1H, H-24), 7.24 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 6.45 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1H, H-43), 5.97 (dd,  $J$  = 8.1 Hz, 5.8 Hz, 1H, H-2), 5.91 (d,  $J$  = 15.8 Hz, 1H, H-23), 5.62 (d,  $J$  = 9.7 Hz, 1H, H-41), 5.54 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H, H-21), 5.17 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 1H, H-6), 4.68 (dt,  $J$  = 9.3 Hz, 4.4 Hz, 1H, H-4), 2.93 – 2.80 (m, 1H, H-5), 2.34 (s, 3H, H-65), 2.25 – 2.16 (m, 1H, H-3), 1.51 (s, 9H, H-13), 1.18 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H, H-31), 1.16 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H, H-51) ppm.



$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 166.73$  (C-42), 164.58 (C-22), 155.83 (C-11), 141.99 (C-44), 140.96 (C-24), 139.32, 137.49, 134.78, 134.76, 130.03, 129.90, 129.86, 129.03, 128.94, 128.03, 127.83, 127.25, 120.75 (C-23), 120.34 (C-43), 81.75 (C-12), 63.31 (C-2), 58.19 (C-6), 48.63 (C-4), 39.64 (C-3), 35.29 (C-5), 28.51 (C-13), 21.14 (C-65), 17.21 (C-51), 15.45 (C-31) ppm.

**ATR-IR:**  $\tilde{\nu} = 3315, 3026, 2967, 2927, 1655, 1620, 1578, 1511, 1451, 1391, 1365, 1336, 1255, 1206, 1165, 1109, 1071, 976, 883, 859, 810, 763, 715, 685, 567, 523 \text{ cm}^{-1}$ .

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -83.34 \frac{\text{°}\cdot\text{mL}}{\text{dm}\cdot\text{g}}$  ( $c = 0.01 \text{ g/mL}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

### Synthese von *rac-tert-Butyl-3,5-dimethyl-2,4-dipivalamido-6-(p-tolyl)piperidin-1-carboxylat* (**rac-206**) mit der racemischen Phosphorsäure (**62**)

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift J wurden *tert-Butyl-(4-methylbenzyliden)-carbammat* (**99**) (54.8 mg, 0.25 mmol), (*E*)-*N*-(Prop-1-en-1-yl)pivalamid (**(E)-190**) (88.3 mg, 0.625 mmol) und die racemische Phosphorsäure (**62**) (3.10 mg, 12.5  $\mu\text{mol}$ ) in trockenem Toluol (1 mL) bei  $-30$ – $25 \text{ °C}$  für 18 Stunden umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Aceton = 19:1  $\rightarrow$  17:3).

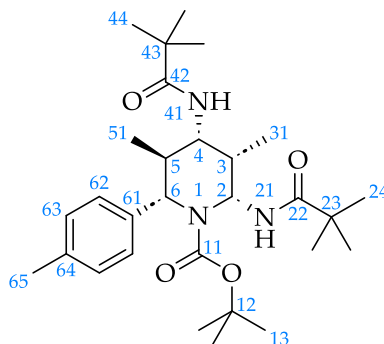
**Ausbeute:** 33.9 mg (0.07 mmol, 27 %) farbloses Öl

**Diastereomerenverhältnis:** d.r. = 9:2:89

*rac-tert-Butyl-(2R,3S,4S,5S,6S)-3,5-dimethyl-2,4-dipivalamido-6-(p-tolyl)piperidin-1-carboxylat (rac-206c)*

DC:  $R_f = 0.27$  [ $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Ethylacetat = 7:3 (v/v)].

ESI-MS:  $m/z = 524.5$  [ $\text{M} + \text{Na}^+$ ];  $536.5$  [ $\text{M} + \text{Cl}^-$ ].



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.28$  (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, H-62), 7.13 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H, H-63), 6.76 (s, 1H, H-21), 5.82 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H-41), 5.76 (dd,  $J = 7.0$  Hz, 4.8 Hz, 1H, H-2), 4.71 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-6), 2.99 – 2.83 (m, 1H, H-4), 2.68 (dt,  $J = 10.7$  Hz, 6.8 Hz, 1H, H-5), 2.32 (s, 3H, H-65), 2.14 (dd,  $J = 13.2$  Hz, 7.0 Hz, 1H, H-3), 1.38 (s, 9H, H-13), 1.20 (s, 9H, H-44), 1.11 (s, 9H, H-24), 1.03 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H, H-31), 0.96 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H, H-51) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 178.59$  (C-42), 177.41 (C-24), 155.51 (C-11), 140.40 (C-61), 136.79 (C-64), 129.18 (C-63), 127.54 (C-42), 80.71 (C-12), 64.37 (C-2), 61.59 (C-6), 57.71 (C-4), 40.80 (C-3), 39.04 (C-43), 38.76 (C-23), 35.86 (C-5), 28.44 (C-13), 27.77 (C-44), 27.56 (C-24), 21.11 (C-65), 18.30, 18.28 ppm.

**Synthese von *rac-tert-Butyl-3,5-dimethyl-2,4-dipivalamido-6-(p-tolyl)piperidin-1-carboxylat (rac-206)* mit einer racemischen Mischung aus den beiden chiralen Phosphorsäuren (*R*)-118 und (*S*)-118**

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift J wurden *tert-Butyl-(4-methylbenzyliden)-carbammat (99)* (54.8 mg, 0.25 mmol), (*E*)-*N*-(Prop-1-en-1-yl)pivalamid (*(E)*-190) (88.3 mg, 0.625 mmol) und die chiralen Phosphorsäuren (*R*)-118 (4.52 mg, 6.25  $\mu\text{mol}$ )

und **(S)-118** (4.52 mg, 6.25  $\mu\text{mol}$ ) in trockenem Toluol (1 mL) bei  $-30$ – $25$  °C für 18 Stunden umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Aceton = 19:1  $\rightarrow$  17:3).

**Ausbeute:** 27.1 mg (0.05 mmol, 22 %) farbloser Feststoff

**Diastereomerenverhältnis:** d.r. = 85:11:4

### Synthese von *tert*-Butyl-3,5-dimethyl-2,4-dipivalamido-6-(*p*-tolyl)piperidin-1-carboxylat (**chiral-206**)

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift K wurden *tert*-Butyl-(4-methylbenzyliden)carbammat (**99**) (54.8 mg, 0.25 mmol), (*E*)-*N*-(Prop-1-en-1-yl)pivalamid (**(E)-190**) (88.3 mg, 0.625 mmol) und die chirale Phosphorsäure (**(R)-118**) (9.04 mg, 12.5  $\mu\text{mol}$ ) in trockenem Toluol (1 mL) bei  $-30$ – $25$  °C für 18 Stunden umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Aceton = 19:1  $\rightarrow$  17:3).

**Ausbeute:** 25.2 mg (0.05 mmol, 20 %) farbloser Feststoff

**Diastereomerenverhältnis:** d.r. = 93:6:1

### *tert*-Butyl-(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-3,5-dimethyl-2,4-dipivalamido-6-(*p*-tolyl)piperidin-1-carboxylat (**chiral-206a**)

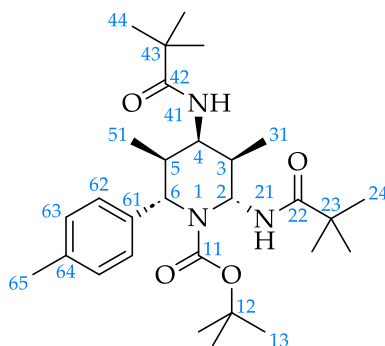
**Enantiomerenverhältnis:** e.r. nicht bestimmbar, da keine Baseline-Trennung der Enantiomere des Racemats.

**Schmelzpunkt:** 132 °C.

**DC:**  $R_f = 0.29$  [ $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Ethylacetat = 7:3 (v/v)].

**ESI-MS:**  $m/z = 524.6$  [ $\text{M} + \text{Na}^+$ ];  $536.6$  [ $\text{M} + \text{Cl}^-$ ].

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.41$  (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, H-62), 7.21 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H, H-63), 5.76 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-2), 5.65 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H, H-41), 5.36 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, H-21), 5.19 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H, H-6), 4.46 – 4.37 (m, 1H, H-4), 2.93 – 2.76 (m, 1H, H-5), 2.33 (s, 3H, H-65), 2.00 – 1.88 (m, 1H, H-3), 1.49 (s, 9H, H-13), 1.24 (s, 9H, H-44), 1.09 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H, H-51), 1.02 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H, H-31), 0.87 (s, 9H, H-24) ppm.



$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 179.13$  (C-42), 176.77 (C-22), 155.49 (C-11), 139.41, 137.70, 129.90, 127.33, 81.53 (C-12), 62.90 (C-2), 57.38 (C-6), 48.62 (C-4), 40.00 (C-3), 39.32 (C-43), 38.44 (C-23), 34.68 (C-5), 28.44 (C-13), 27.82 (C-44), 27.12 (C-24), 21.05 (C-65), 17.60 (C-51), 15.41 (C-31) ppm.

ATR-IR:  $\tilde{\nu} = 3442, 2960, 2926, 2870, 1675, 1498, 1457, 1392, 1365, 1332, 1255, 1165, 1105, 1052, 1019, 961, 931, 869, 812, 770, 676, 602, 520$   $\text{cm}^{-1}$ .

Spezifischer Drehwinkel:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -68.38 \frac{\text{°}\cdot\text{mL}}{\text{dm}\cdot\text{g}}$  ( $c = 0.005$  g/mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**Synthese von rac-tert-Butyl-2,4-bis(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3,5-dimethyl-6-(p-tolyl)piperidin-1-carboxylat (rac-207) mit einer racemischen Mischung aus den beiden chiralen Phosphorsäuren (R)-118 und (S)-118**

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift J wurden *tert*-Butyl-(4-methylbenzyliden)-carbammat (**99**) (54.8 mg, 0.25 mmol), Benzyl-(*E*)-prop-1-en-1-ylcarbammat (**(E)-191**) (120 mg, 0.625 mmol) und die chiralen Phosphorsäuren (**(R)-118**) (4.52 mg, 6.25  $\mu\text{mol}$ ) und (**(S)-118**) (4.52 mg, 6.25  $\mu\text{mol}$ ) in trockenem Toluol (1 mL) bei  $-30$ – $25$   $^{\circ}\text{C}$  für

18 Stunden umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Aceton = 19:1 → 17:3).

**Ausbeute:** 54.9 mg (0.09 mmol, 36 %) farbloser Feststoff

**Diastereomerenverhältnis:** d.r. = 86:14:0

### Synthese von *tert*-Butyl-2,4-bis(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3,5-dimethyl-6-(*p*-tolyl)piperidin-1-carboxylat (chiral-207)

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift K wurden *tert*-Butyl-(4-methylbenzyliden)carbammat (**99**) (54.8 mg, 0.25 mmol), Benzyl-(*E*)-prop-1-en-1-ylcarbammat (**(E)-191**) (120 mg, 0.625 mmol) und die chirale Phosphorsäure (**(R)-118**) (9.04 mg, 12.5 μmol) in trockenem Toluol (1 mL) bei -30–25 °C für 18 Stunden umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Aceton = 19:1 → 17:3).

**Ausbeute:** 62.1 mg (0.10 mmol, 41 %) farbloser Feststoff

**Diastereomerenverhältnis:** d.r. = 84:13:3

### *tert*-Butyl-(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-2,4-bis(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3,5-dimethyl-6-(*p*-tolyl)piperidin-1-carboxylat (chiral-207a)

**Enantiomerenverhältnis:** e.r. nicht bestimmbar, da keine Baseline-Trennung der Enantiomere des Racemats.

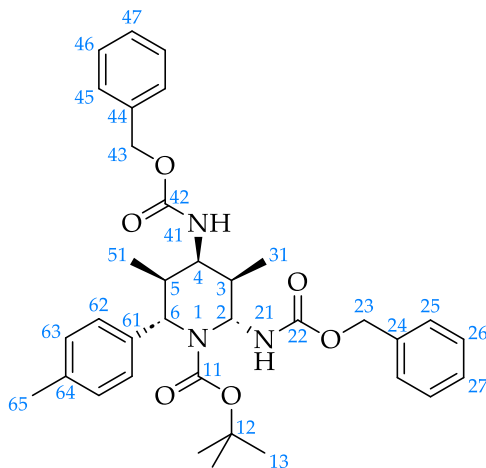
**Schmelzpunkt:** 104 °C.

**DC:**  $R_f = 0.20$  [SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat = 4:1 (v/v)].

**APCI-MS:**  $m/z = 602.7$  [M + H<sup>+</sup>].

**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.41 – 7.28 (m, 10H, H-25, H-26, H-27, H-45, H-46, H-47), 7.22 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H, H-62), 7.10 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H, H-63), 5.40 – 5.35 (m, 1H, H-2), 5.21 – 5.13 (m, 2H), 5.09 – 4.99 (m, 2H), 4.93 – 4.82 (m, 1H, H-21), 4.75 (d,  $J = 6.5$  Hz,

1H, H-6), 4.68 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H, H-41), 4.07 (dt,  $J = 10.4$  Hz, 4.0 Hz, 1H, H-4), 2.53 – 2.45 (m, 1H, H-5), 2.31 (s, 3H, H-65), 2.26 – 2.15 (m, 1H, H-3), 1.36 (s, 9H, H-13), 1.13 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H, H-31), 1.05 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H, H-51) ppm.



$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 157.23, 155.51, 155.15, 137.01, 136.55, 136.44, 129.45, 128.76, 128.70, 128.62, 128.41, 128.25, 128.23, 128.17, 127.07, 81.61$  (C-12), 67.18, 67.10, 66.74, 65.14, 59.43, 52.03, 37.68, 28.35 (C-13), 21.11 (C-65), 17.12 (C-51), 15.86 (C-31) ppm.

**ATR-IR:**  $\tilde{\nu} = 3323, 2966, 2926, 2854, 1692, 1501, 1454, 1394, 1336, 1231, 1162, 1085, 1025, 976, 879, 810, 775, 736, 696, 519$   $\text{cm}^{-1}$ .

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -36.65 \frac{^{\circ}\text{mL}}{\text{dm}\cdot\text{g}}$  ( $c = 0.004$  g/mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

### Synthese von *rac-tert-Butyl-2,4-bis(benzamido)-3,5-diethyl-6-(p-tolyl)piperidin-1-carboxylat* (**rac-208**)

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift J wurden *tert*-Butyl-(4-methylbenzyliden)-carbammat (**99**) (54.8 mg, 0.25 mmol), (*E*)-*N*-(But-1-en-1-yl)benzamid (**(E)-193**) (110 mg, 0.625 mmol) und die racemische Phosphorsäure (**62**) (3.10 mg, 12.5  $\mu\text{mol}$ ) in trockenem Toluol (1 mL) bei  $-30$ – $25$   $^{\circ}\text{C}$  für 18 Stunden umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Aceton = 19:1  $\rightarrow$  17:3).

**Ausbeute:** 63.0 mg (0.11 mmol, 44 %) farbloser Feststoff

**Diastereomerenverhältnis:** d.r. = 71:25:4

**Synthese von *tert*-Butyl-2,4-bis(benzamido)-3,5-diethyl-6-(*p*-tolyl)piperidin-1-carboxylat (chiral-208)**

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift K wurden *tert*-Butyl-(4-methylbenzyliden)carbammat (**99**) (54.8 mg, 0.25 mmol), (*E*)-*N*-(But-1-en-1-yl)benzamid (**(E)-193**) (110 mg, 0.625 mmol) und die chirale Phosphorsäure (**(R)-118**) (9.04 mg, 12.5 µmol) in trockenem Toluol (1 mL) bei -30–25 °C für 18 Stunden umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Aceton = 19:1 → 17:3).

**Ausbeute:** 18.8 mg (0.03 mmol, 13 %) farbloser Feststoff

**Diastereomerenverhältnis:** d.r. = 86:7:7

***tert*-Butyl-(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-2,4-bis(benzamido)-3,5-diethyl-6-(*p*-tolyl)piperidin-1-carboxylat (chiral-208a)**

**Enantiomerenverhältnis:** e.r. = 96:4 [HPLC-Bedingungen: Säule: Chiralpak® IA, *n*-Hexan/Ethanol = 9:1, Flussrate = 0.7 mL/min, t<sub>R</sub>(major) = 8.7 min und t<sub>R</sub>(minor) = 13.8 min].

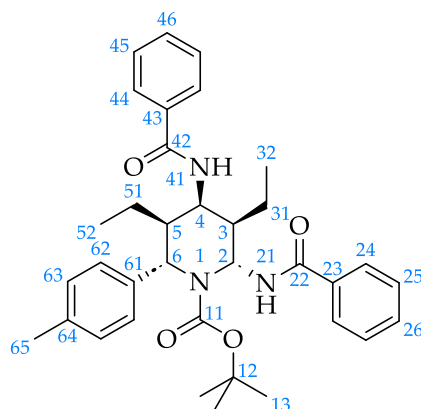
**Schmelzpunkt:** 96 °C.

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.19 [SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat = 4:1 (v/v)].

**ESI-MS:** m/z = 592.4 [M + Na<sup>+</sup>]; 604.4 [M + Cl<sup>-</sup>]; 568.4 [M – H<sup>+</sup>].

**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.82 – 7.77 (m, 2H), 7.56 – 7.51 (m, 3H), 7.48 – 7.41 (m, 3H), 7.32 – 7.27 (m, 4H), 7.21 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.17 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, H-41), 6.15 – 6.11 (m, 1H, H-2), 5.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H-21), 5.44 – 5.38 (m, 1H, H-6), 4.95 (ddd, *J* = 10.1 Hz, 5.0 Hz, 3.0 Hz, 1H, H-4), 2.65 (p, *J* = 6.2 Hz, 1H, H-5), 2.41 (s, 3H, H-65), 1.85 –

1.77 (m, 1H, H-3), 1.70 – 1.57 (m, 2H, H-51), 1.56 – 1.47 (m, 11H, H-13, H-31), 1.07 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H, H-32), 1.00 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H, H-52) ppm.



$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 167.85, 165.40, 155.51, 139.93, 137.93, 134.38, 133.90, 131.92, 131.68, 130.10, 128.85, 128.47, 127.64, 126.96, 126.90, 81.99, 62.23, 55.97, 48.38, 45.79, 42.80, 28.48, 25.42, 22.78, 21.14, 12.39, 12.32$  ppm.

ATR-IR:  $\tilde{\nu} = 3431, 2965, 2930, 2876, 1671, 1579, 1511, 1482, 1391, 1341, 1319, 1271, 1254, 1164, 799, 710$   $\text{cm}^{-1}$ .

Spezifischer Drehwinkel:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -91.84 \frac{^{\circ}\cdot\text{mL}}{\text{dm}\cdot\text{g}}$  ( $c = 0.01$  g/mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

### Synthese von *rac-tert-Butyl-2,4-bis(benzamido)-3,5-diphenyl-6-(*p*-tolyl)piperidin-1-carboxylat (rac-209)*

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift J wurden *tert*-Butyl-(4-methylbenzyliden)-carbammat (**99**) (54.8 mg, 0.25 mmol), (*E*)-*N*-Styrylbenzamid (**(E)-196**) (140 mg, 0.625 mmol) und die racemische Phosphorsäure (**62**) (3.10 mg, 12.5  $\mu\text{mol}$ ) in trockenem Toluol (1 mL) bei  $-30$ – $25$   $^{\circ}\text{C}$  für 18 Stunden umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Aceton = 19:1  $\rightarrow$  7:3).

**Ausbeute:** 59.7 mg (0.09 mmol, 36 %) farbloses Öl

**Diastereomerenverhältnis:** d.r. = 98:2:0

### Synthese von *tert*-Butyl-2,4-bis(benzamido)-3,5-diphenyl-6-(*p*-tolyl)piperidin-1-carboxylat (chiral-209)

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift K wurden *tert*-Butyl-(4-methylbenzyliden)carbammat (**99**) (54.8 mg, 0.25 mmol), (*E*)-*N*-Styrylbenzamid (**(E)**-**196**) (140 mg, 0.625 mmol) und die chirale Phosphorsäure (**(R)**-**118**) (9.04 mg, 12.5  $\mu$ mol) in trockenem Toluol (1 mL) bei -30–25 °C für 18 Stunden umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Aceton = 19:1 → 7:3).

**Ausbeute:** 13.0 mg (0.02 mmol, 8 %) farbloses Öl

**Diastereomerenverhältnis:** d.r. = 94:6:0

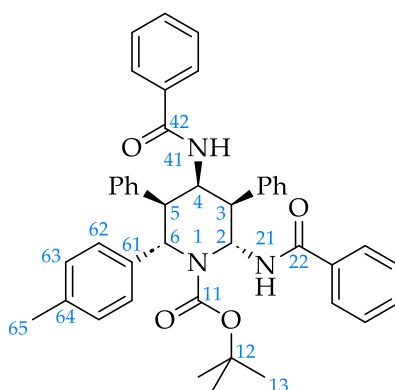
### *tert*-Butyl-(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-2,4-bis(benzamido)-3,5-diphenyl-6-(*p*-tolyl)piperidin-1-carboxylat (chiral-209a)

**Enantiomerenverhältnis:** e.r. nicht bestimmbar, da keine Baseline-Trennung der Enantiomere des Racemats.

**DC:**  $R_f = 0.33$  [SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Aceton = 7:3 (v/v)].

**ESI-MS:**  $m/z = 688.4$  [M + Na<sup>+</sup>];  $700.4$  [M + Cl<sup>-</sup>];  $664.4$  [M – H<sup>+</sup>].

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 7.51 - 7.31$  (m, 12H),  $7.31 - 7.12$  (m, 12H), 6.97 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, H-2), 6.25 – 6.18 (m, 2H, H-6, H-41), 6.06 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, H-21), 5.05 (dt,  $J = 10.6$  Hz, 4.1 Hz, 1H, H-4), 4.22 (dd,  $J = 6.4$  Hz, 4.5 Hz, 1H, H-5), 3.50 (dd,  $J = 6.8$  Hz, 3.7 Hz, 1H, H-3), 2.34 (s, 3H, H-65), 1.64 (s, 9H, H-13) ppm.



$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 166.93$  (C-42), 165.44 (C-22), 155.24 (C-11), 140.18, 139.38, 138.15, 137.73, 134.63, 133.83, 131.65, 131.47, 129.98, 128.96, 128.65, 128.62, 128.39, 128.38, 128.34, 127.55, 127.49, 126.91, 126.88, 126.63, 82.75 (C-12), 61.57 (C-2), 54.70 (C-6), 53.48 (C-4), 53.41 (C-3), 49.19 (C-5), 28.59 (C-13), 21.06 (C-65) ppm.

**ATR-IR:**  $\tilde{\nu} = 3436, 2923, 2853, 1677, 1602, 1581, 1508, 1479, 1368, 1324, 1258, 1159, 1078, 1029, 953, 935, 858, 802, 698, 525 \text{ cm}^{-1}$ .

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -103.64 \frac{^{\circ}\cdot\text{mL}}{\text{dm}\cdot\text{g}}$  ( $c = 0.005 \text{ g/mL}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

### Synthese von *rac-tert-Butyl-2,4-bis(benzamido)-3,5-dimethyl-6-(p-tolyl)piperidin-1-carboxylat (rac-212)* aus dem (*Z*)-Enamid ((*Z*)-43)

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift J wurden *tert*-Butyl-(4-methylbenzyliden)-carbammat (**99**) (54.8 mg, 0.25 mmol), (*Z*)-*N*-(Prop-1-en-1-yl)benzamid ((*Z*)-43) (101 mg, 0.625 mmol) und die racemische Phosphorsäure (**62**) (3.10 mg, 12.5  $\mu\text{mol}$ ) in trockenem Toluol (1 mL) bei  $-30$ – $25 \text{ }^{\circ}\text{C}$  für 18 Stunden umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Aceton = 19:1  $\rightarrow$  17:3).

**Ausbeute:** 62.1 mg (0.12 mmol, 46 %) farbloses Öl

**Diastereomerenverhältnis:** d.r. = 89:5:6

### *rac-tert-Butyl-(2S,3R,4S,5R,6S)-2,4-bis(benzamido)-3,5-dimethyl-6-(p-tolyl)piperidin-1-carboxylat (rac-212a)*

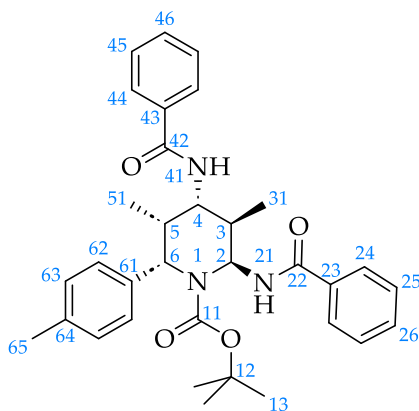
**DC:**  $R_f = 0.20$  [ $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Aceton = 4:1 (v/v)].

**ESI-MS:**  $m/z = 564.1$  [ $\text{M} + \text{Na}^+$ ]; 1105.2 [ $2\text{M} + \text{Na}^+$ ].

**APCI-MS:**  $m/z = 542.5$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ].

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.59 - 7.51$  (m, 4H, H-24, H-44), 7.51 – 7.42 (m, 2H, H-26, H-46), 7.38 – 7.28 (m, 6H, H-25, H-45, H-62), 7.18 – 7.14 (m, 2H, H-63), 6.88 (s, 1H,

H-21), 6.29 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, H-41), 5.98 (dd,  $J = 6.2$  Hz, 4.3 Hz, 1H, H-2), 5.45 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H, H-6), 4.25 (td,  $J = 8.1$  Hz, 4.2 Hz, 1H, H-4), 2.93 – 2.84 (m, 1H, H-5), 2.44 (pd,  $J = 7.0$  Hz, 4.3 Hz, 1H, H-3), 2.37 (s, 3H, H-65), 1.34 – 1.29 (m, 12H, H-13, H-31), 1.12 (d,  $J = 7.4$  Hz, 3H, H-51) ppm.



$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 166.94$  (C-42), 166.09 (C-22), 155.99 (C-11), 138.62, 136.78, 134.08, 133.87, 131.89, 131.79, 129.53, 128.74, 128.71, 126.96, 126.86, 126.72, 81.45 (C-12), 65.64 (C-2), 59.57 (C-6), 53.85 (C-4), 38.32 (C-3), 34.41 (C-5), 28.18 (C-13), 21.10 (C-65), 17.71 (C-31), 13.26 (C-51) ppm.

### Synthese von *tert*-Butyl-2,4-bis(benzamido)-3,5-dimethyl-6-(*p*-tolyl)piperidin-1-carboxylat (chiral-212) aus dem (*Z*)-Enamid ((*Z*)-43)

Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift K wurden *tert*-Butyl-(4-methylbenzyliden)carbammat (**99**) (54.8 mg, 0.25 mmol), (*Z*)-*N*-(Prop-1-en-1-yl)benzamid ((*Z*)-43) (101 mg, 0.625 mmol) und die chirale Phosphorsäure ((*R*)-118) (9.04 mg, 12.5  $\mu\text{mol}$ ) in trockenem Toluol (1 mL) bei  $-30$ – $25$  °C für 18 Stunden umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Aceton = 19:1  $\rightarrow$  7:3).

**Ausbeute:** 60.0 mg (0.11 mmol, 44 %) farbloses Öl

**Diastereomerenverhältnis:** d.r. = 25:19:9:15:32

**Enantiomerenverhältnis:** e.r. nicht bestimmbar, da keine vollständige säulenchromatographische Trennung der Diastereomere möglich.

## 5.6 Vorschriften für die Derivatisierungen am Piperidinring

### Synthese von *rac-tert*-Butyl-(2*S*,3*S*,4*R*)-4-benzamido-3,5-dimethyl-2-(*p*-tolyl)-3,4-dihydropyridin-1(2*H*)-carboxylat (*rac*-213) mithilfe von Bortrifluoriddiethyletherat

Es wurde *rac-tert*-Butyl-(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-2,4-bis(benzamido)-3,5-dimethyl-6-(*p*-tolyl)-piperidin-1-carboxylat (*rac*-102a) (135 mg, 0.25 mmol) in DCM (1.5 mL) gelöst und die Lösung auf -78 °C gekühlt. Nun wurde Bortrifluoriddiethyletherat (**88**) (98 %, 72.4 mg, 0.50 mmol, 65.0 µL) innerhalb von einer Minute langsam zugegeben und für 15 Minuten bei -78 °C gerührt. Im Anschluss wurde L-Selektrid (1M in THF, 890 mg, 1.00 mmol, 1.00 mL) innerhalb von fünf Minuten zugetropft und für eine Stunde bei -78 °C gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch langsam auf 25 °C erwärmen gelassen und nach insgesamt 18 Stunden Rühren gesättigte wässrige Natriumchloridlösung (10 mL) und DCM (20 mL) zugegeben, extrahiert und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde nun mit DCM (3x 20 mL) extrahiert und die vereinigte organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels bei vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Aceton = 19:1 → 3:1).

**Ausbeute:** 77.6 mg (0.19 mmol, 74 %) farbloser Feststoff

### Synthese von *rac-tert*-Butyl-(2*S*,3*S*,4*R*)-4-benzamido-3,5-dimethyl-2-(*p*-tolyl)-3,4-dihydropyridin-1(2*H*)-carboxylat (*rac*-213) mithilfe von *p*-Toluolsulfonsäure

Es wurde *rac-tert*-Butyl-(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-2,4-bis(benzamido)-3,5-dimethyl-6-(*p*-tolyl)-piperidin-1-carboxylat (*rac*-102a) (135 mg, 0.25 mmol) in DCM (2.5 mL) gelöst und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Nun wurde *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (4.76 mg, 0.025 mmol) zugegeben und für eine Stunde bei 0 °C gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch langsam auf 25 °C erwärmen gelassen und nach insgesamt 18 Stunden Rühren gesättigte wässrige Natriumchloridlösung (10 mL) und DCM (20 mL) zugegeben, extrahiert und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde nun

mit DCM (3x 20 mL) extrahiert und die vereinigte organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels bei vermindertem Druck wurde das Rohprodukt abschließend säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Aceton = 19:1 → 3:1).

**Ausbeute:** 76.9 mg (0.18 mmol, 73 %) farbloser Feststoff

**Synthese von *tert*-Butyl-(2*S*,3*S*,4*R*)-4-benzamido-3,5-dimethyl-2-(*p*-tolyl)-3,4-dihydropyridin-1(2*H*)-carboxylat (chiral-213) mithilfe von *p*-Toluolsulfonsäure**

Es wurde *tert*-Butyl-(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-2,4-bis(benzamido)-3,5-dimethyl-6-(*p*-tolyl)pyridin-1-carboxylat (**chiral-102a**) (135 mg, 0.25 mmol) in DCM (2.5 mL) gelöst und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Nun wurde *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (4.76 mg, 0.025 mmol) zugegeben und für eine Stunde bei 0 °C gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch langsam auf 25 °C erwärmen gelassen und nach insgesamt 18 Stunden Rühren gesättigte wässrige Natriumchloridlösung (10 mL) und DCM (20 mL) zugegeben, extrahiert und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde nun mit DCM (3x 20 mL) extrahiert und die vereinigte organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels bei vermindertem Druck wurde das Rohprodukt abschließend säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Aceton = 19:1 → 3:1).

**Ausbeute:** 76.1 mg (0.18 mmol, 72 %) farbloser Feststoff

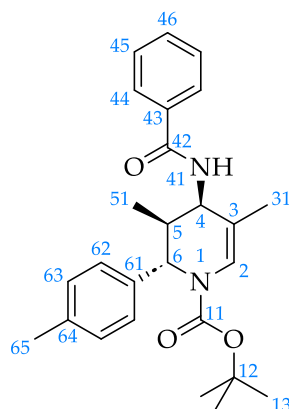
**Schmelzpunkt:** 104 °C.

**DC:**  $R_f = 0.36$  [ $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Ethylacetat = 4:1 (v/v)].

**ESI-MS:**  $m/z = 443.3$  [ $\text{M} + \text{Na}^+$ ]; 419.2 [ $\text{M} - \text{H}^+$ ].

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 7.76 - 7.69$  (m, 2H, H-44), 7.55 - 7.47 (m, 1H, H-46), 7.47 - 7.39 (m, 2H, H-45), 7.12 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H, H-63), 7.06 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H, H-62), 6.93 (s, 1H, H-2), 5.98 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H, H-41), 5.03 (s, 1H, H-6), 4.61 - 4.52 (m, 1H, H-4),

2.58 (pd,  $J = 6.8$  Hz, 3.0 Hz, 1H, H-5), 2.32 (s, 3H, H-65), 1.69 (s, 3H, H-31), 1.38 (s, 9H, H-13), 1.10 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H, H-51) ppm.



$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 167.19$  (C-42), 153.24 (C-11), 136.74 (C-64), 134.72 (C-43), 131.69 (C-46), 130.38 (C-61), 129.48 (C-63), 128.81 (C-44), 126.89 (C-45), 125.15 (C-62), 122.26 (C-2), 110.76 (C-3), 81.20 (C-12), 61.08 (C-6), 46.92 (C-4), 35.32 (C-5), 28.28 (C-13), 21.18 (C-65), 17.32 (C-31), 14.15 (C-51) ppm.

**ATR-IR:**  $\tilde{\nu} = 3411, 2967, 2930, 1682, 1660, 1515, 1485, 1394, 1358, 1339, 1158, 1138, 1066, 901, 849, 760, 712, 692$   $\text{cm}^{-1}$ .

**Spezifischer Drehwinkel:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +53.03 \frac{^{\circ}\cdot\text{mL}}{\text{dm}\cdot\text{g}}$  ( $c = 0.01$  g/mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

### Synthese von *rac-tert-Butyl-(4R,5S,6S)-4-benzamido-3-brom-2-methoxy-3,5-dimethyl-6-(p-tolyl)piperidin-1-carboxylat (rac-216)*

Es wurden bei 25 °C *rac-tert-Butyl-(2S,3S,4R)-4-benzamido-3,5-dimethyl-2-(p-tolyl)-3,4-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (rac-213)* (105 mg, 0.25 mmol) und Natriummethanolat (29.5 mg, 0.53 mmol) in Methanol (1.5 mL) suspendiert und dazu eine Lösung von Brom (43.9 mg, 0.28 mmol, 14.1  $\mu\text{L}$ ) in Methanol (1 mL) innerhalb von fünf Minuten getropft. Nach 20 Stunden Rühren bei 25 °C wurden gesättigte wässrige Natriumthiosulfat- (50 mL) und Natriumhydrogencarbonatlösung (50 mL) sowie DCM (50 mL) zugegeben, extrahiert und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde nun mit DCM (3x 50 mL) extrahiert und die vereinigte organische Phase über

Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels bei vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat (jeweils + 0.2 Vol-% Triethylamin) = 19:1 → 4:1).

**Ausbeute:** 87.4 mg (0.16 mmol, 66 %) farbloses Öl

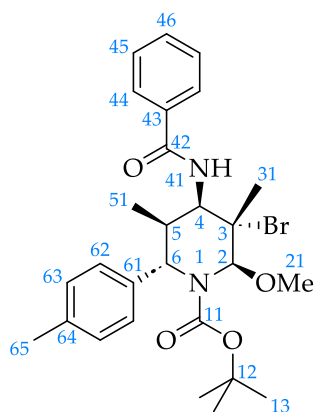
**Diastereomerenverhältnis:** d.r. = 94:6

*rac-tert-Butyl-(2R,3S,4R,5S,6S)-4-benzamido-3-brom-2-methoxy-3,5-dimethyl-6-(p-tolyl)piperidin-1-carboxylat (rac-216a)*

**DC:** *R<sub>f</sub>* = 0.47 [SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat = 4:1 (v/v)].

**ESI-MS:** *m/z* = 553.1 [M + Na<sup>+</sup>]; 1083.4 [2M + Na<sup>+</sup>].

**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.80 – 7.75 (m, 2H, H-44), 7.58 – 7.50 (m, 1H, H-46), 7.51 – 7.43 (m, 3H, H-41, H-45), 7.19 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H-62), 7.12 – 7.06 (m, 2H, H-63), 5.72 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, H-2), 4.71 (ddd, *J* = 10.3 Hz, 4.3 Hz, 1.3 Hz, 1H, H-4), 3.94 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, H-6), 3.56 (s, 3H, H-21), 2.91 (dq, *J* = 11.0 Hz, 6.7 Hz, 4.2 Hz, 1H, H-5), 2.33 (s, 3H, H-65), 2.03 (s, 3H, H-31), 1.09 (s, 9H, H-13), 0.70 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H-51) ppm.



**<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 166.94 (C-42), 157.24 (C-11), 140.94 (C-64), 136.17 (C-61), 134.46 (C-43), 131.79 (C-46), 128.88 (C-63), 128.81 (C-45), 127.13 (C-44), 126.96 (C-62), 93.49 (C-2), 81.36 (C-12), 62.10 (C-3), 58.95 (C-21), 58.45 (C-6), 56.53 (C-4), 38.66 (C-5), 27.78 (C-31), 27.74 (C-13), 21.23 (C-65), 15.22 (C-51) ppm.

**ATR-IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3250, 2975, 2930, 2879, 1695, 1638, 1579, 1517, 1474, 1365, 1335, 1288, 1271, 1254, 1156, 1061, 996, 961, 892, 850, 812, 708, 690, 525  $\text{cm}^{-1}$ .

**Synthese von rac-tert-Butyl-((1S,2S)-3-benzamido-2-methyl-4-oxo-1-(p-tolyl)pentyl)(formyl)carbammat (rac-218)**

Es wurde rac-tert-Butyl-(2S,3S,4R)-4-benzamido-3,5-dimethyl-2-(p-tolyl)-3,4-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (**rac-213**) (105 mg, 0.25 mmol) in Chloroform (3 mL) gelöst und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Nun wurden *meta*-Chlorperbenzoesäure (77 %, 168 mg, 0.75 mmol) und Chloroform (1 mL) zugegeben und eine Stunde bei 0 °C gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch langsam auf 25 °C erwärmen gelassen und nach insgesamt 24 Stunden Rühren gesättigte wässrige Natriumsulfit- (10 mL) und Ammoniumchloridlösung (50 mL) sowie DCM (50 mL) zugegeben, extrahiert und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde im Anschluss mit DCM (2x 50 mL) extrahiert und die vereinigte organische Phase mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (50 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels bei vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Ethylacetat = 9:1 → 4:1).

**Ausbeute:** 56.5 mg (0.13 mmol, 50 %) farbloses Öl

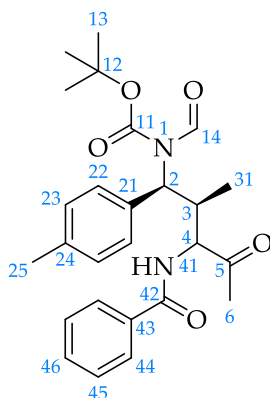
**DC:**  $R_f$  = 0.40 [ $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Ethylacetat = 7:3 (v/v)].

**ESI-MS:**  $m/z$  = 475.2 [ $\text{M} + \text{Na}^+$ ]; 487.1 [ $\text{M} + \text{Cl}^-$ ]; 927.3 [ $2\text{M} + \text{Na}^+$ ].

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 8.99 (s, 1H, H-14), 8.07 – 8.00 (m, 2H, H-44), 7.59 – 7.46 (m, 3H, H-45, H-46), 7.39 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 1H, H-41), 7.32 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H, H-22), 7.11 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H, H-23), 5.36 (d,  $J$  = 11.8 Hz, 1H, H-2), 5.16 (dd,  $J$  = 9.6 Hz, 1.7 Hz, 1H, H-4), 3.87 (tdd,  $J$  = 13.4 Hz, 6.8 Hz, 1.7 Hz, 1H, H-3), 2.31 (s, 3H, H-25), 2.30 (s, 3H, H-6), 1.47 (s, 9H, H-13), 1.08 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H, H-31) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 207.21 (C-5), 167.91 (C-42), 164.94 (C-14), 152.17 (C-11), 138.01 (C-21), 134.13 (C-24), 133.80 (C-43), 131.93 (C-46), 129.85 (C-22), 128.92

(C-23), 128.71 (C-45), 127.51 (C-44), 85.40 (C-12), 62.95 (C-4), 56.89 (C-2), 34.13 (C-3), 28.14 (C-6), 28.03 (C-13), 21.22 (C-25), 18.94 (C-31) ppm.



**ATR-IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3399, 2979, 2932, 1737, 1668, 1579, 1519, 1485, 1455, 1368, 1322, 1279, 1201, 1151, 1081, 1025, 969, 911, 845, 813, 775, 732, 713, 668, 646, 575  $\text{cm}^{-1}$ .

### Synthese von *rac-tert*-Butyl-(2*S*,3*S*,4*S*)-4-benzamido-3,5-dimethyl-2-(*p*-tolyl)piperidin-1-carboxylat (**rac-219**)

Dieser Versuch wurde unter  $\text{H}_2$ -Atmosphäre durchgeführt.

Es wurde *rac-tert*-Butyl-(2*S*,3*S*,4*R*)-4-benzamido-3,5-dimethyl-2-(*p*-tolyl)-3,4-dihydropyridin-1(2*H*)-carboxylat (**rac-213**) (105 mg, 0.25 mmol) in Methanol (2.5 mL) gelöst und Palladium auf Aktivkohle (20 wt. %, 21 mg) zu dieser Lösung hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde nun in einem Autoklaven für 24 Stunden bei 50 °C und einem Wasserstoffdruck von 60 bar gerührt. Nach Abkühlen wurde DCM (50 mL) zugegeben und die schwarze Suspension durch Celite filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels bei vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Ethylacetat = 19:1 → 9:1).

**Ausbeute:** 41.4 mg (0.10 mmol, 39 %) farbloses Öl

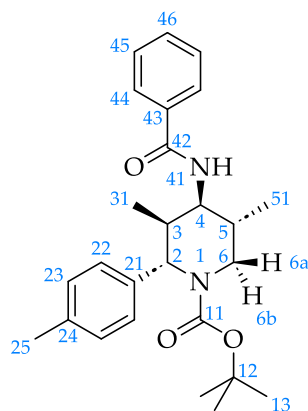
**Diastereomerenverhältnis:** d.r. = 73:27

*rac-tert-Butyl-(2S,3S,4S,5R)-4-benzamido-3,5-dimethyl-2-(p-tolyl)piperidin-1-carboxylat (rac-219a)*

**DC:**  $R_f = 0.31$  [ $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Ethylacetat = 4:1 (v/v)].

**ESI-MS:**  $m/z = 445.2$  [ $\text{M} + \text{Na}^+$ ];  $477.2$  [ $\text{M} + \text{Na}^+ + \text{MeOH}$ ];  $867.5$  [ $2\text{M} + \text{Na}^+$ ].

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 7.84 - 7.79$  (m, 2H, H-44),  $7.57 - 7.49$  (m, 1H, H-46),  $7.50 - 7.42$  (m, 2H, H-45),  $7.25$  (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H, H-22),  $7.15$  (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, H-23),  $6.18$  (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H, H-41),  $4.81$  (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H, H-2),  $4.56$  (ddd,  $J = 9.6$  Hz,  $5.9$  Hz,  $3.4$  Hz, 1H, H-4),  $3.75$  (ddd,  $J = 14.1$  Hz,  $3.3$  Hz,  $1.1$  Hz, 1H, H-6a),  $3.37$  (dd,  $J = 14.0$  Hz,  $6.4$  Hz, 1H, H-6b),  $2.49$  (pd,  $J = 6.9$  Hz,  $3.4$  Hz, 1H, H-3),  $2.34$  (s, 3H, H-25),  $2.24$  (qd,  $J = 6.5$  Hz,  $3.2$  Hz, 1H, H-5),  $1.41$  (s, 9H, H-13),  $1.09$  (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H, H-31, H-51) ppm.



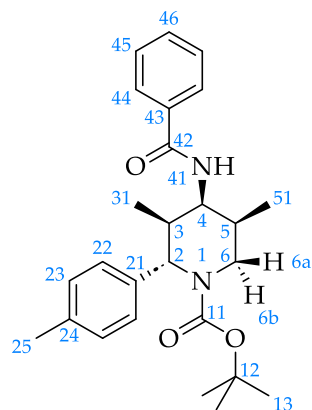
**$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 167.75$  (C-42),  $156.01$  (C-11),  $138.02$  (C-21),  $137.04$  (C-24),  $134.64$  (C-43),  $131.77$  (C-46),  $129.38$  (C-23),  $128.84$  (C-45),  $126.95$  (C-22),  $126.92$  (C-22),  $80.33$  (C-12),  $59.47$  (C-2),  $50.39$  (C-4),  $44.52$  (C-6),  $37.25$  (C-3),  $33.49$  (C-5),  $28.50$  (C-13),  $21.17$  (C-25),  $16.42$ ,  $16.33$  ppm.

**ATR-IR:**  $\tilde{\nu} = 3330, 2969, 2929, 2877, 2244, 1670, 1579, 1514, 1484, 1454, 1417, 1364, 1324, 1249, 1171, 1145, 1092, 912, 879, 858, 806, 766, 729, 712, 693, 665, 646, 526$   $\text{cm}^{-1}$ .

*rac-tert-Butyl-(2S,3S,4S,5S)-4-benzamido-3,5-dimethyl-2-(p-tolyl)piperidin-1-carboxylat (rac-219b)*

DC:  $R_f = 0.29$  [ $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Ethylacetat = 4:1 (v/v)].

ESI-MS:  $m/z = 445.2$  [ $\text{M} + \text{Na}^+$ ];  $477.2$  [ $\text{M} + \text{Na}^+ + \text{MeOH}$ ];  $867.5$  [ $2\text{M} + \text{Na}^+$ ].



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.81 - 7.75$  (m, 2H, H-44),  $7.56 - 7.49$  (m, 1H, H-46),  $7.46$  (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H, H-45),  $7.34$  (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H, H-22),  $7.22$  (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H, H-23),  $5.95$  (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, H-41),  $5.28$  (s, 1H),  $4.23 - 3.92$  (m, 2H),  $3.12 - 3.02$  (m, 1H),  $2.52 - 2.37$  (m, 1H, H-3),  $2.35$  (s, 3H, H-25),  $2.04 - 1.84$  (m, 1H, H-5),  $1.50$  (s, 9H, H-13),  $1.13$  (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H),  $0.83$  (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H) ppm.

## 6 ANHANG

### 6.1 NMR-Spektren

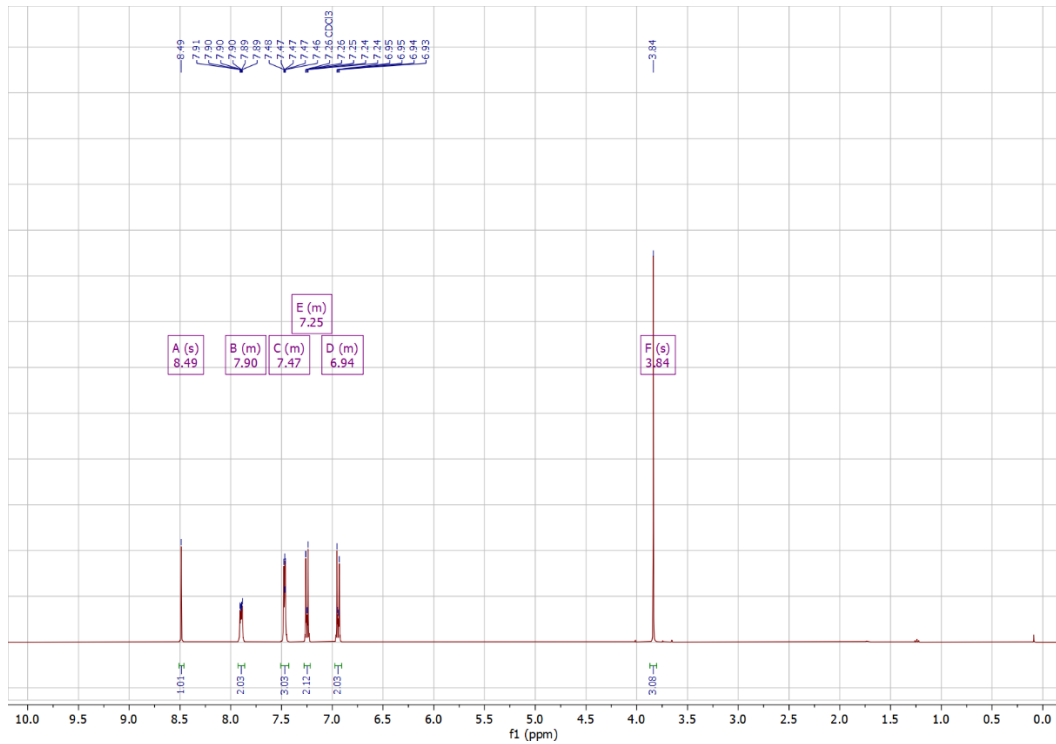


Abbildung 6.1:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **79** (in  $\text{CDCl}_3$ ).

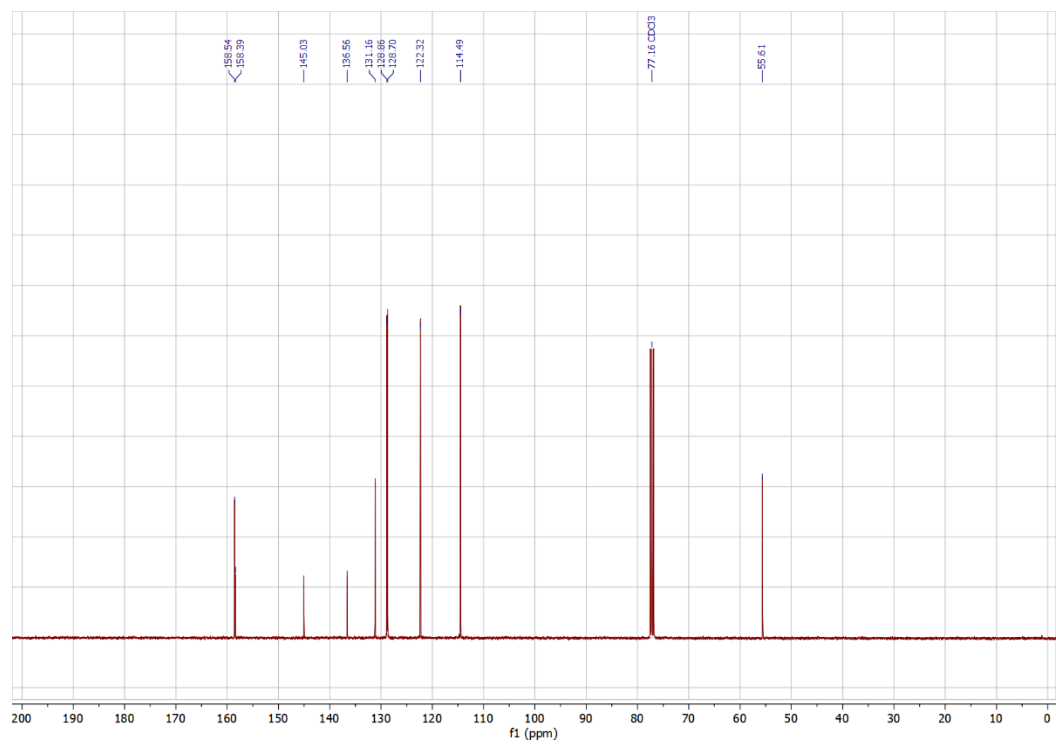


Abbildung 6.2:  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **79** (in  $\text{CDCl}_3$ ).

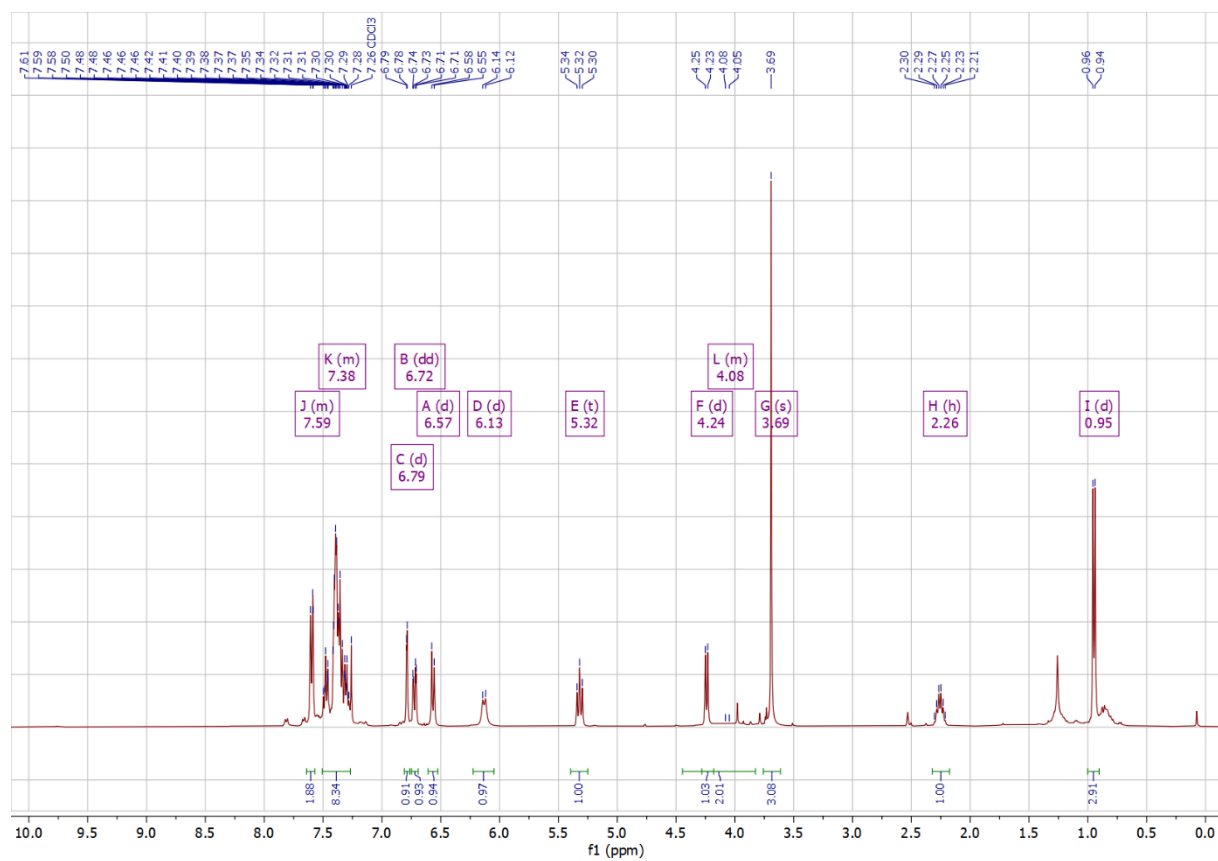


Abbildung 6.3:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Diastereomer 1 von Verbindung 80 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

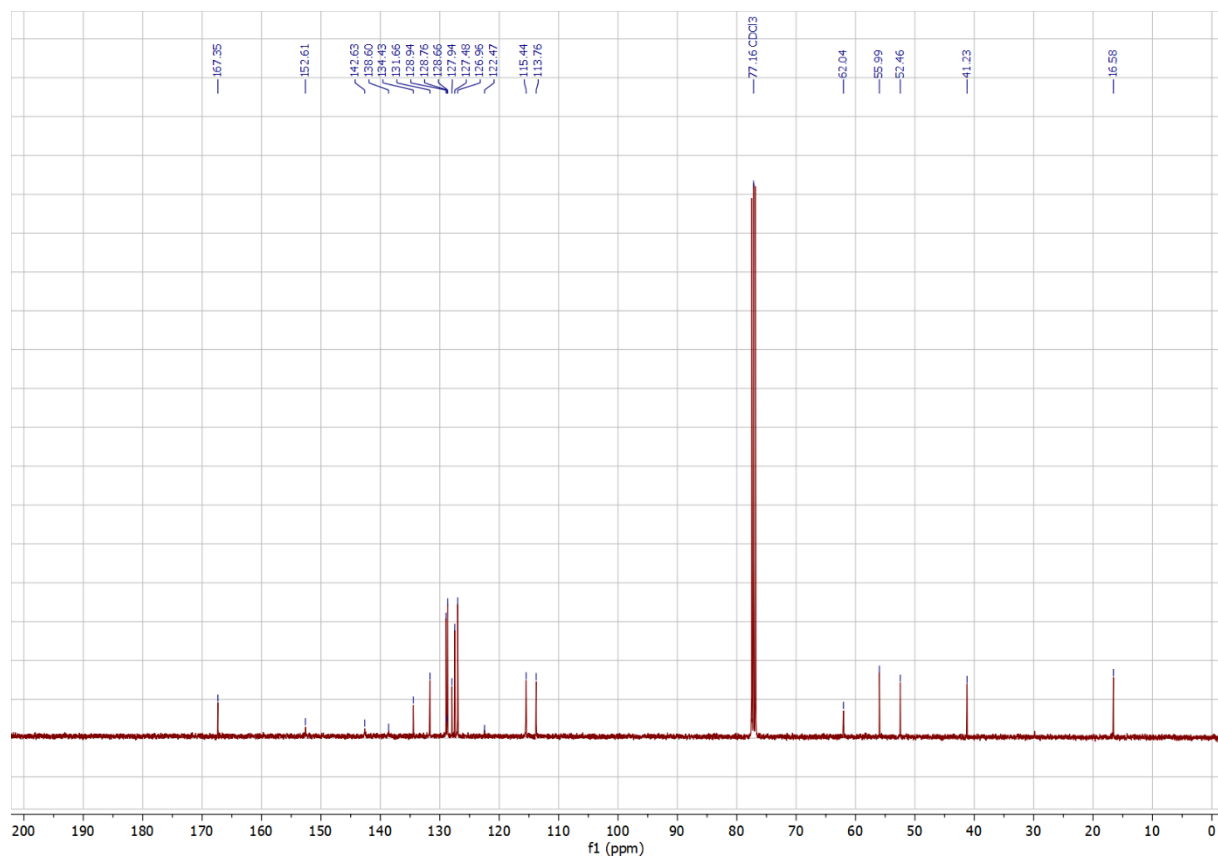


Abbildung 6.4:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Diastereomer 1 von Verbindung 80 (in  $\text{CDCl}_3$ ).



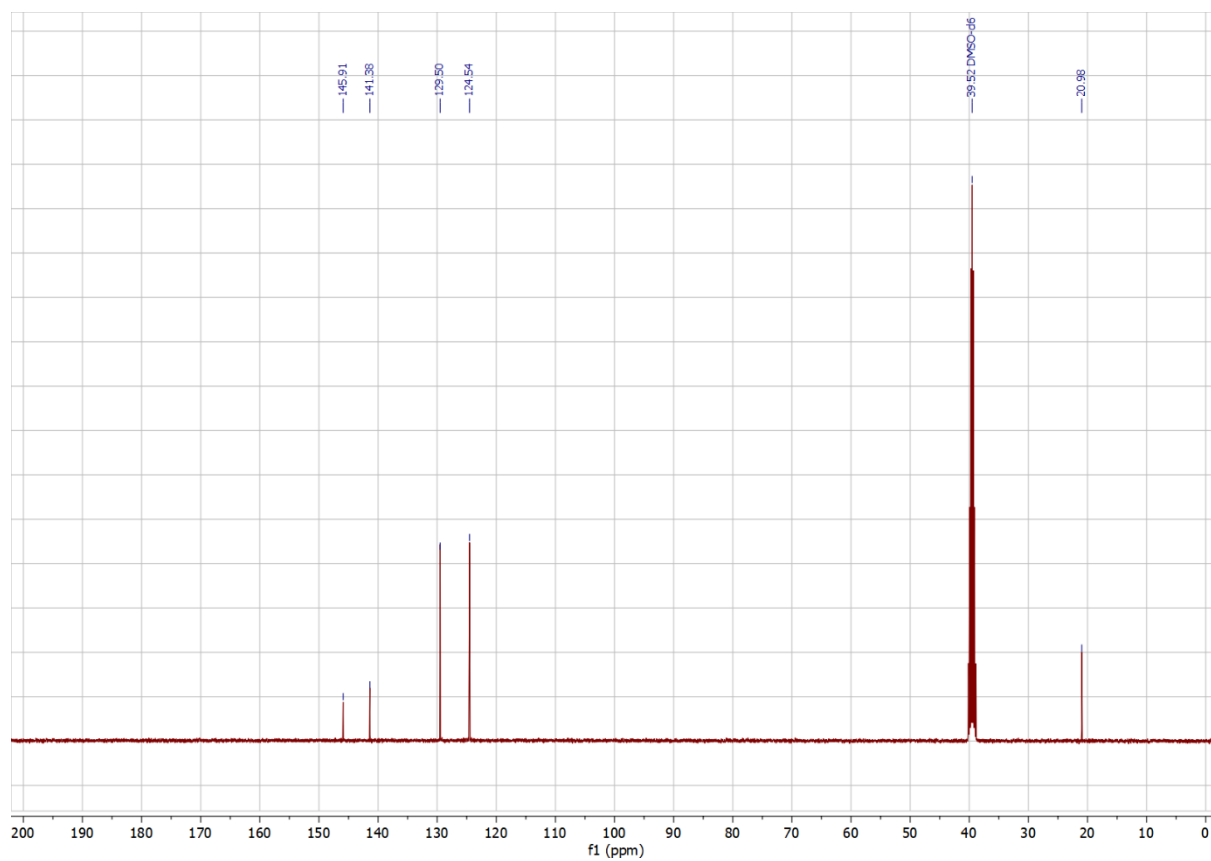


Abbildung 6.7:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung 84 (in  $\text{DMSO-}d_6$ ).

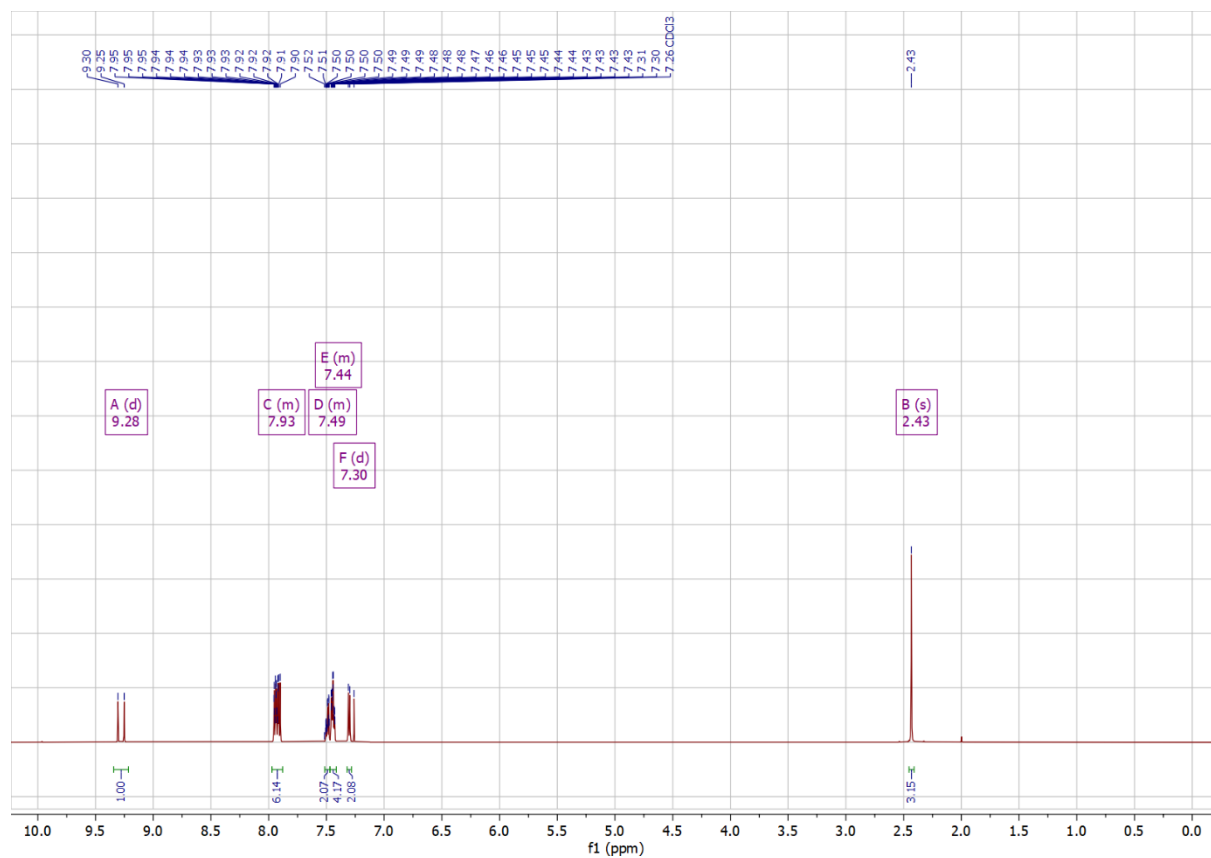


Abbildung 6.8:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung 86 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

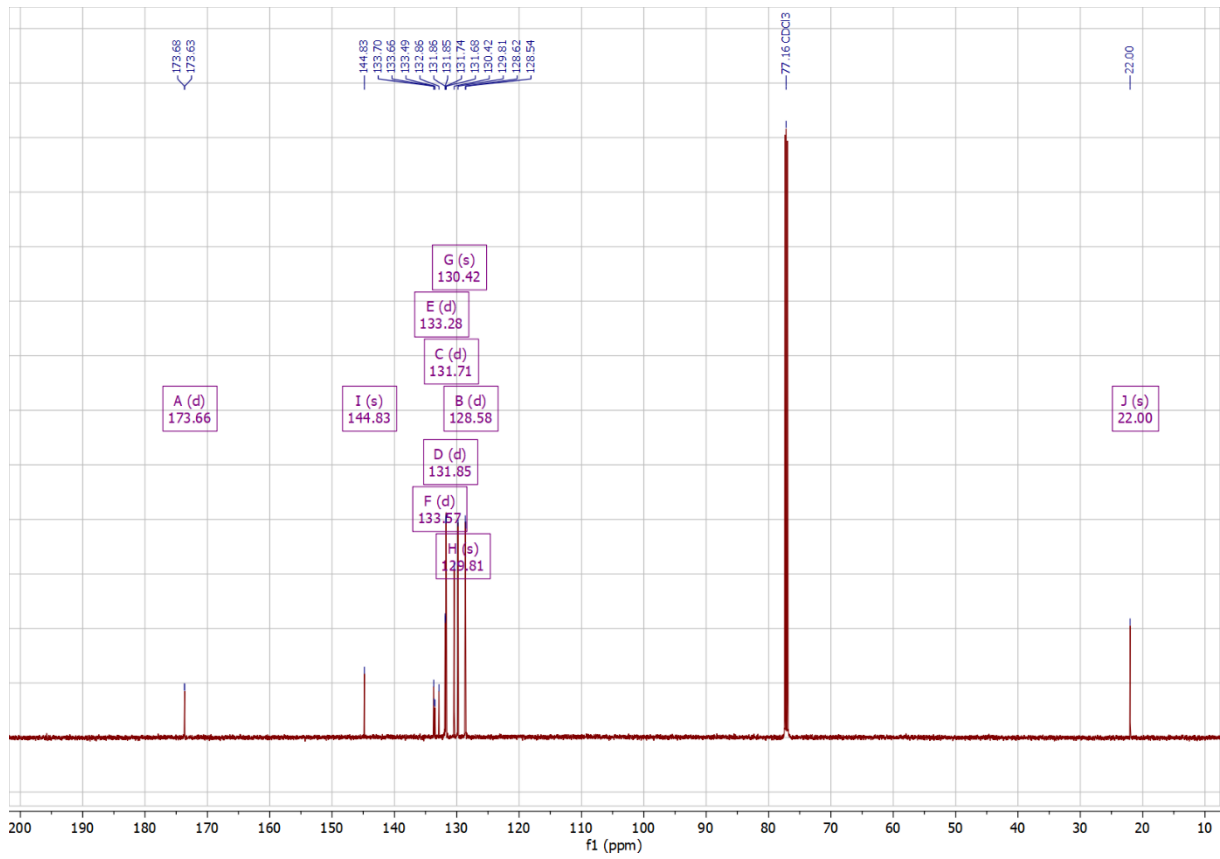


Abbildung 6.9:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung 86 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

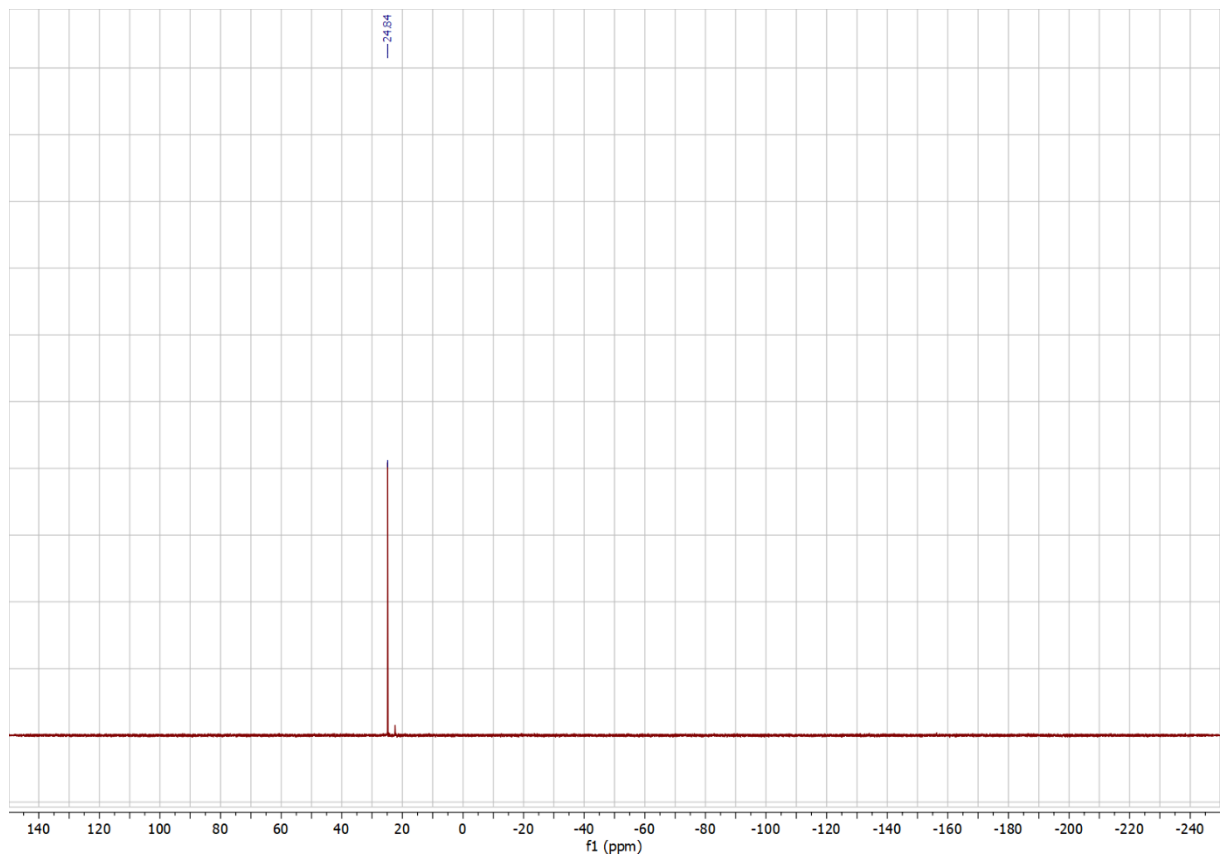


Abbildung 6.10:  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum von Verbindung 86 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

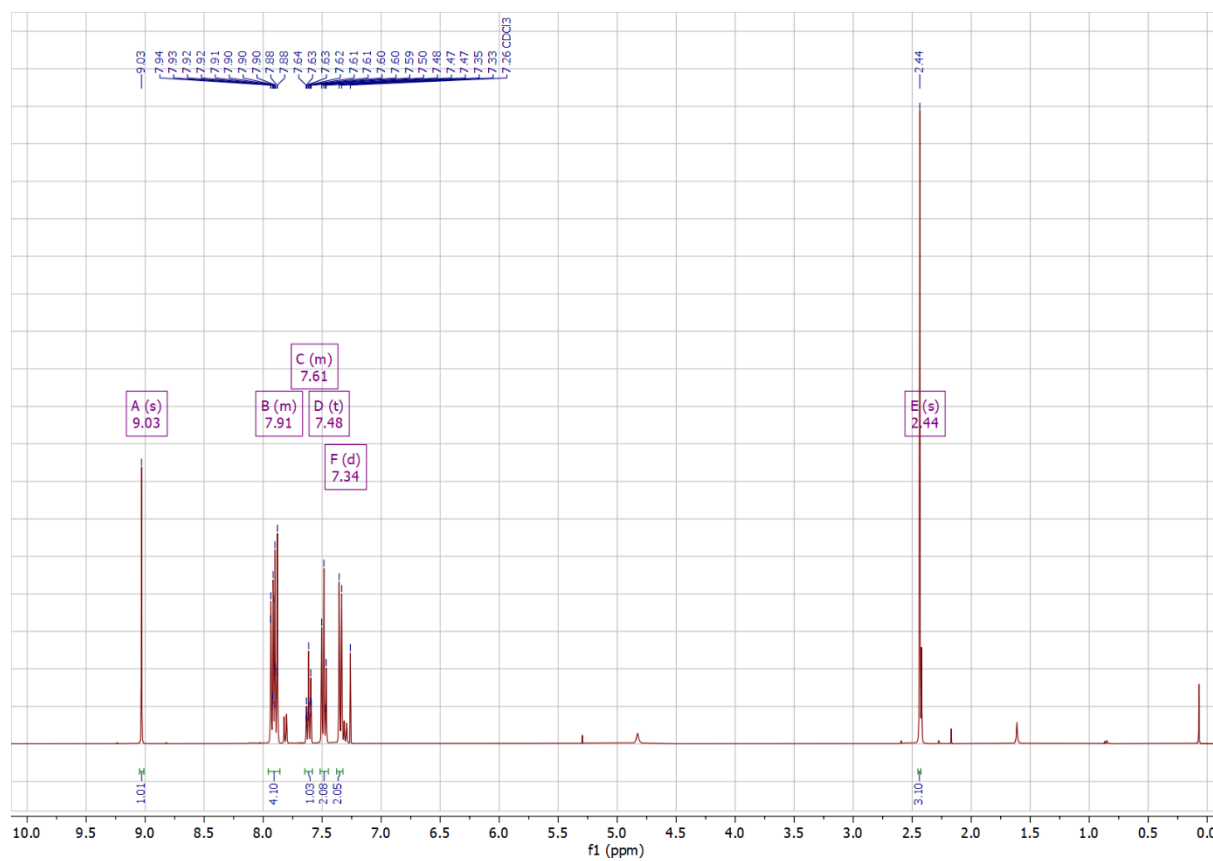


Abbildung 6.11:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung 93 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

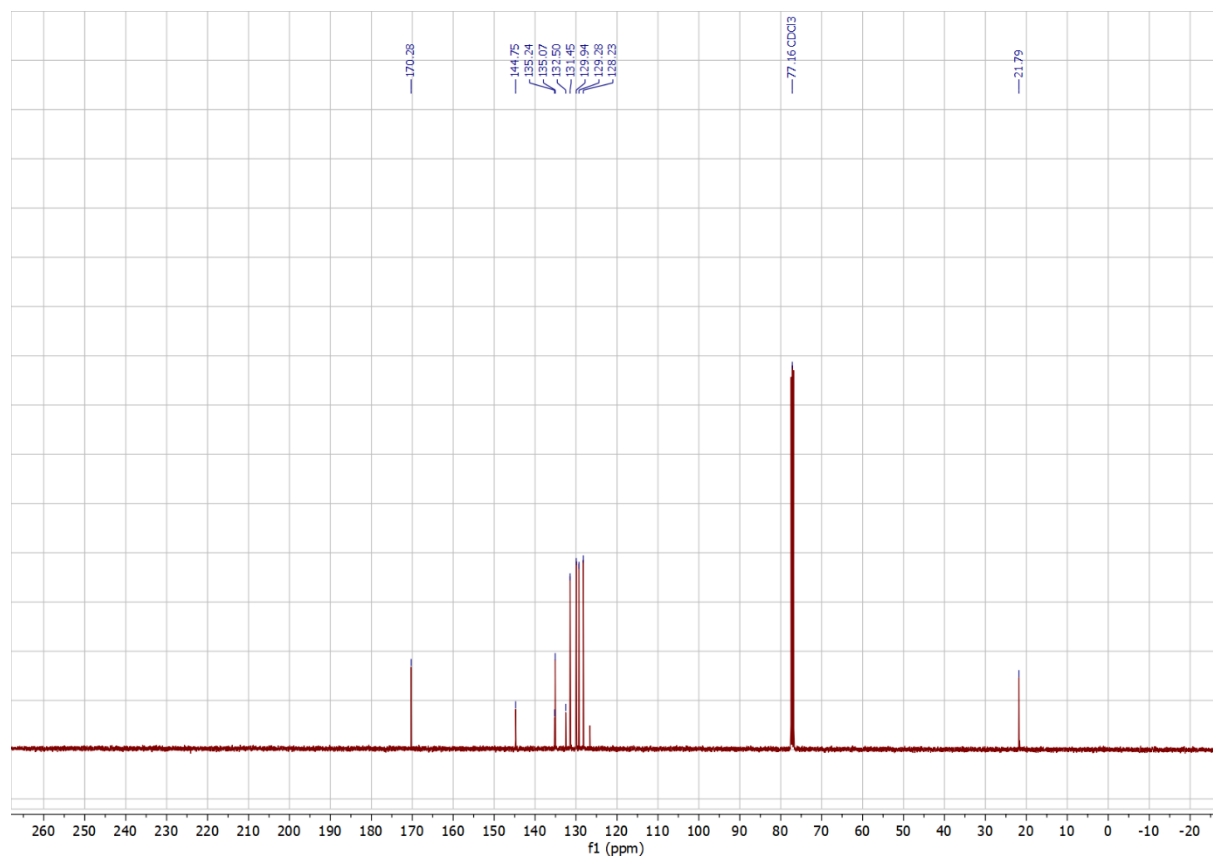


Abbildung 6.12:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung 93 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

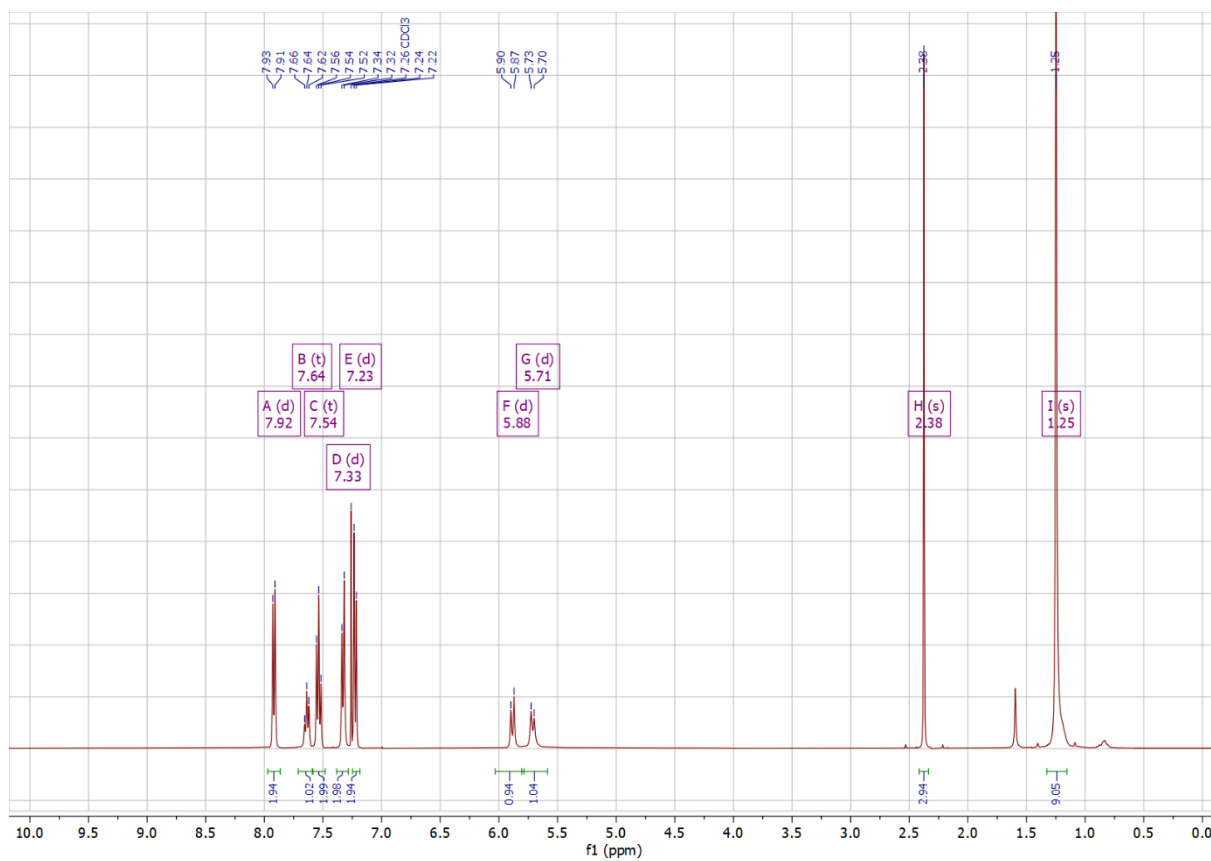


Abbildung 6.13:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung 98 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

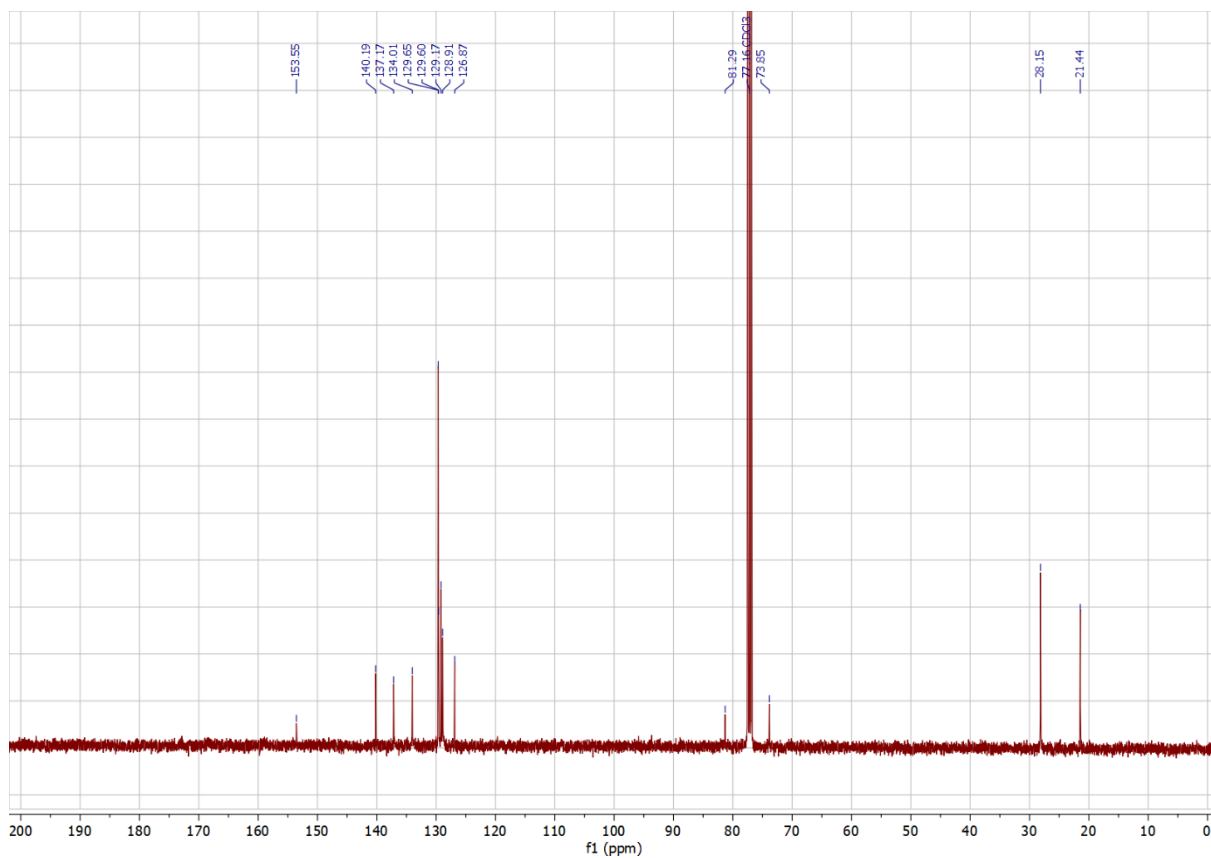


Abbildung 6.14:  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von Verbindung 98 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

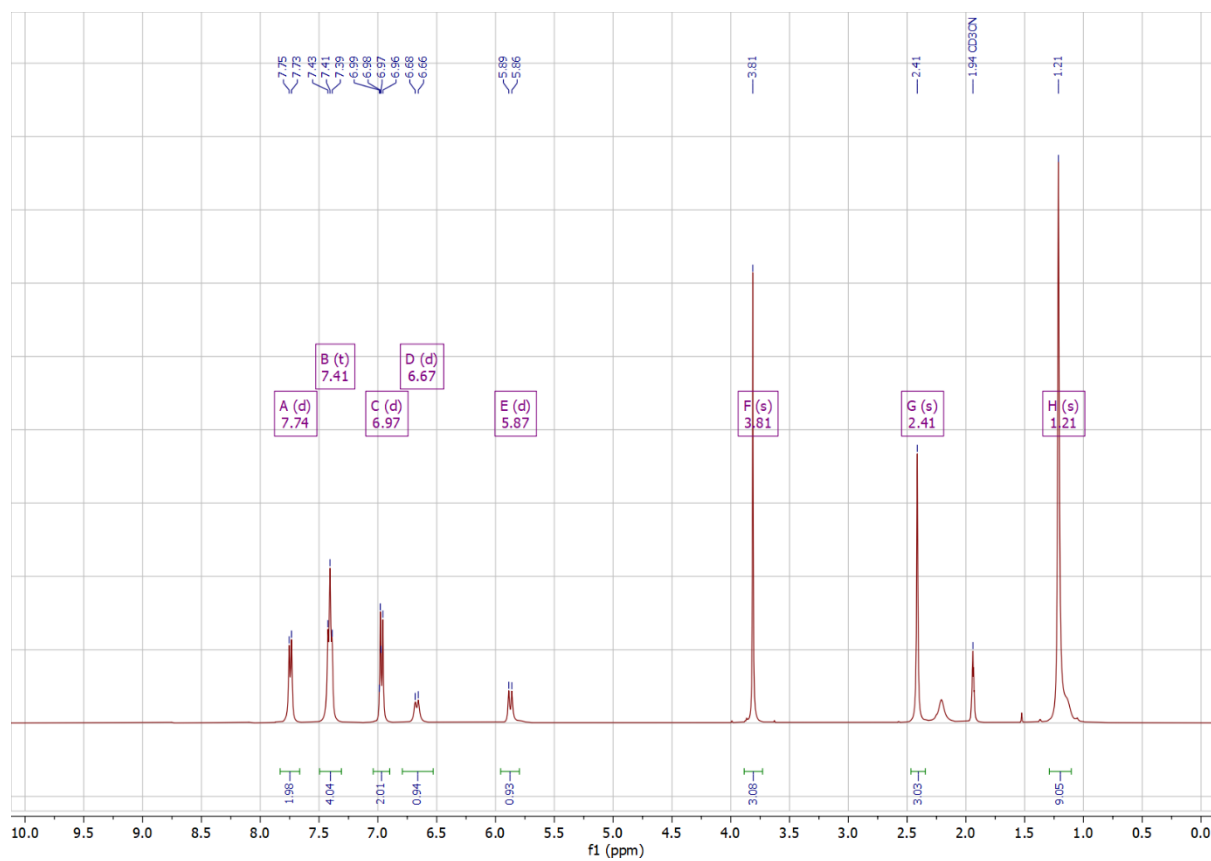


Abbildung 6.15:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung 131 (in  $\text{CD}_3\text{CN}$ ).

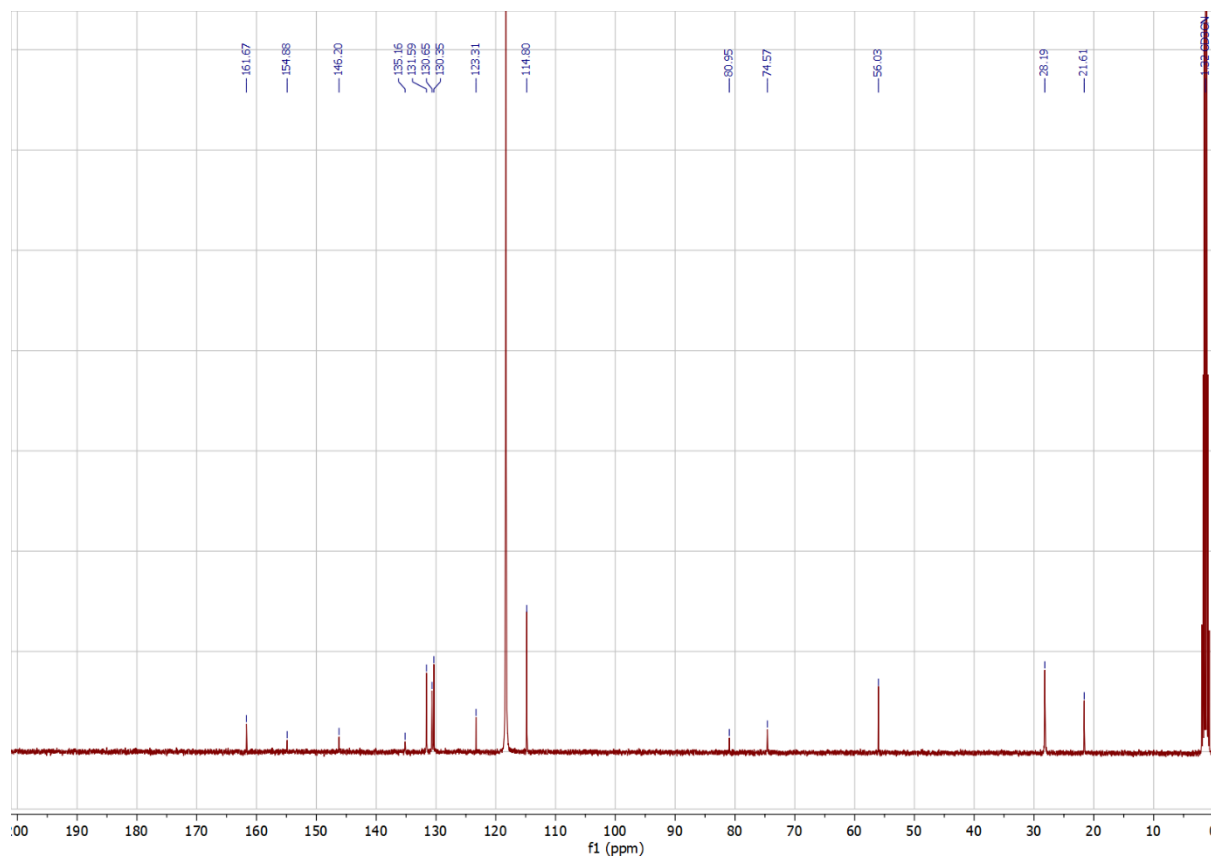


Abbildung 6.16:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung 131 (in  $\text{CD}_3\text{CN}$ ).

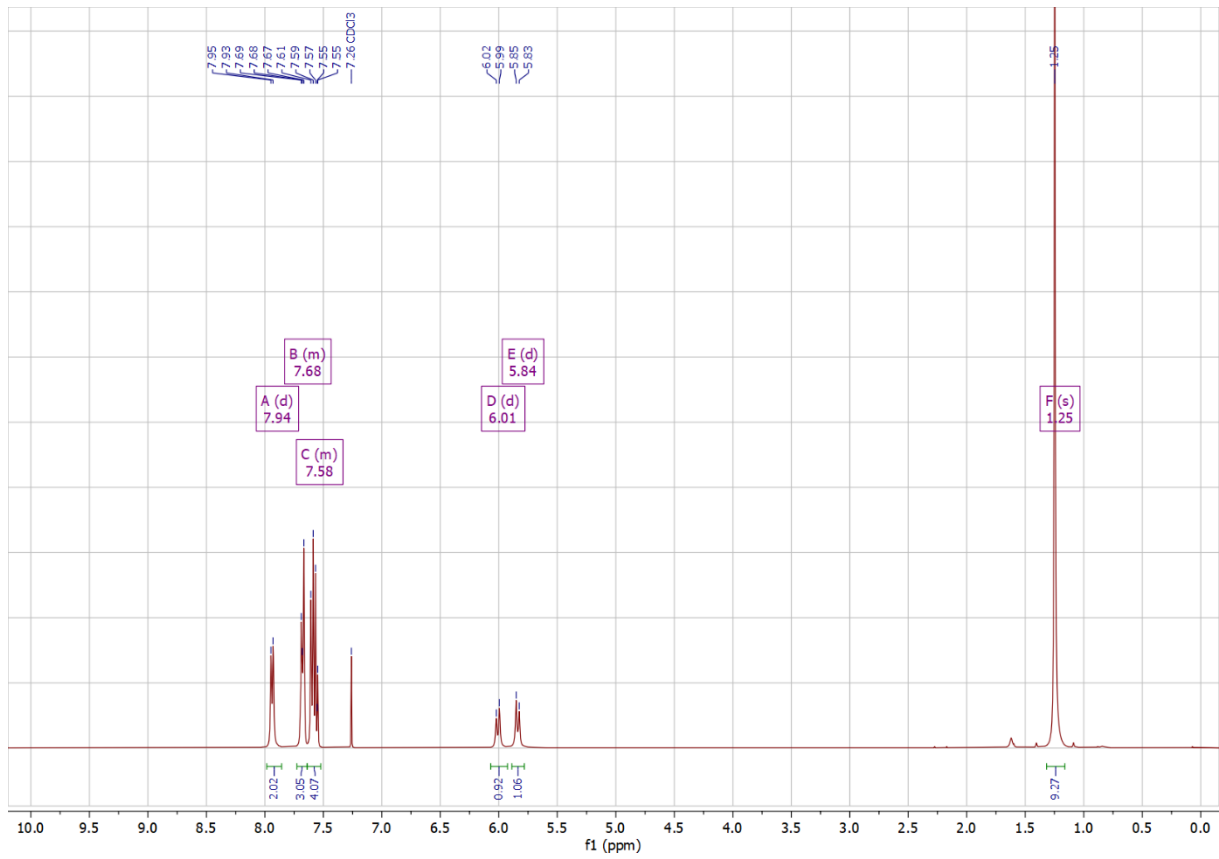


Abbildung 6.17:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung 132 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

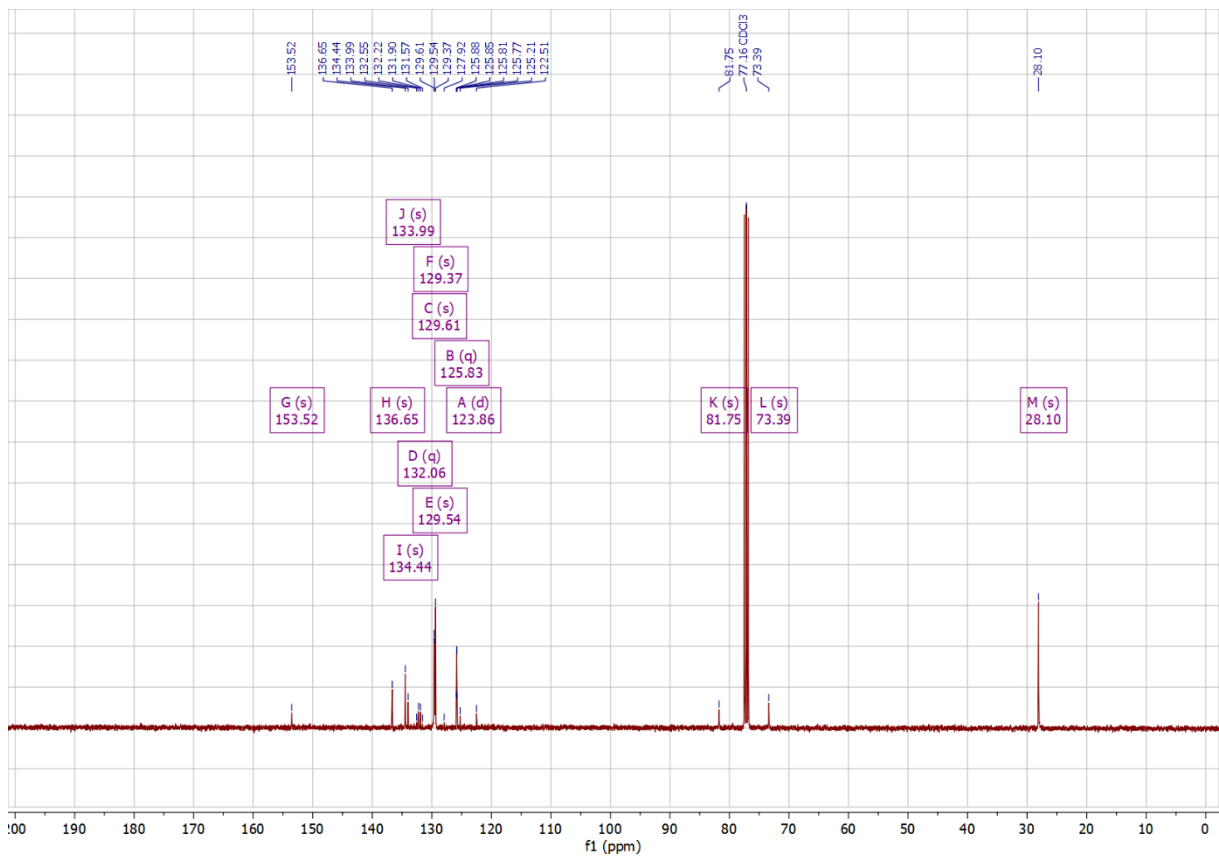


Abbildung 6.18:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung 132 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

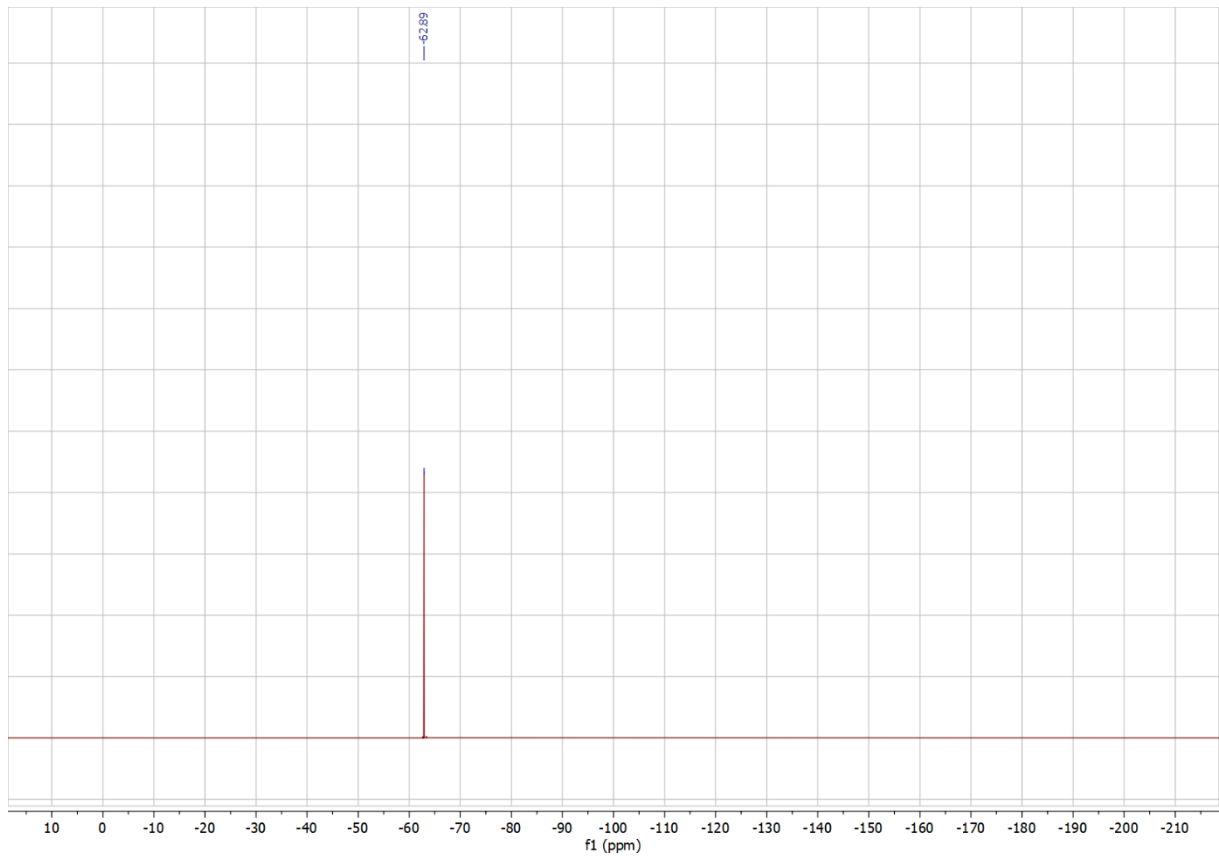


Abbildung 6.19:  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum von Verbindung 132 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

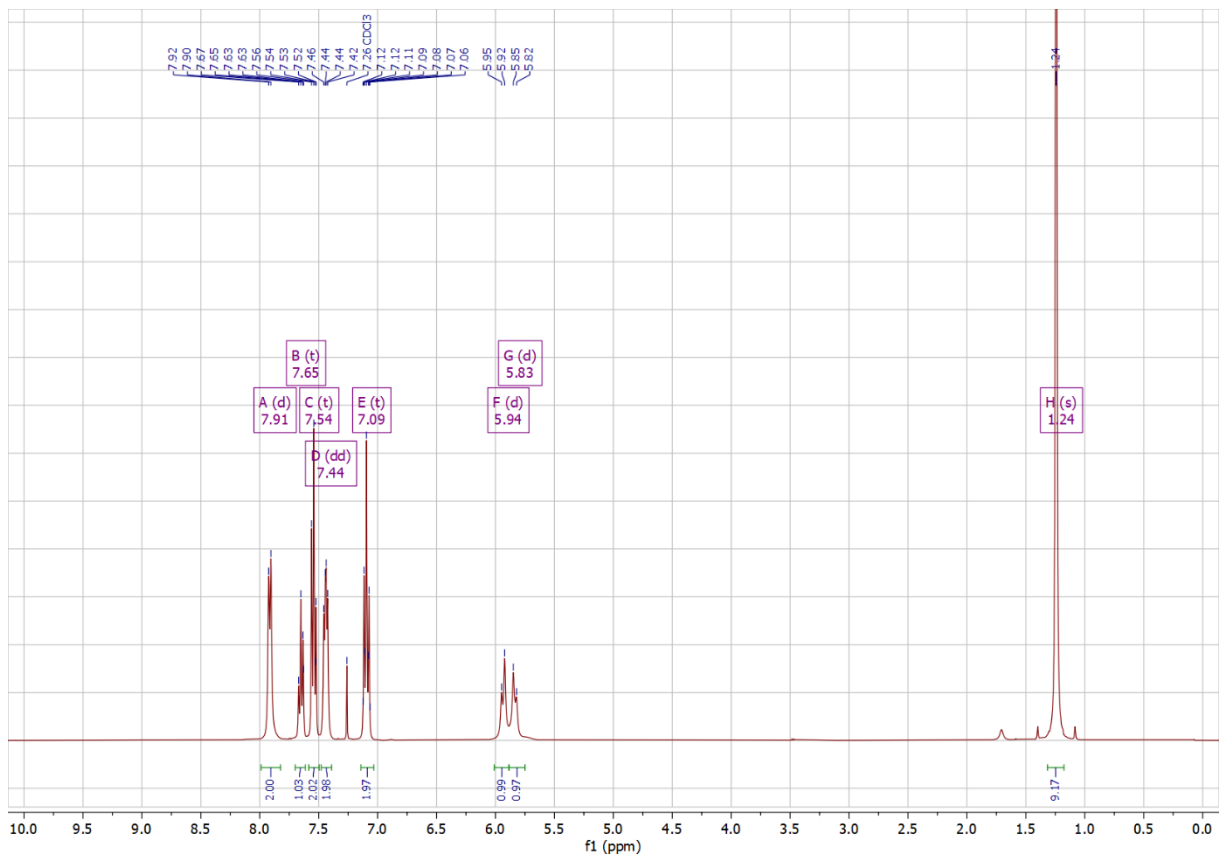


Abbildung 6.20:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung 133 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

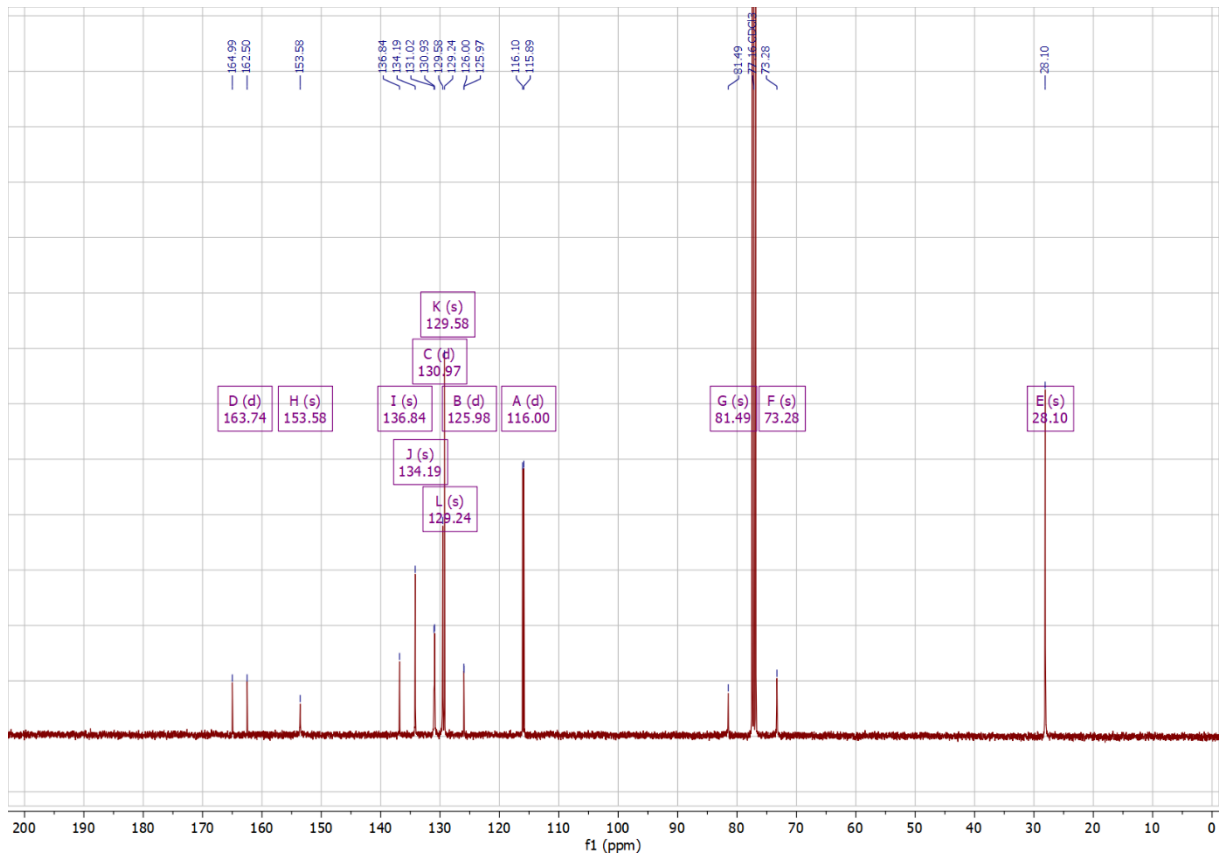


Abbildung 6.21:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung 133 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

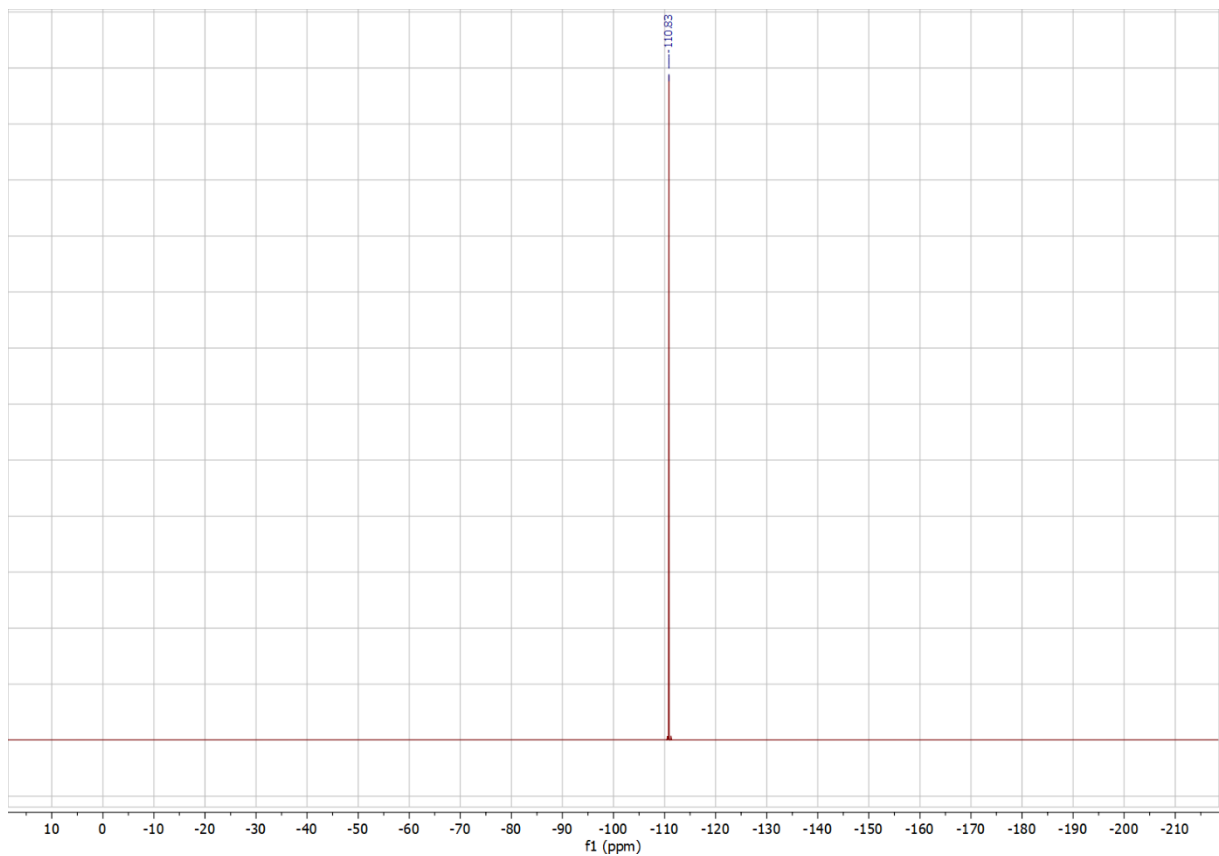


Abbildung 6.22:  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum von Verbindung 133 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

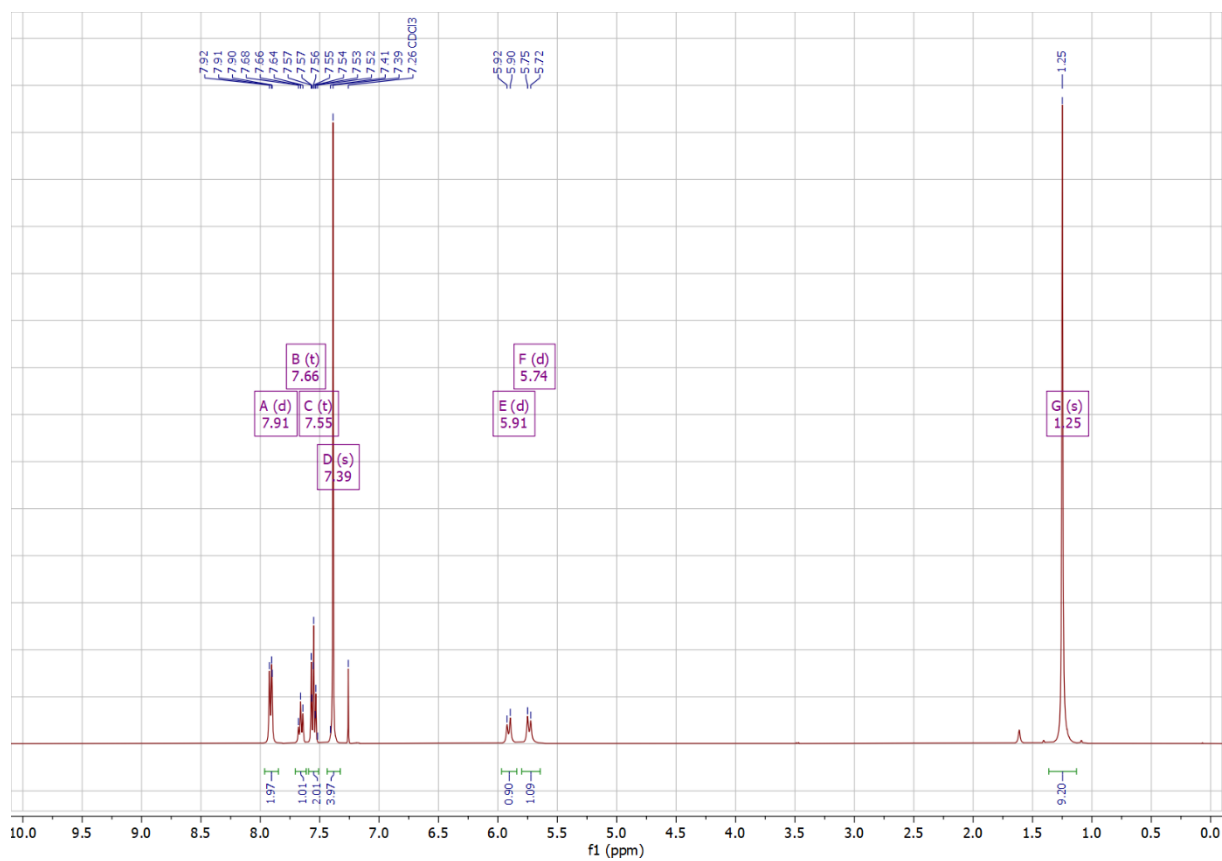


Abbildung 6.23:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung 134 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

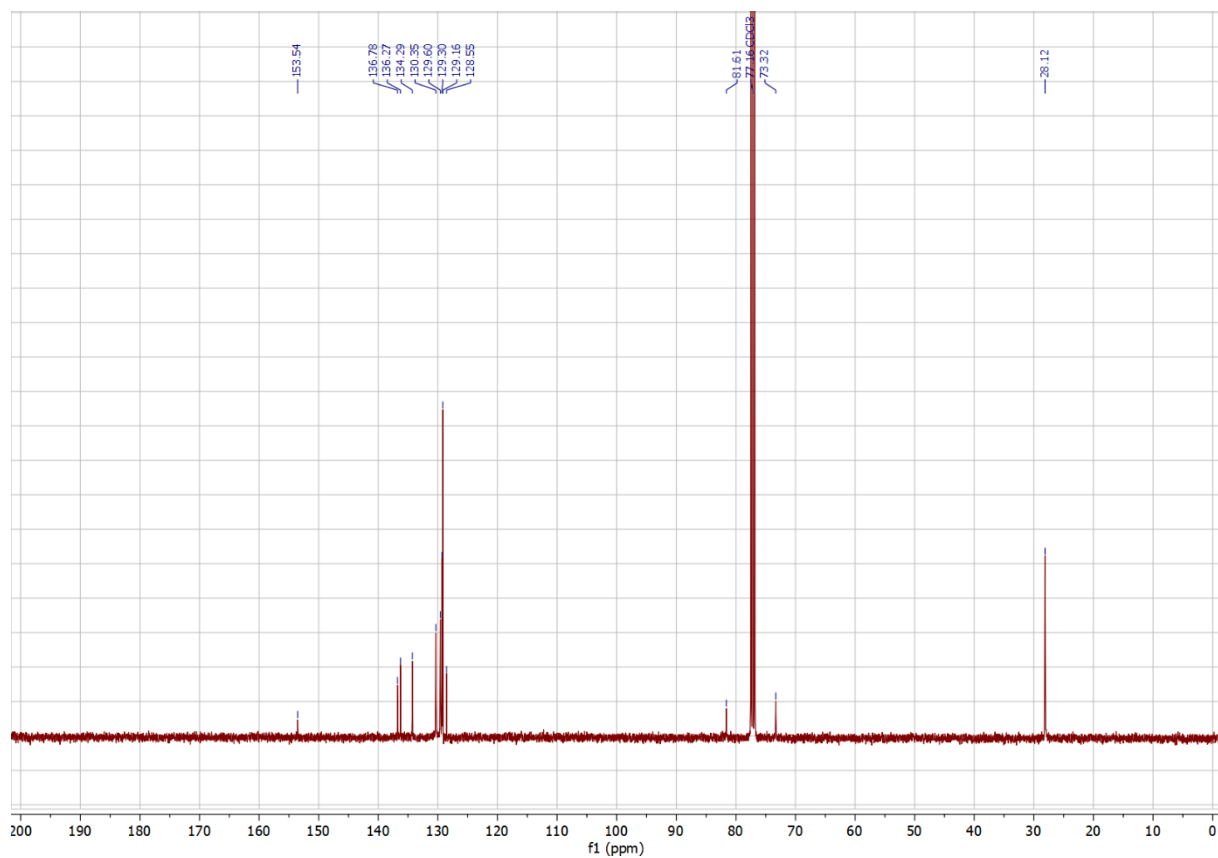


Abbildung 6.24:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung 134 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

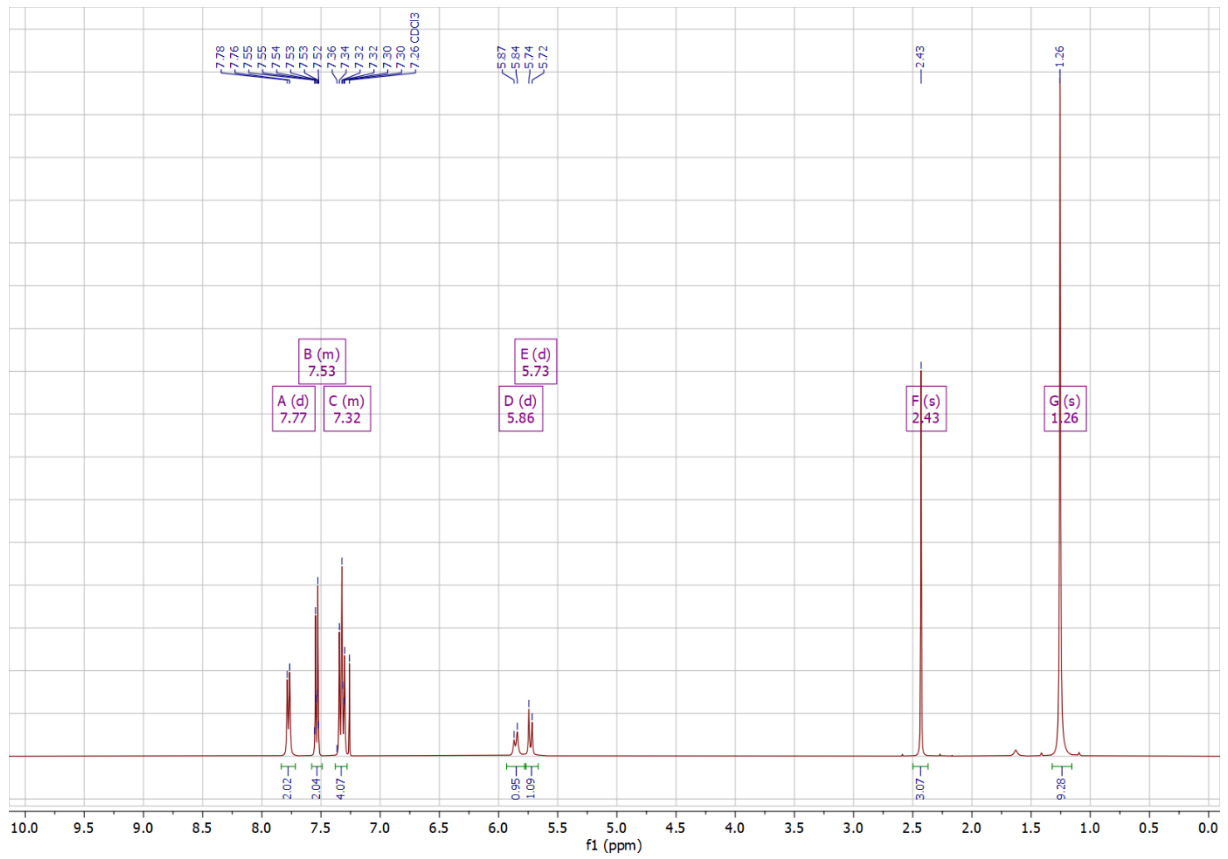


Abbildung 6.25: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung 135 (in CDCl<sub>3</sub>).

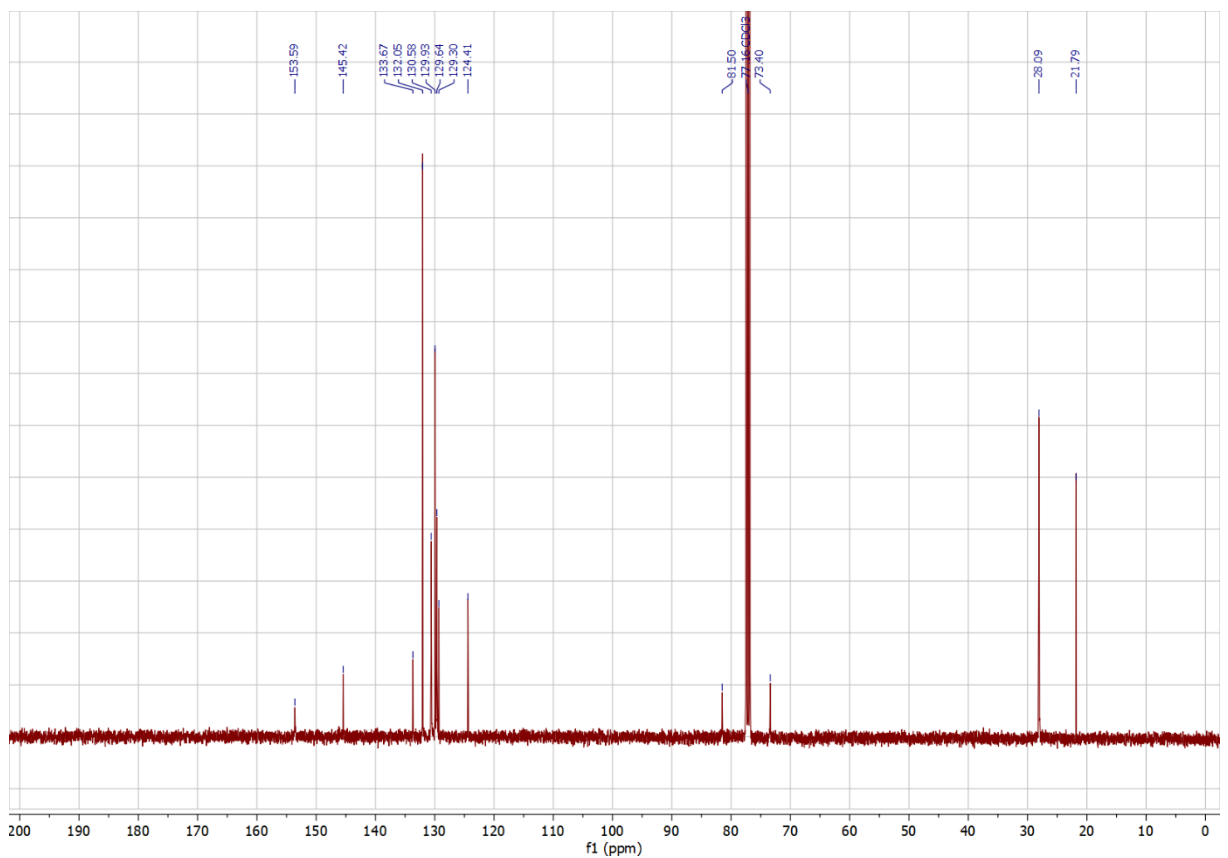


Abbildung 6.26: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung 135 (in CDCl<sub>3</sub>).

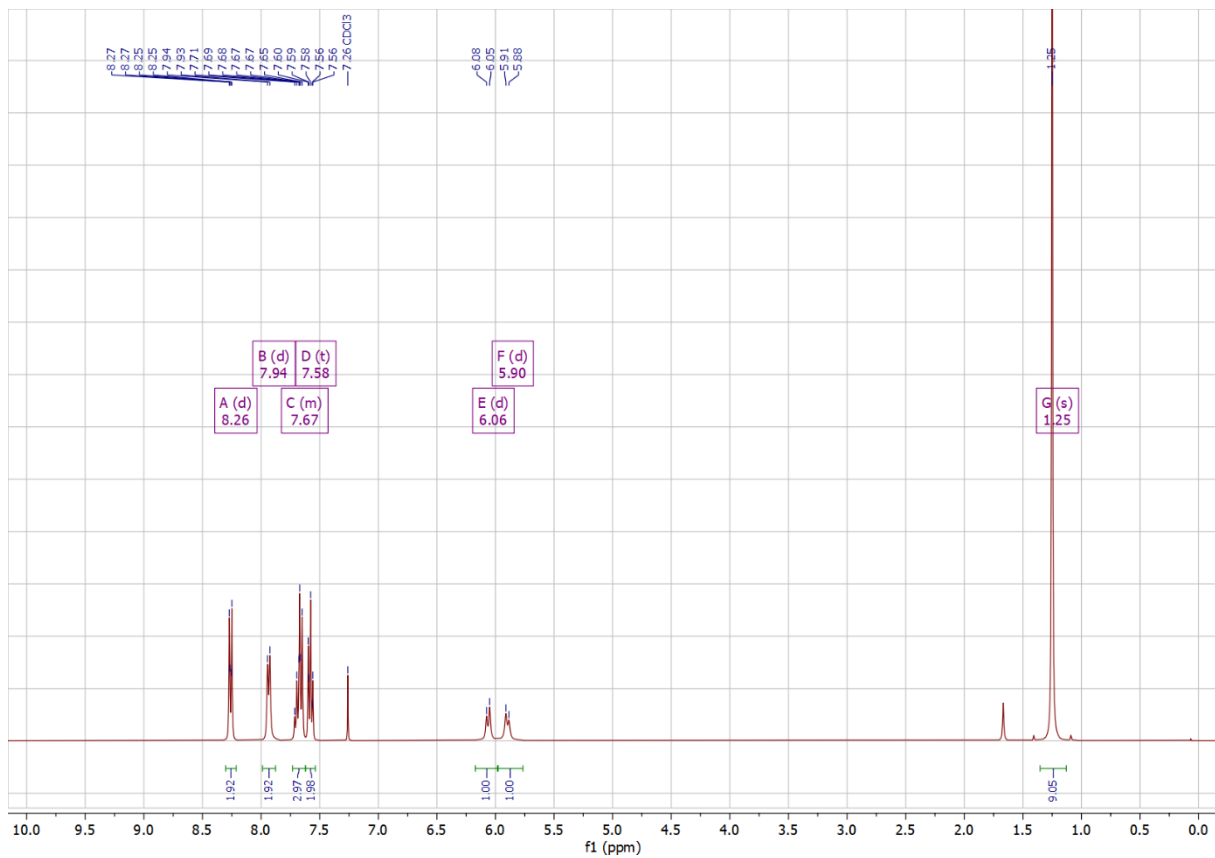


Abbildung 6.27: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung 136 (in CDCl<sub>3</sub>).

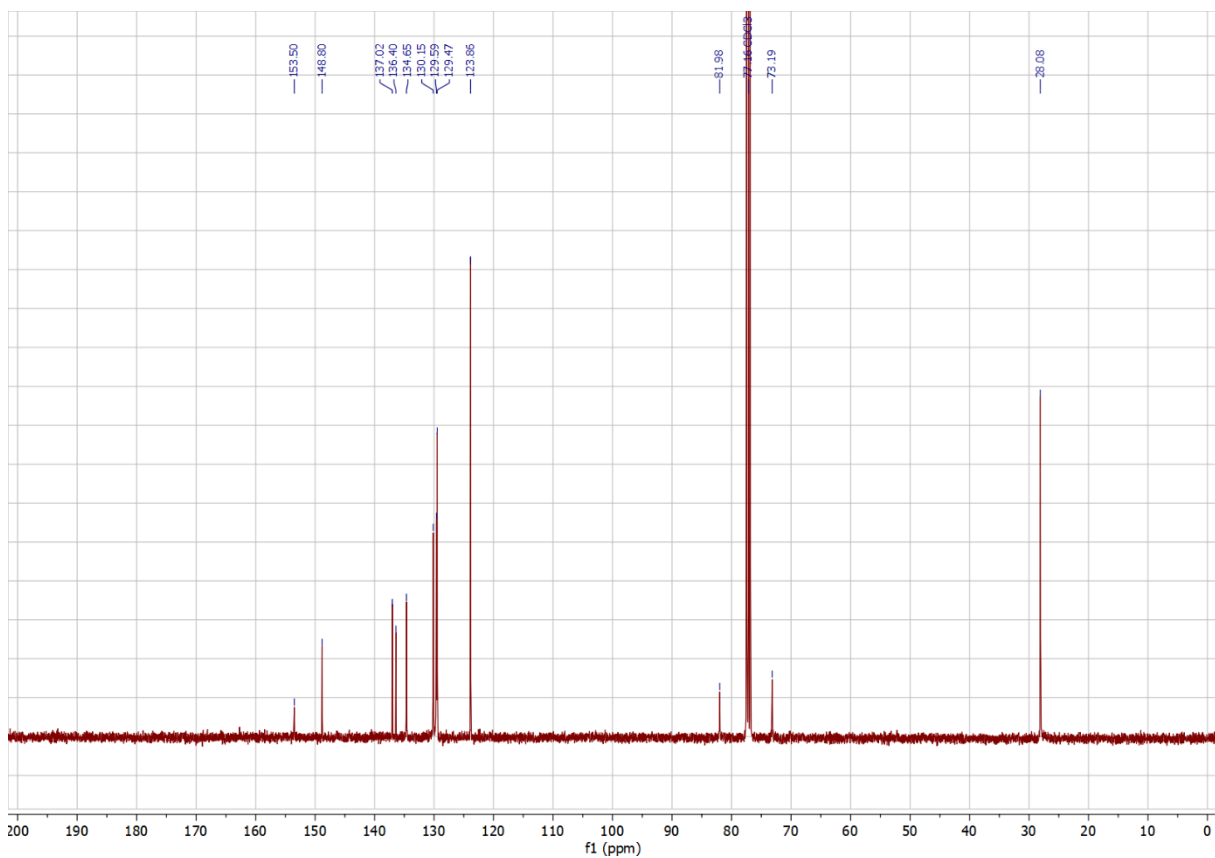


Abbildung 6.28: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung 136 (in CDCl<sub>3</sub>).

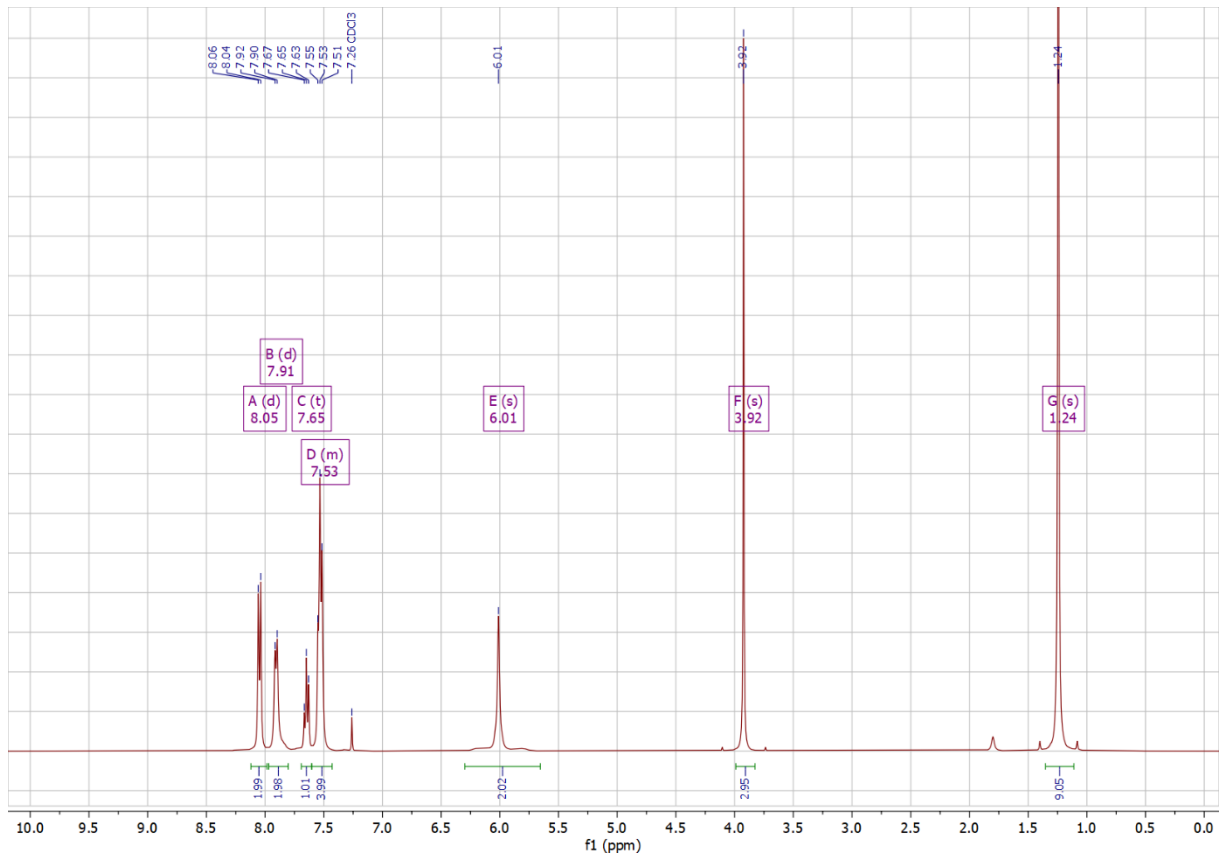


Abbildung 6.29:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung 137 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

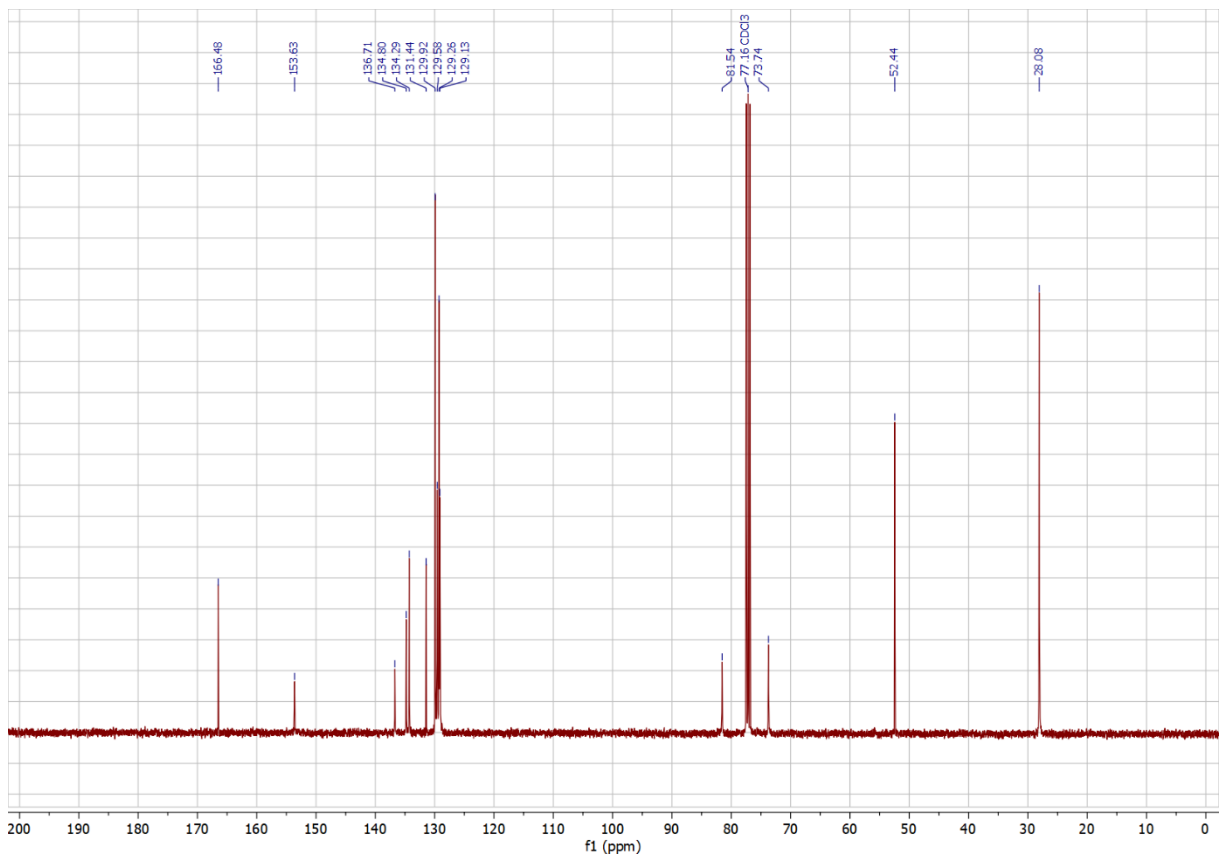


Abbildung 6.30:  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von Verbindung 137 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

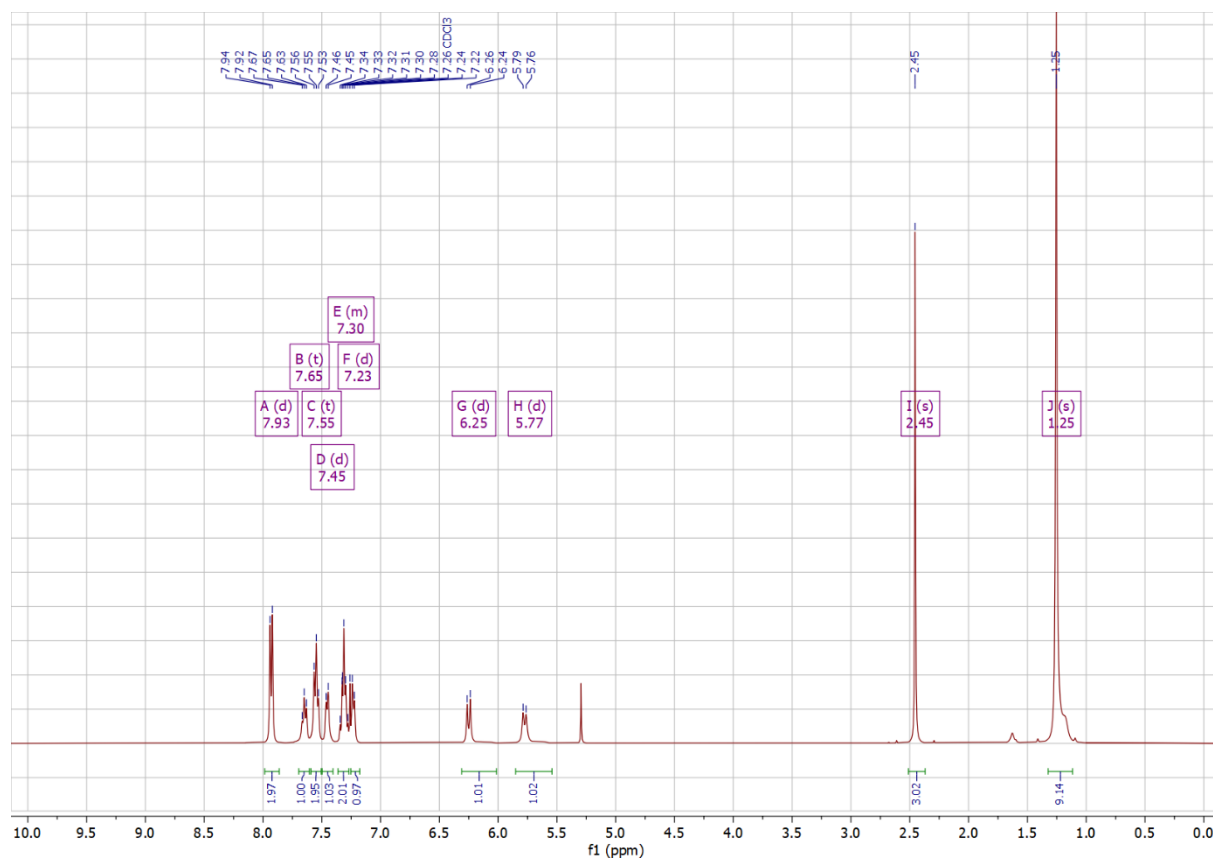


Abbildung 6.31:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung 138 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

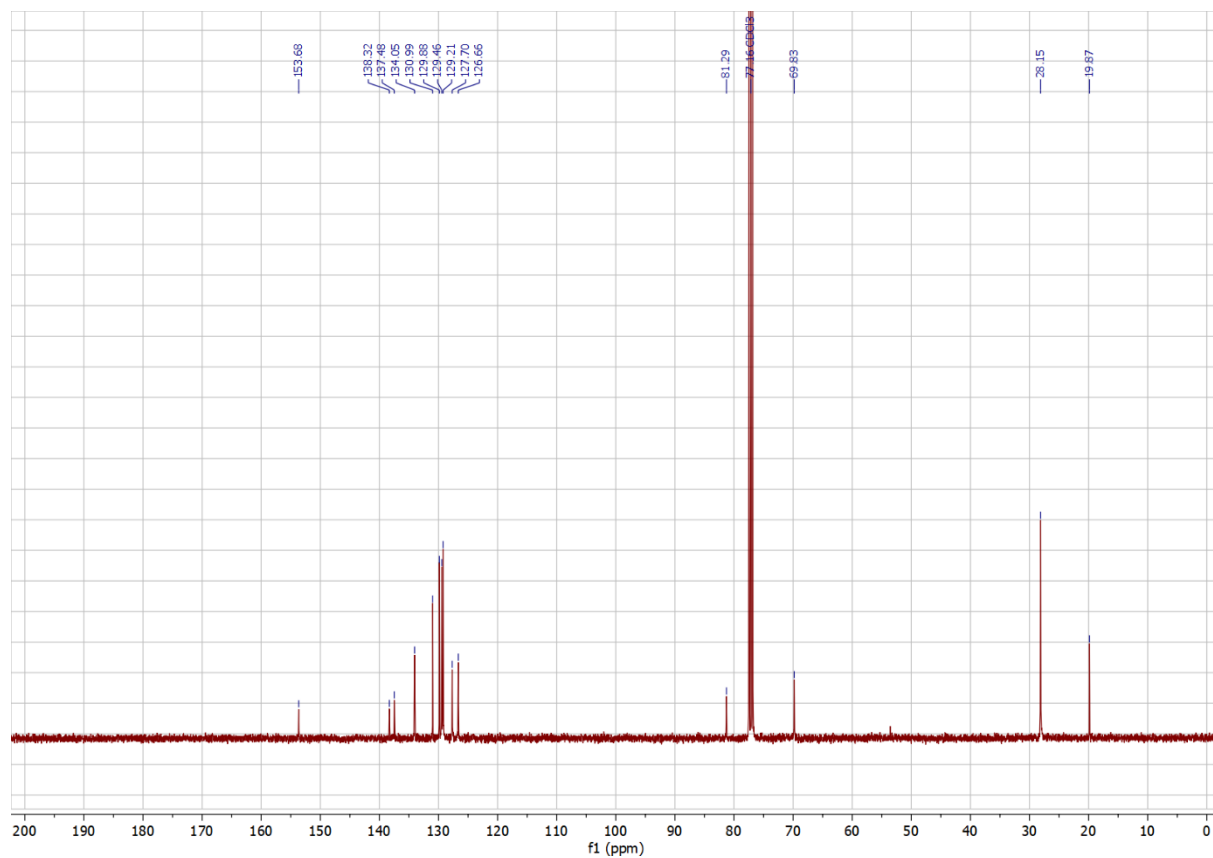


Abbildung 6.32:  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von Verbindung 138 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

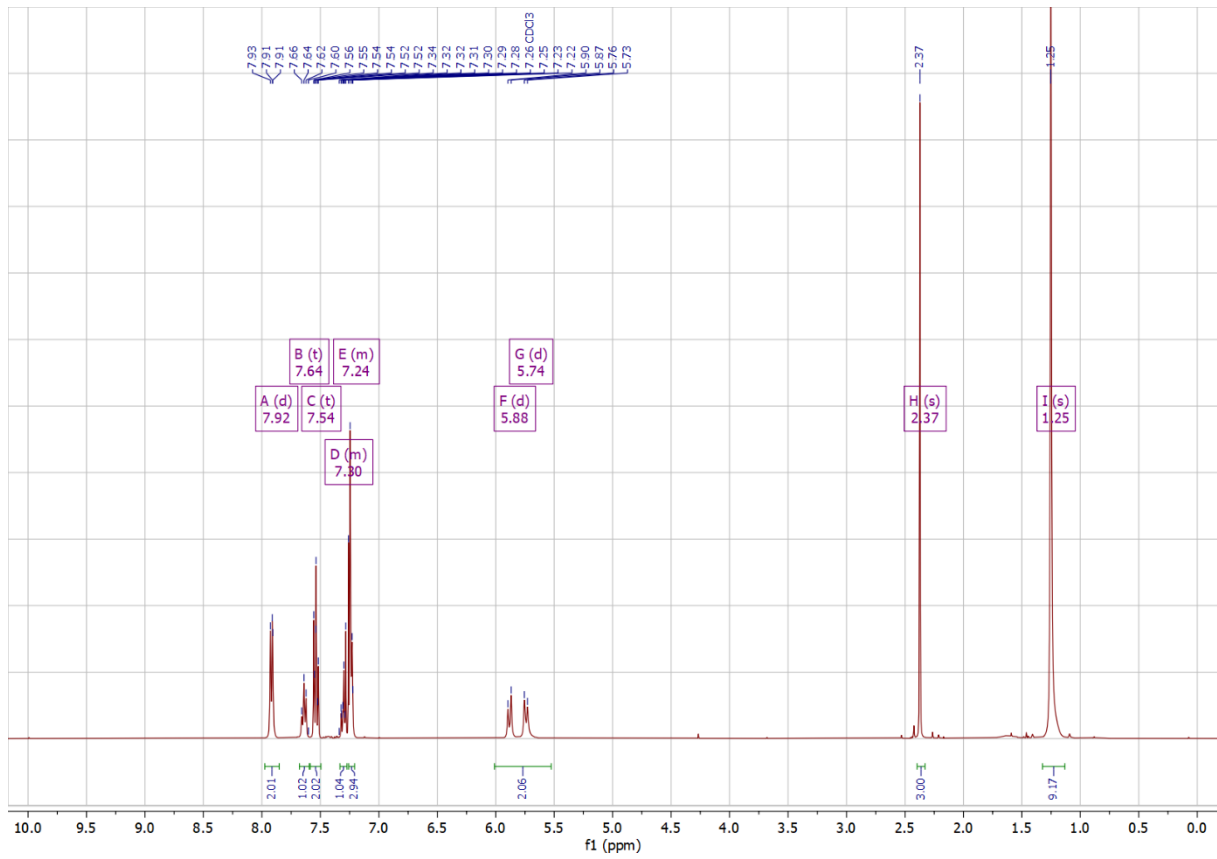


Abbildung 6.33:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung **139** (in  $\text{CDCl}_3$ ).

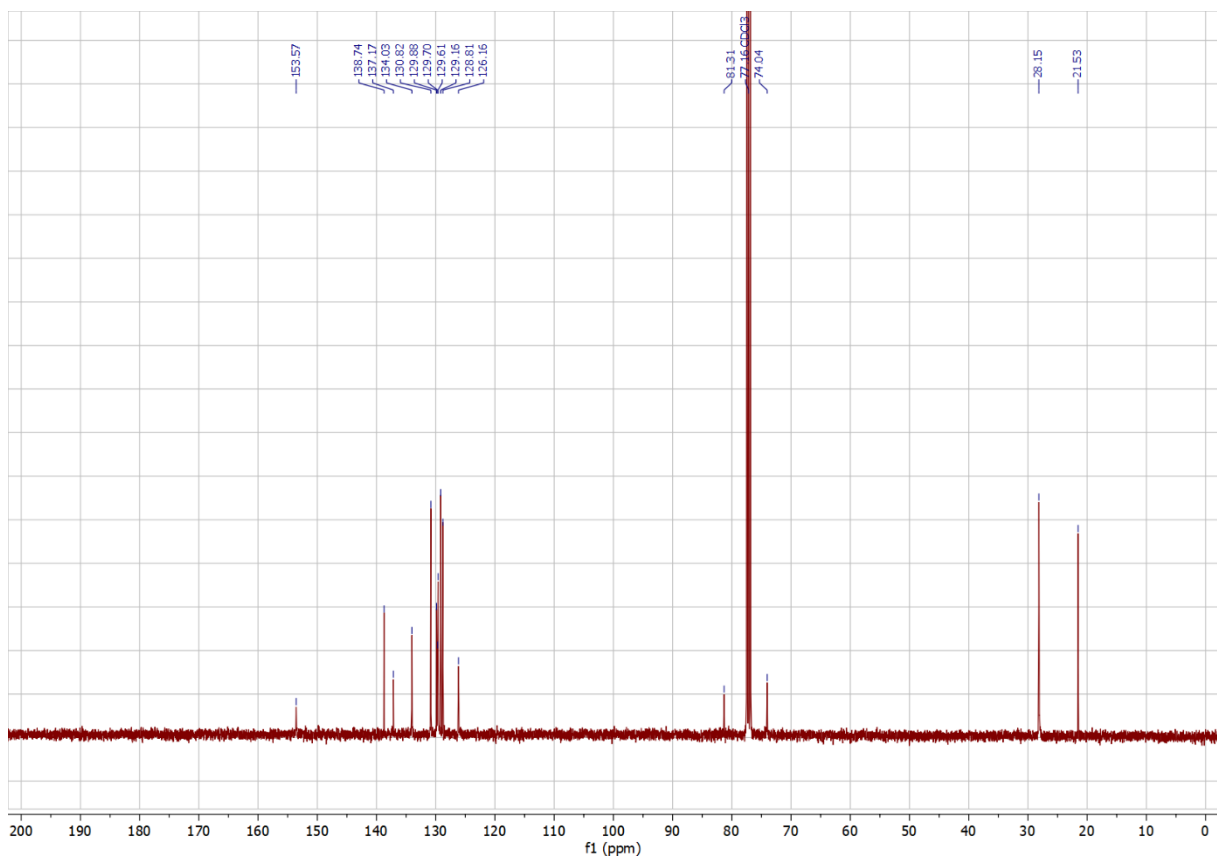


Abbildung 6.34:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung **139** (in  $\text{CDCl}_3$ ).

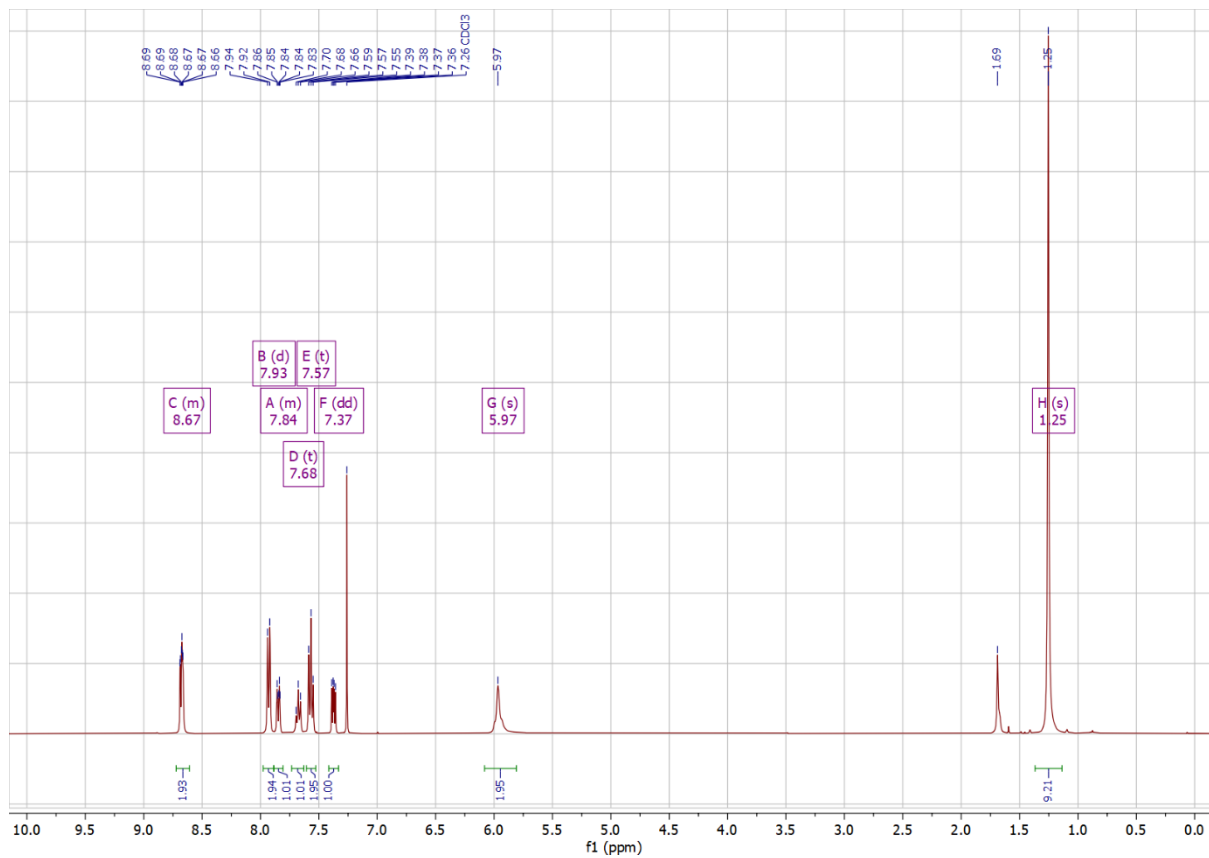


Abbildung 6.35:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **140** (in  $\text{CDCl}_3$ ).

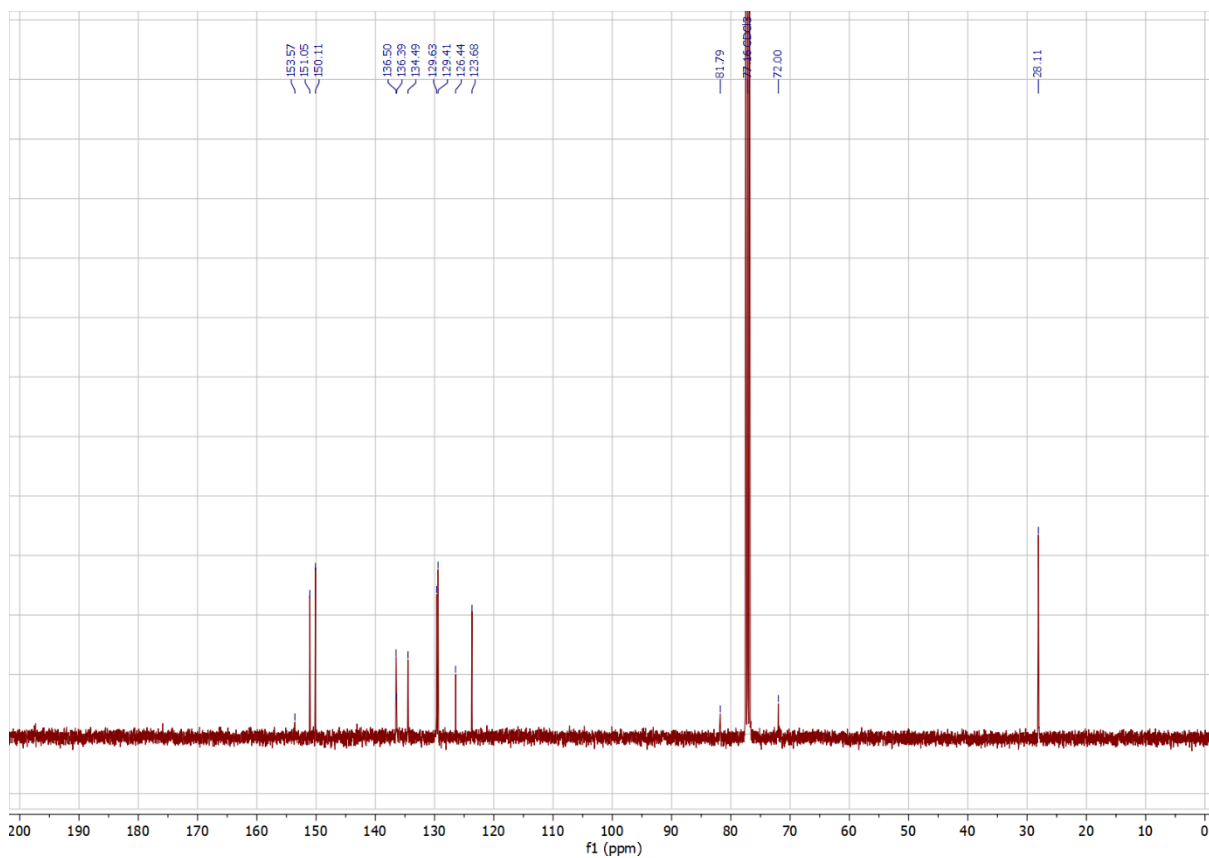


Abbildung 6.36:  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **140** (in  $\text{CDCl}_3$ ).

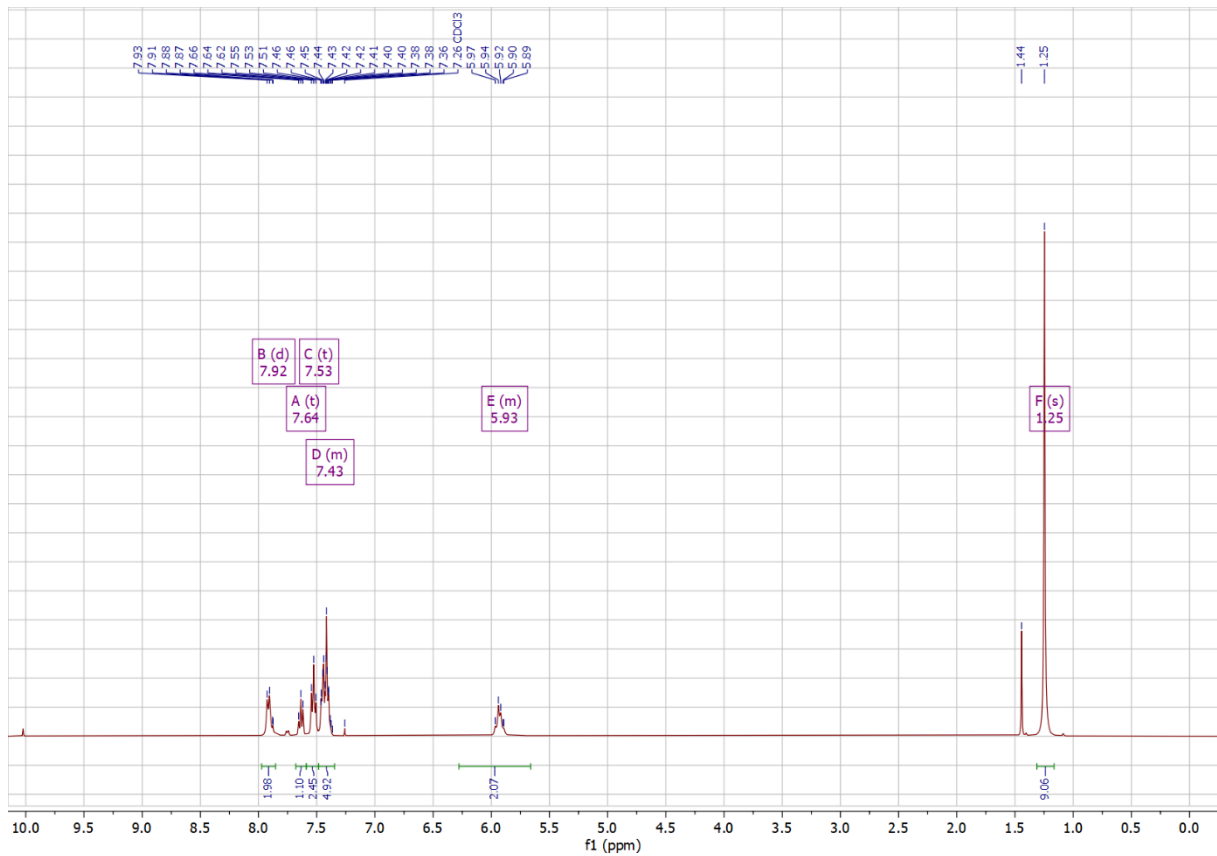


Abbildung 6.37:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung **141** (in  $\text{CDCl}_3$ ).

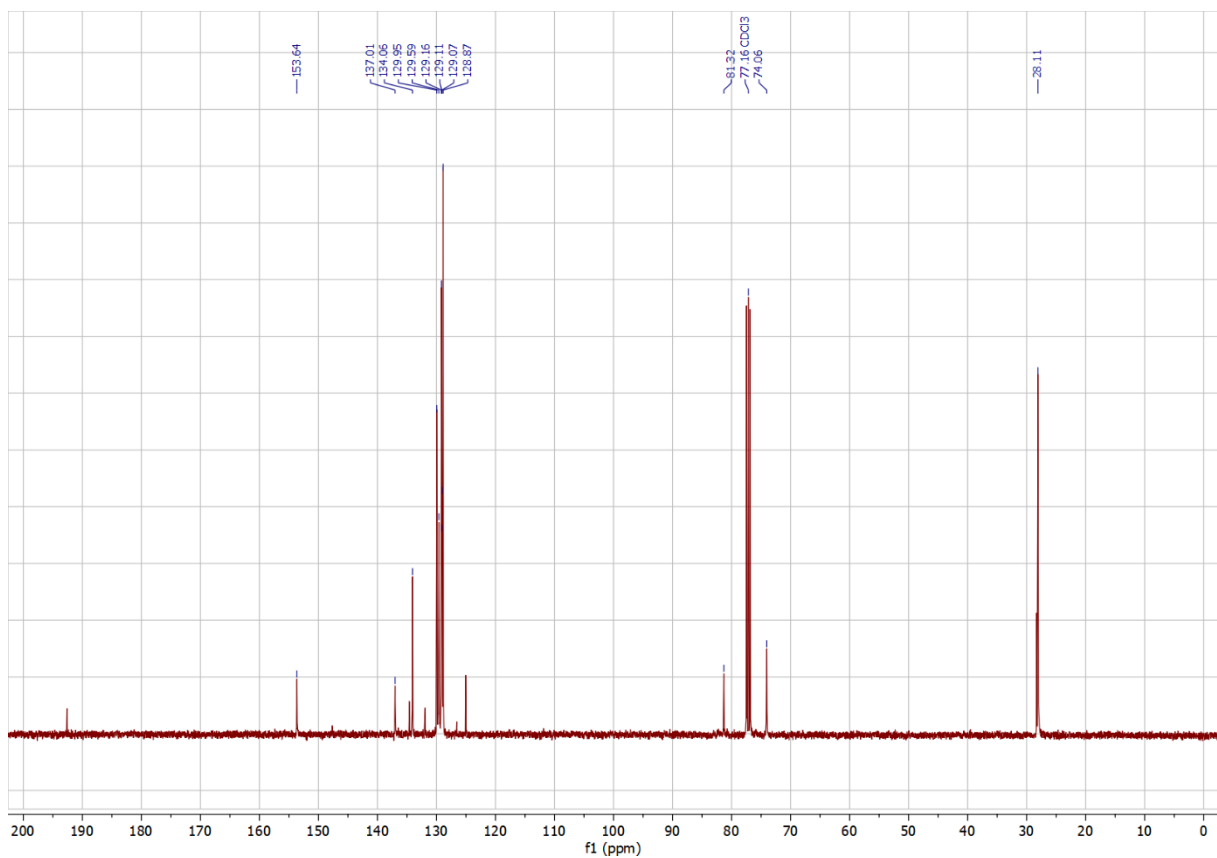


Abbildung 6.38:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung **141** (in  $\text{CDCl}_3$ ).

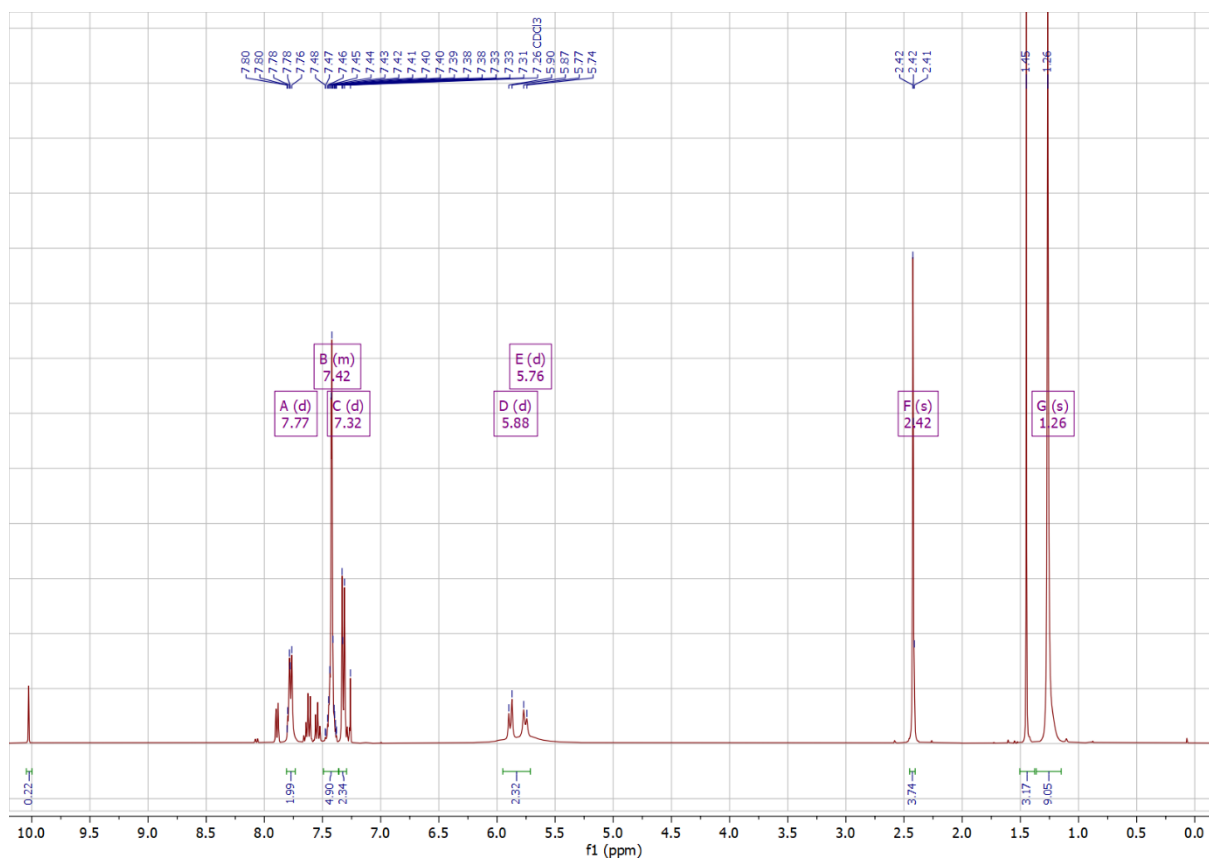


Abbildung 6.39:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung 142 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

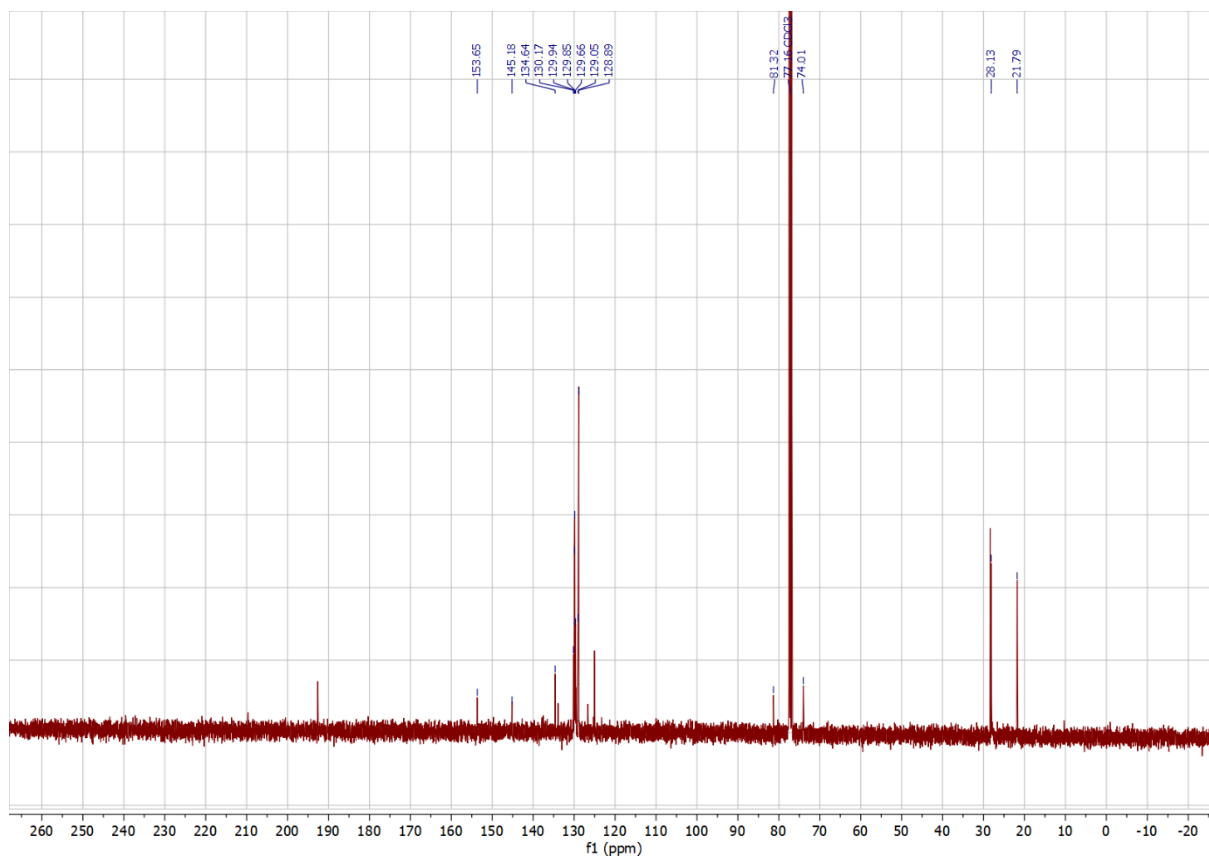


Abbildung 6.40:  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von Verbindung 142 (in  $\text{CDCl}_3$ ).



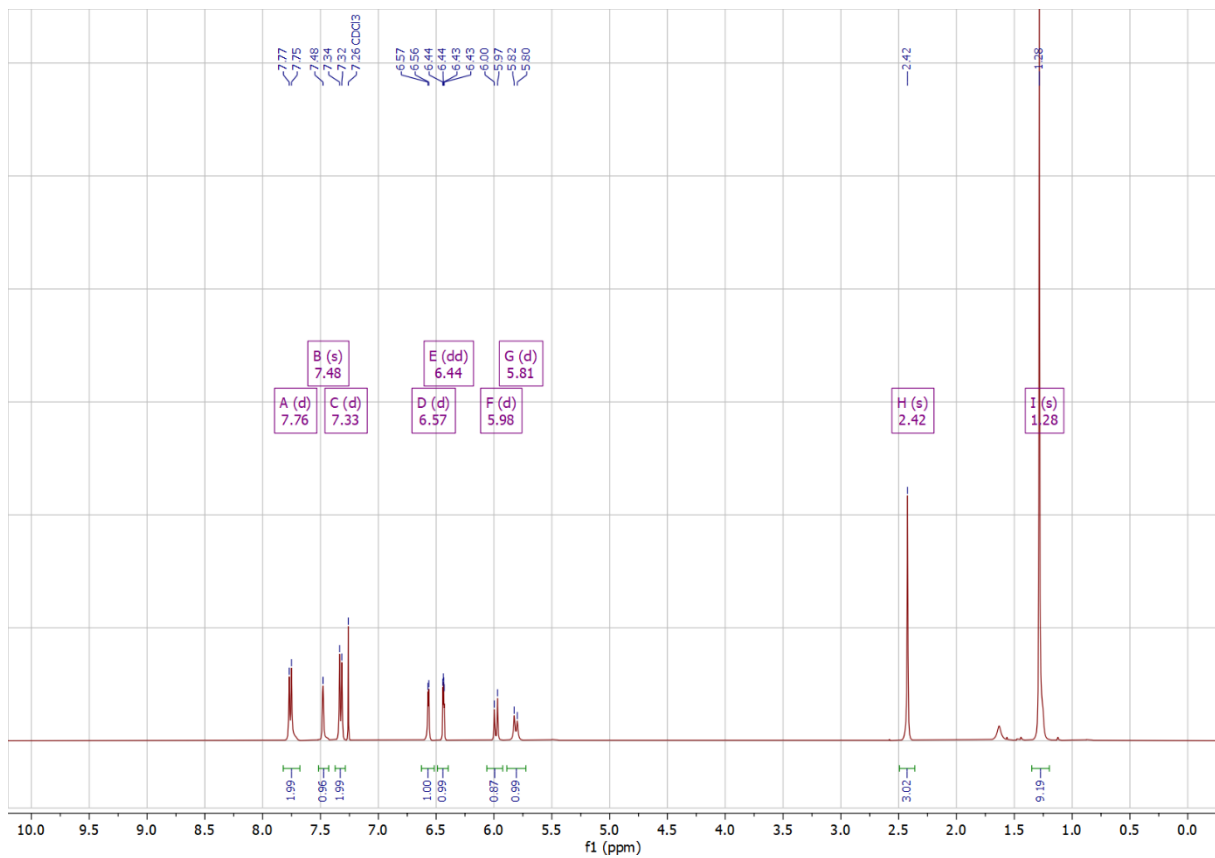


Abbildung 6.43:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **144** (in  $\text{CDCl}_3$ ).

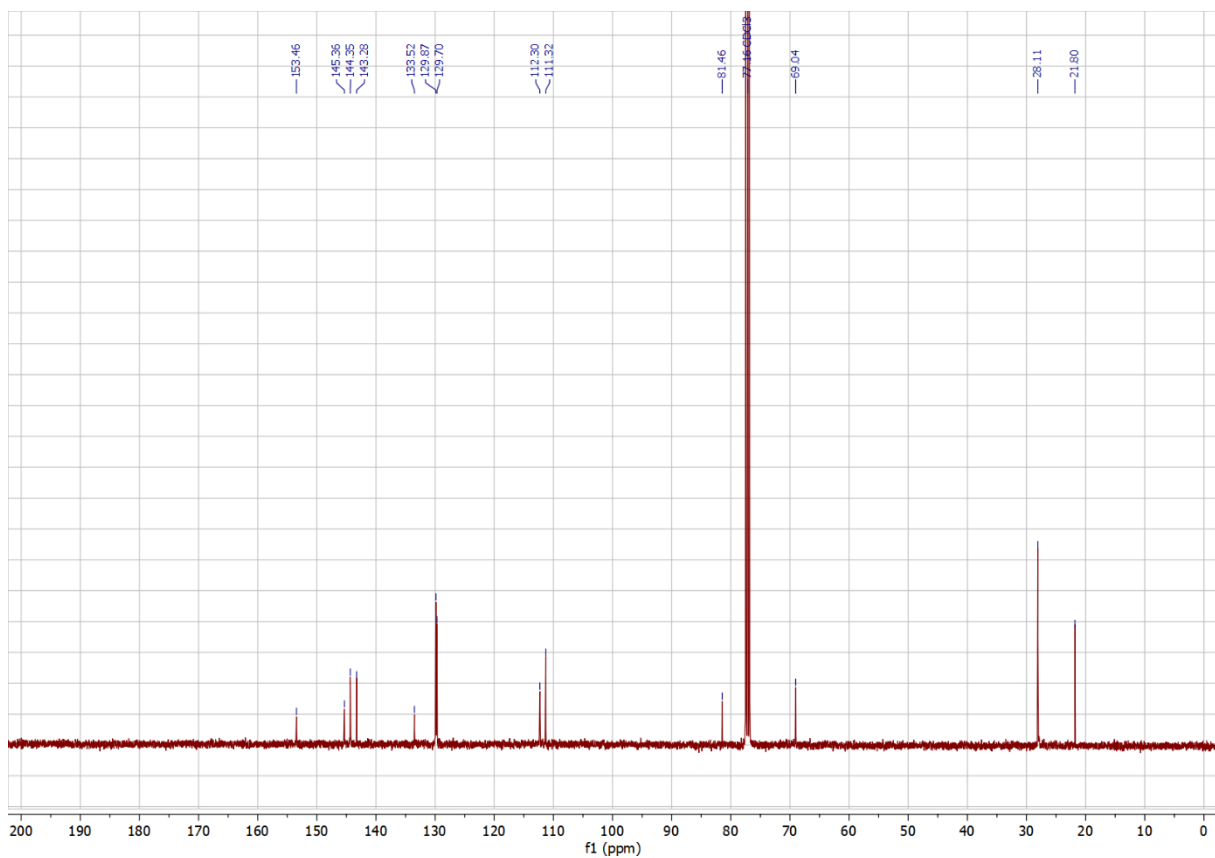


Abbildung 6.44:  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **144** (in  $\text{CDCl}_3$ ).

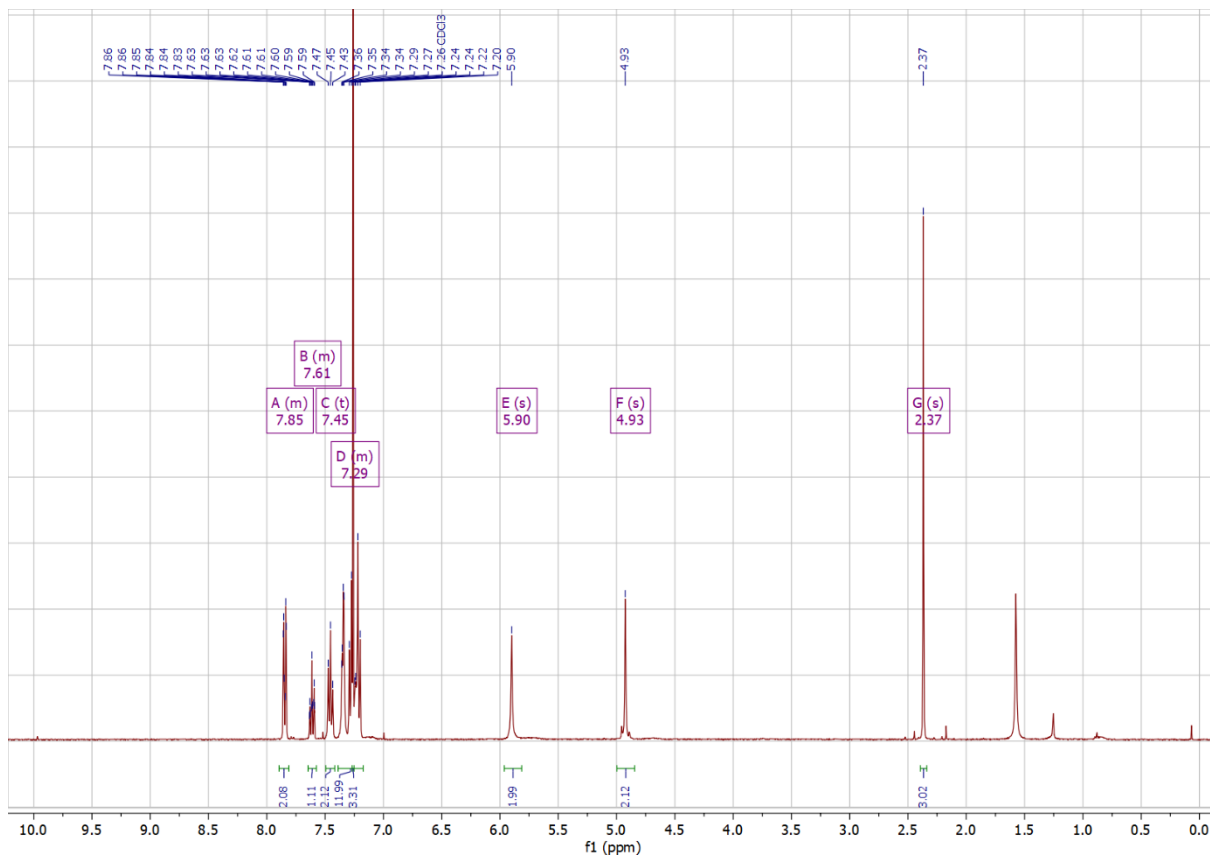


Abbildung 6.45:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung 146 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

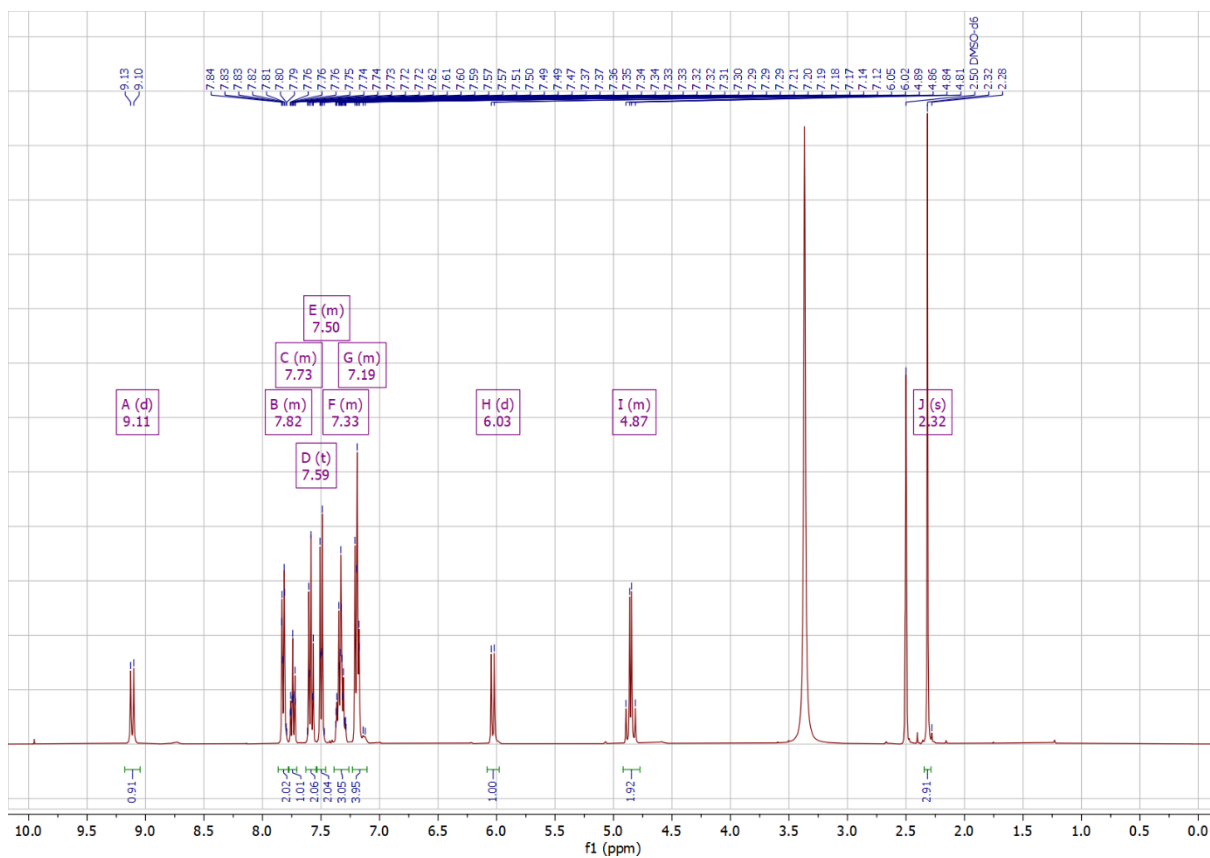


Abbildung 6.46:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung 146 (in  $\text{DMSO-d}_6$ ).

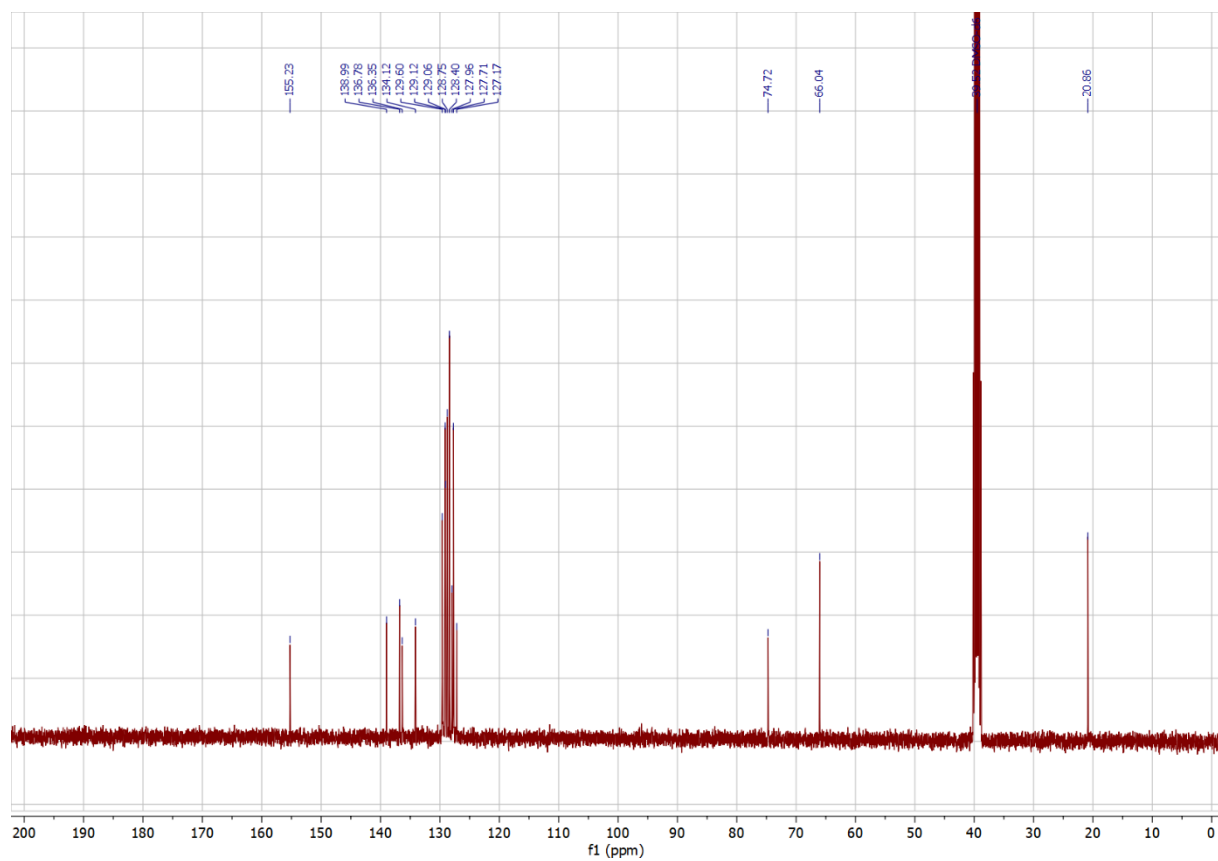


Abbildung 6.47:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung 146 (in  $\text{DMSO-d}_6$ ).

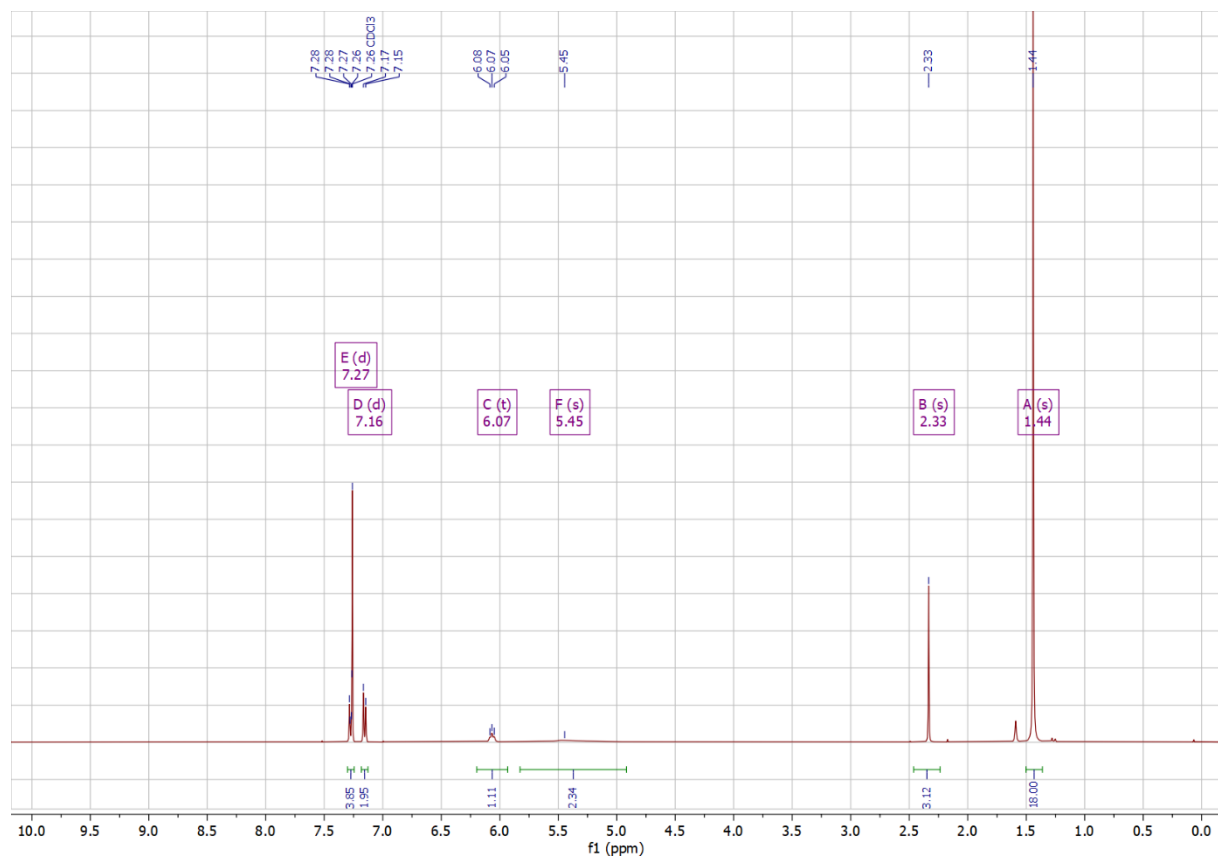


Abbildung 6.48:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung 106 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

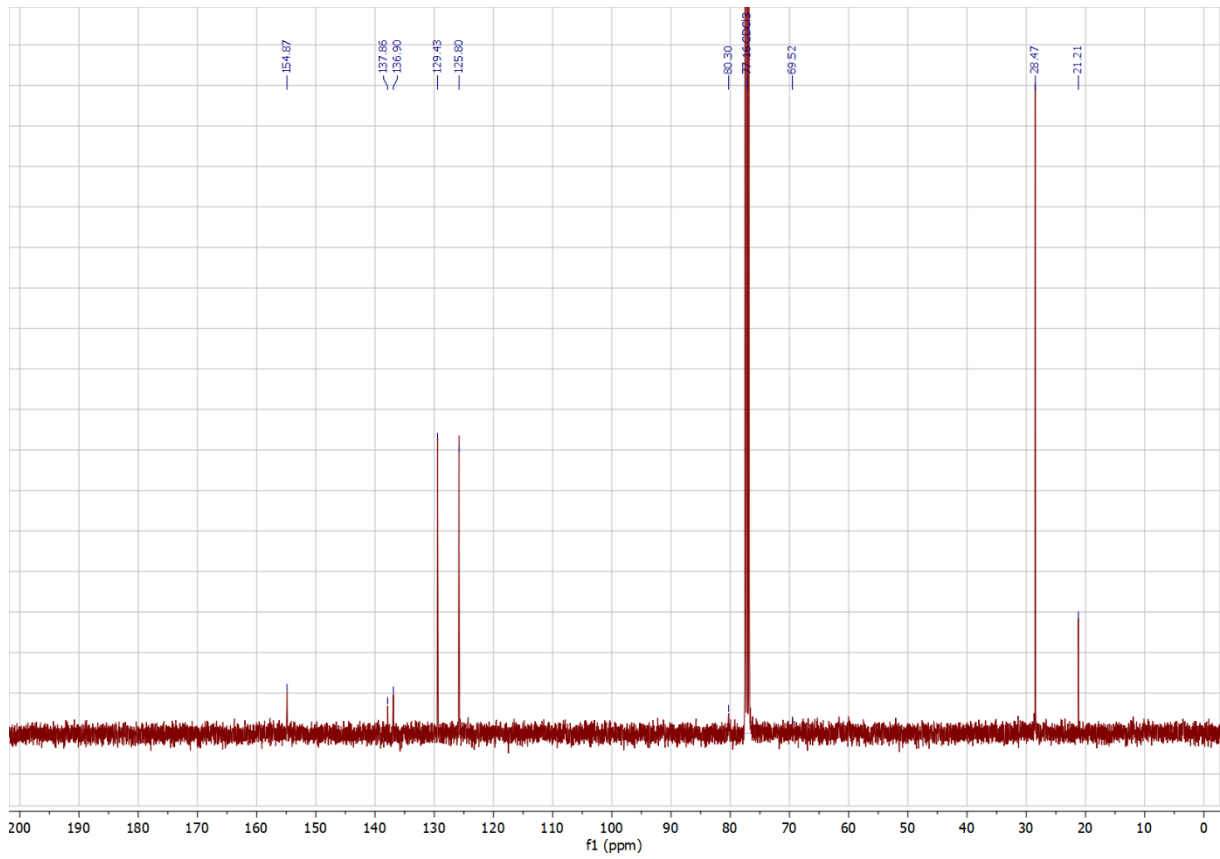


Abbildung 6.49:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung 106 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

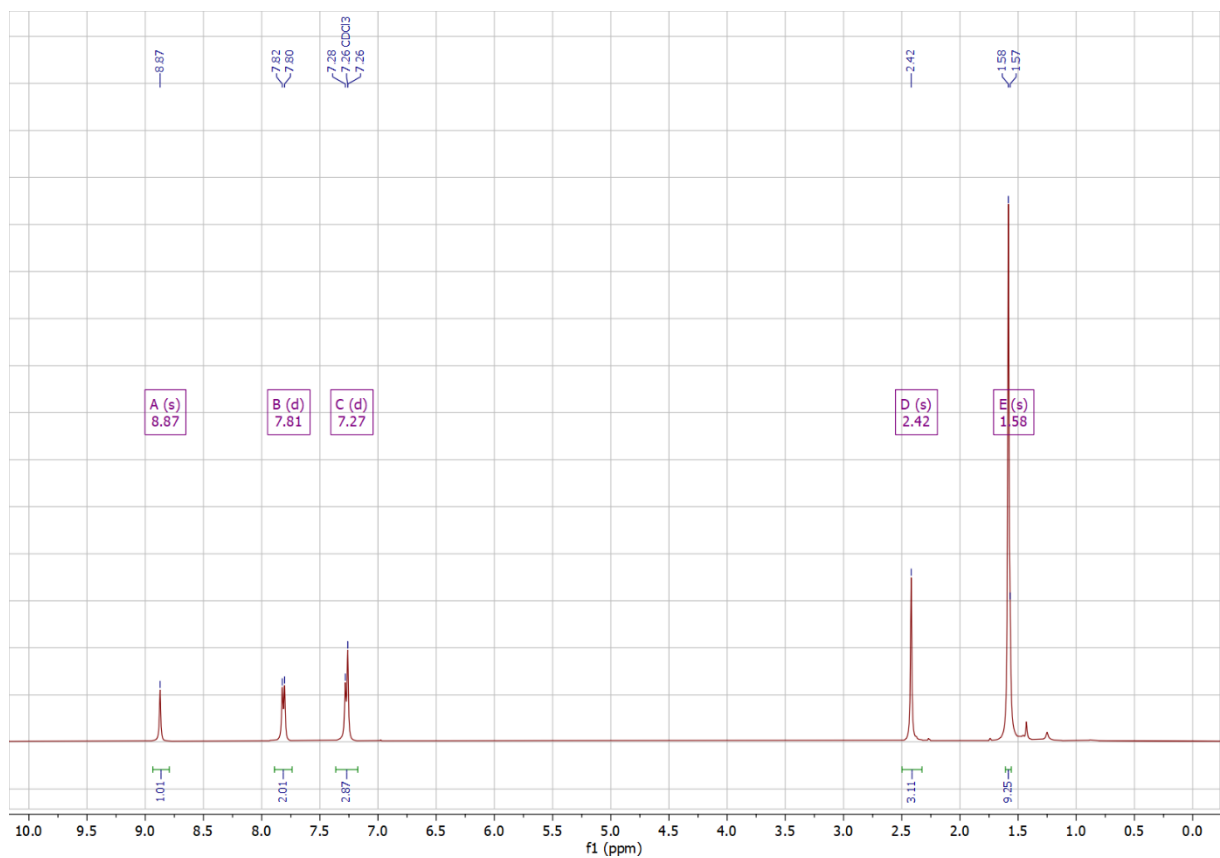


Abbildung 6.50:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung 99 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

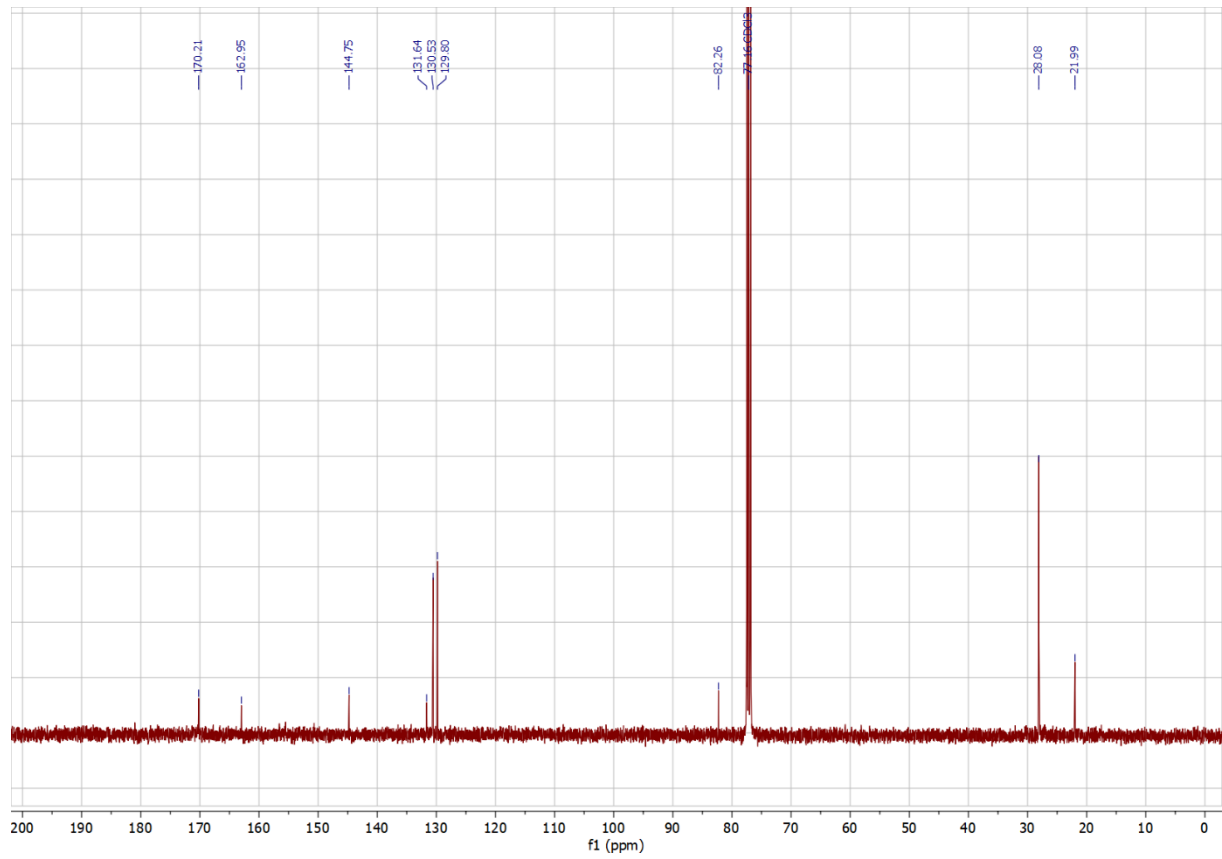


Abbildung 6.51:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung **99** (in  $\text{CDCl}_3$ ).

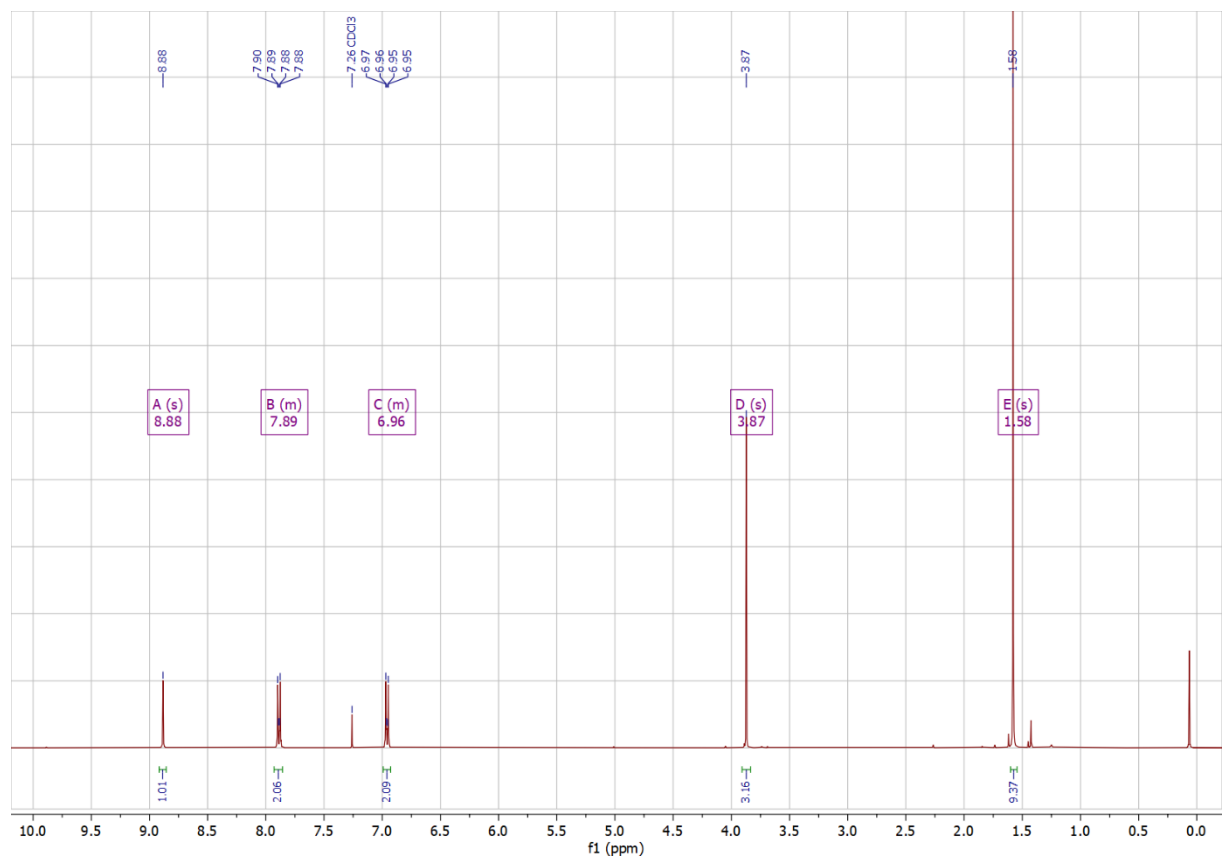


Abbildung 6.52:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung **147** (in  $\text{CDCl}_3$ ).

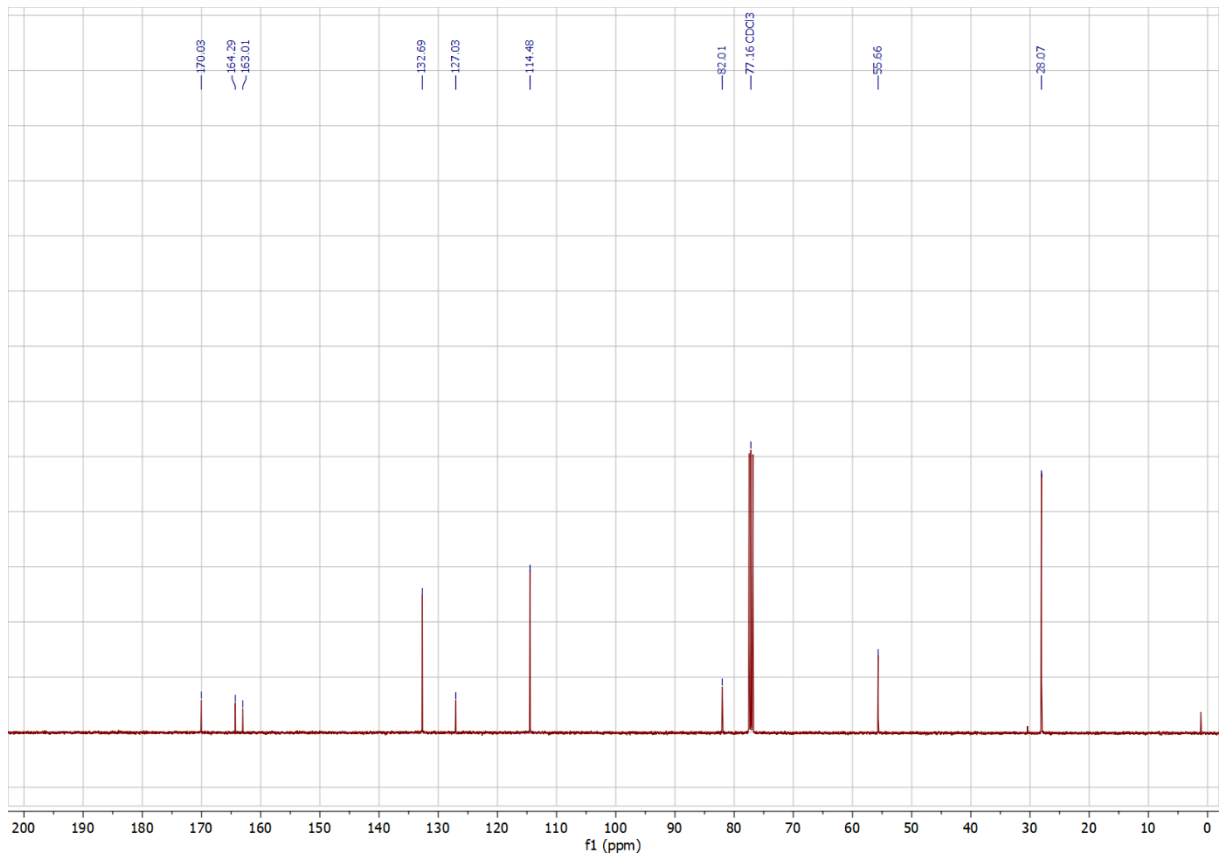


Abbildung 6.53:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung 147 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

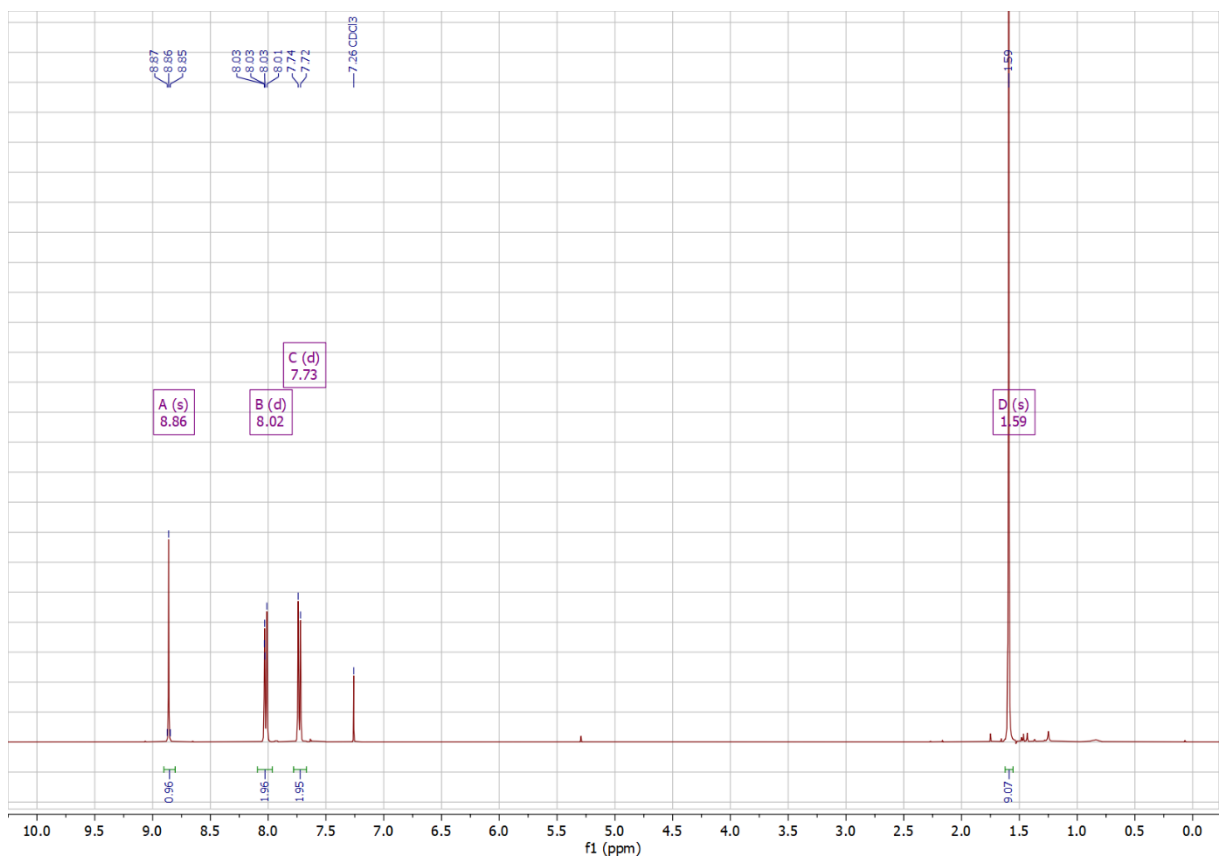


Abbildung 6.54:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung 148 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

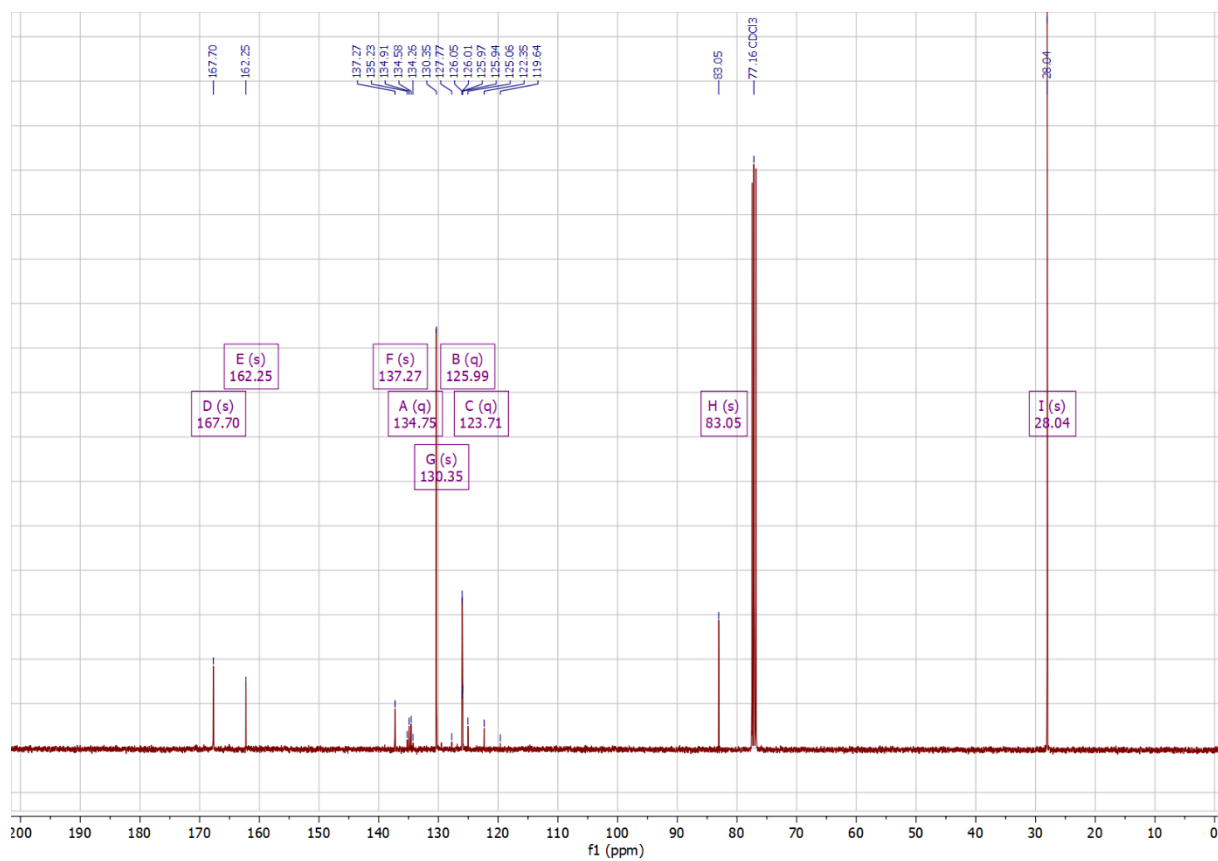


Abbildung 6.55:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung 148 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

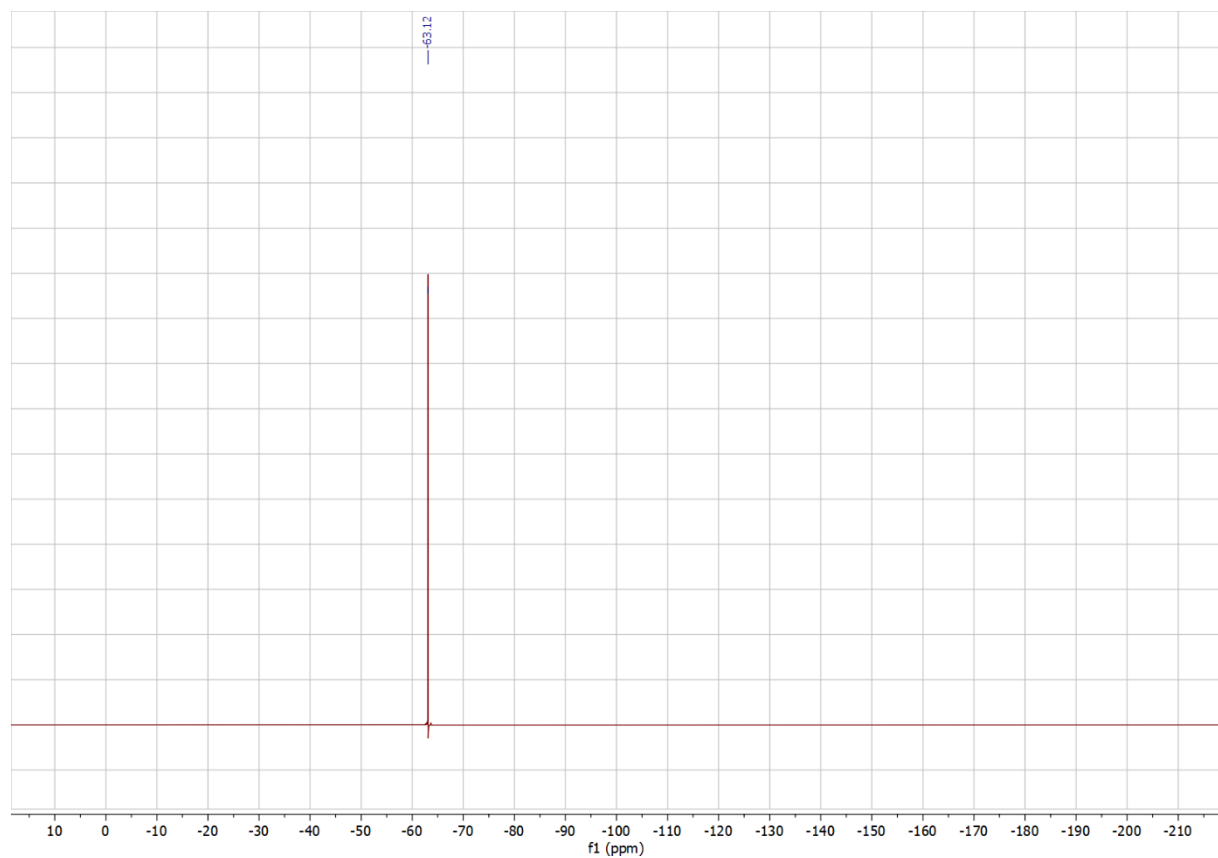


Abbildung 6.56:  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum von Verbindung 148 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

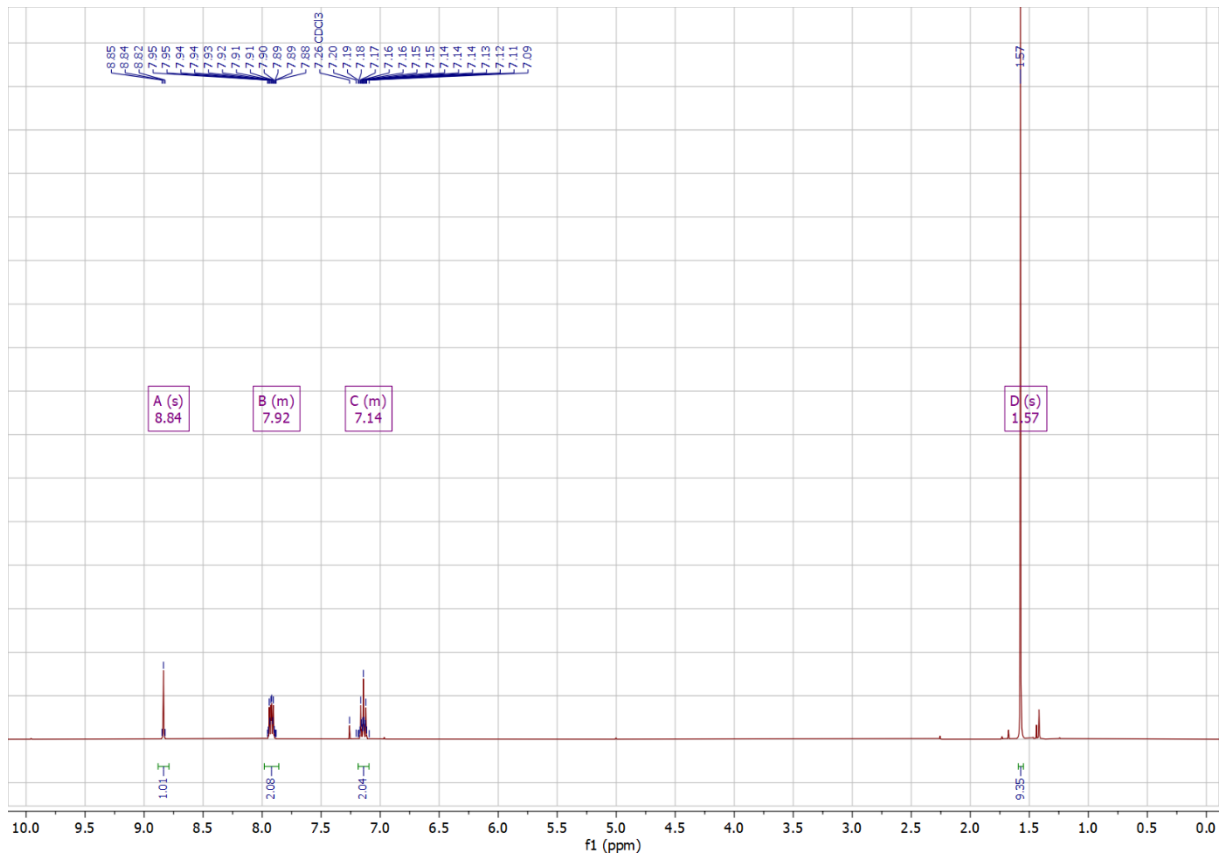


Abbildung 6.57: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung 149 (in CDCl<sub>3</sub>).

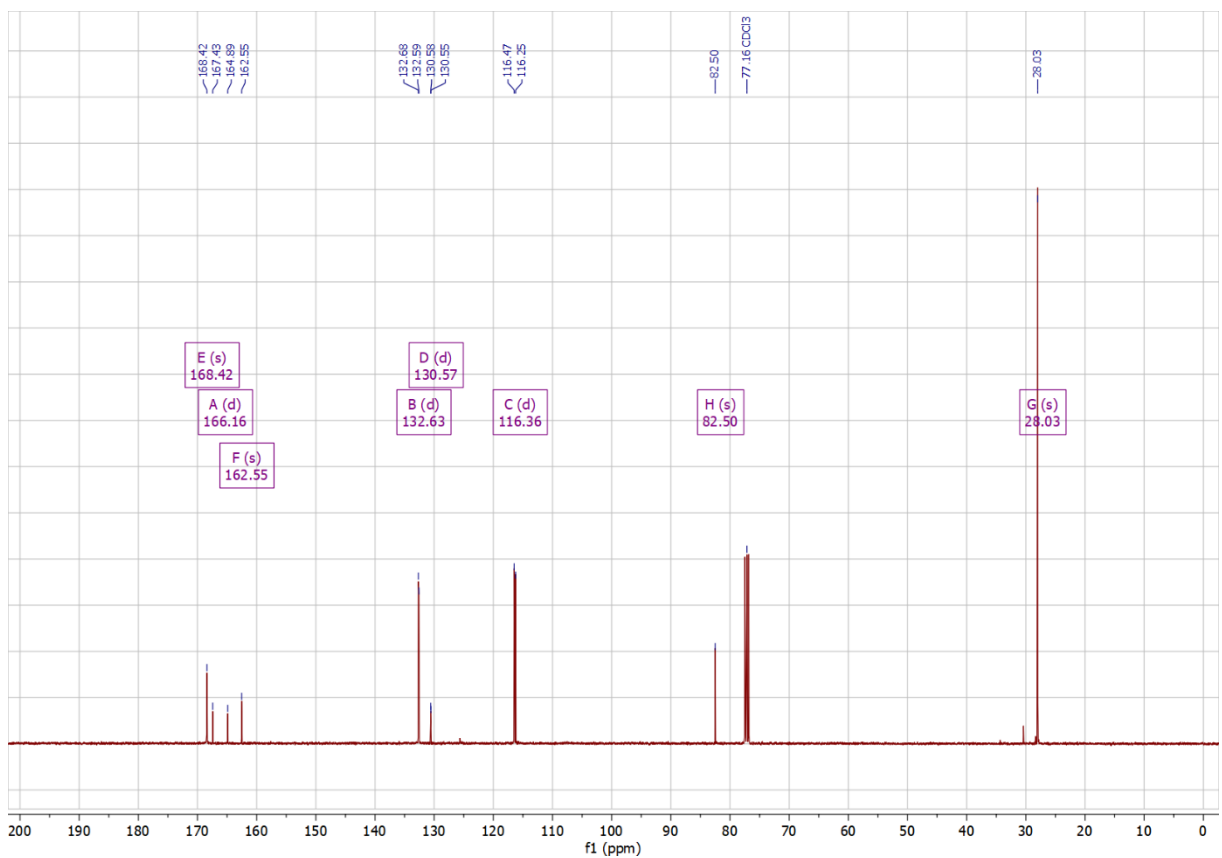


Abbildung 6.58: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung 149 (in CDCl<sub>3</sub>).

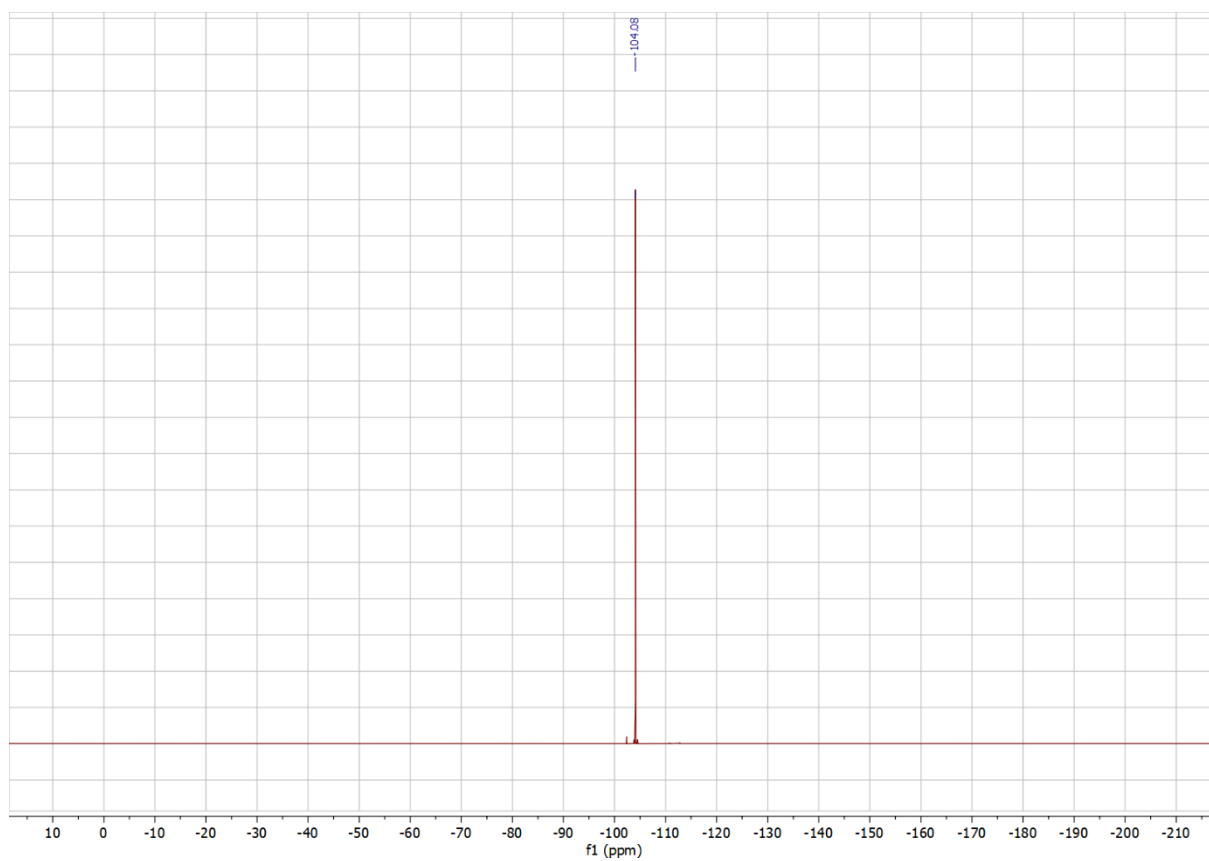


Abbildung 6.59:  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum von Verbindung 149 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

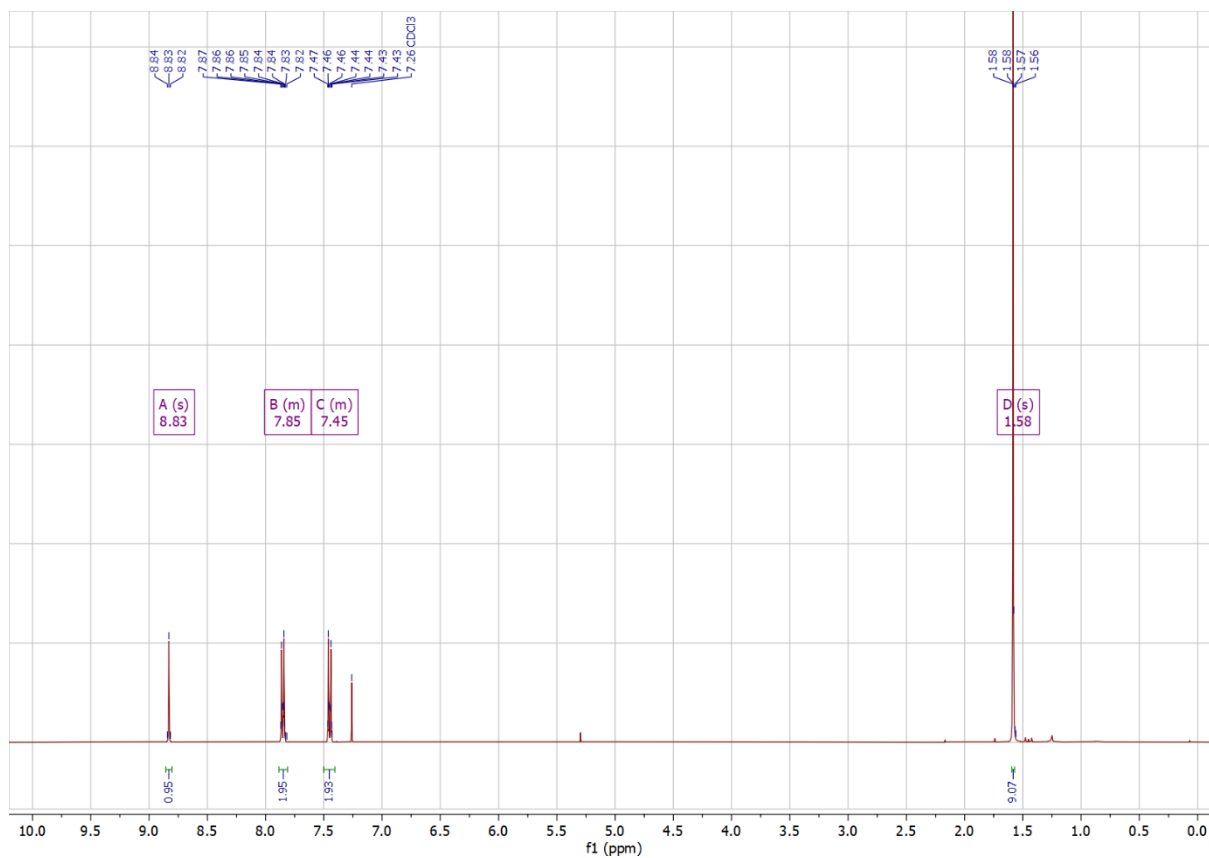


Abbildung 6.60:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung 150 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

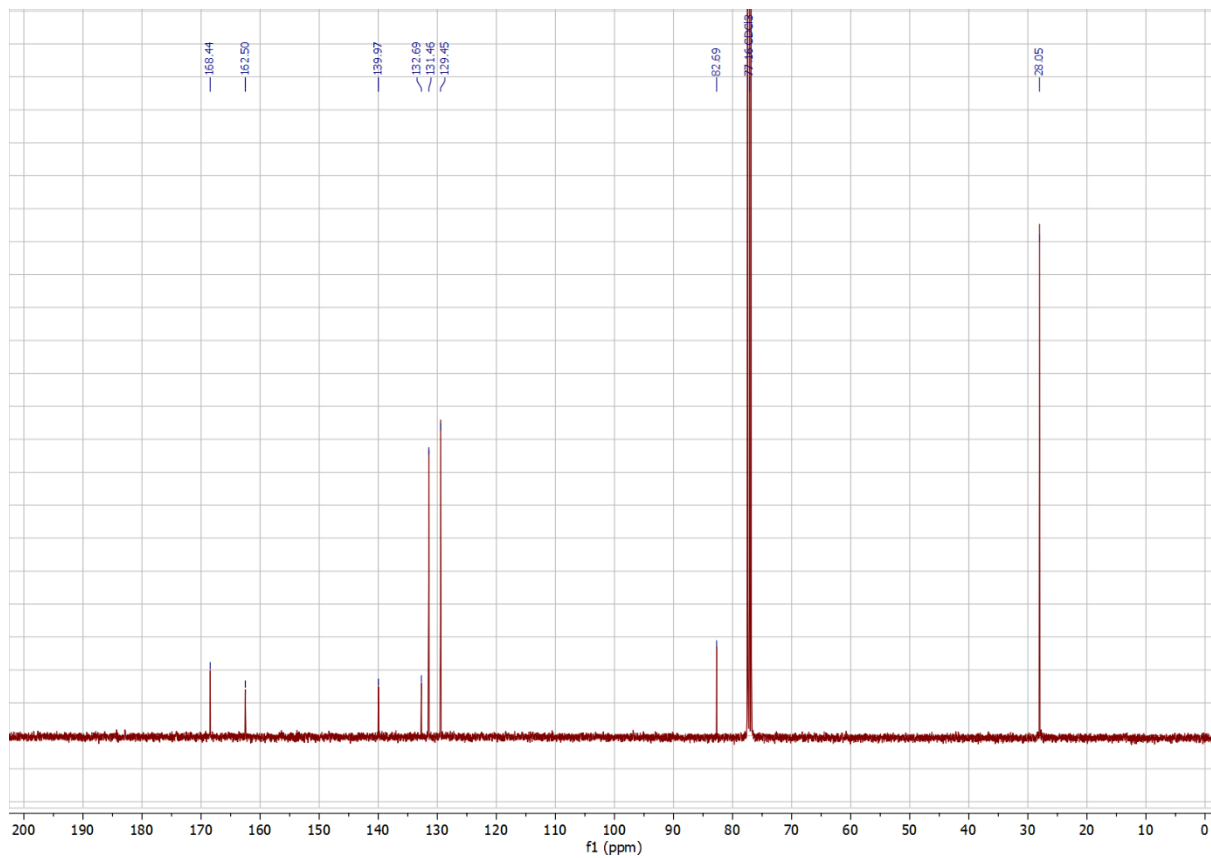


Abbildung 6.61:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung 150 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

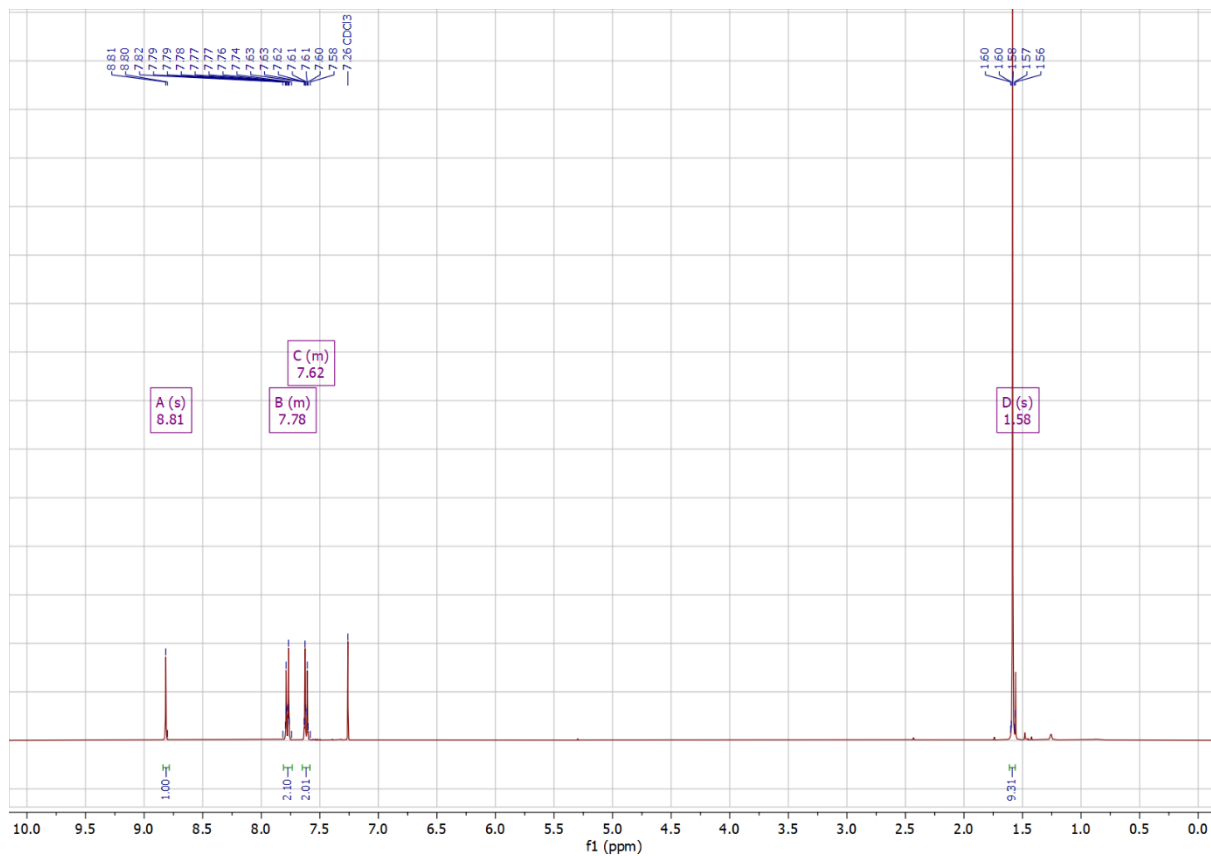


Abbildung 6.62:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung 151 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

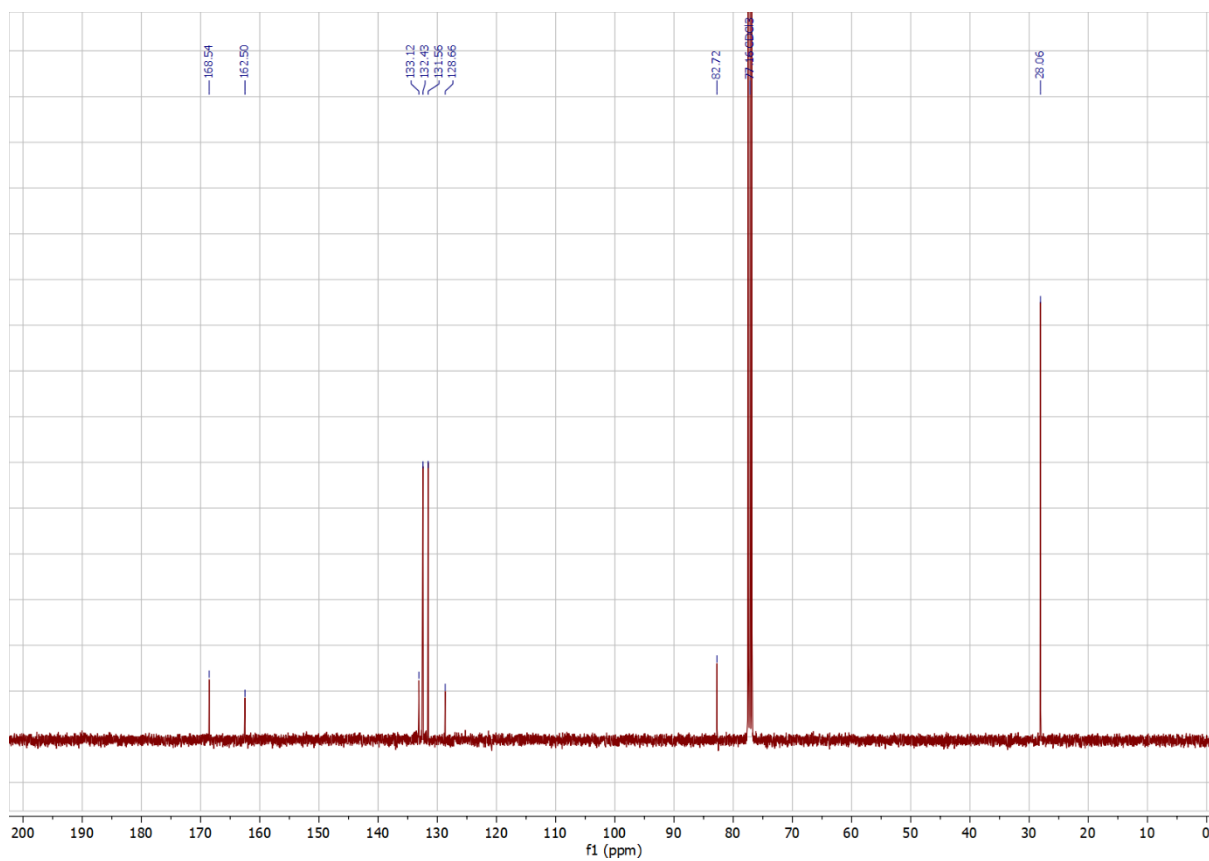


Abbildung 6.63:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung 151 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

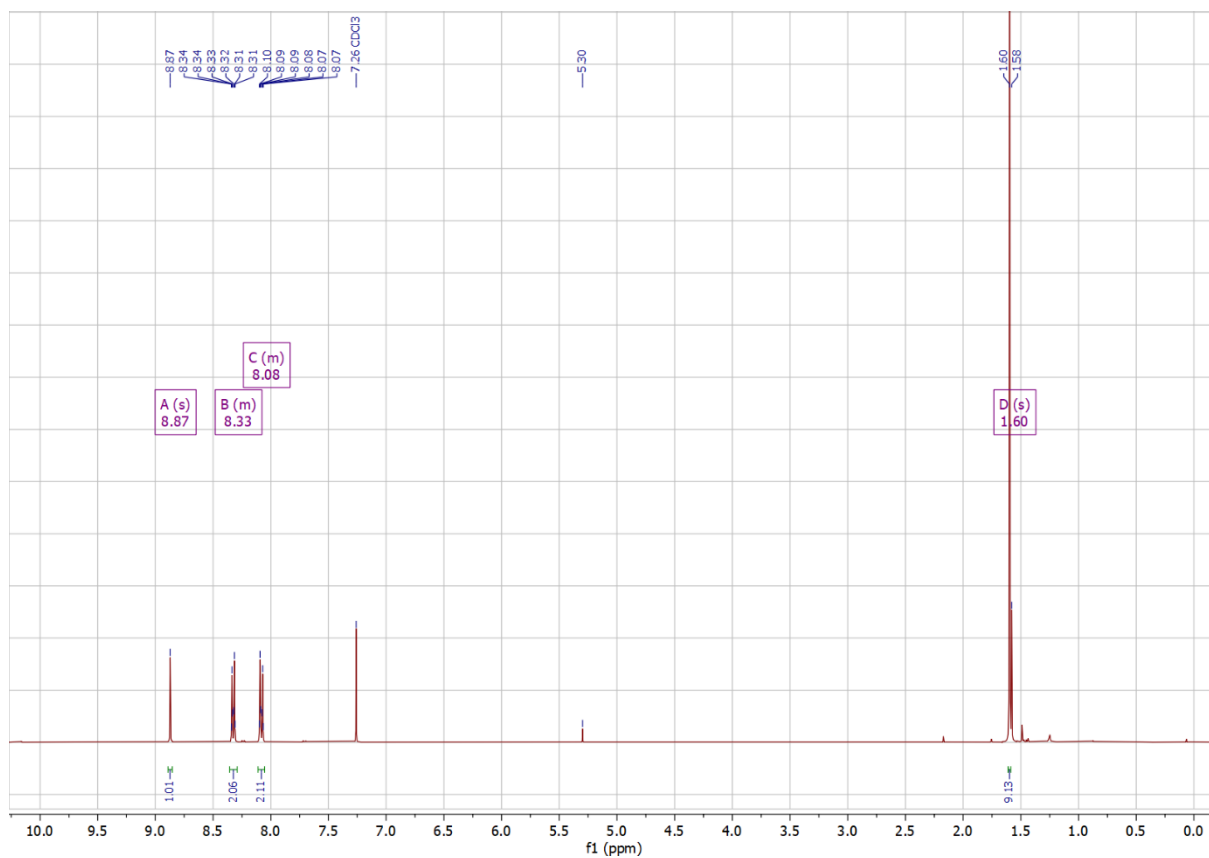


Abbildung 6.64:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung 152 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

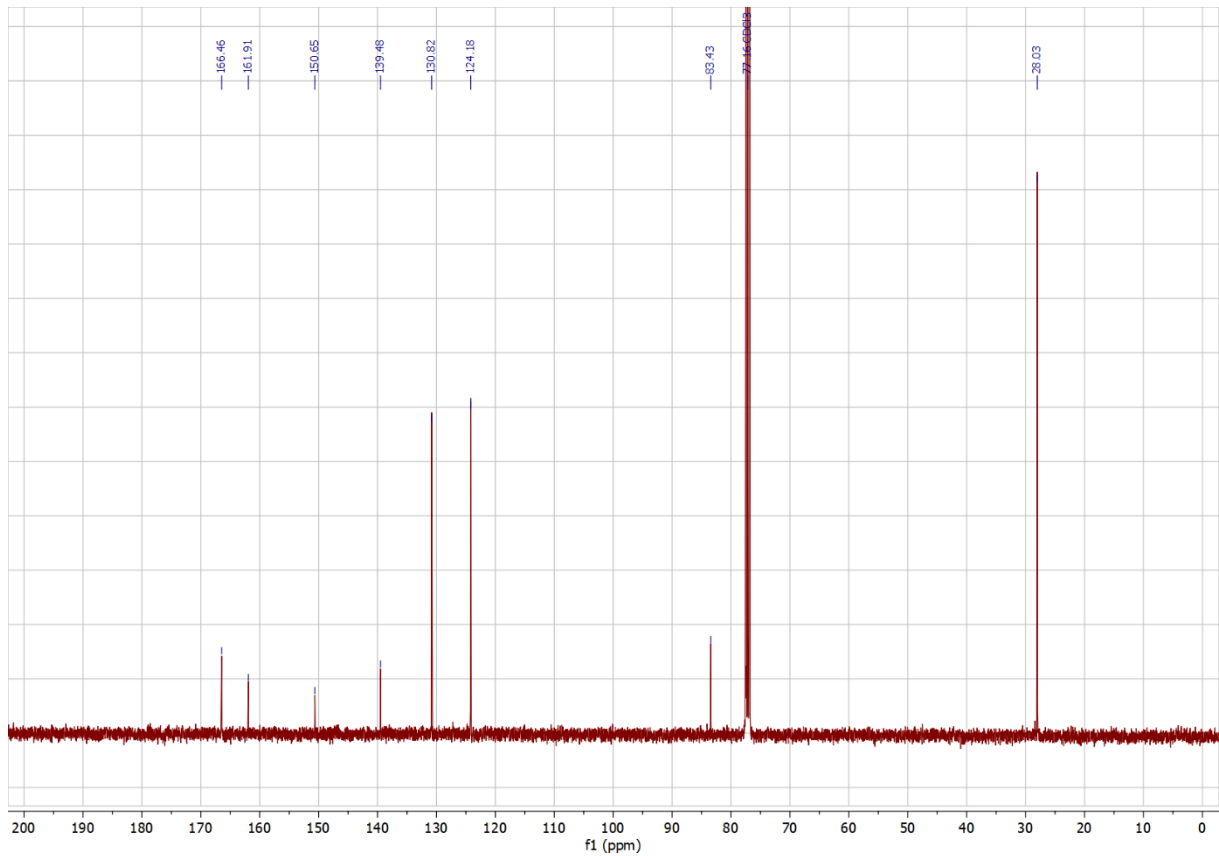


Abbildung 6.65:  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von Verbindung 152 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

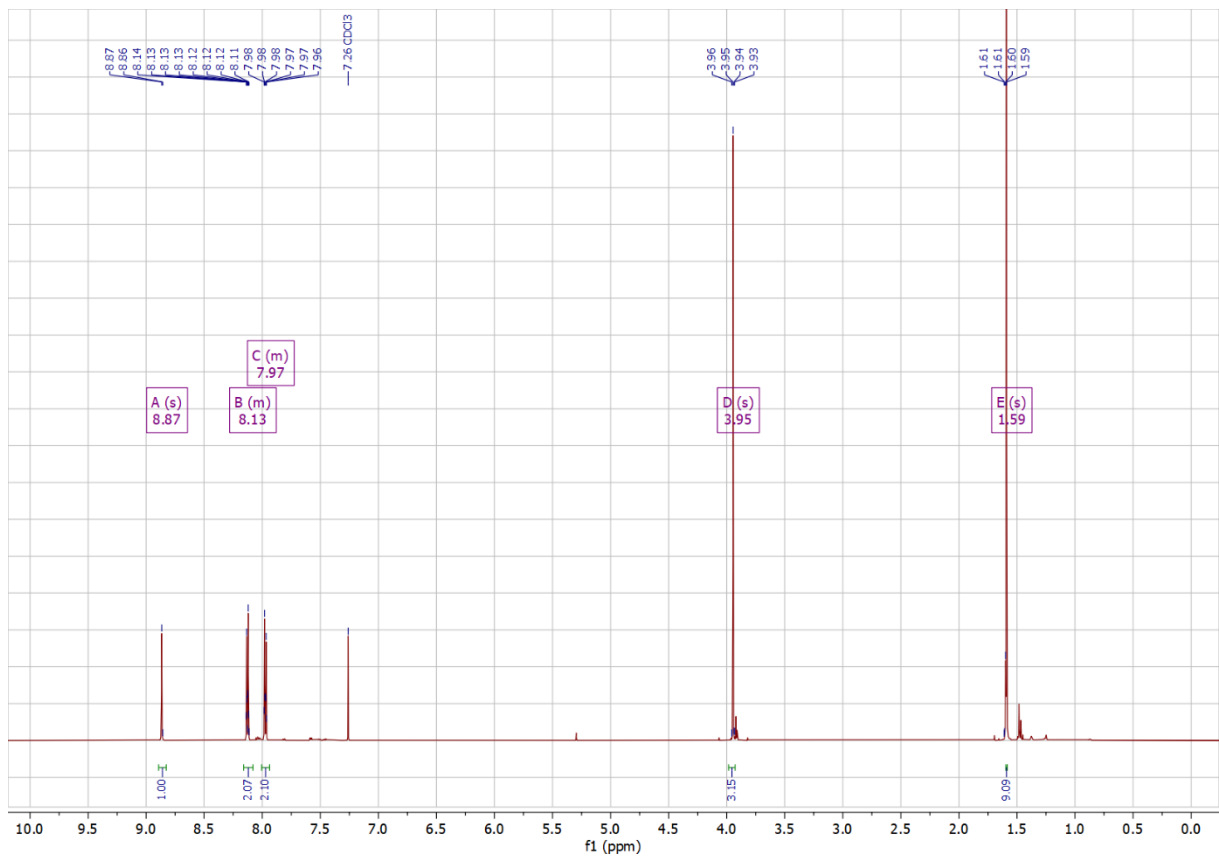


Abbildung 6.66:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung 153 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

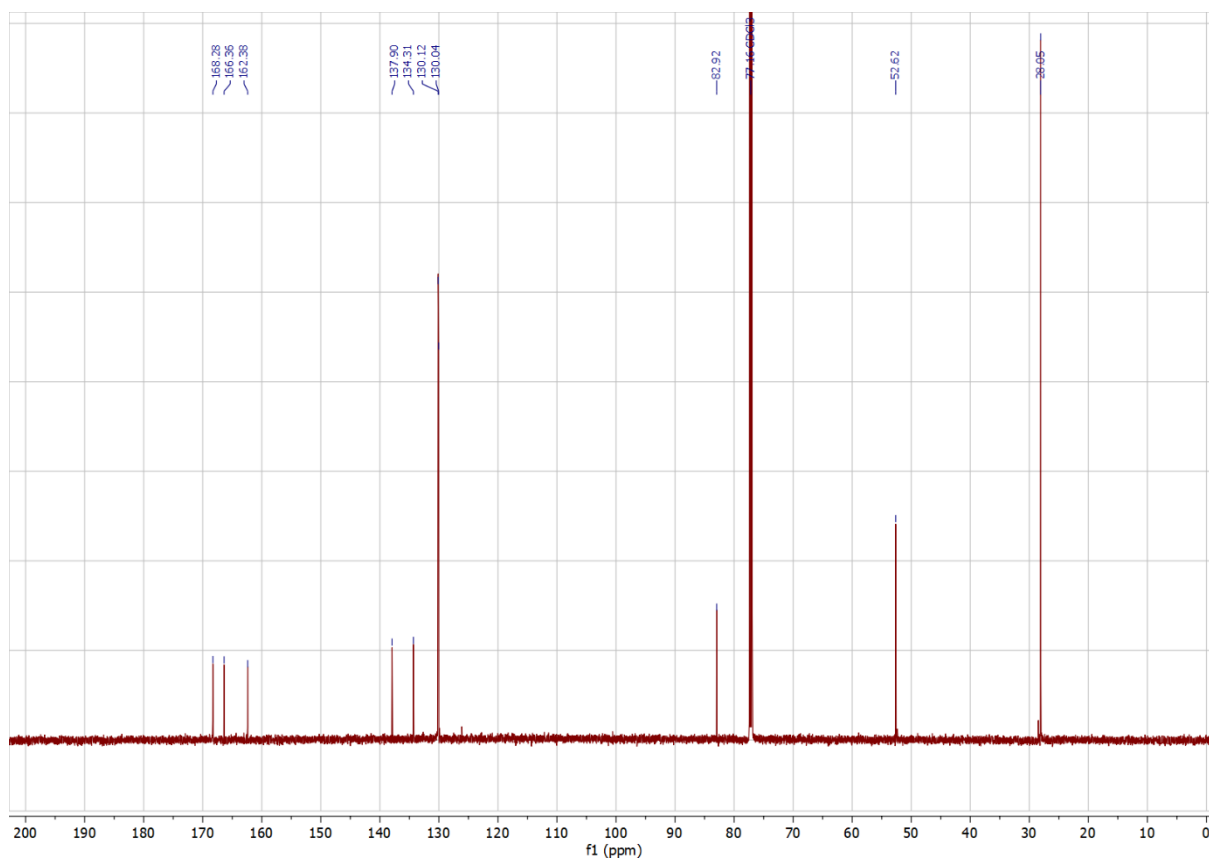


Abbildung 6.67:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung 153 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

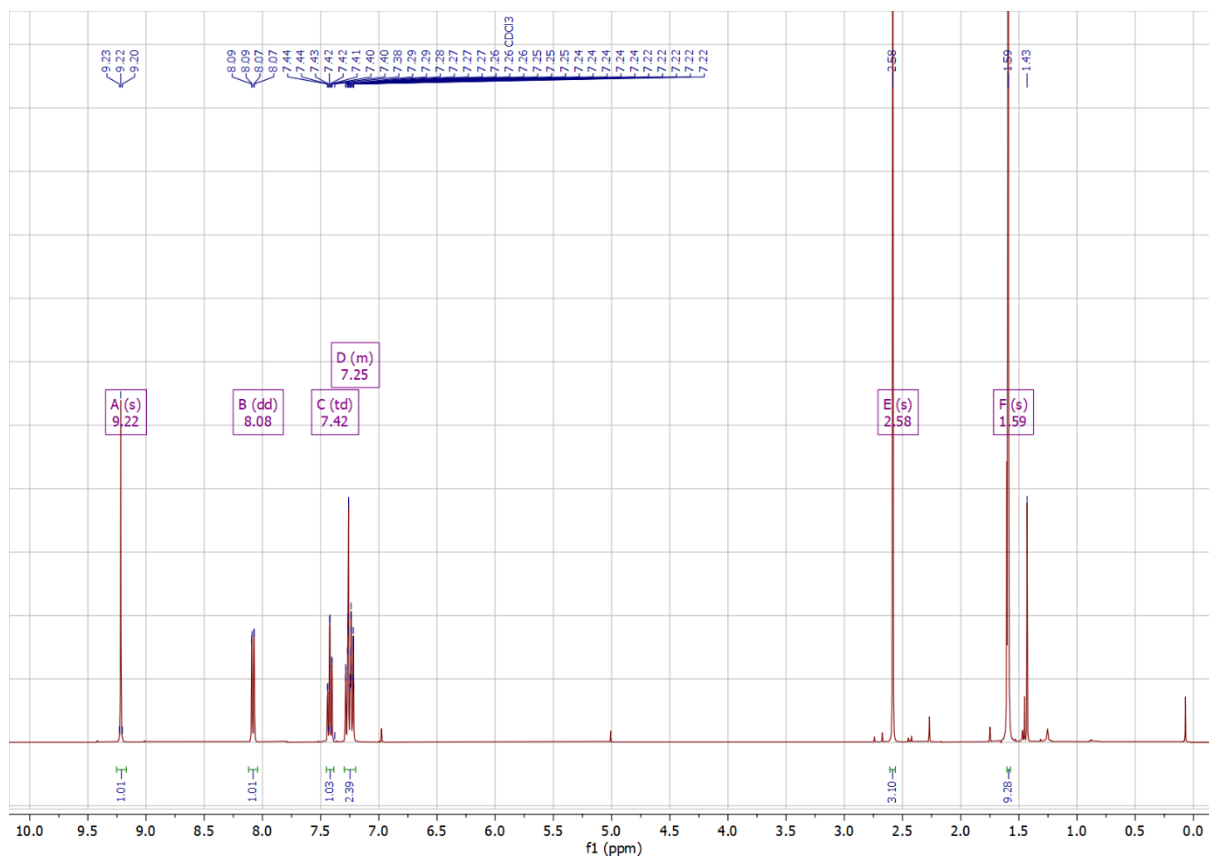


Abbildung 6.68:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung 154 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

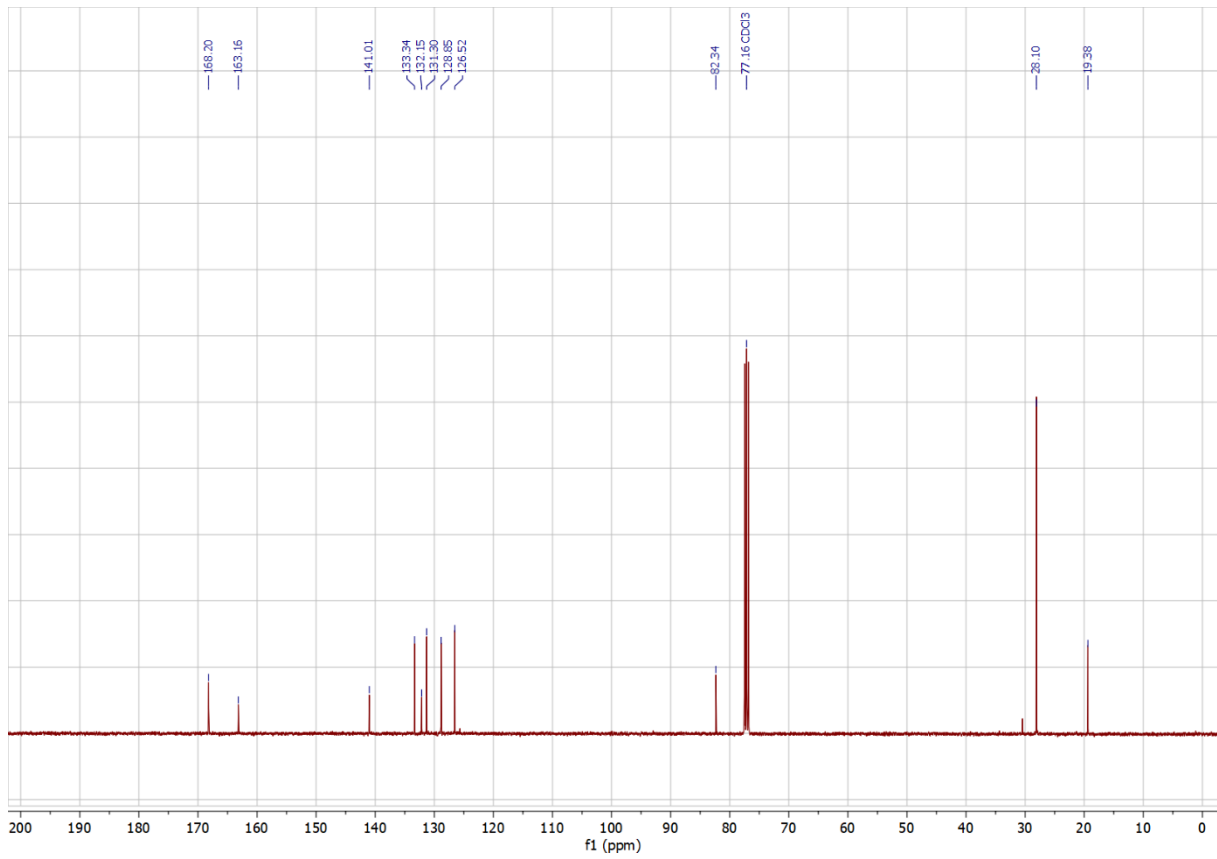


Abbildung 6.69:  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von Verbindung 154 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

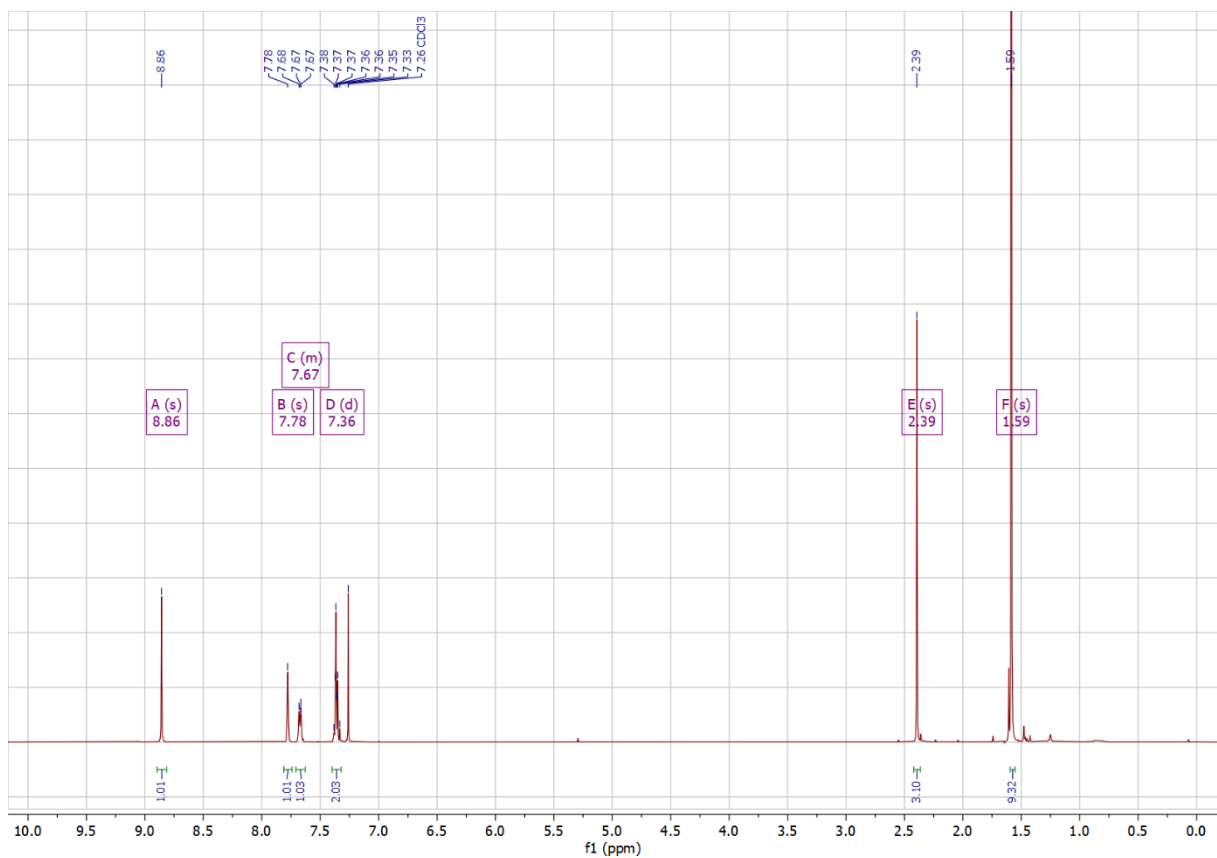


Abbildung 6.70:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung 155 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

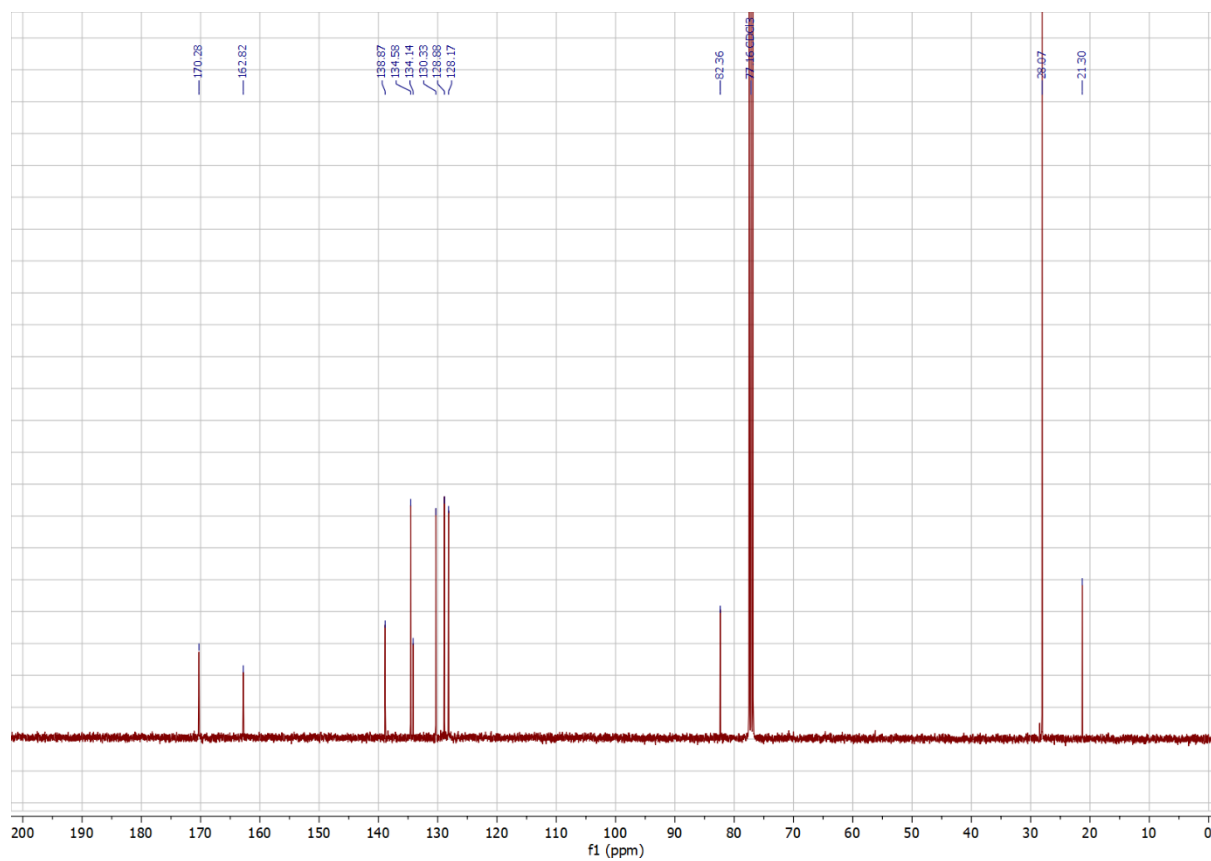


Abbildung 6.71:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung 155 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

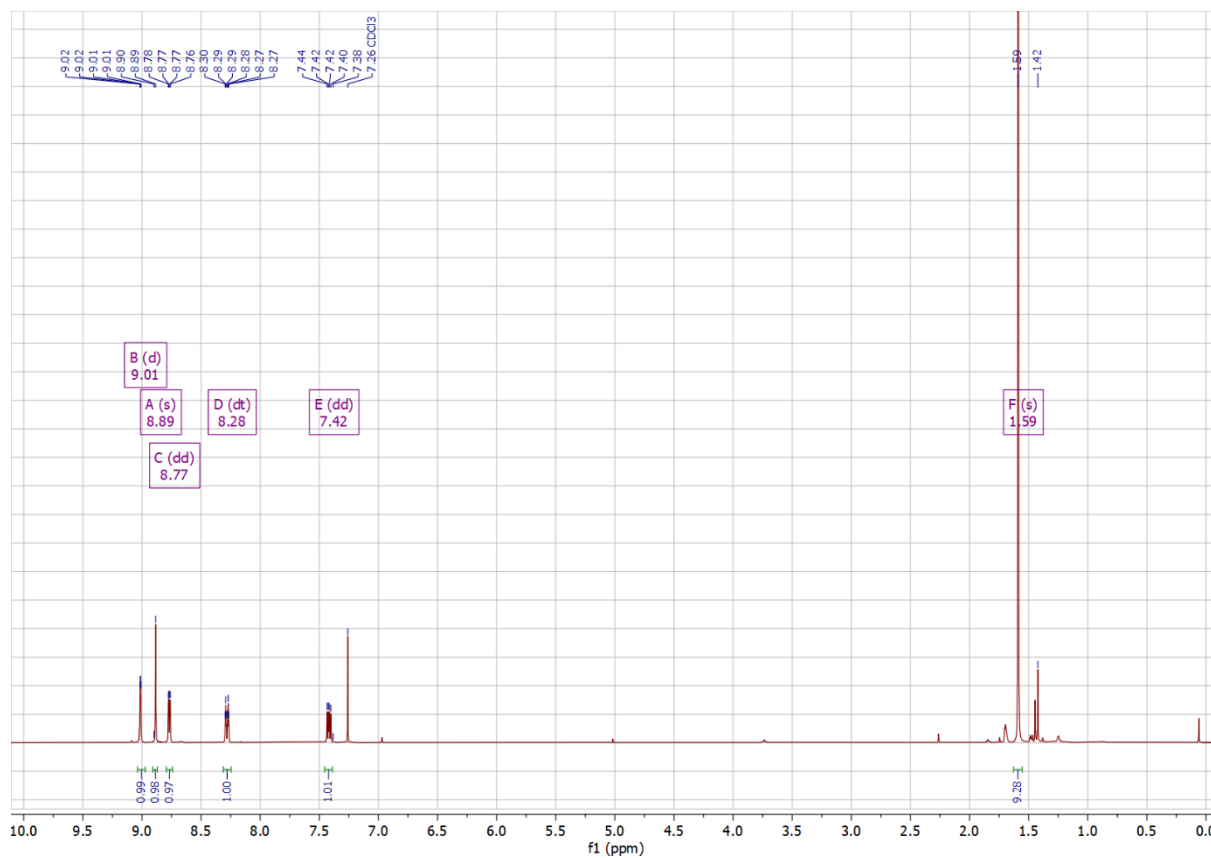


Abbildung 6.72:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung 156 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

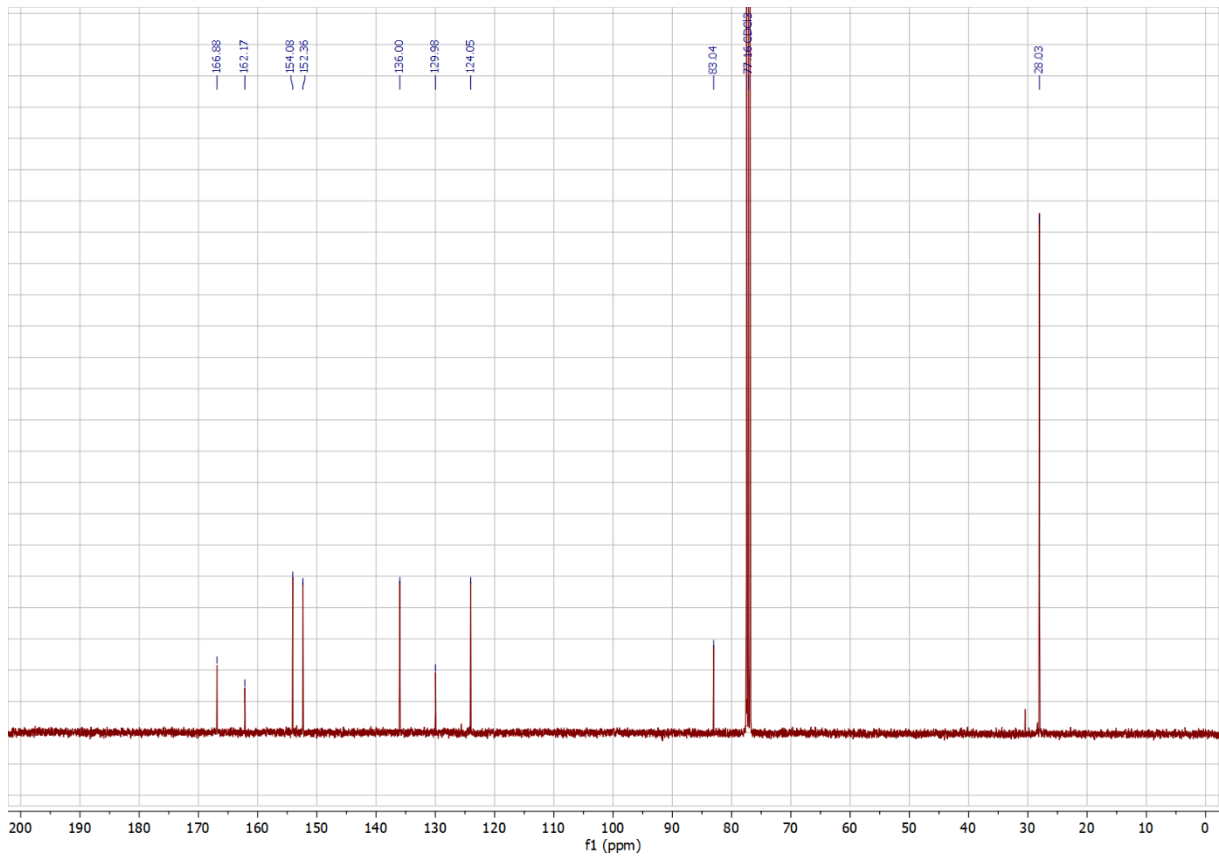


Abbildung 6.73: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung 156 (in CDCl<sub>3</sub>).

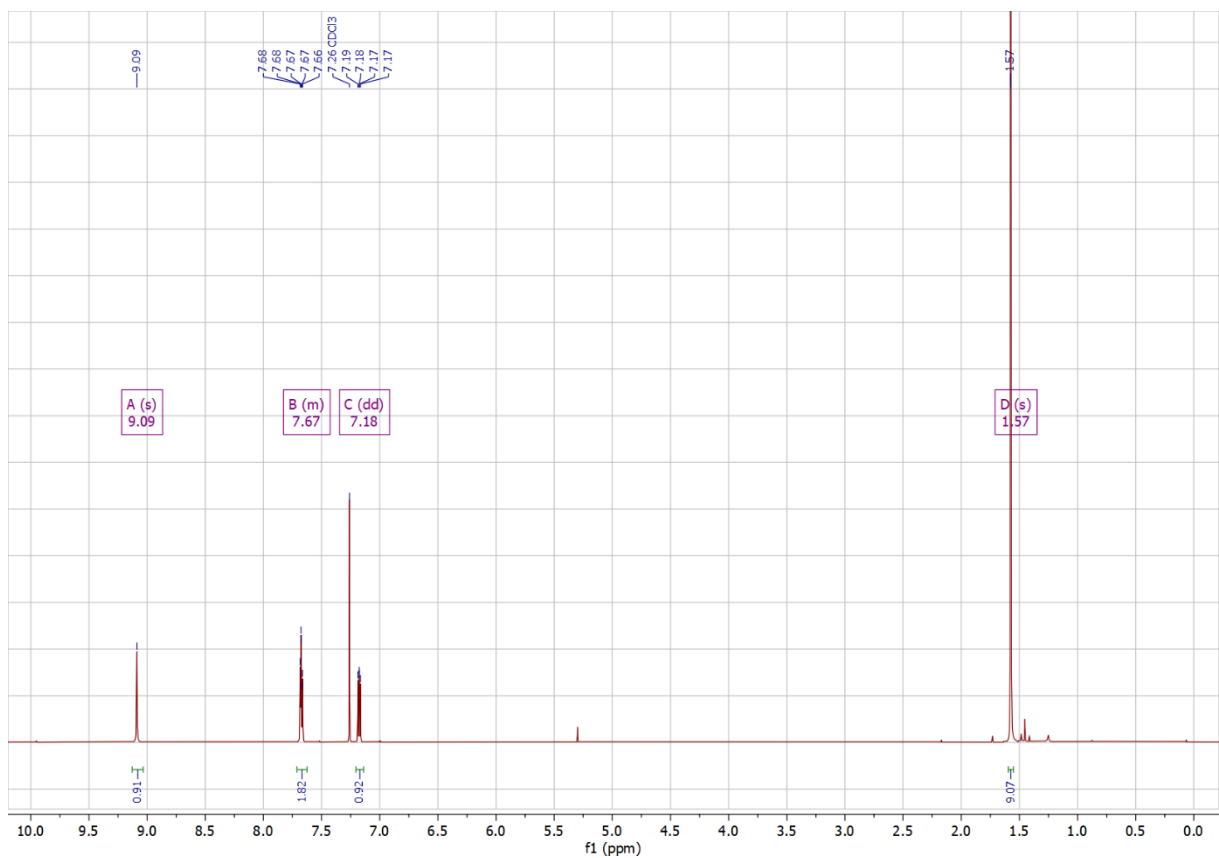


Abbildung 6.74: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung 157 (in CDCl<sub>3</sub>).

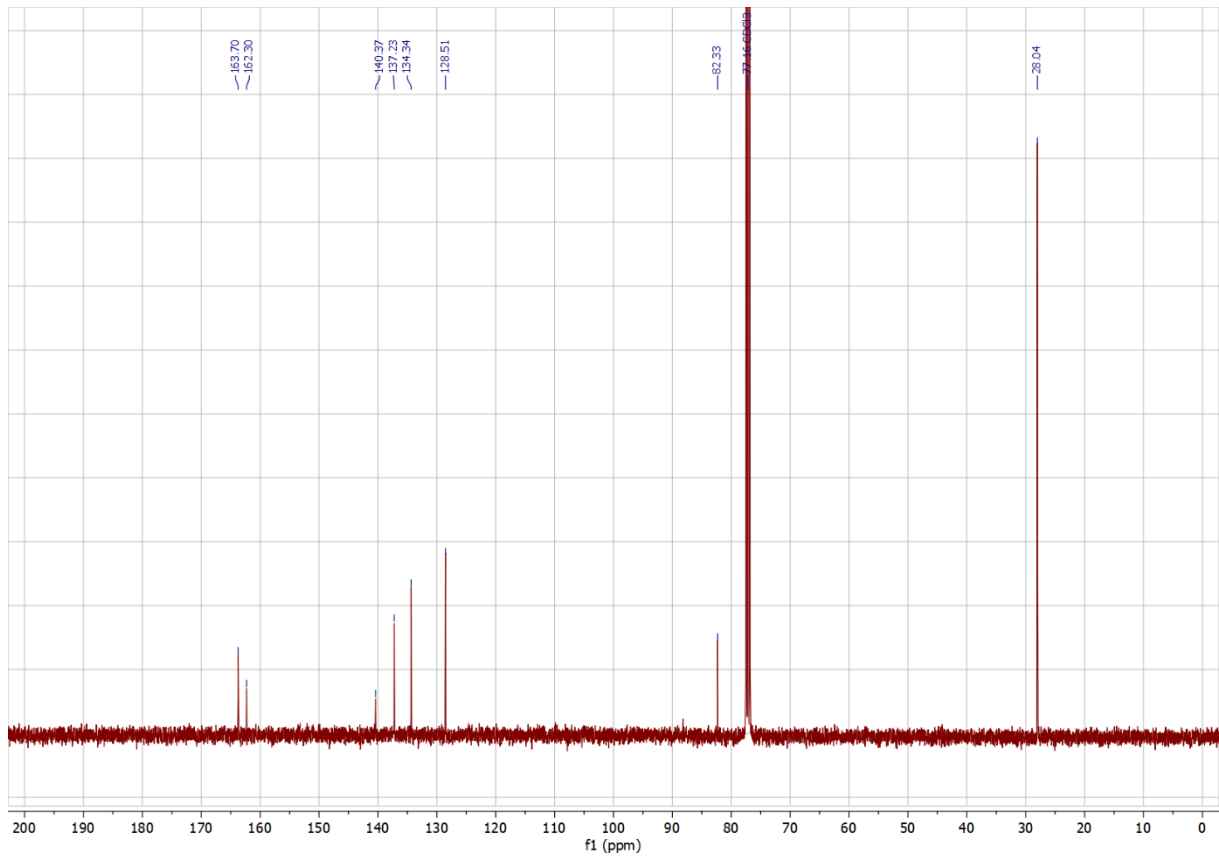


Abbildung 6.75: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung 157 (in CDCl<sub>3</sub>).

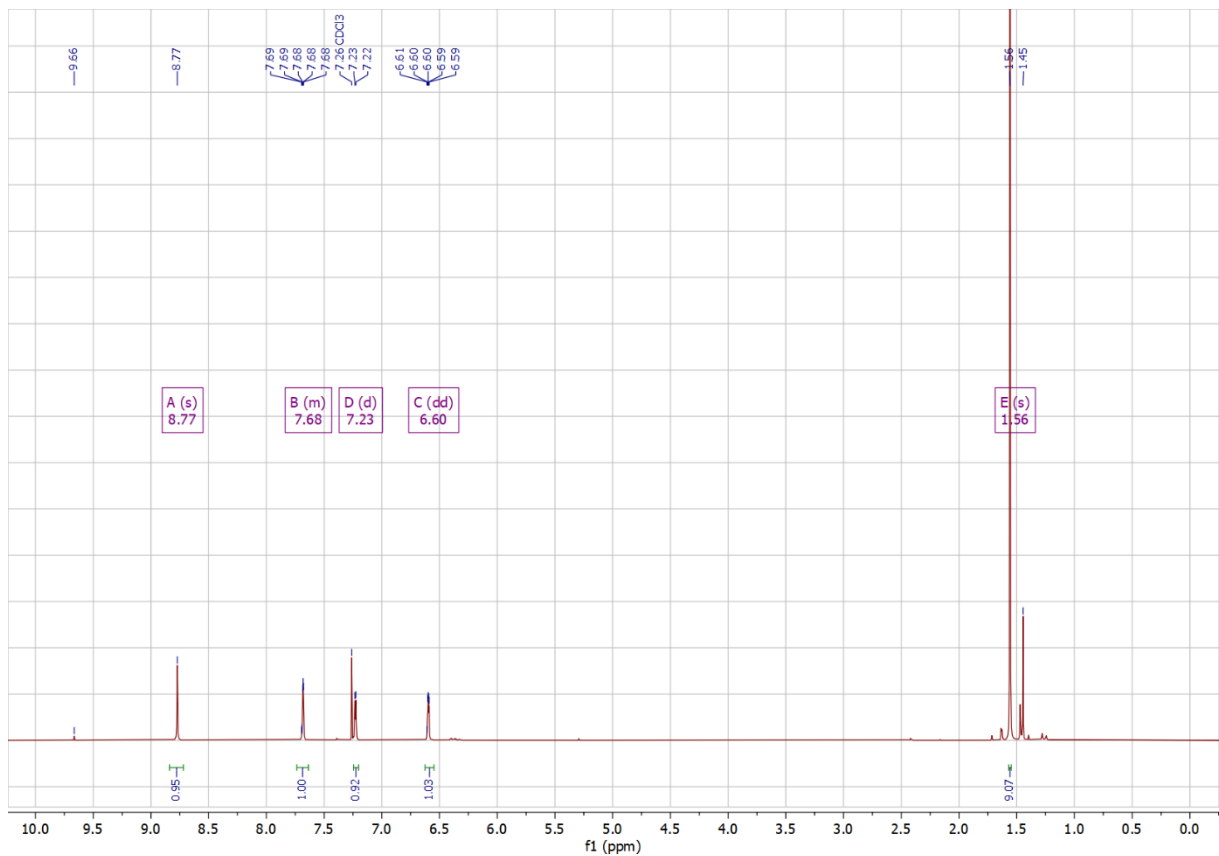


Abbildung 6.76: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung 158 (in CDCl<sub>3</sub>).

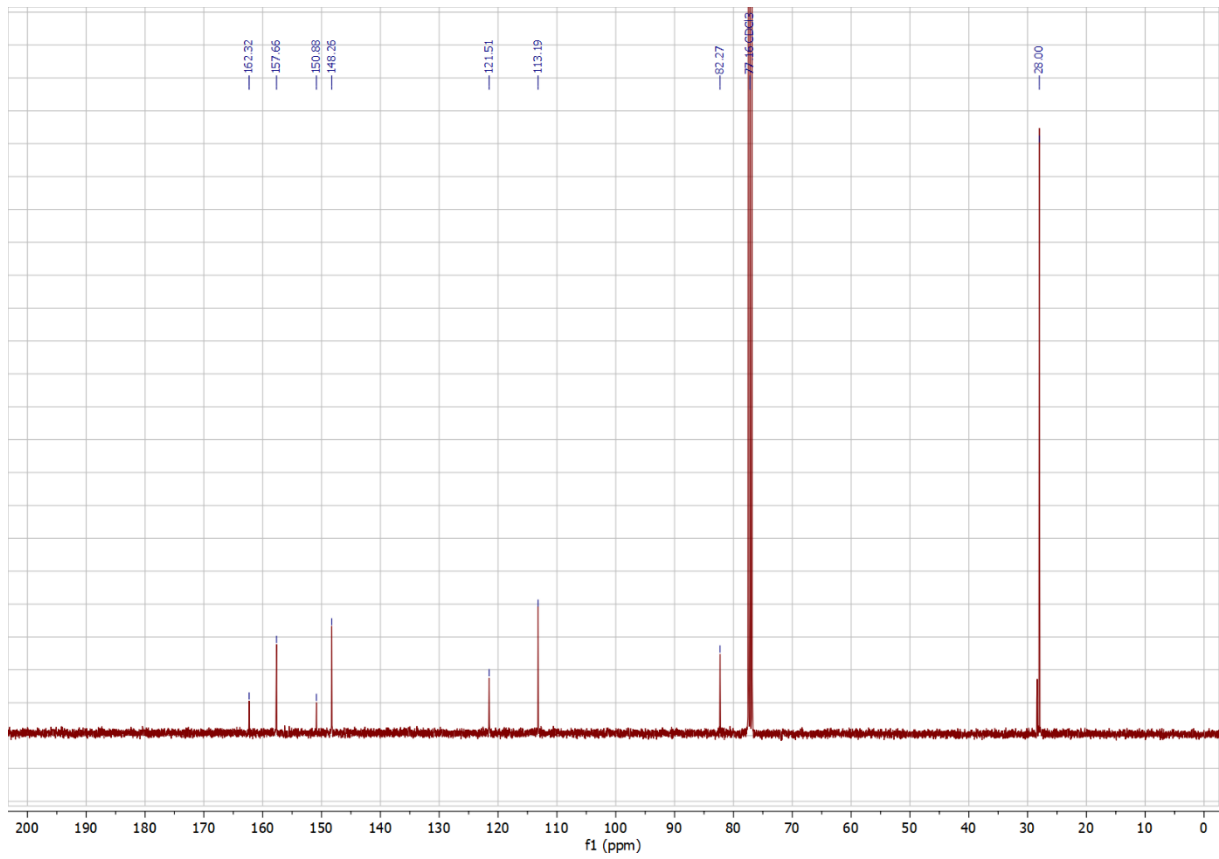


Abbildung 6.77:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung 158 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

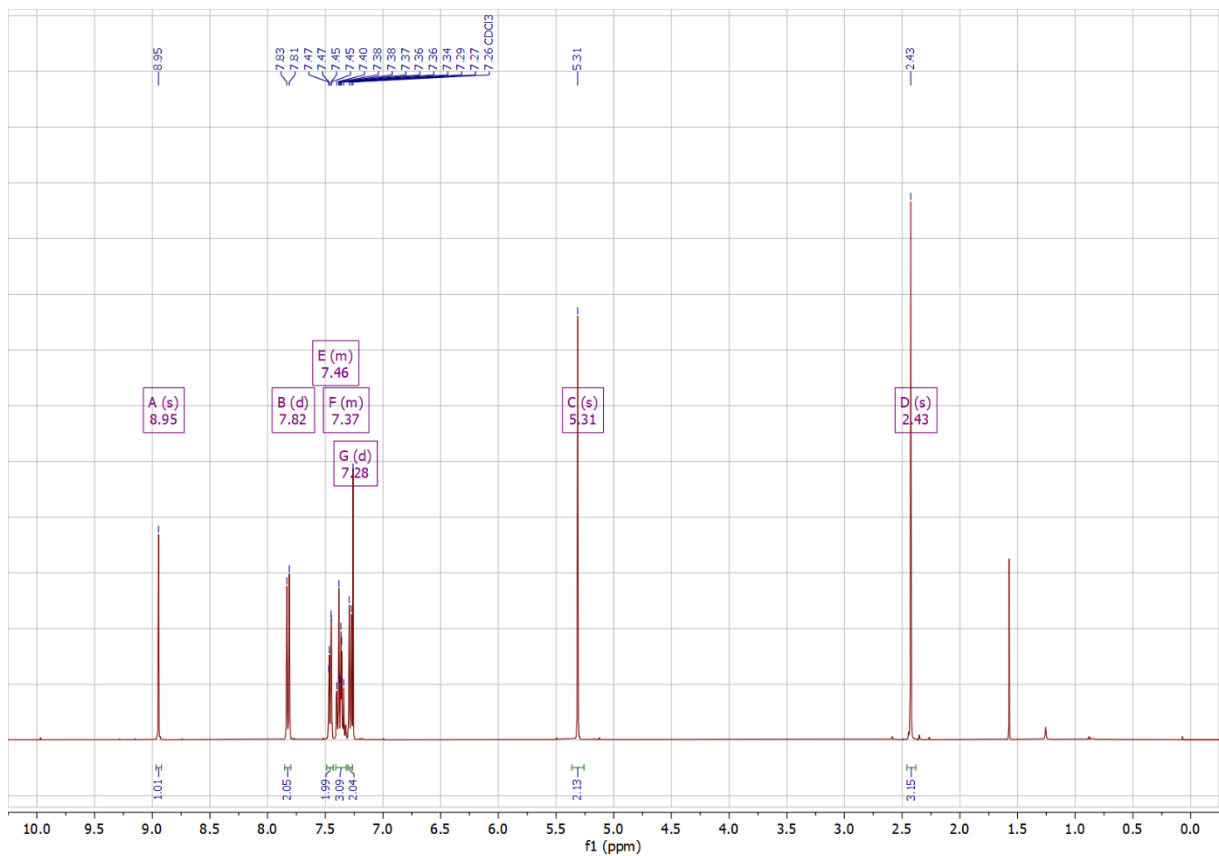


Abbildung 6.78:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung 159 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

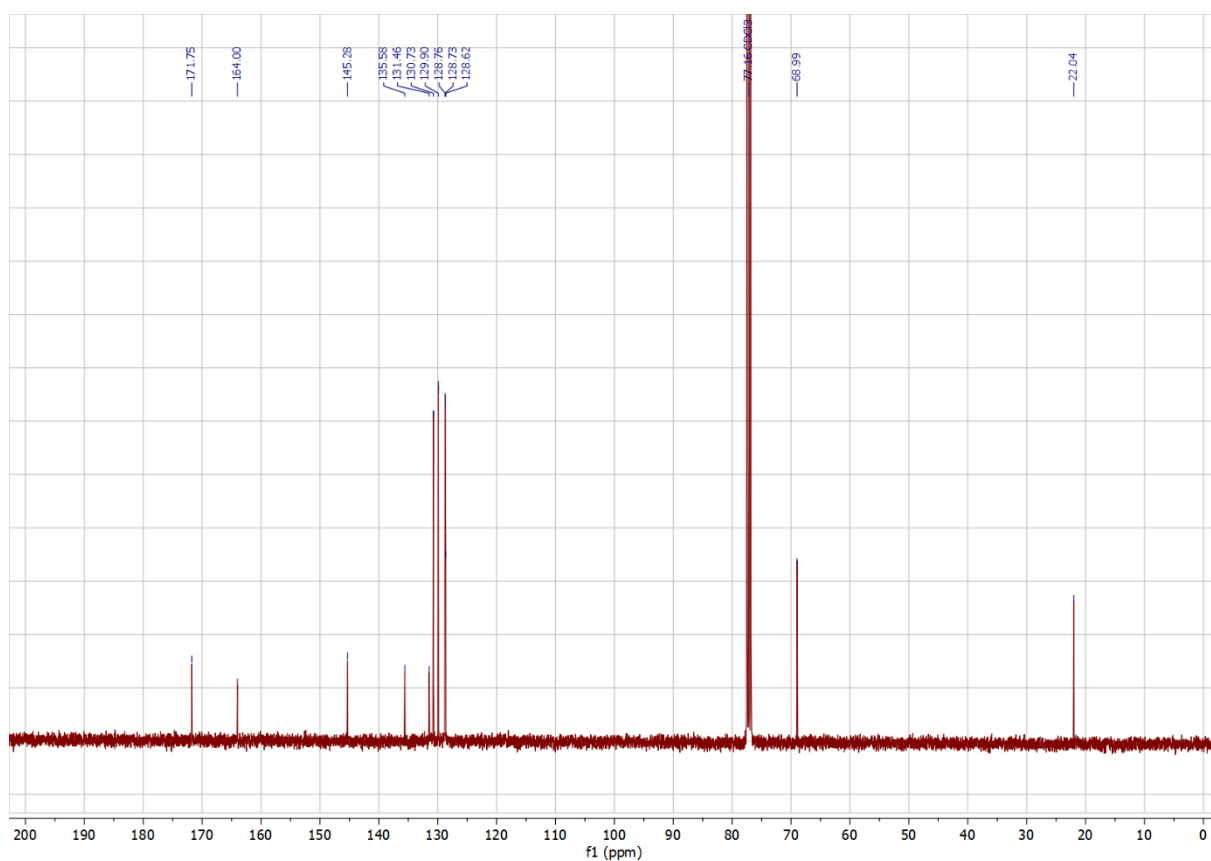


Abbildung 6.79: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung 159 (in CDCl<sub>3</sub>).

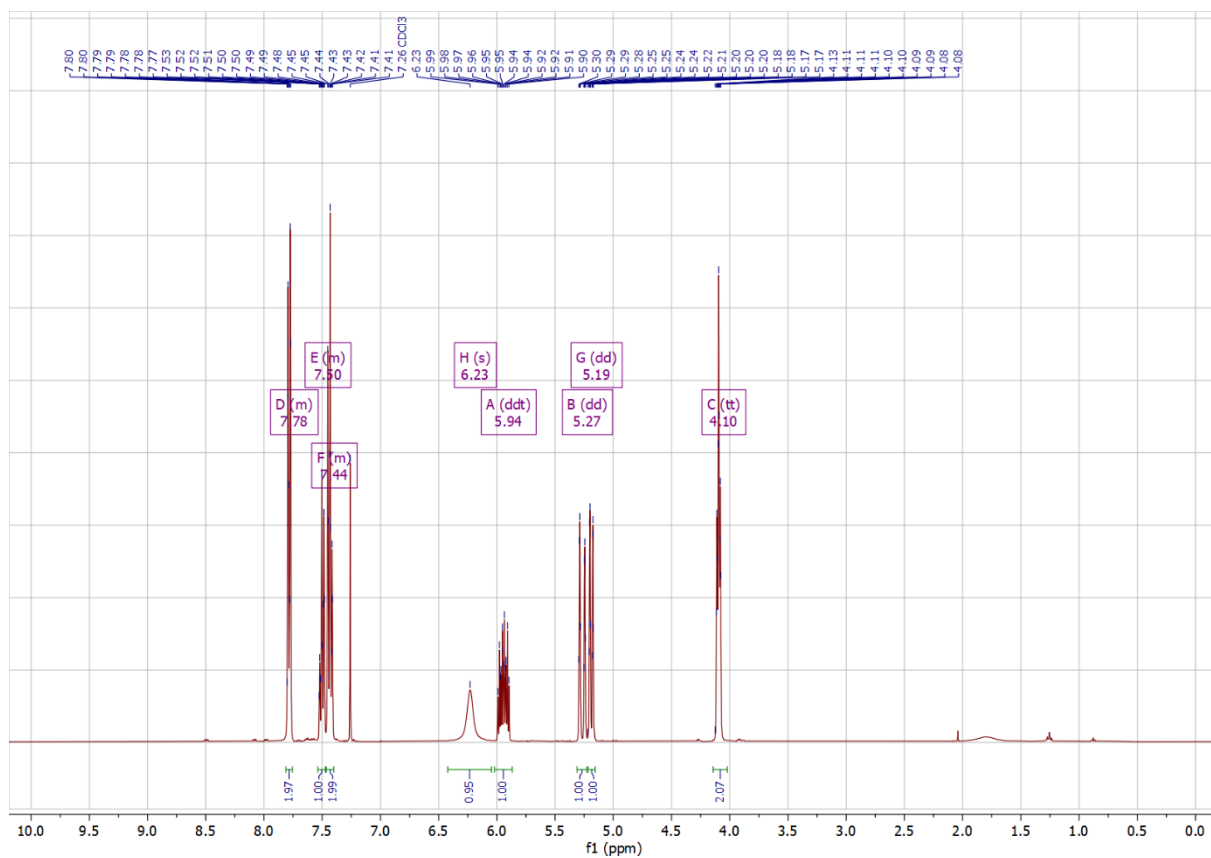


Abbildung 6.80: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung 65 (in CDCl<sub>3</sub>).

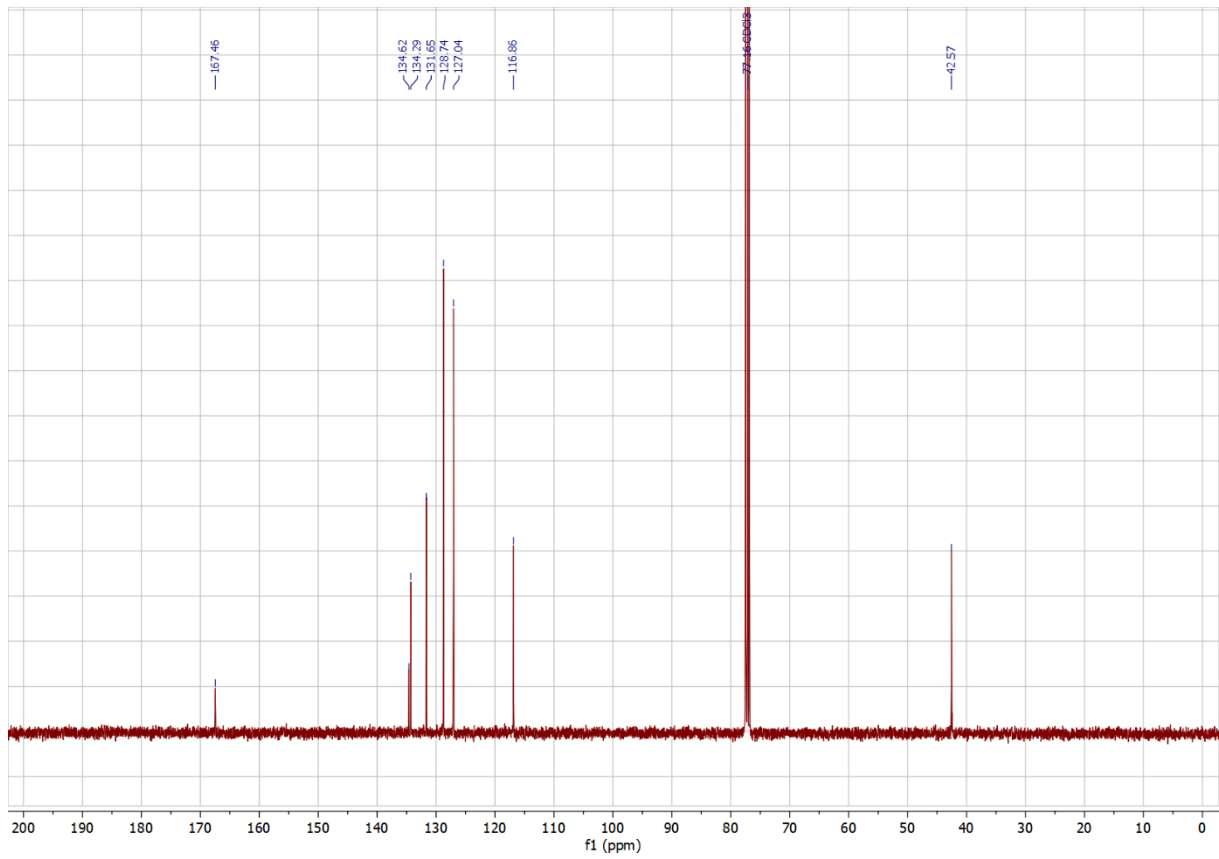


Abbildung 6.81: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung 65 (in CDCl<sub>3</sub>).

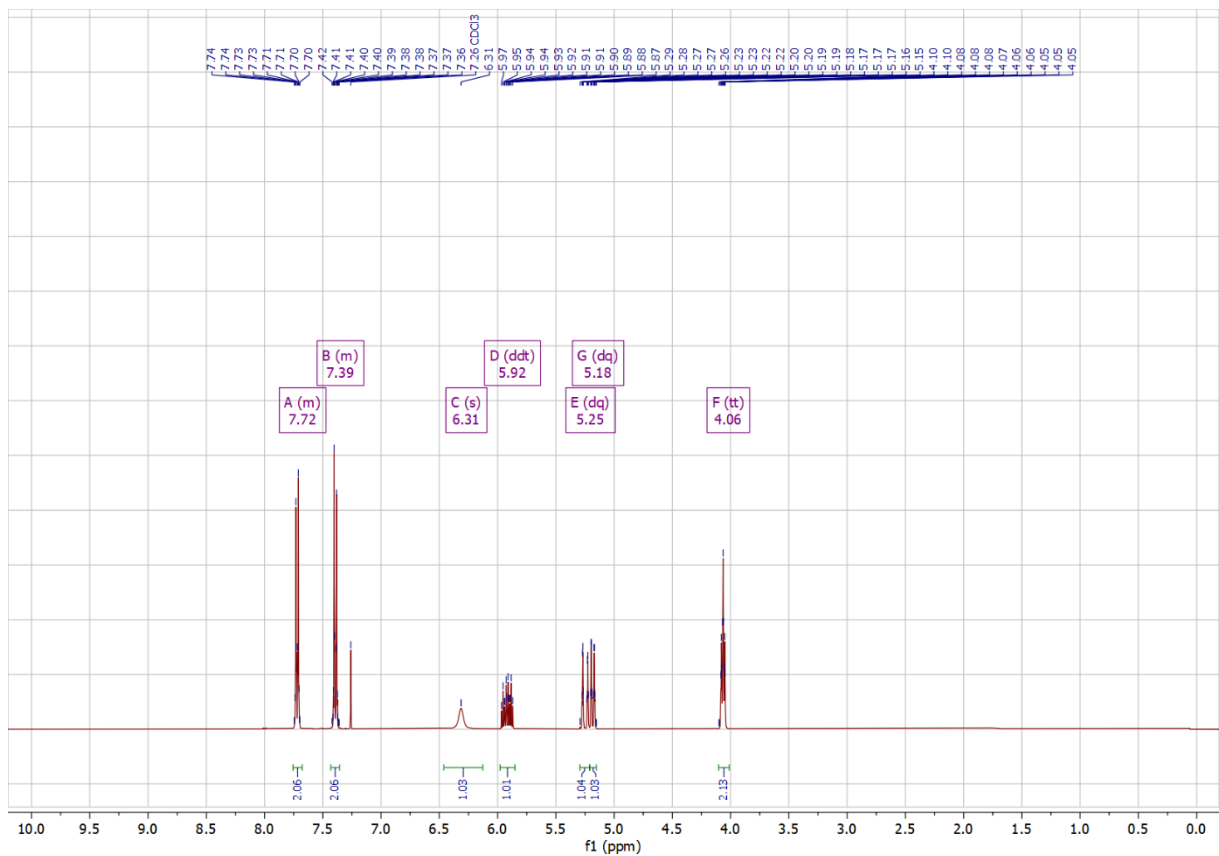


Abbildung 6.82: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung 177 (in CDCl<sub>3</sub>).

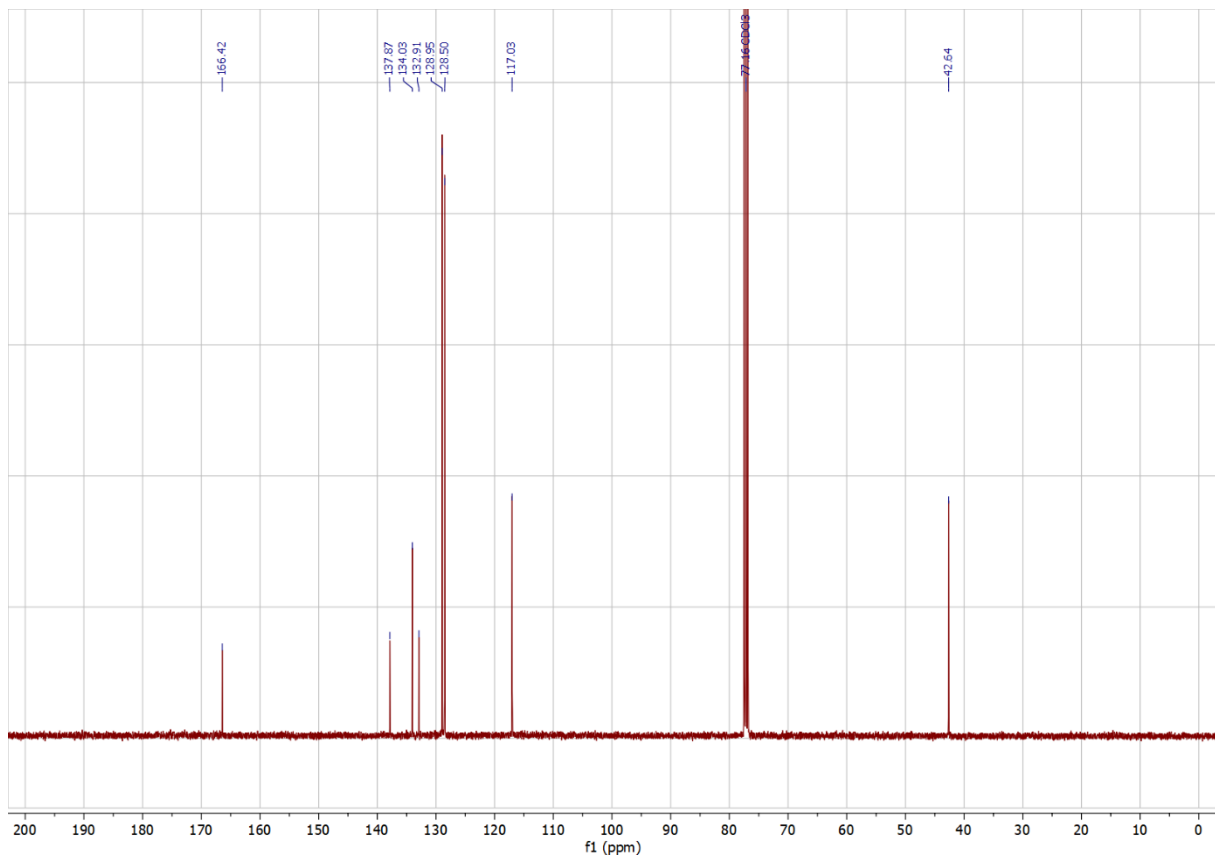


Abbildung 6.83: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung 177 (in CDCl<sub>3</sub>).

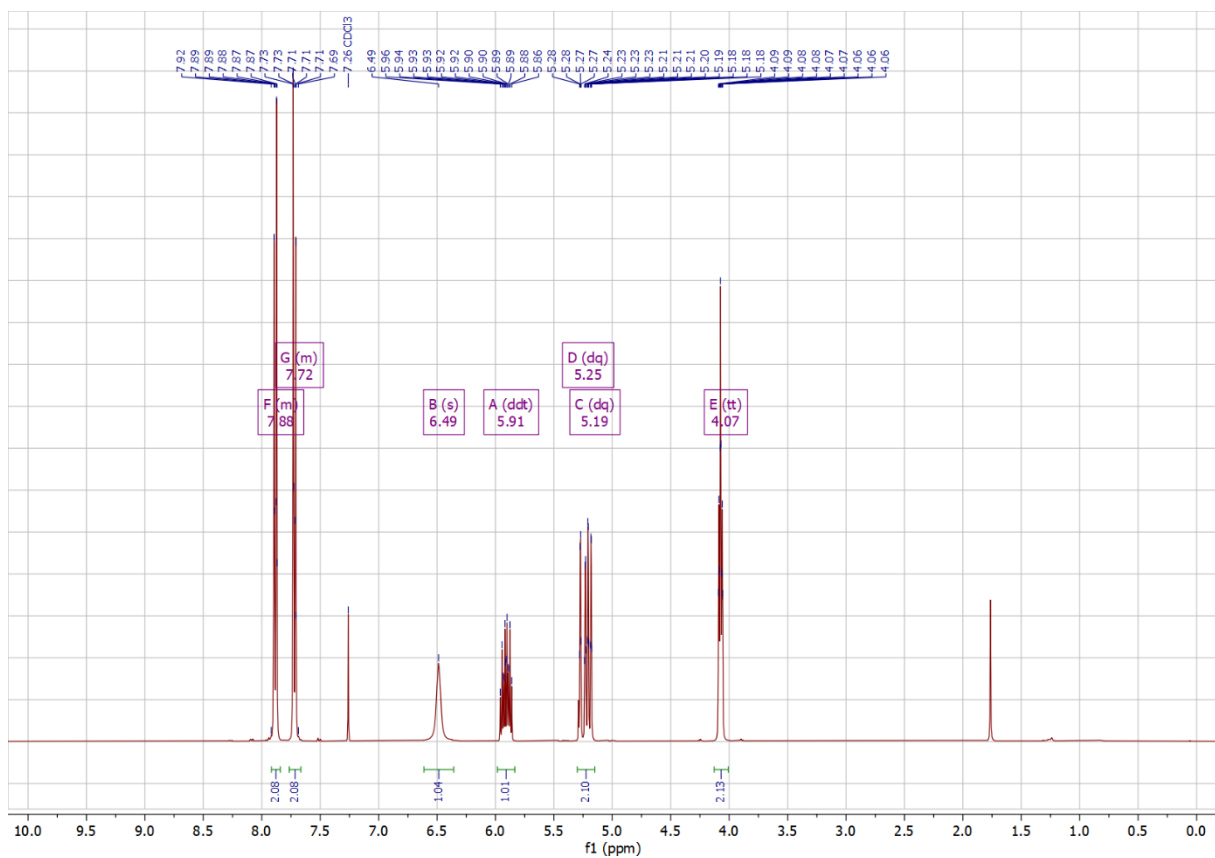


Abbildung 6.84: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung 178 (in CDCl<sub>3</sub>).

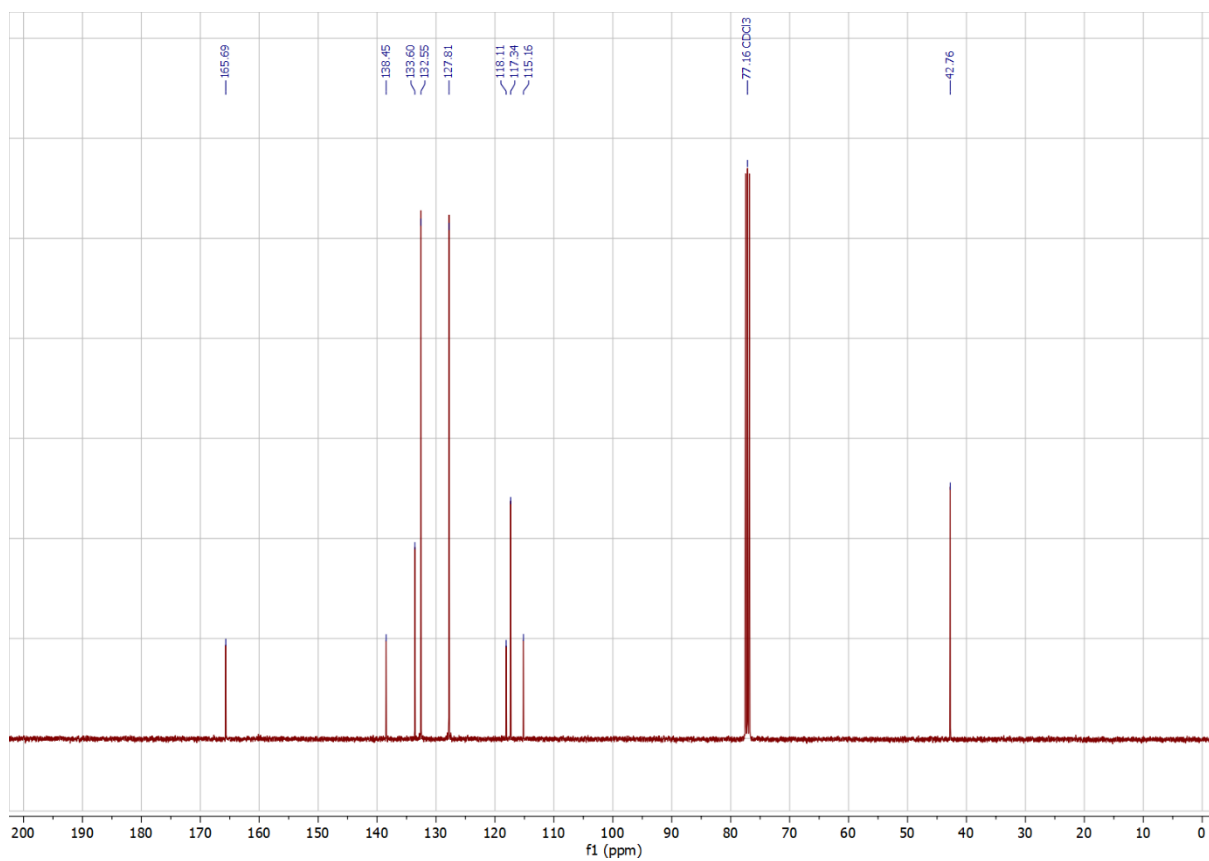


Abbildung 6.85: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung 178 (in CDCl<sub>3</sub>).

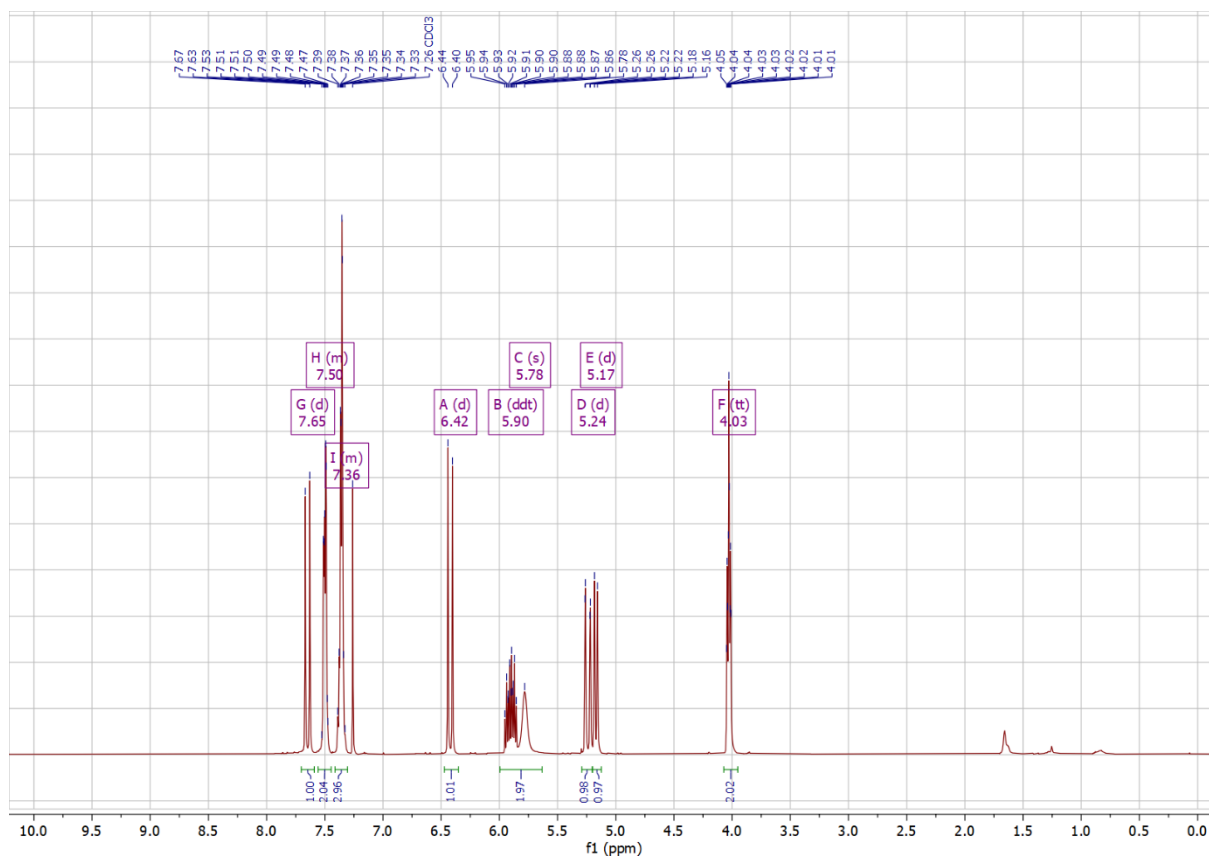


Abbildung 6.86: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung 179 (in CDCl<sub>3</sub>).

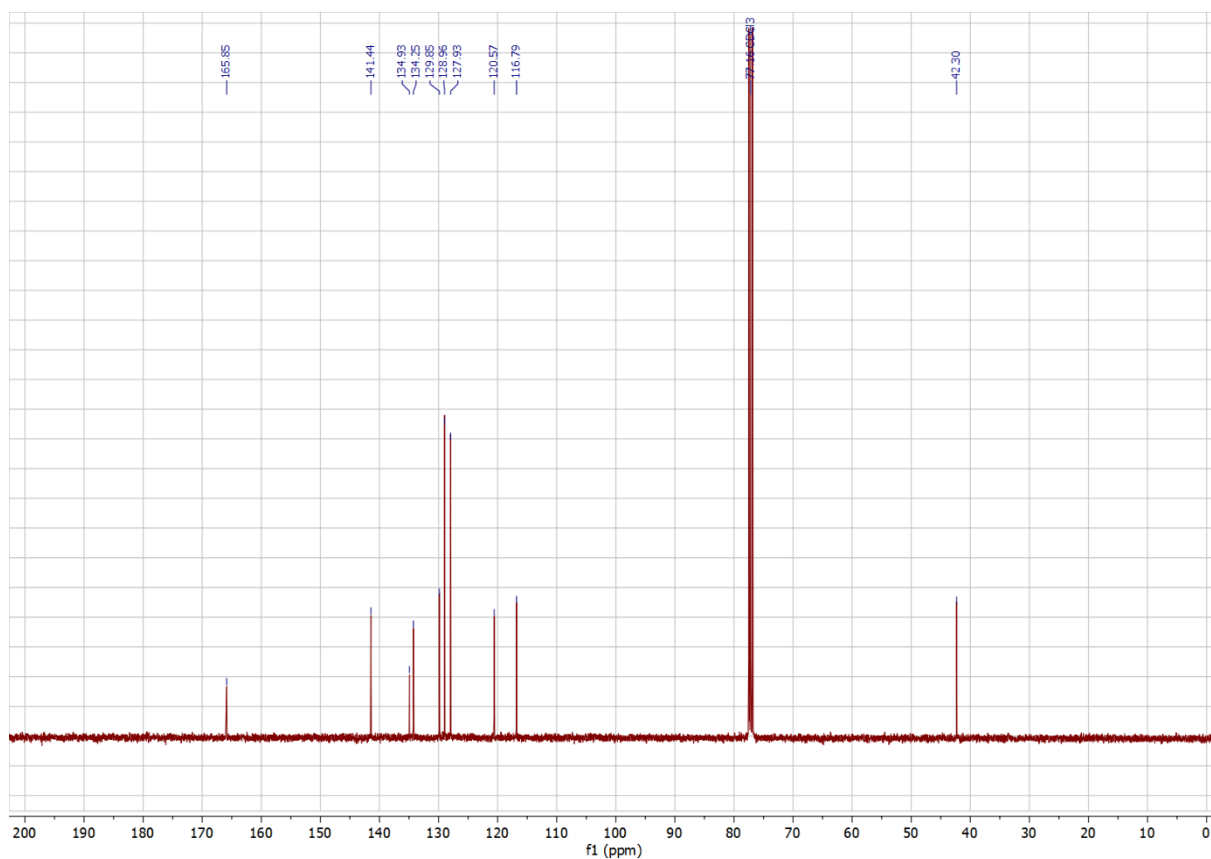


Abbildung 6.87: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung 179 (in CDCl<sub>3</sub>).

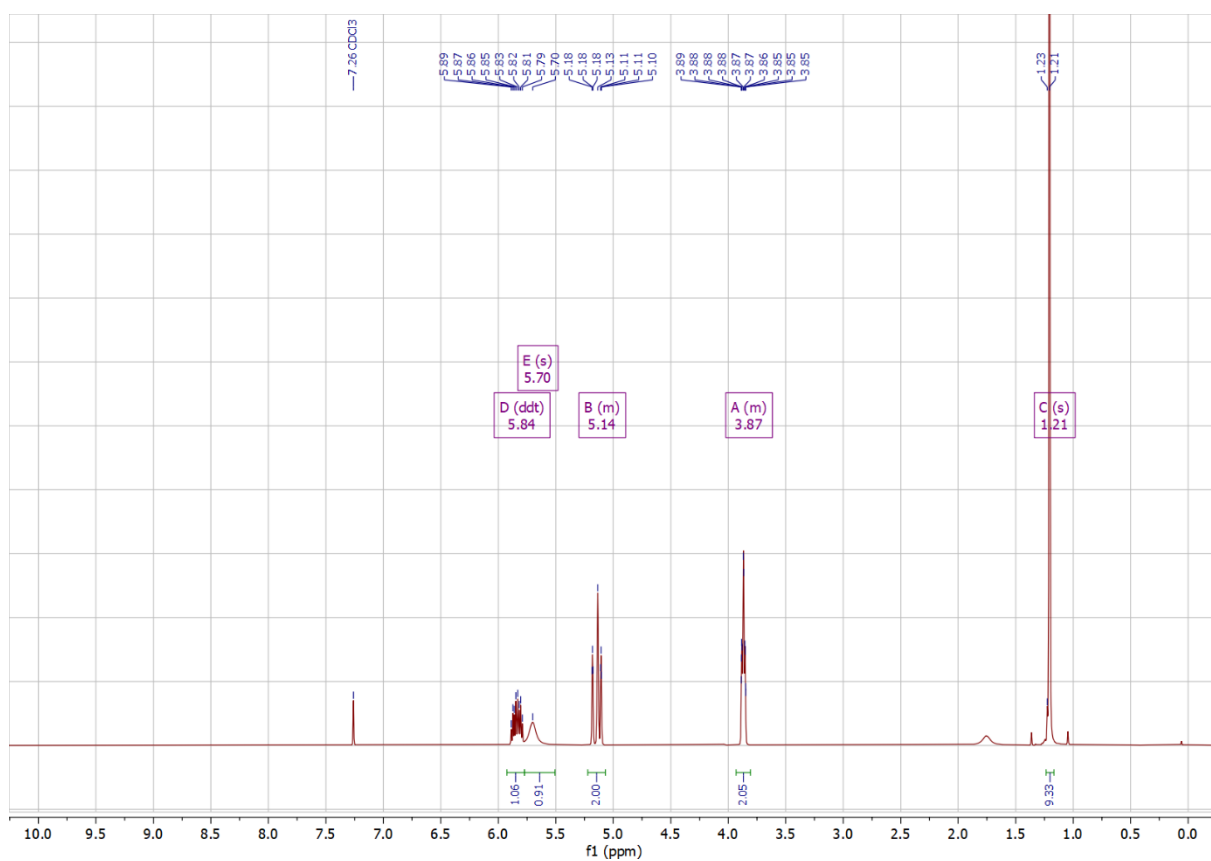


Abbildung 6.88: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung 180 (in CDCl<sub>3</sub>).

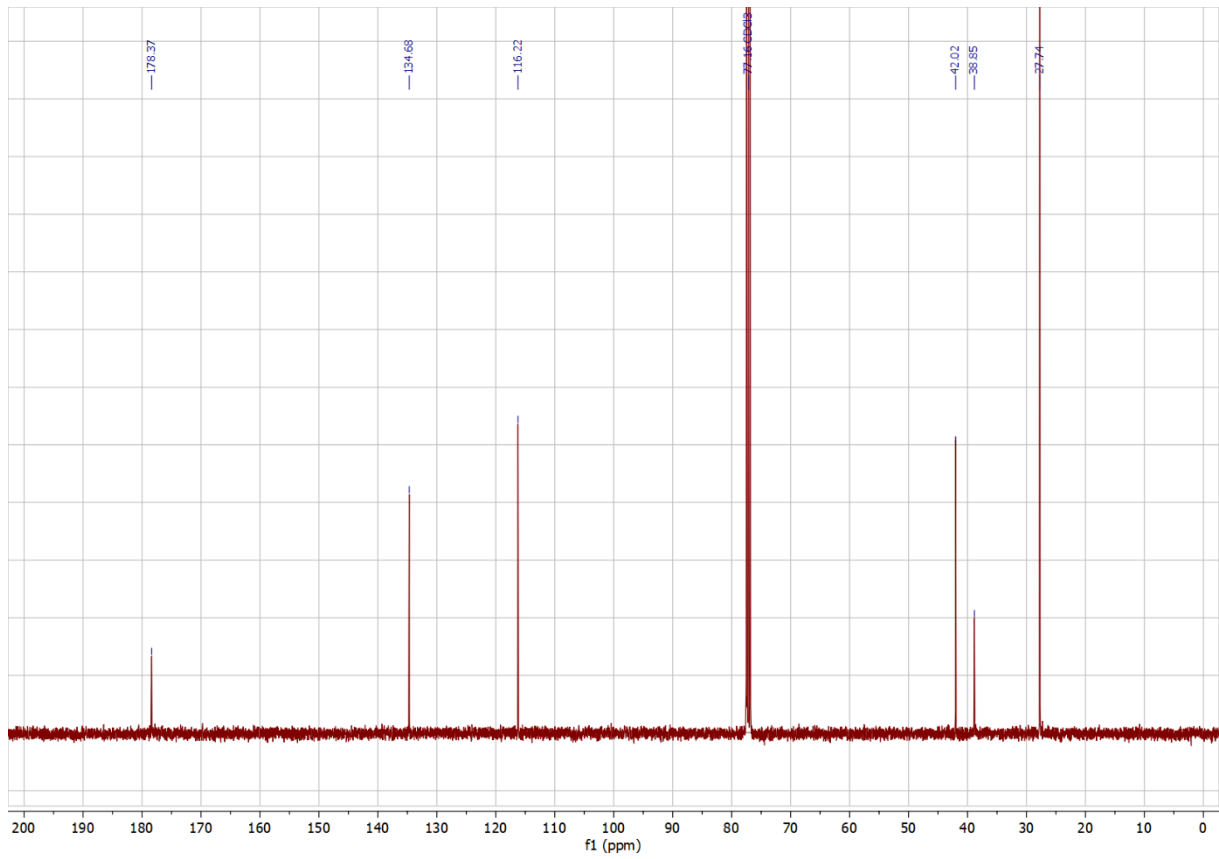


Abbildung 6.89: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung 180 (in CDCl<sub>3</sub>).

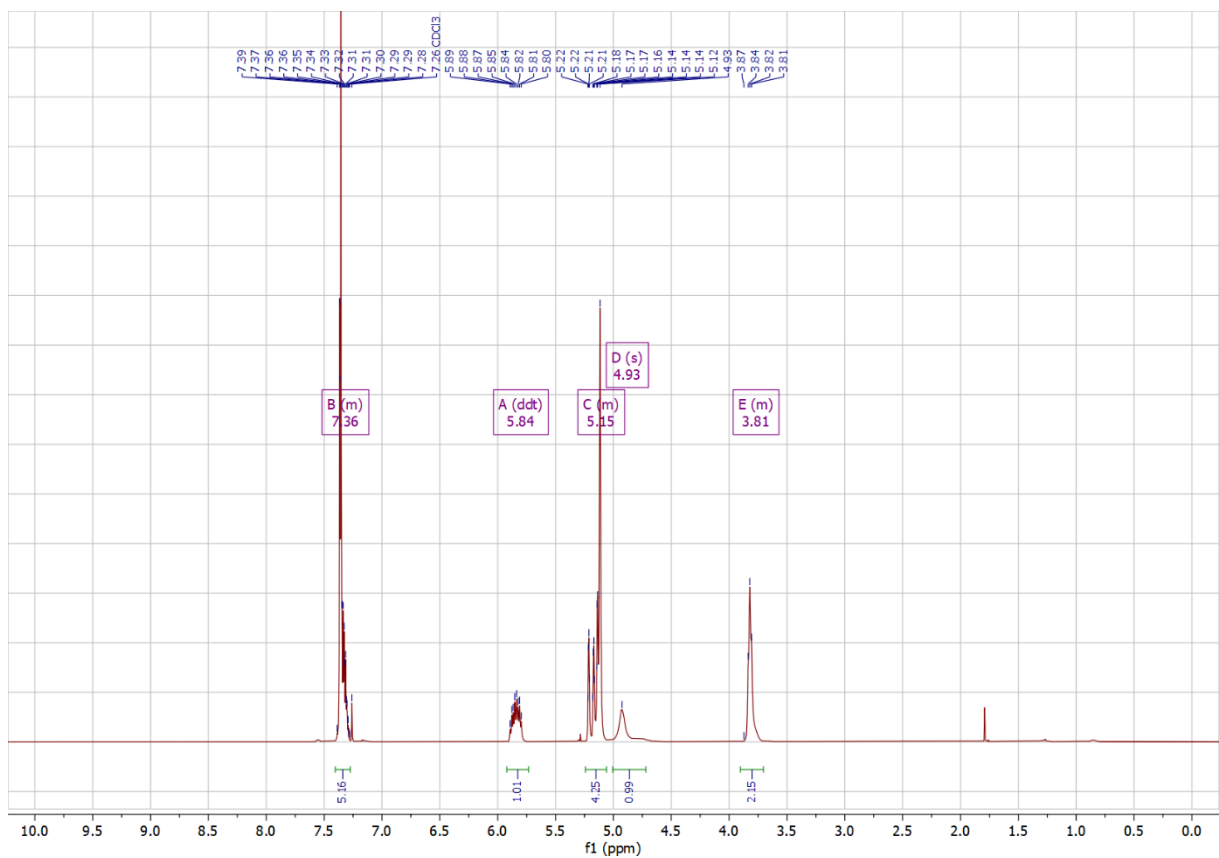


Abbildung 6.90: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung 182 (in CDCl<sub>3</sub>).

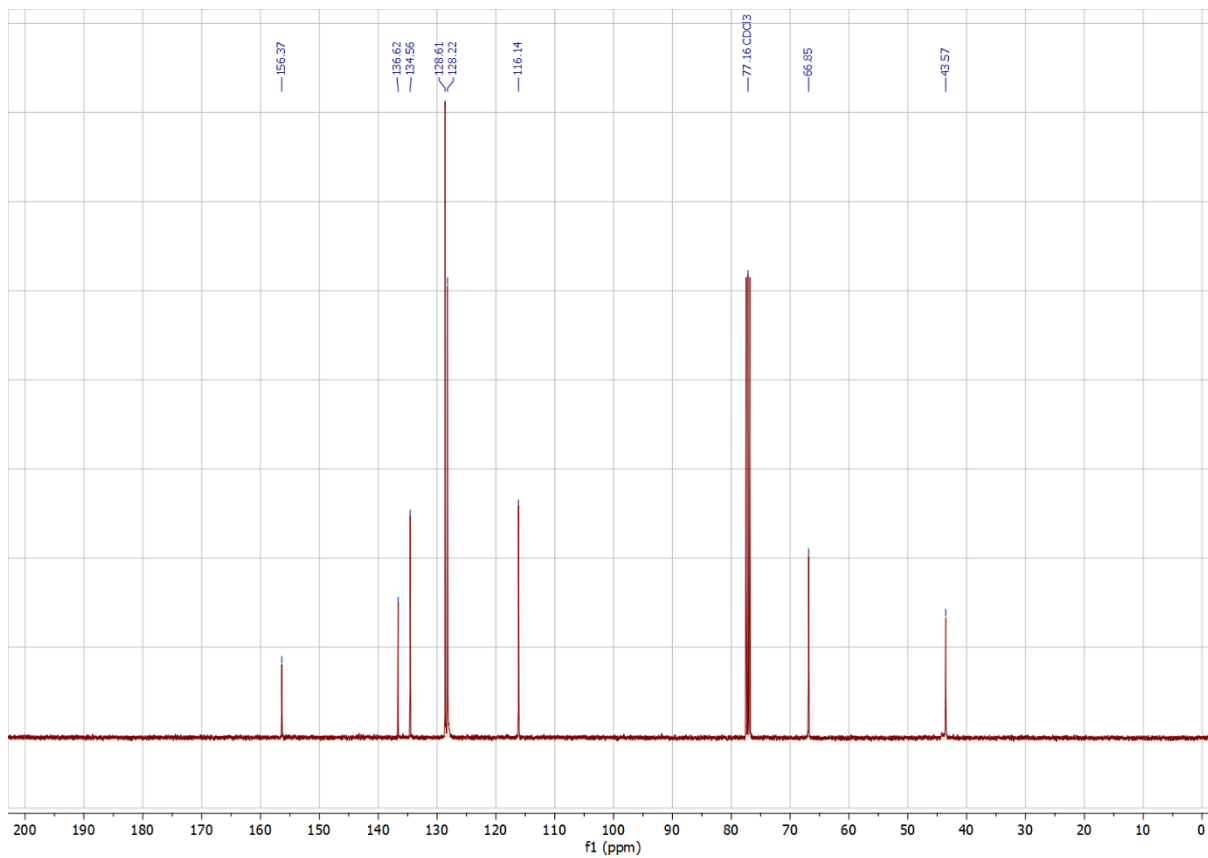


Abbildung 6.91:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung 182 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

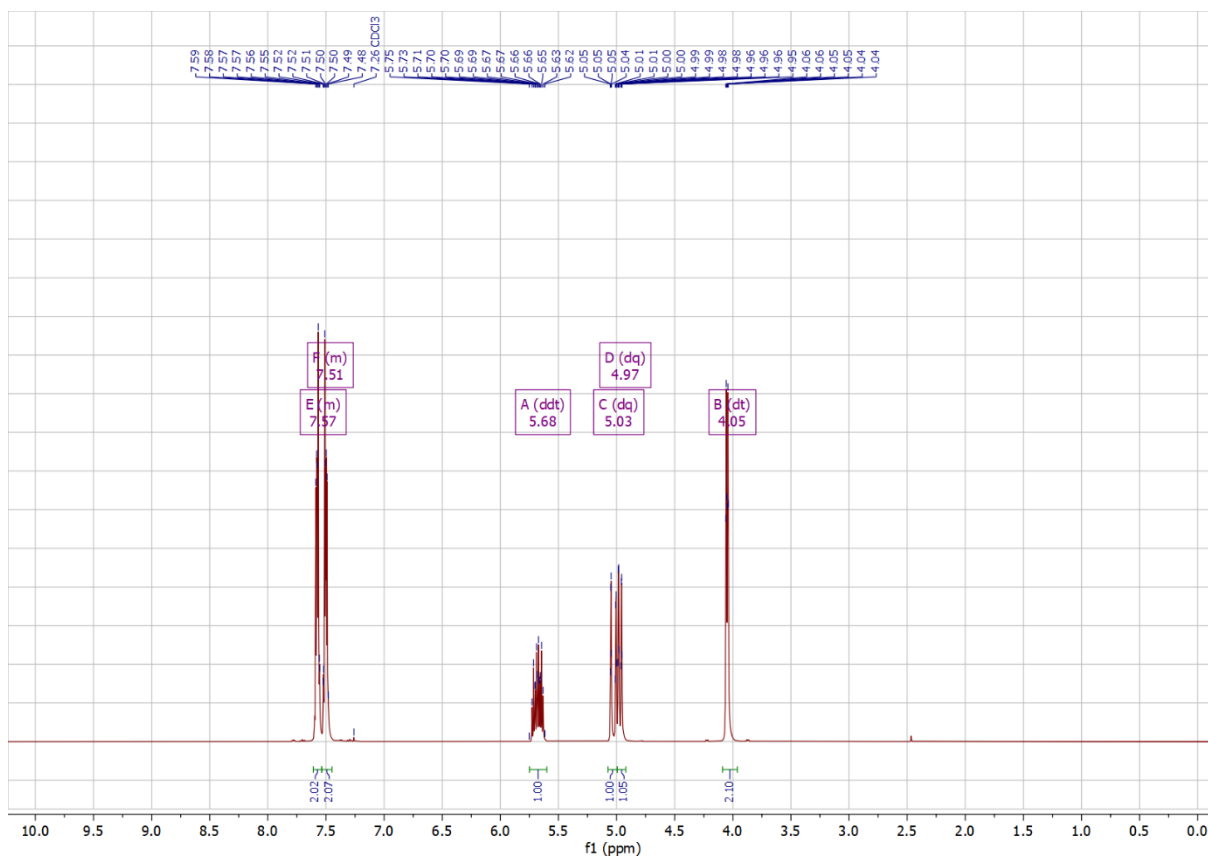


Abbildung 6.92:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung 184 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

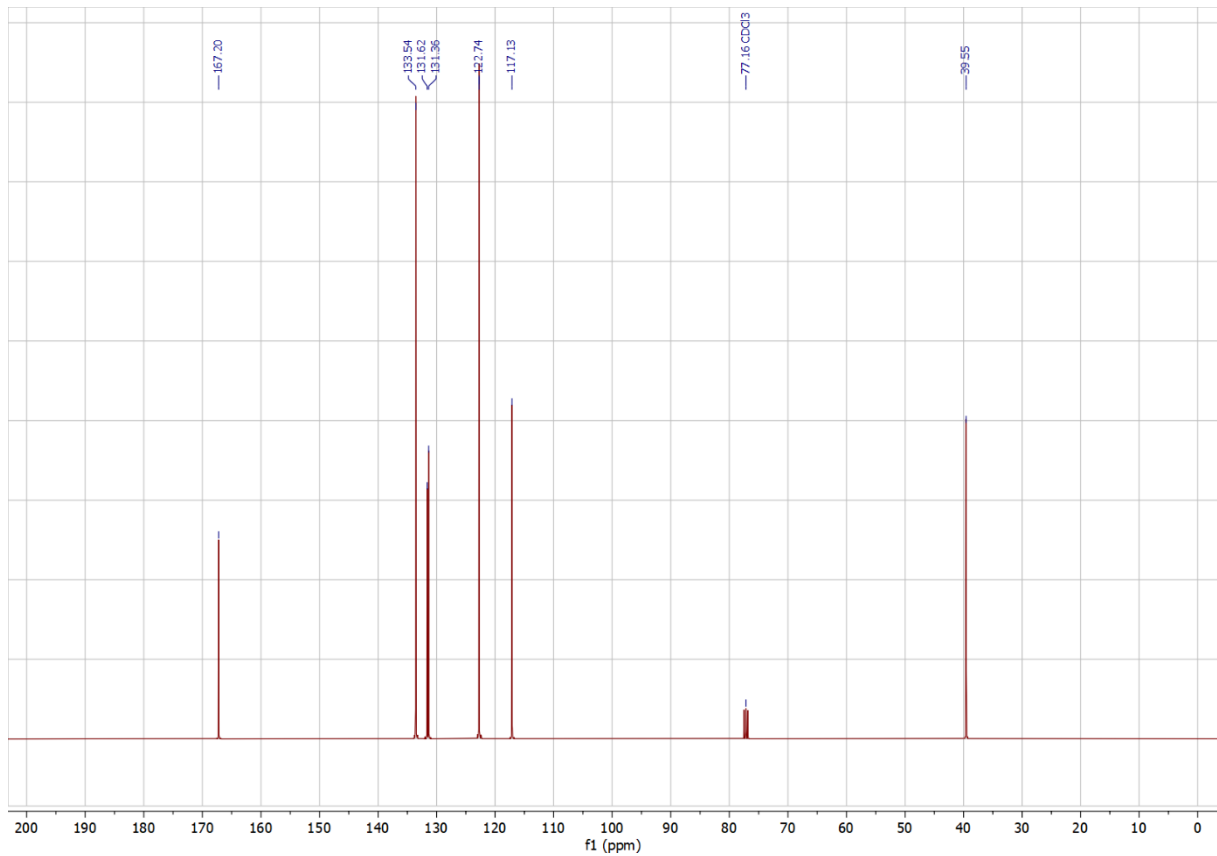


Abbildung 6.93:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung 184 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

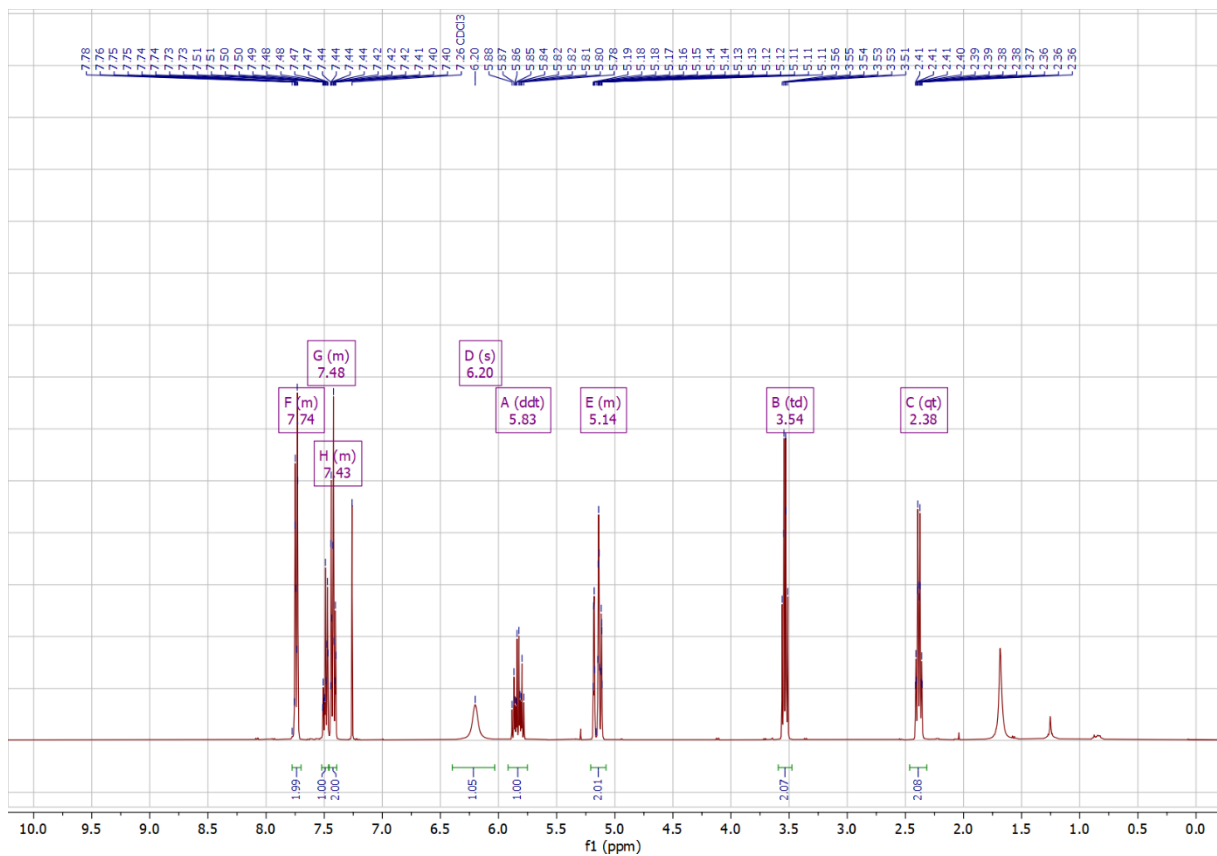


Abbildung 6.94:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung 186 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

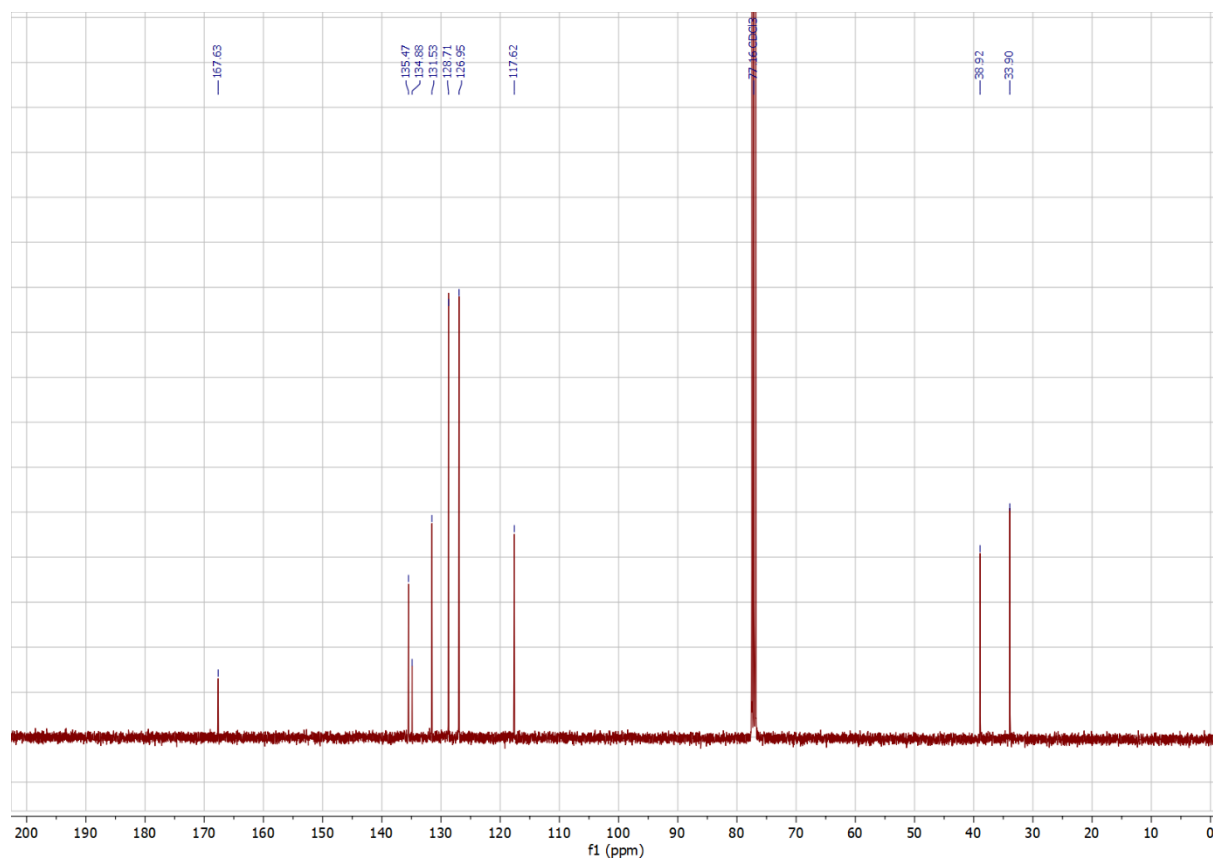


Abbildung 6.95:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung 186 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

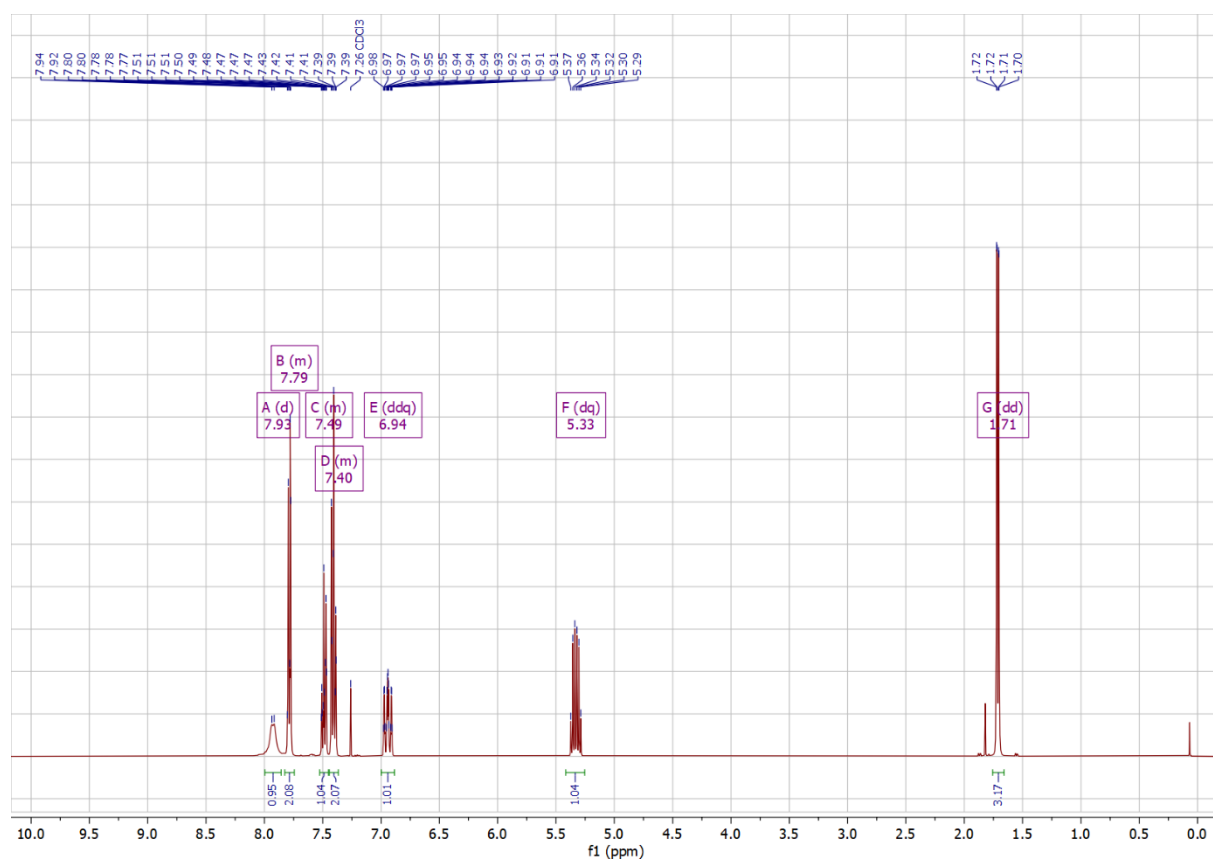


Abbildung 6.96:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung (E)-43 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

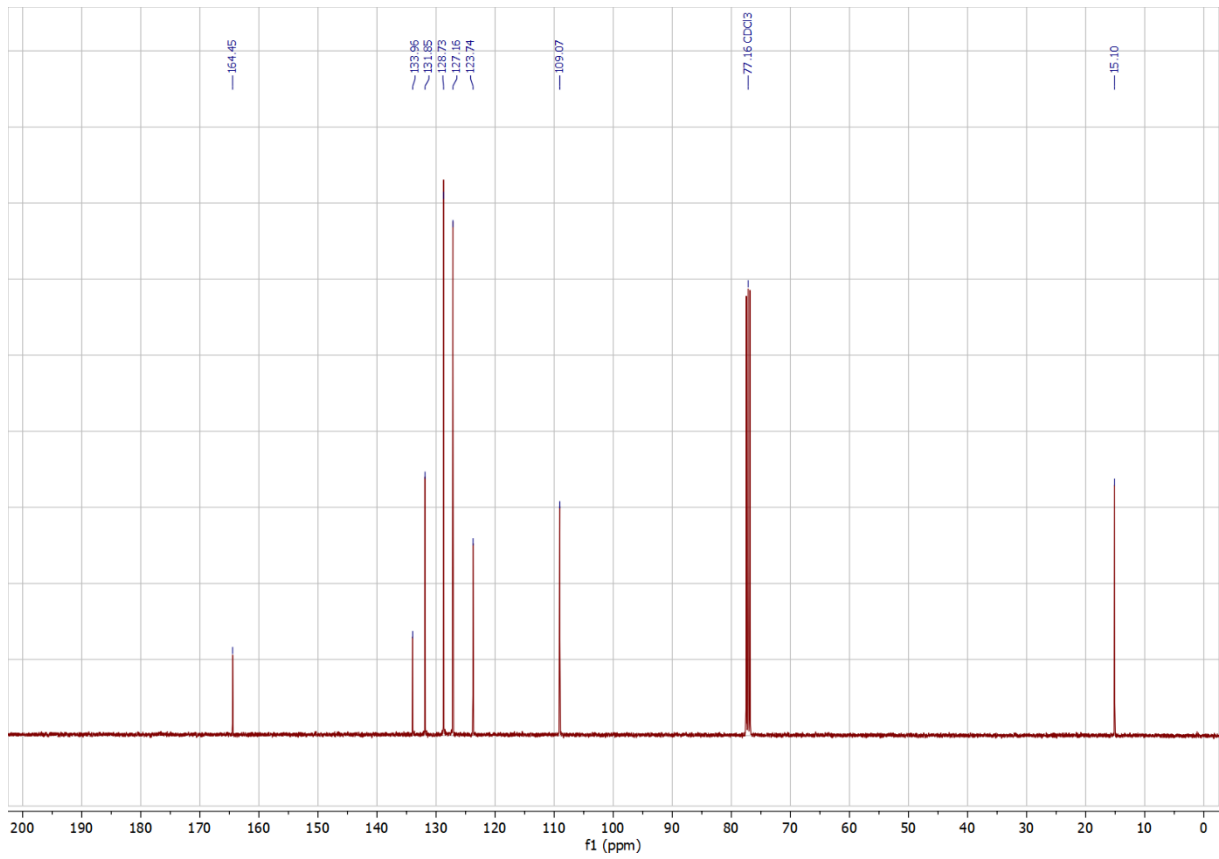


Abbildung 6.97:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung (E)-43 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

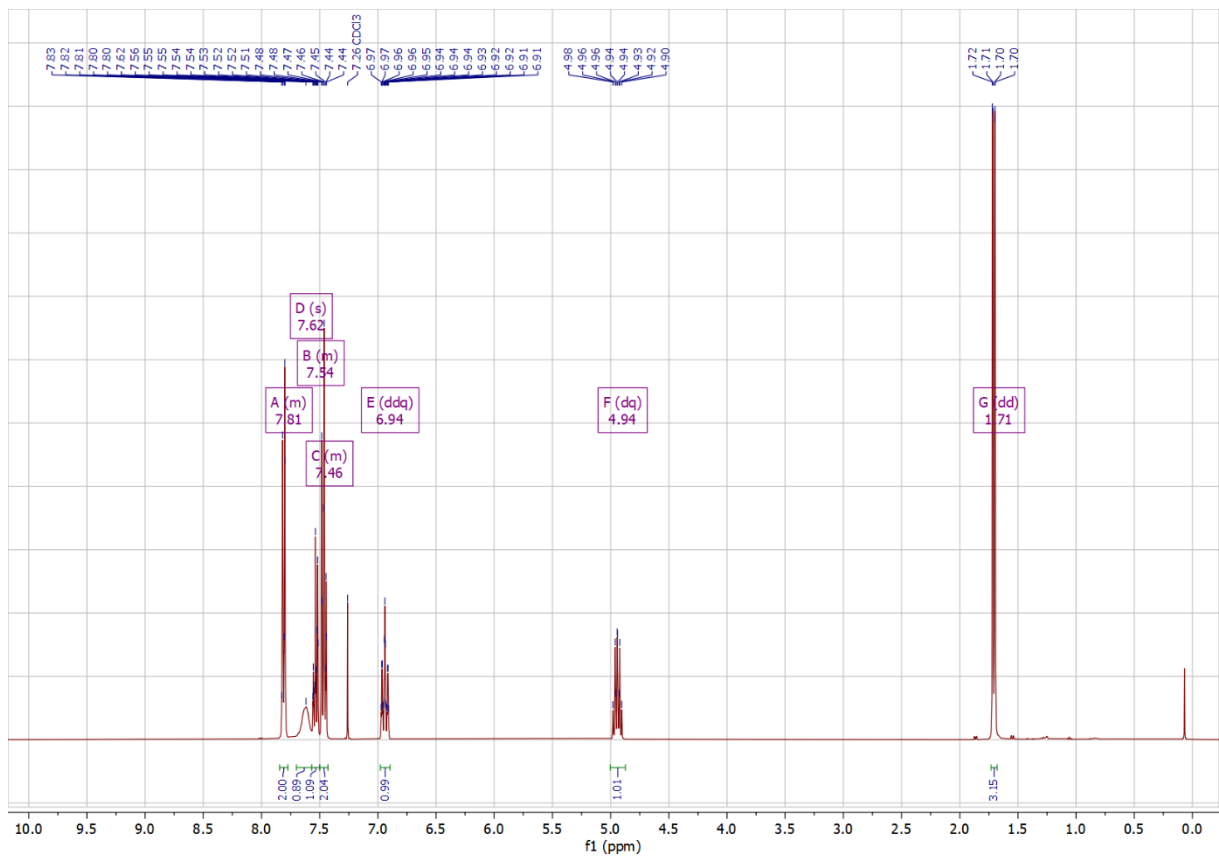


Abbildung 6.98:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung (Z)-43 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

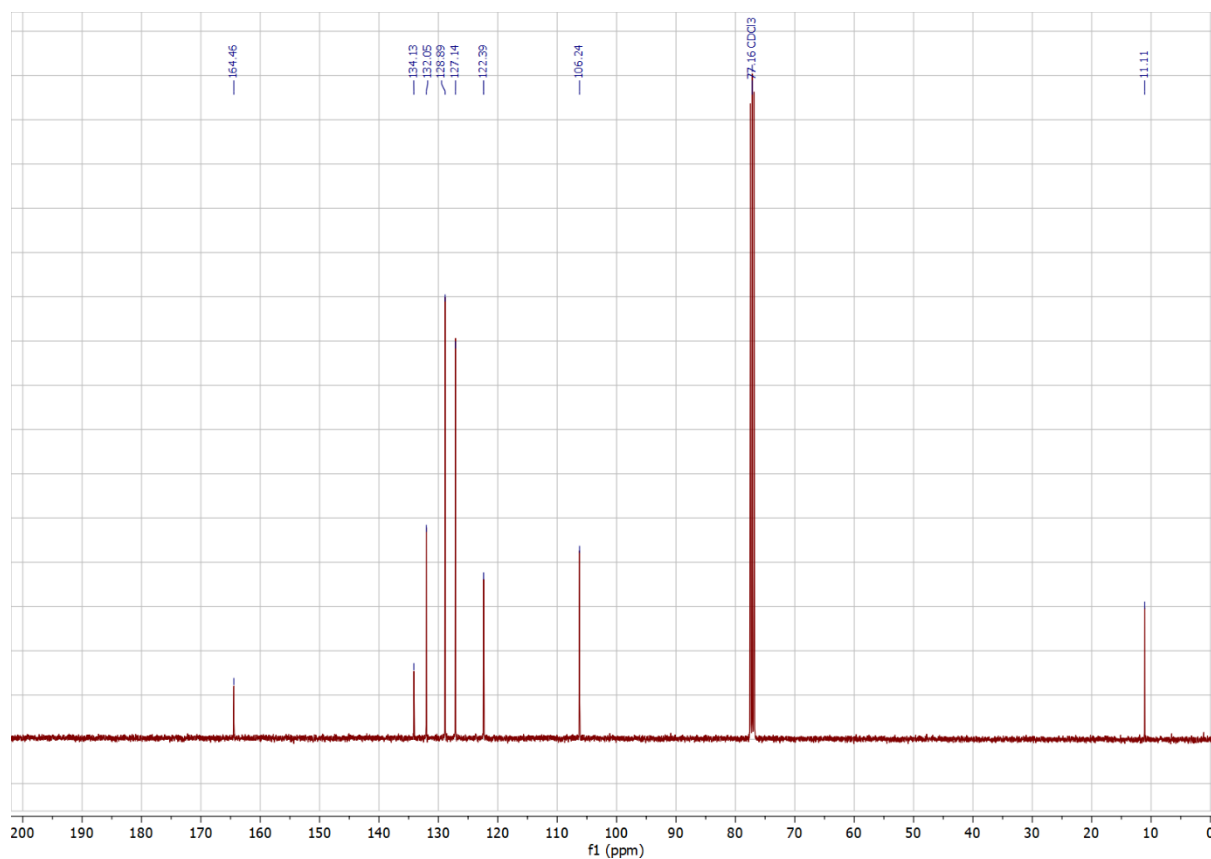


Abbildung 6.99: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung (Z)-43 (in CDCl<sub>3</sub>).

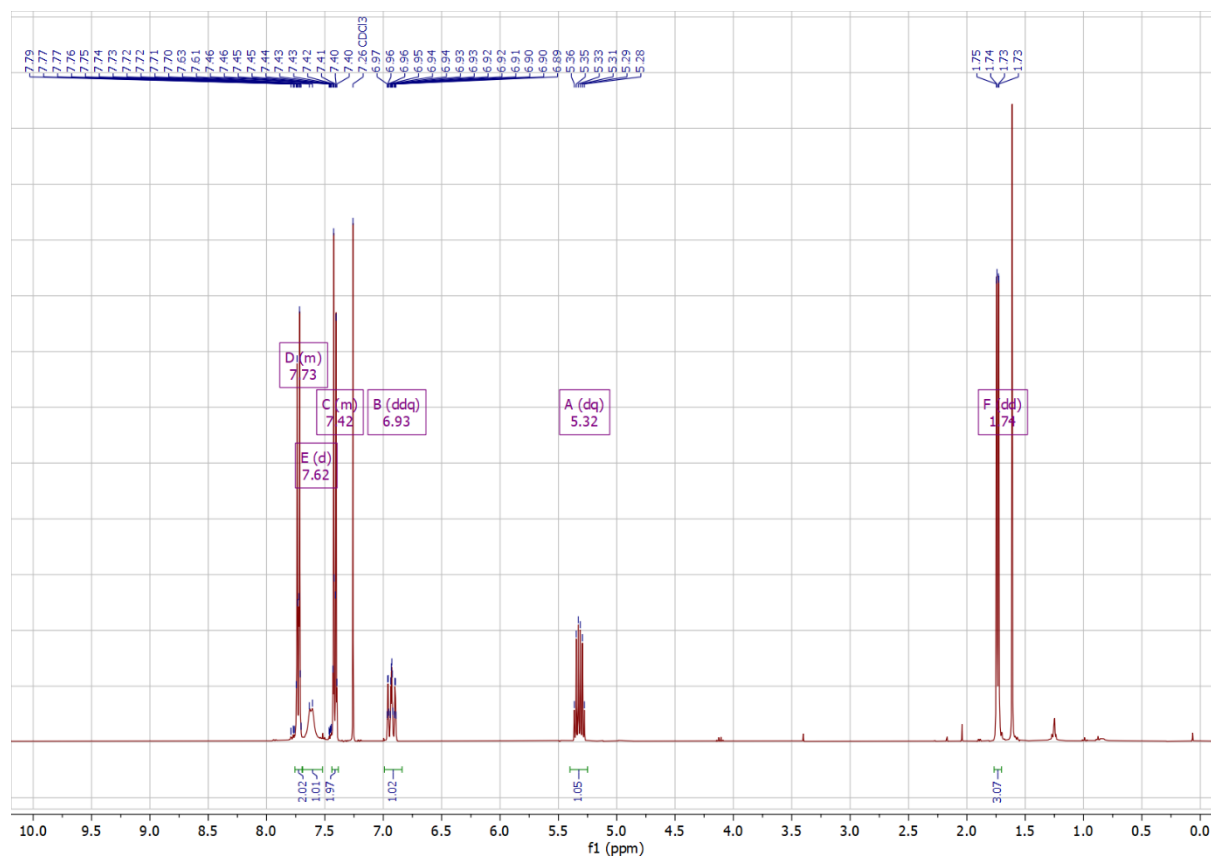


Abbildung 6.100: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung (E)-187 (in CDCl<sub>3</sub>).

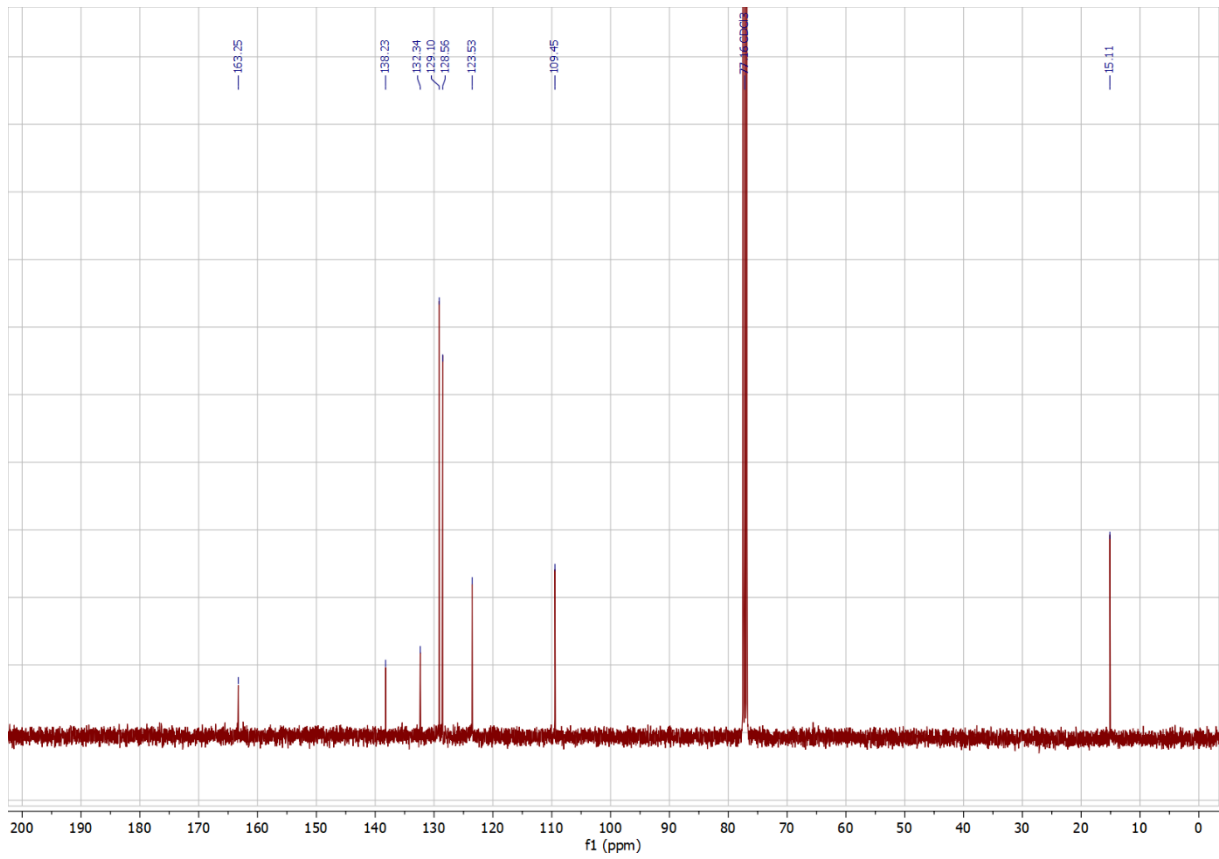


Abbildung 6.101: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung (E)-187 (in CDCl<sub>3</sub>).

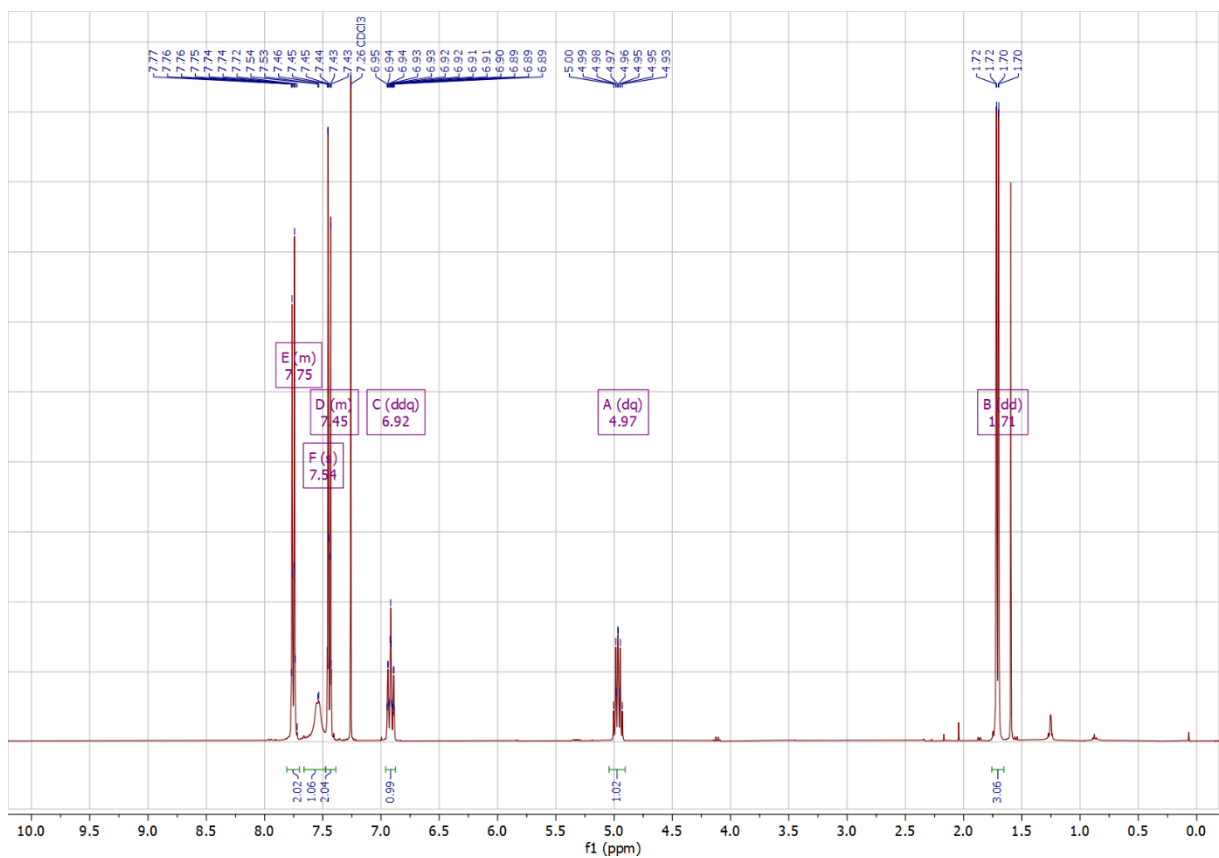


Abbildung 6.102: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung (Z)-187 (in CDCl<sub>3</sub>).

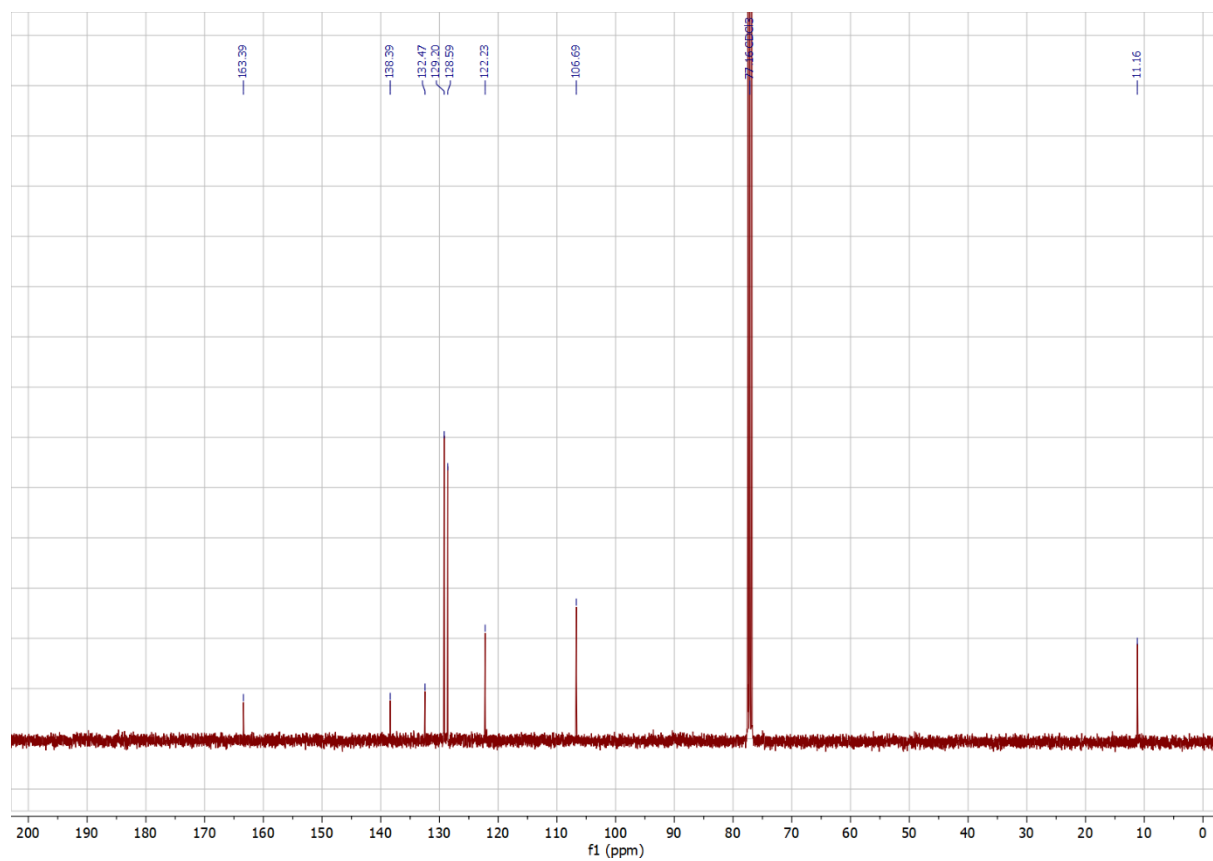


Abbildung 6.103:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung (Z)-187 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

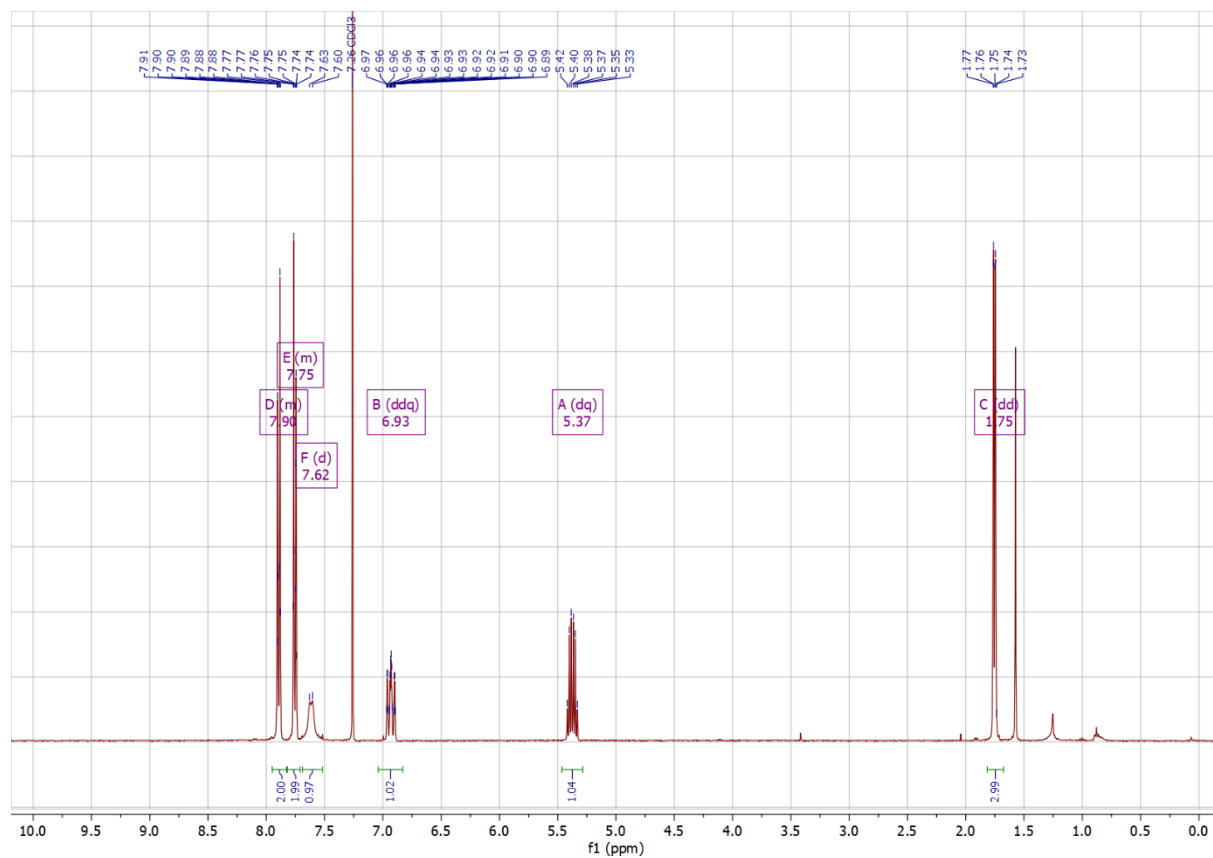


Abbildung 6.104:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung (E)-188 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

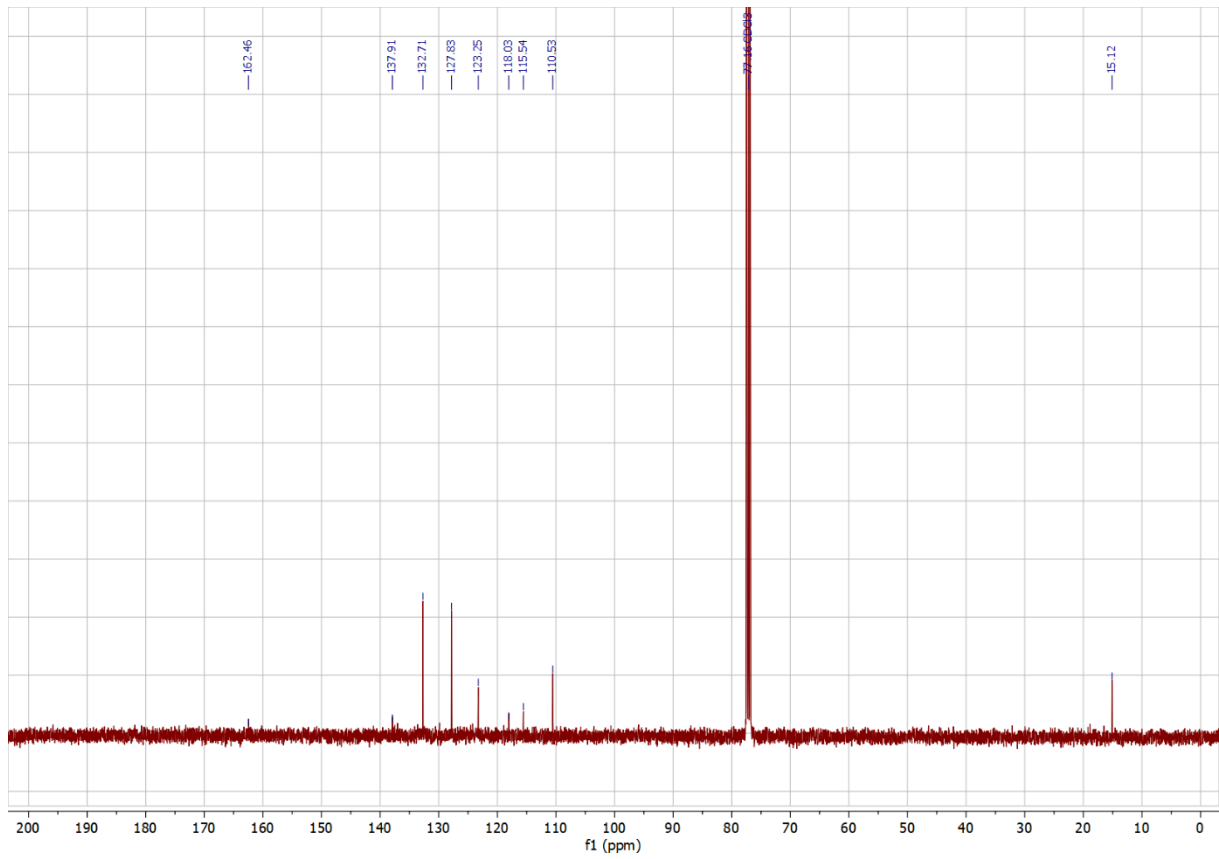


Abbildung 6.105: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung (E)-188 (in CDCl<sub>3</sub>).

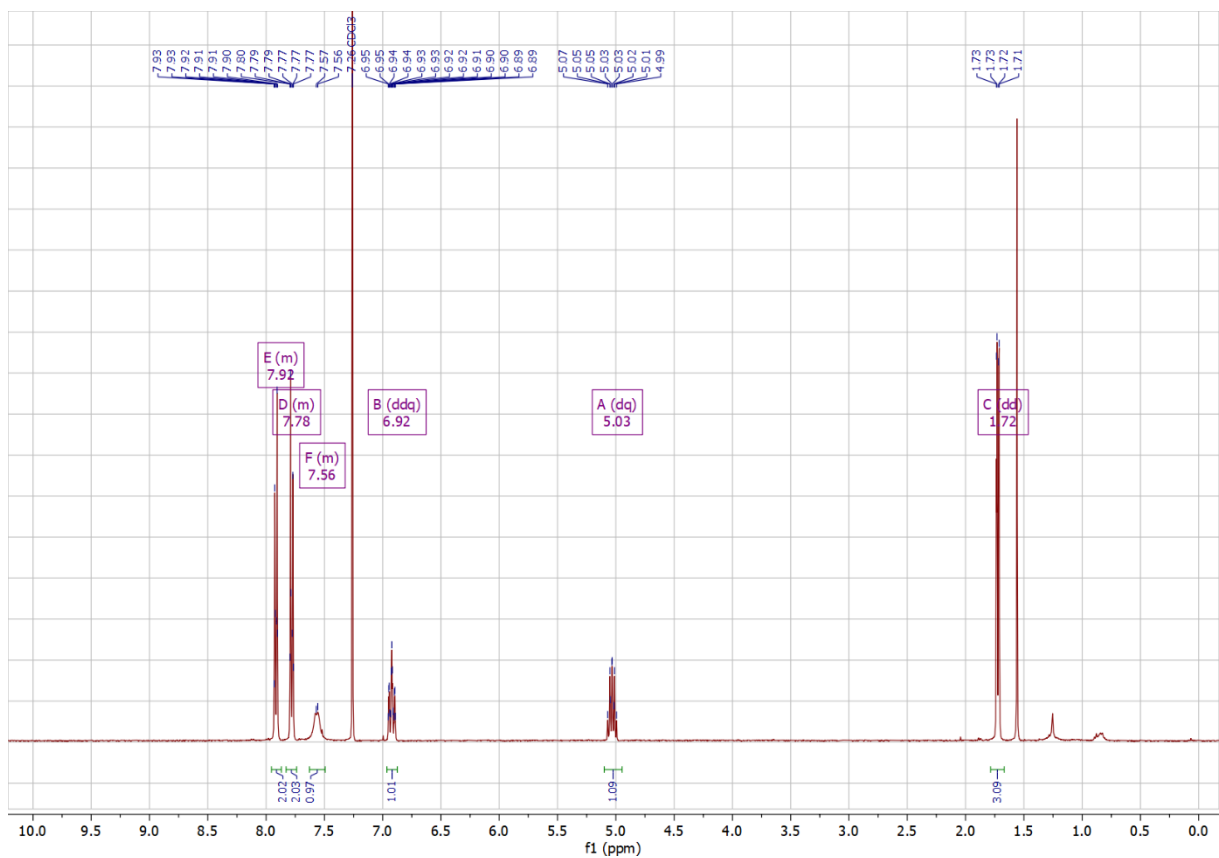


Abbildung 6.106: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung (Z)-188 (in CDCl<sub>3</sub>).

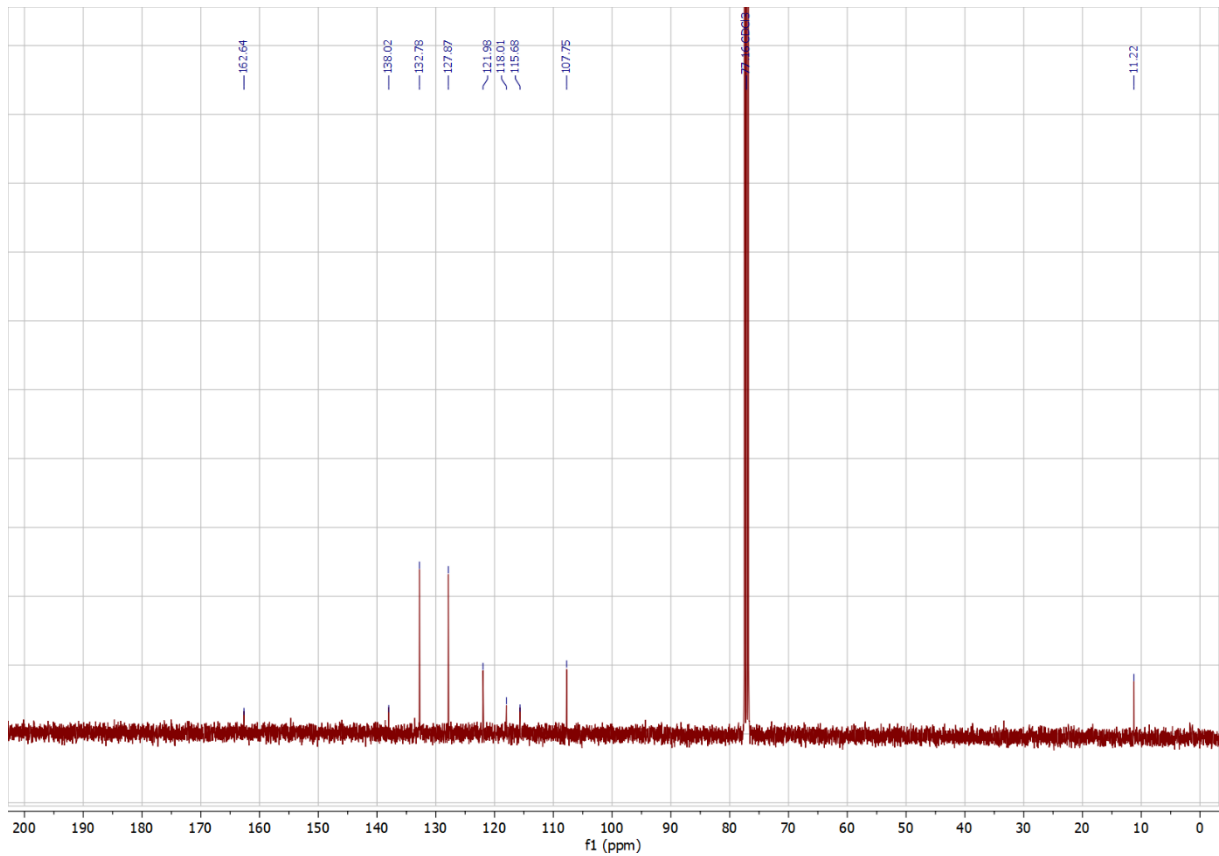


Abbildung 6.107:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung (Z)-188 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

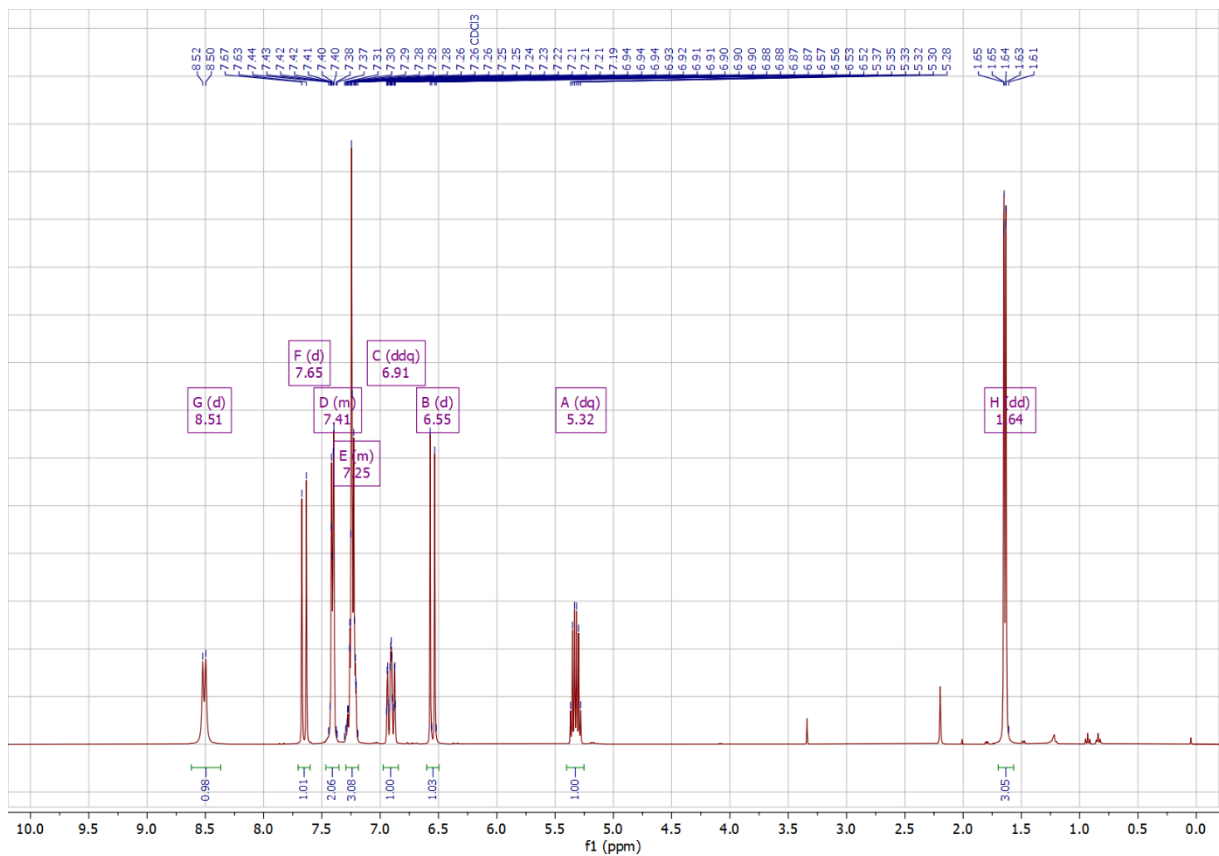


Abbildung 6.108:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung (E)-189 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

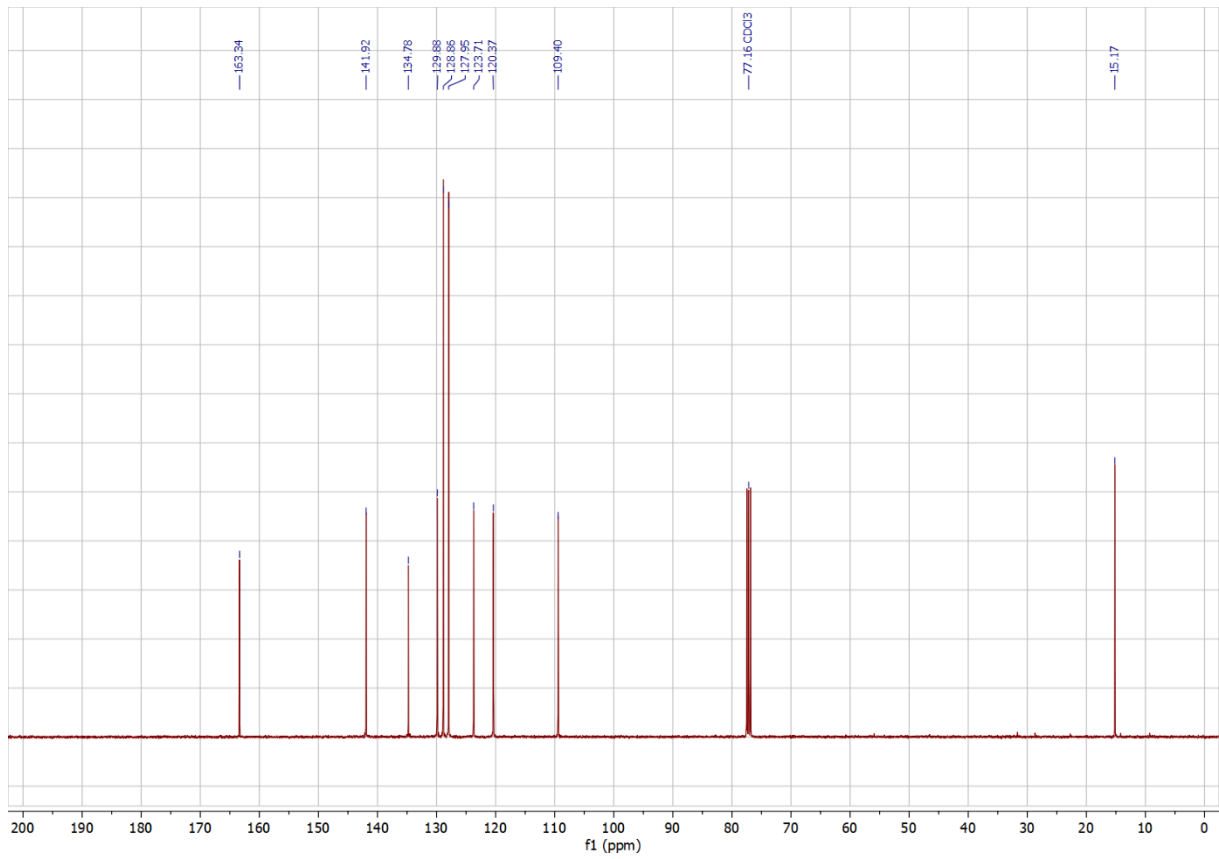


Abbildung 6.109:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung (E)-189 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

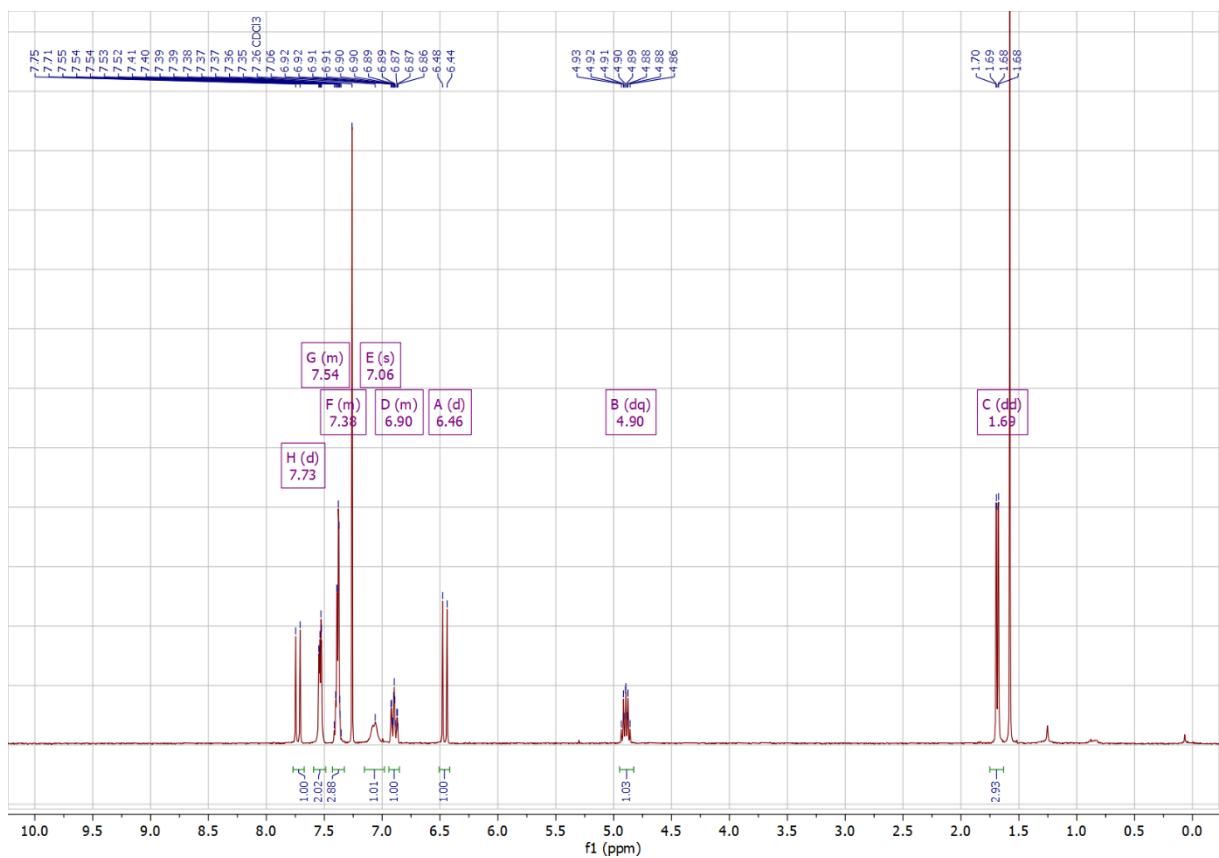


Abbildung 6.110:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung (Z)-189 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

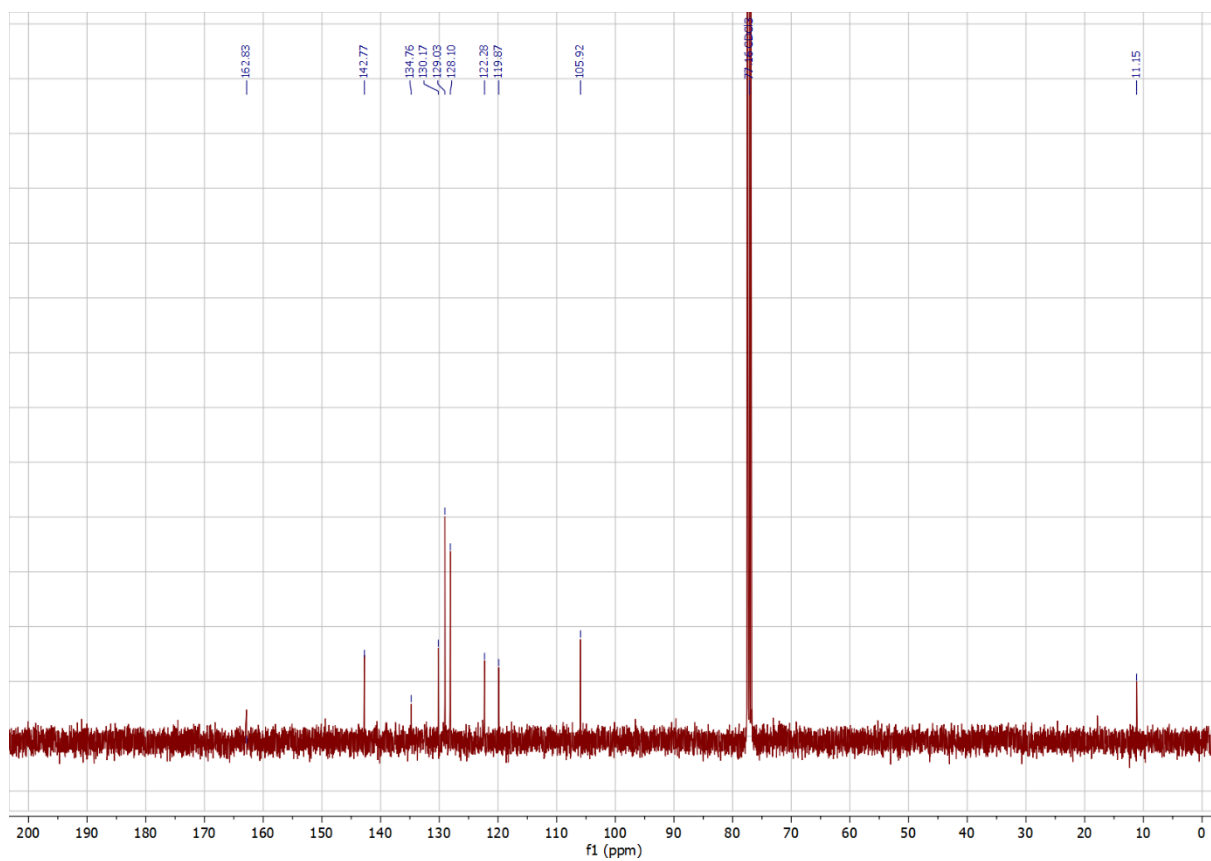


Abbildung 6.111: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung (Z)-189 (in CDCl<sub>3</sub>).

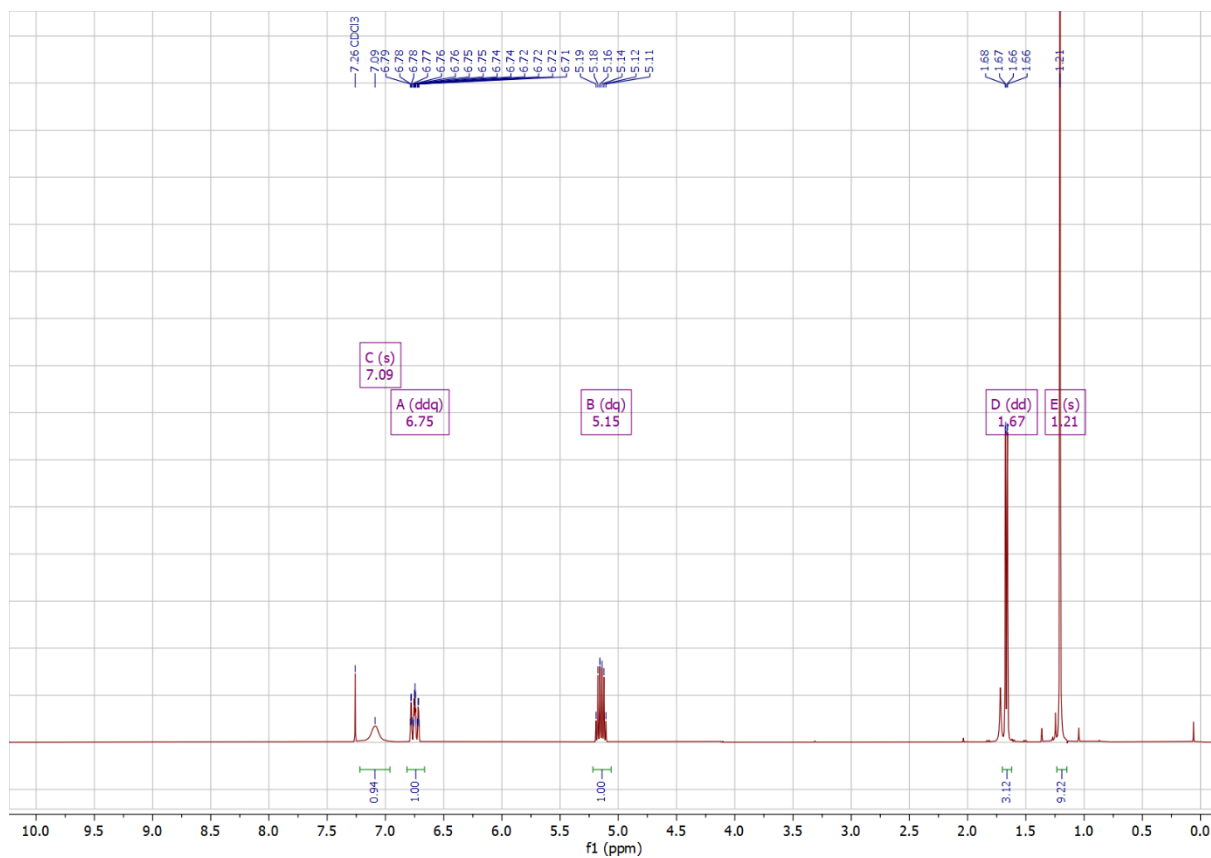


Abbildung 6.112: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung (E)-190 (in CDCl<sub>3</sub>).

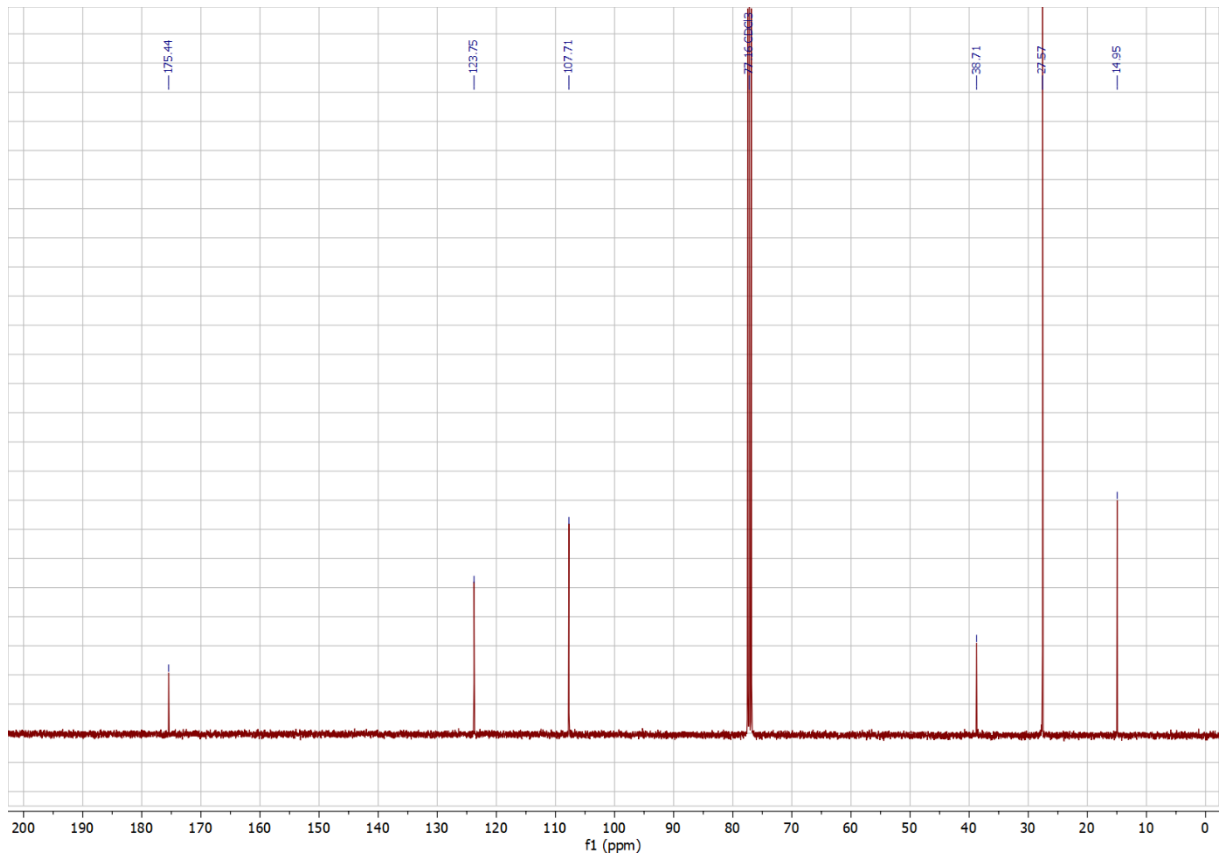


Abbildung 6.113:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung (E)-190 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

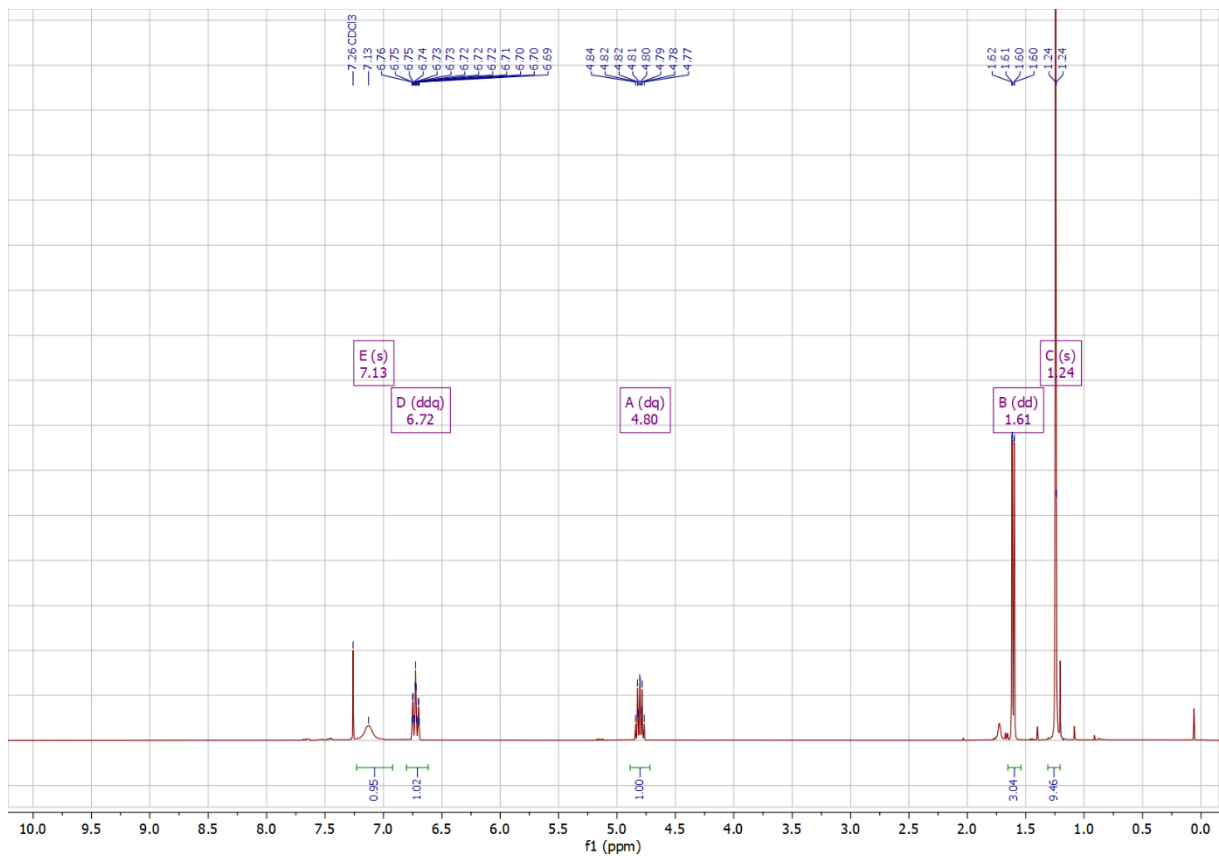


Abbildung 6.114:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung (Z)-190 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

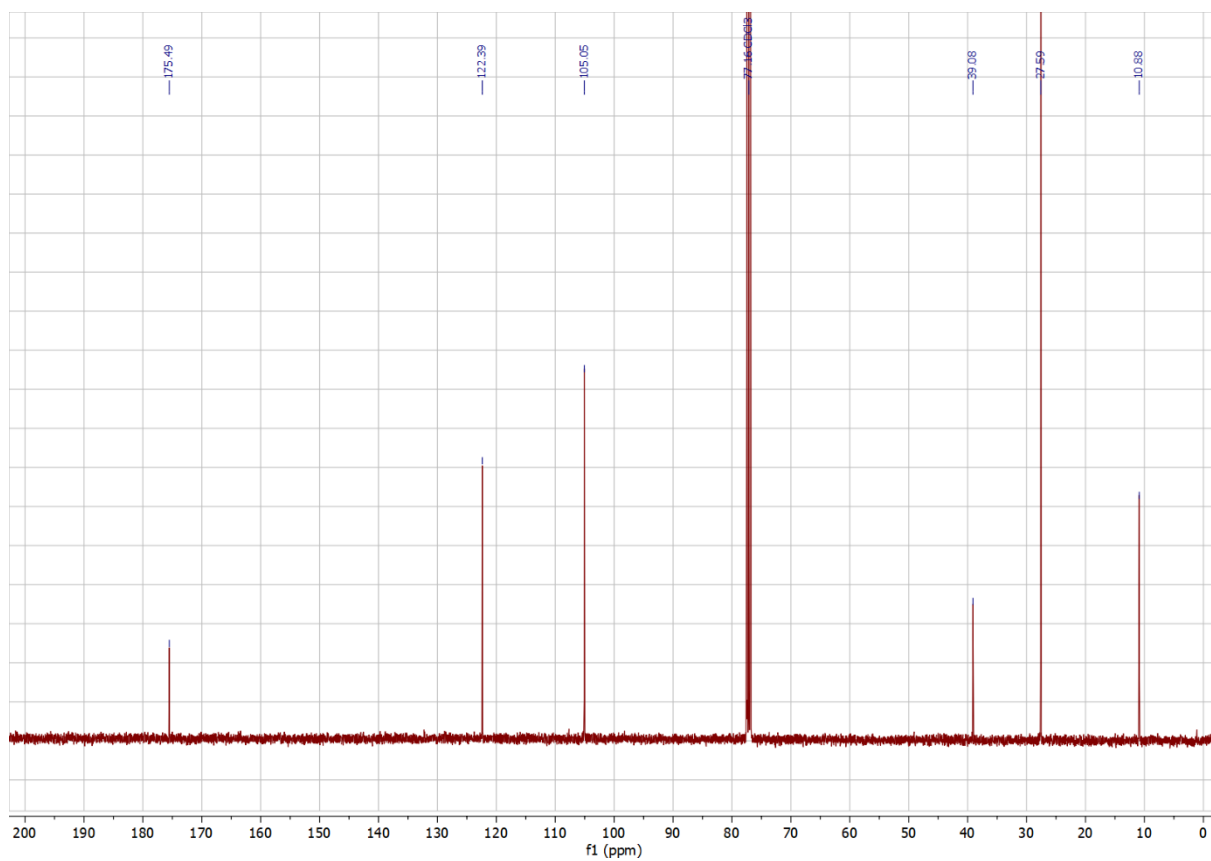


Abbildung 6.115: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung (Z)-190 (in CDCl<sub>3</sub>).

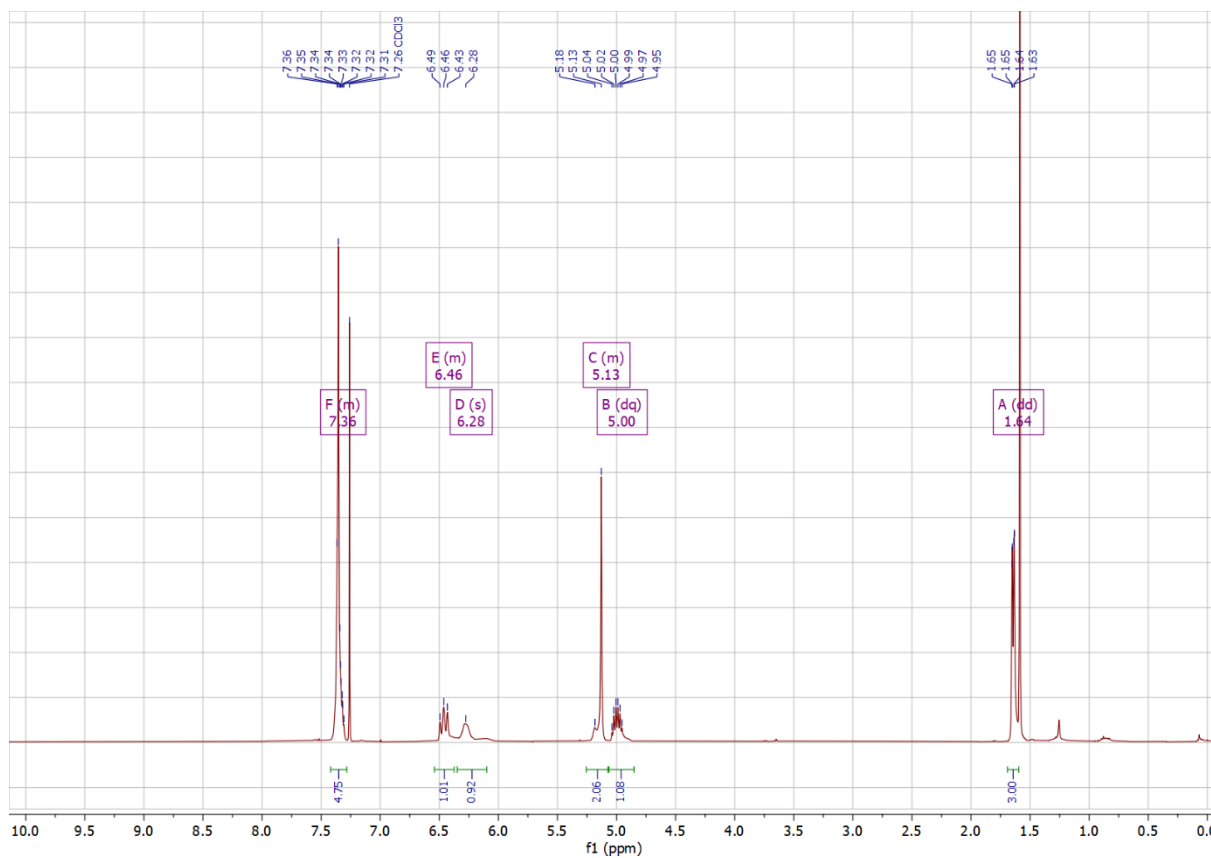


Abbildung 6.116: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung (E)-191 (in CDCl<sub>3</sub>).

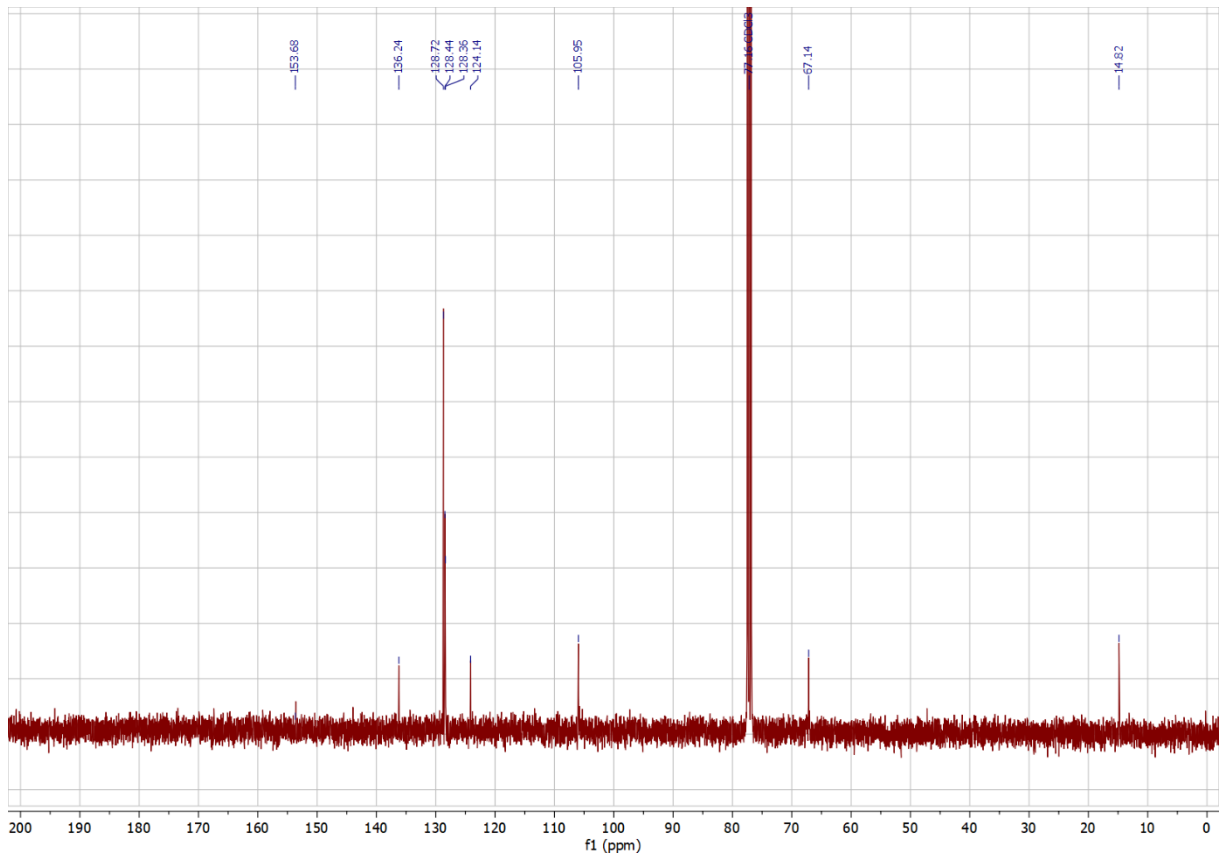


Abbildung 6.117:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung (E)-191 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

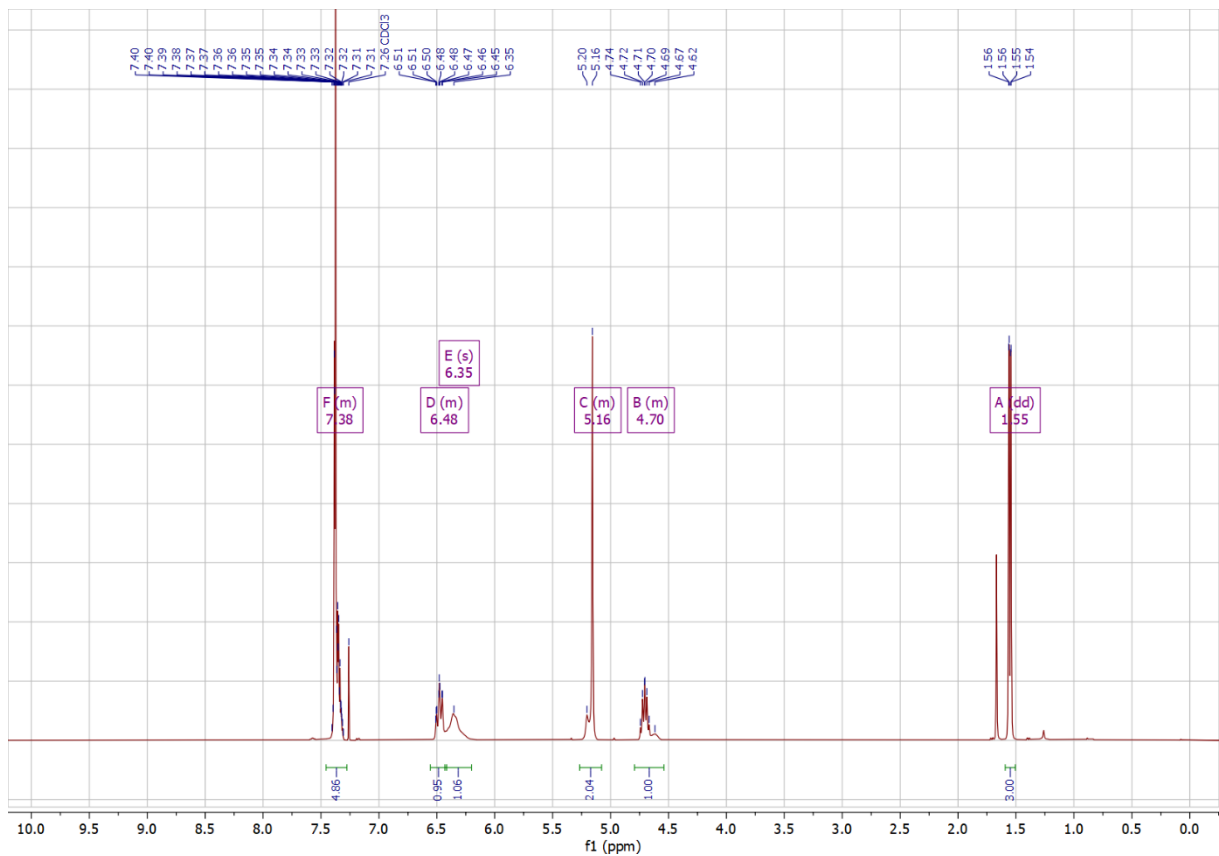


Abbildung 6.118:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung (Z)-191 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

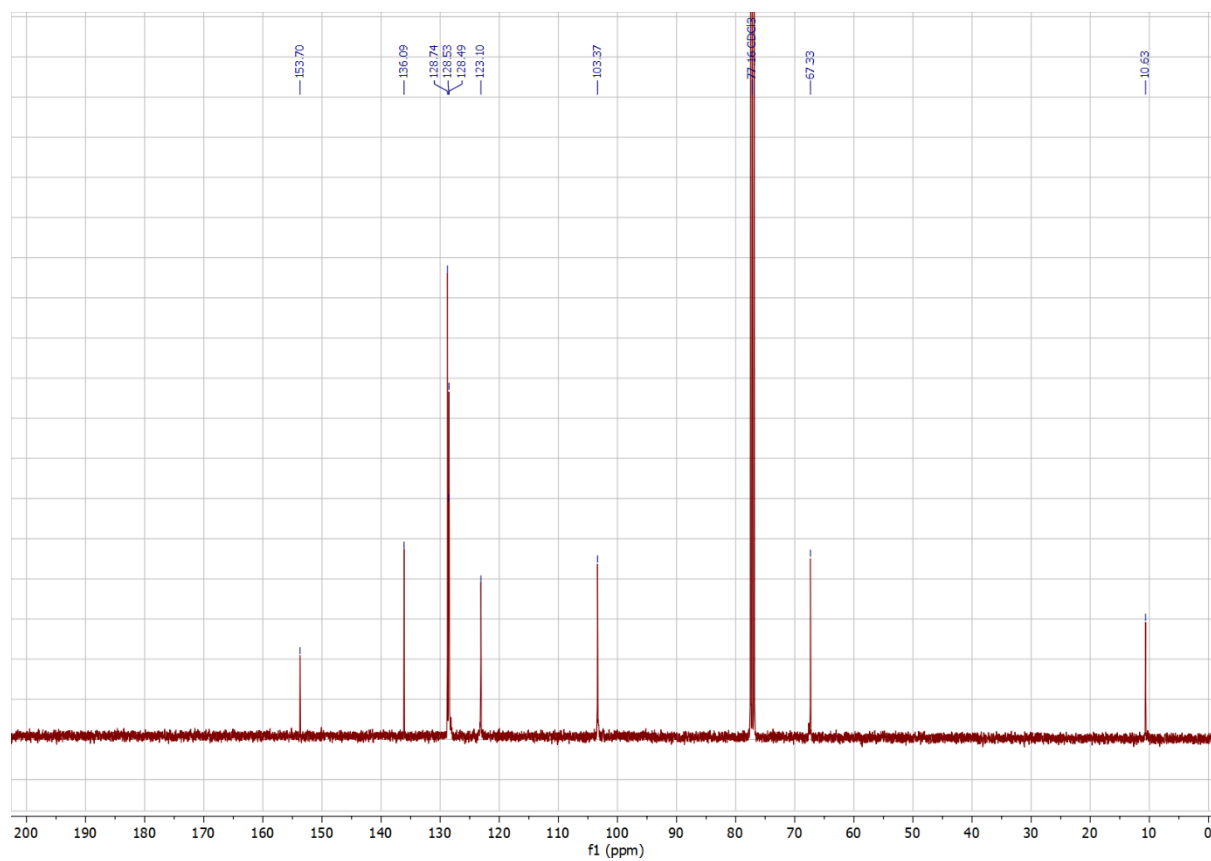


Abbildung 6.119:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung (Z)-191 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

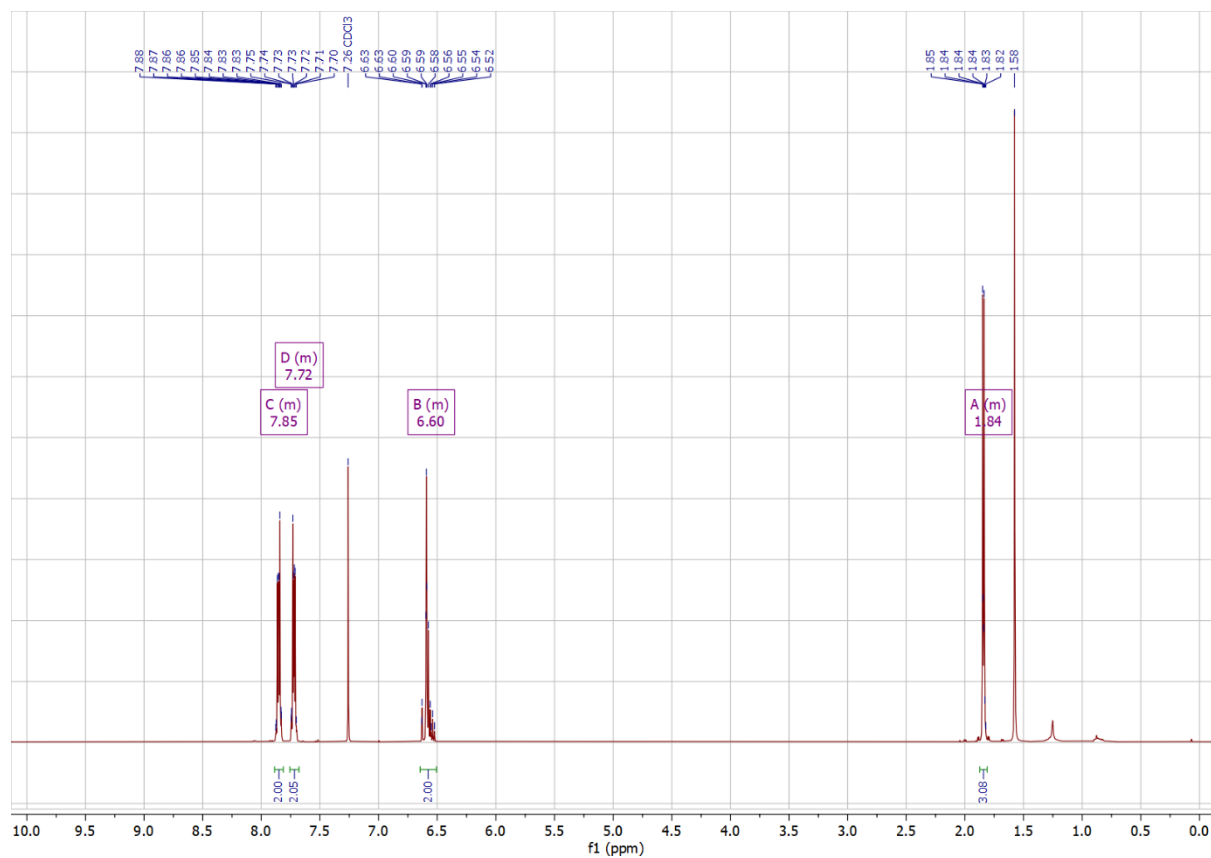


Abbildung 6.120:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung (E)-192 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

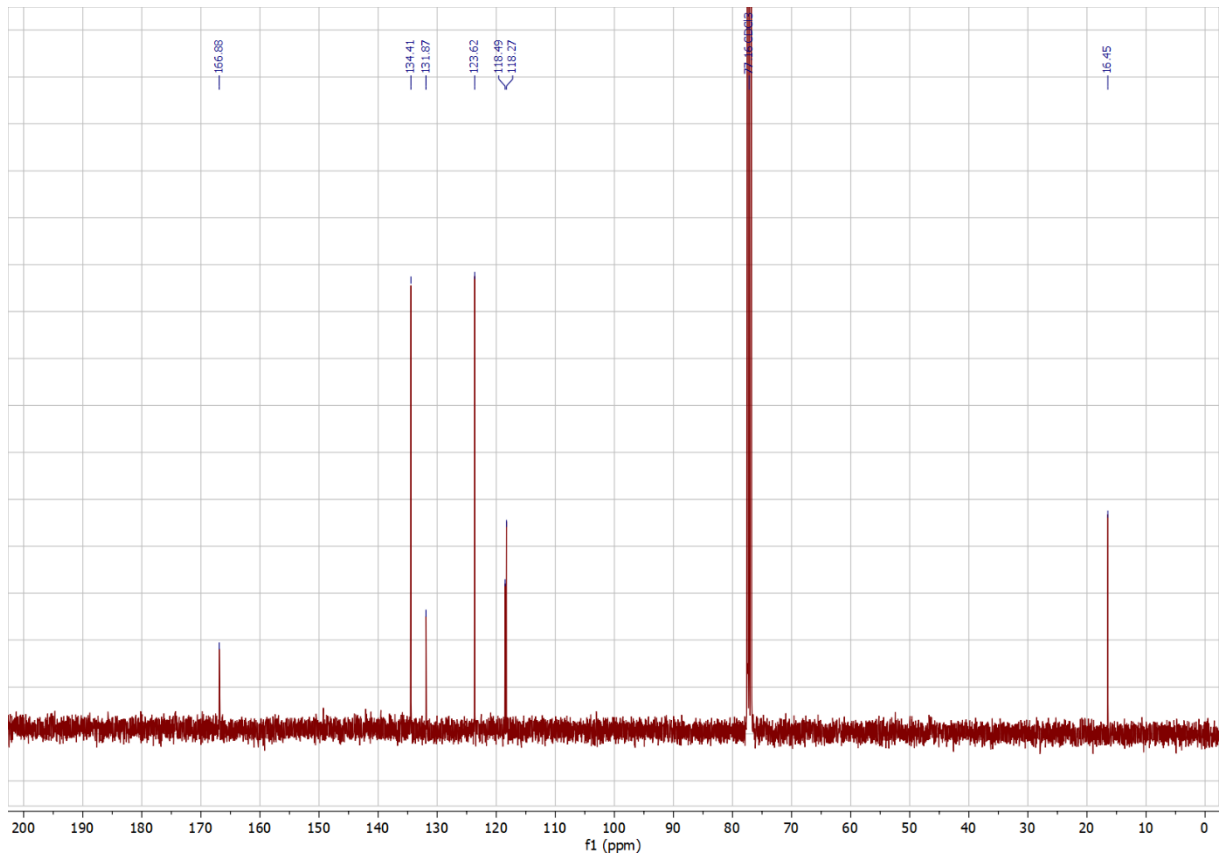


Abbildung 6.121:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung (E)-192 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

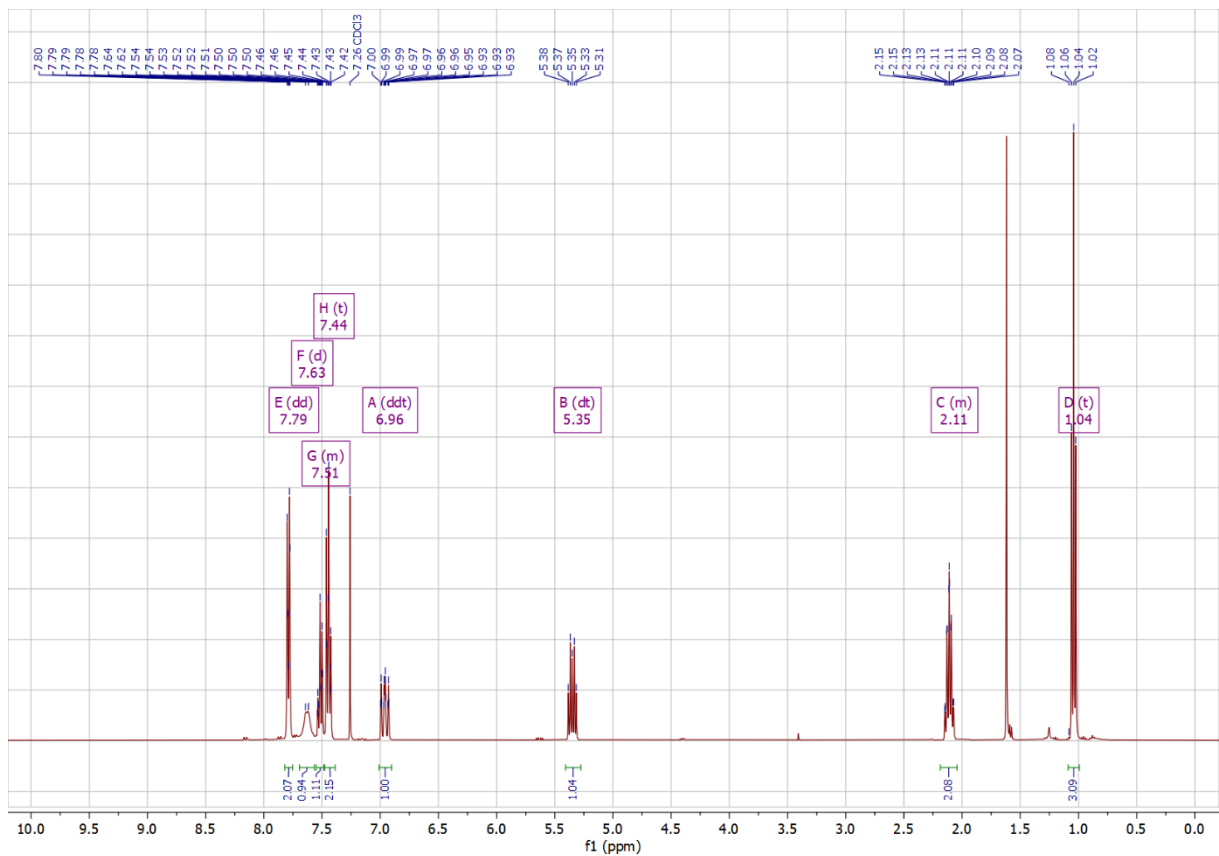


Abbildung 6.122:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung (E)-193 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

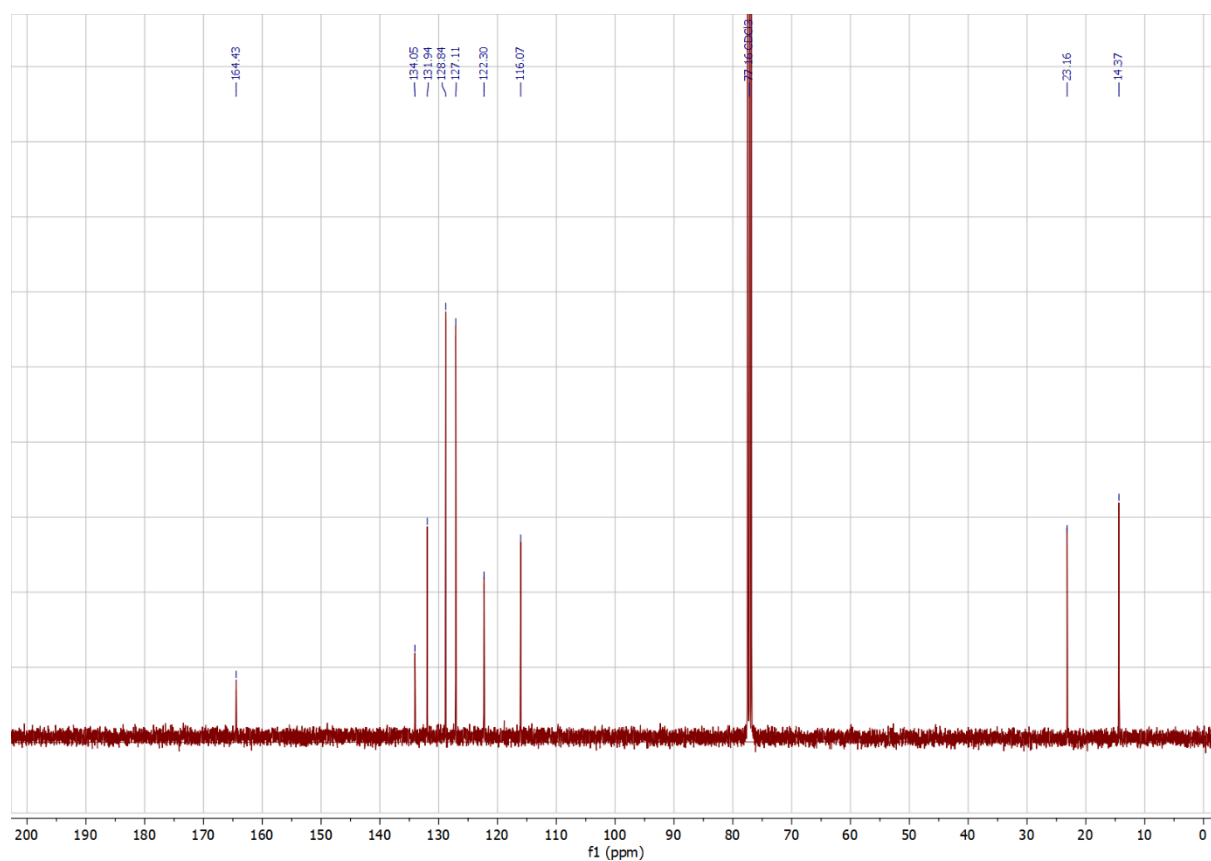


Abbildung 6.123: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung (E)-193 (in CDCl<sub>3</sub>).

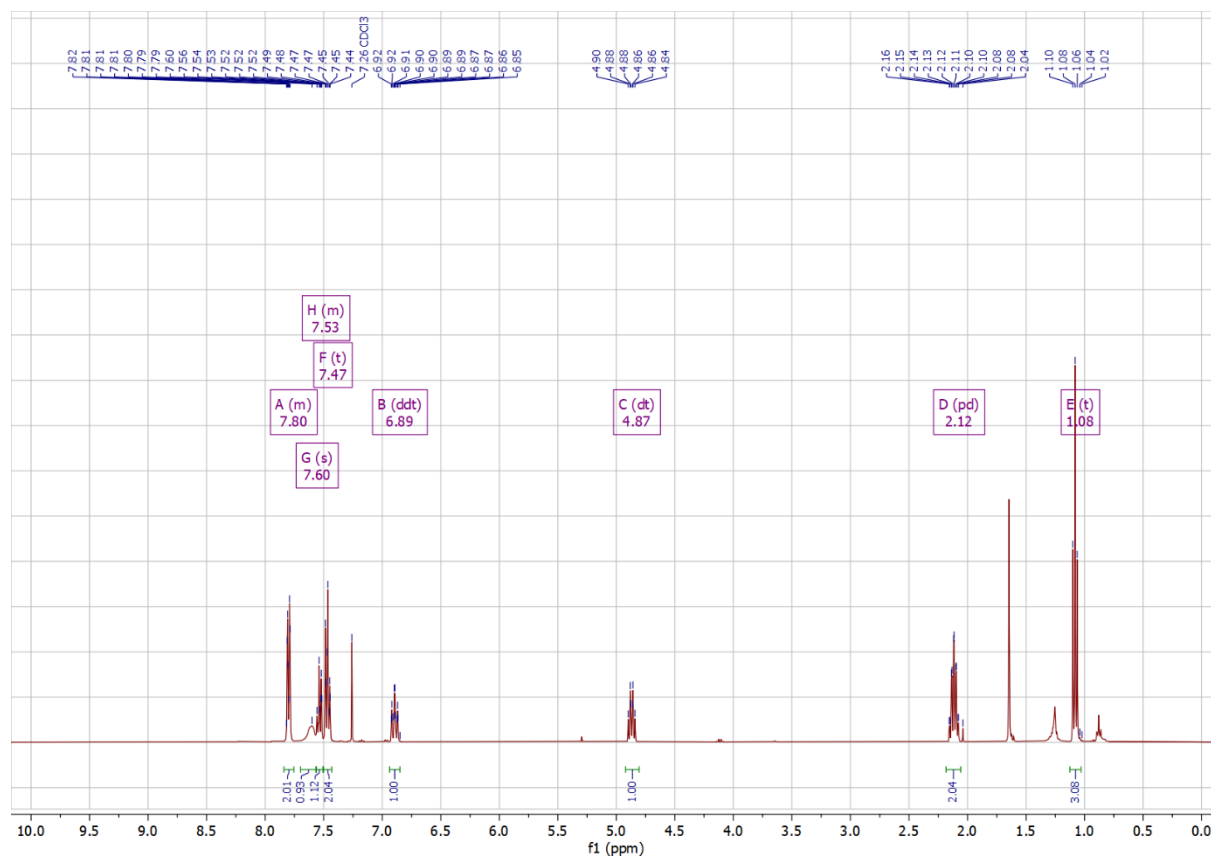


Abbildung 6.124: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung (Z)-193 (in CDCl<sub>3</sub>).

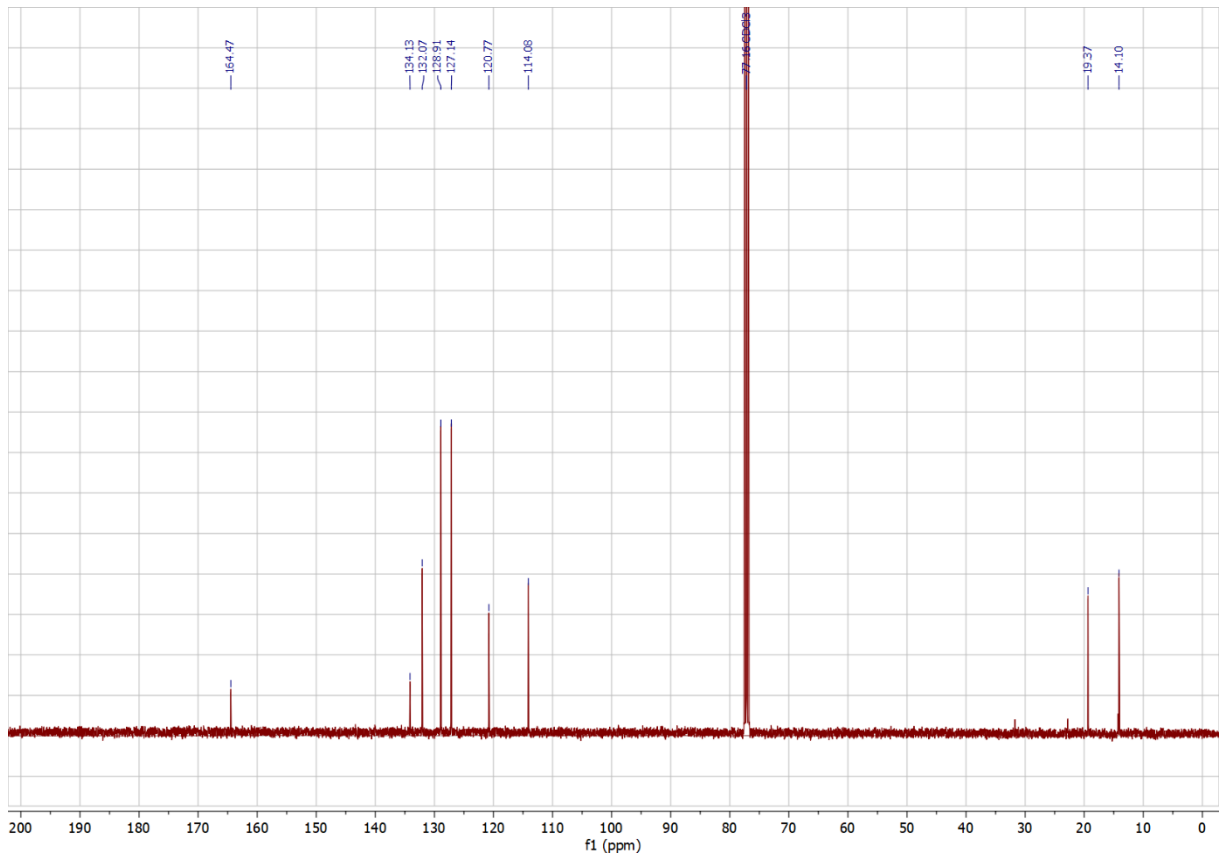


Abbildung 6.125: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung (Z)-193 (in CDCl<sub>3</sub>).

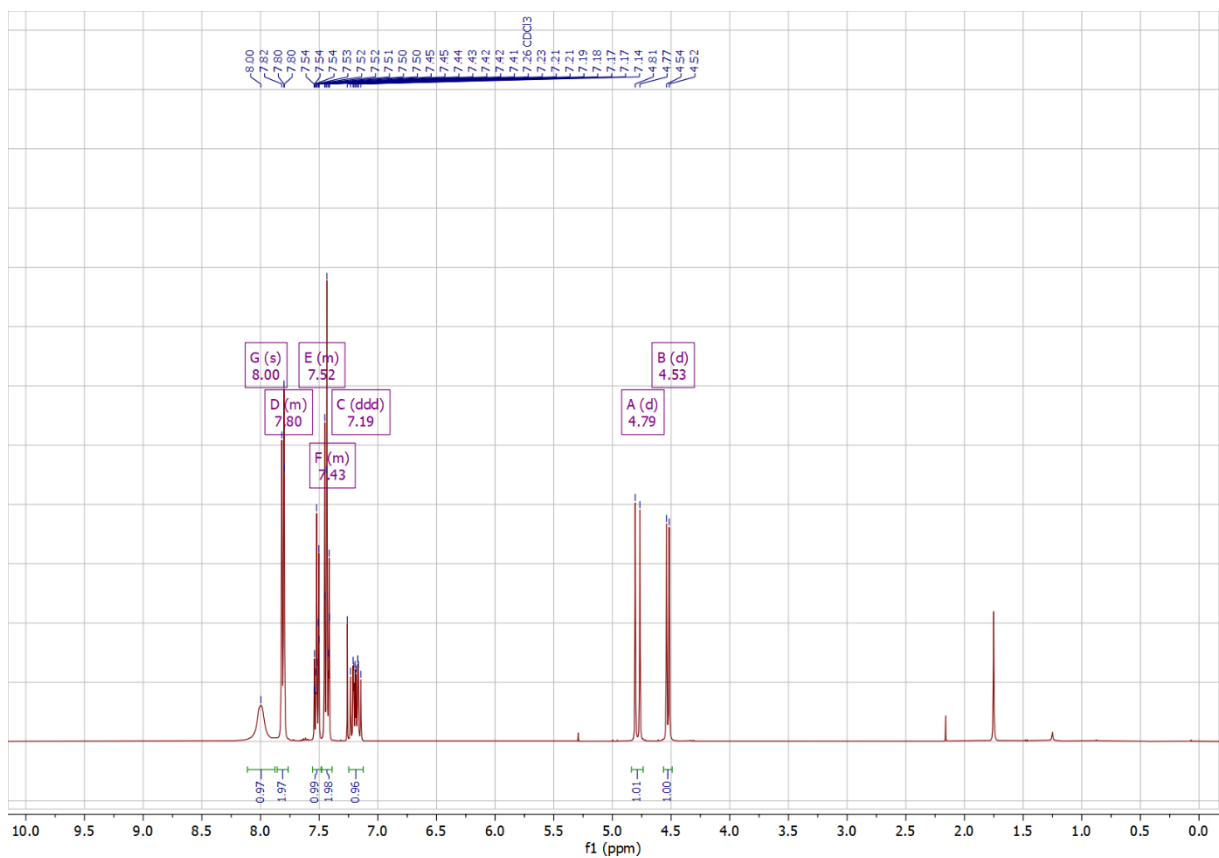


Abbildung 6.126: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung 76 (in CDCl<sub>3</sub>).

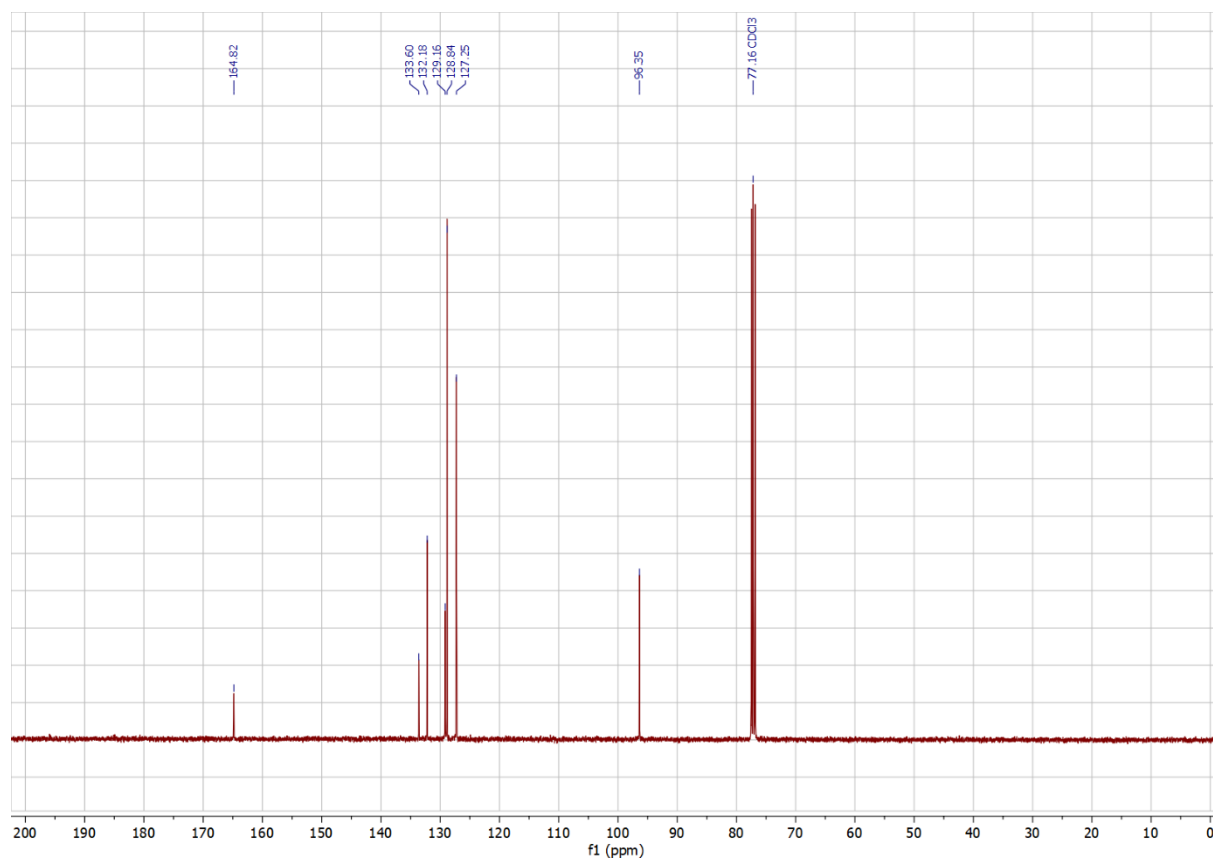


Abbildung 6.127:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung 76 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

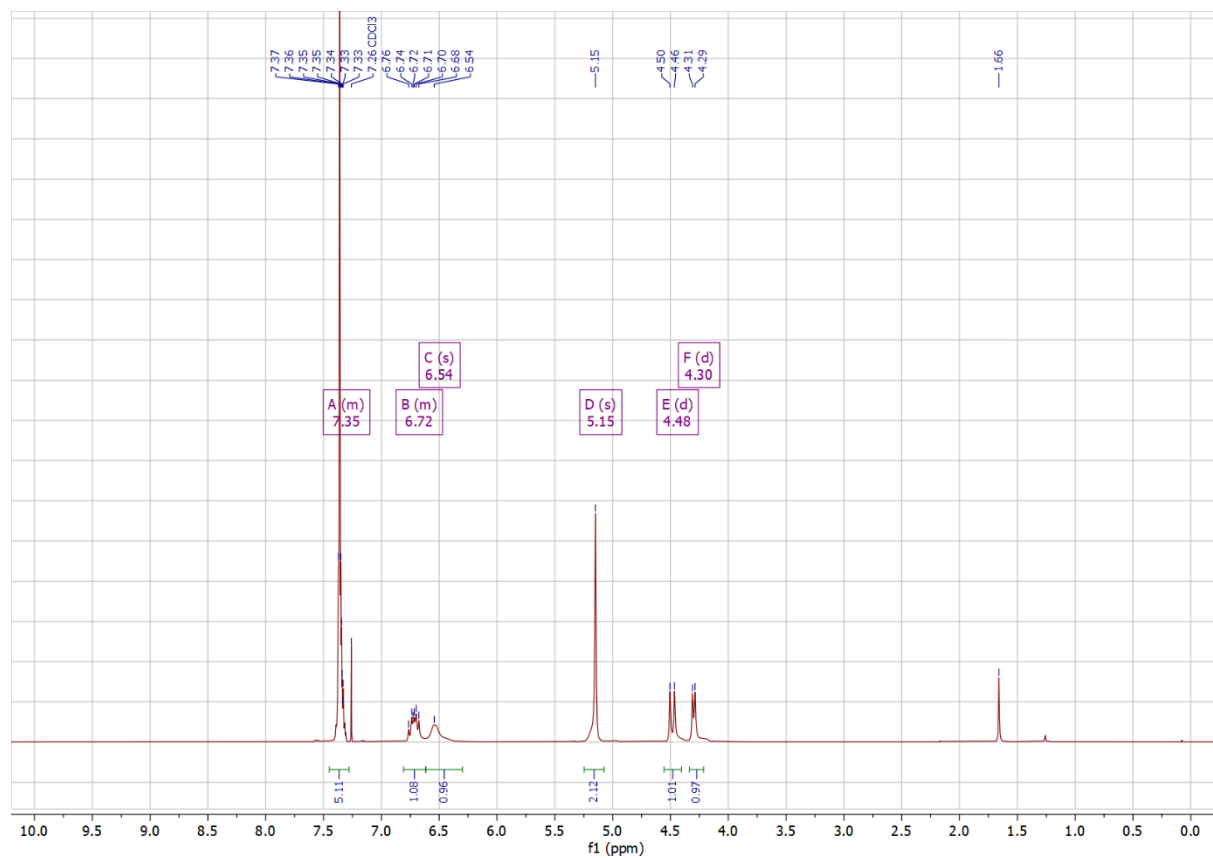


Abbildung 6.128:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung 60 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

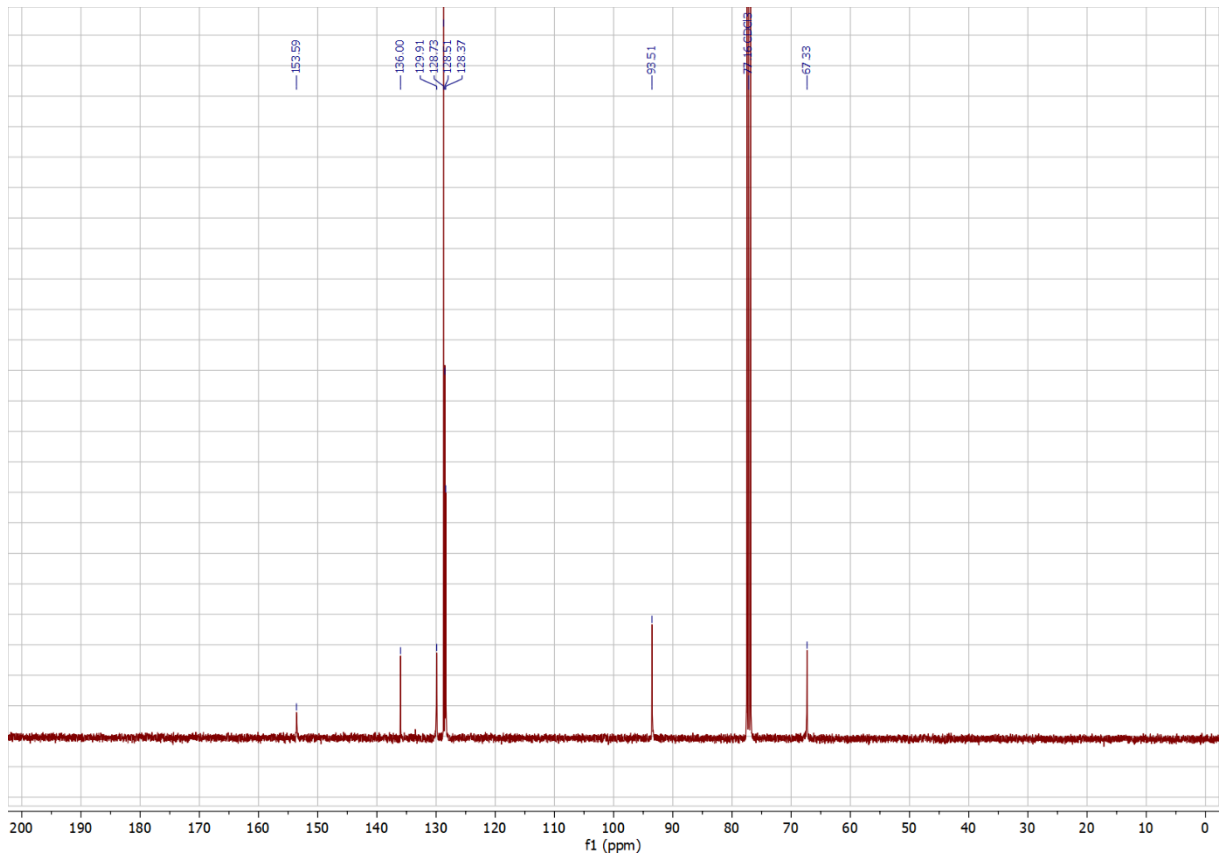


Abbildung 6.129:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung 60 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

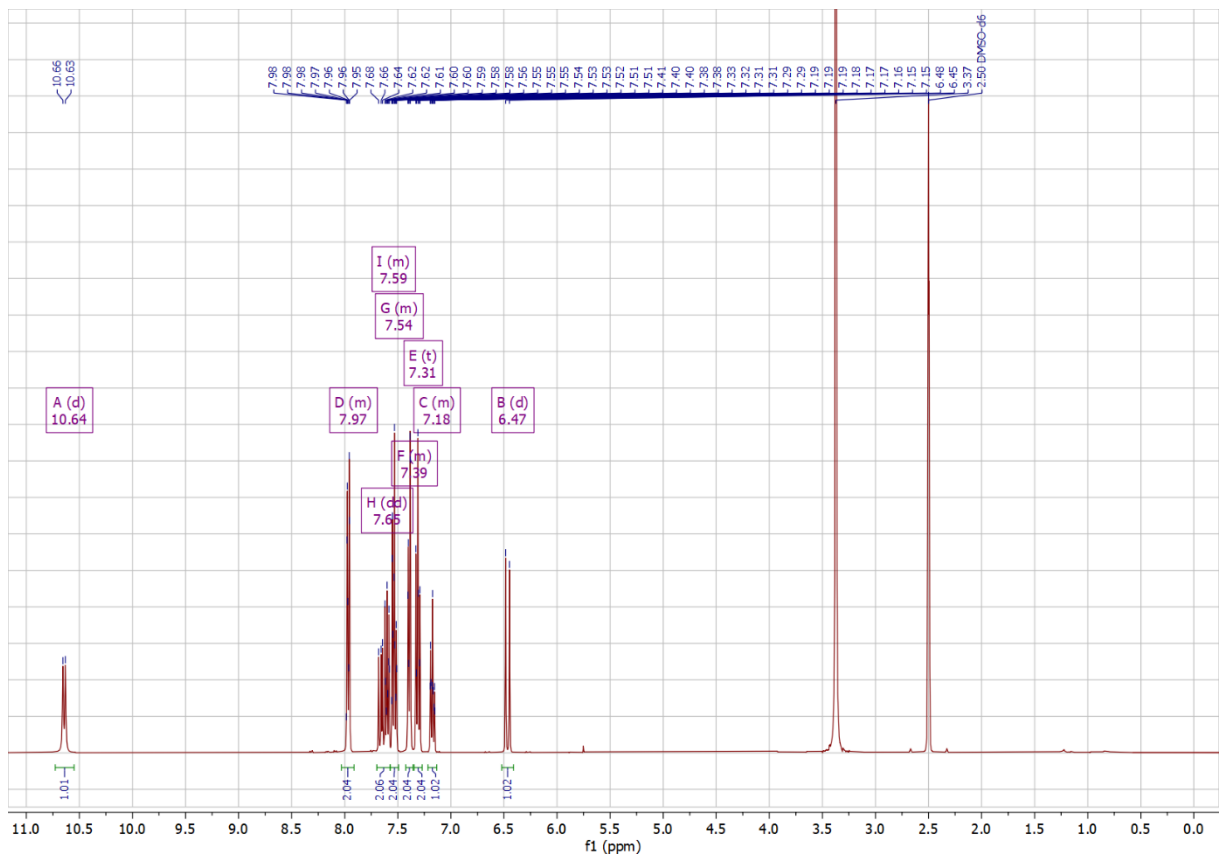


Abbildung 6.130:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung (E)-196 (in  $\text{DMSO}-d_6$ ).

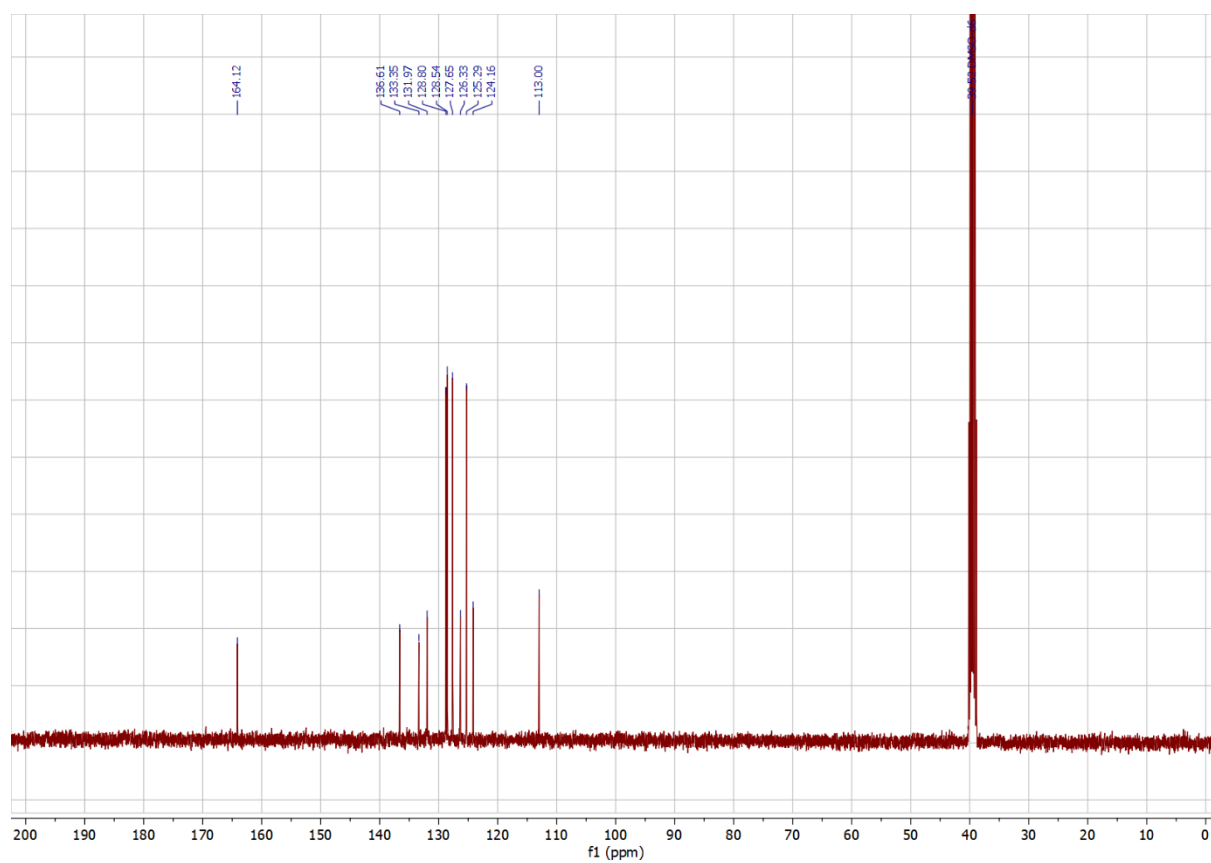


Abbildung 6.131:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung (E)-196 (in  $\text{DMSO-d}_6$ ).

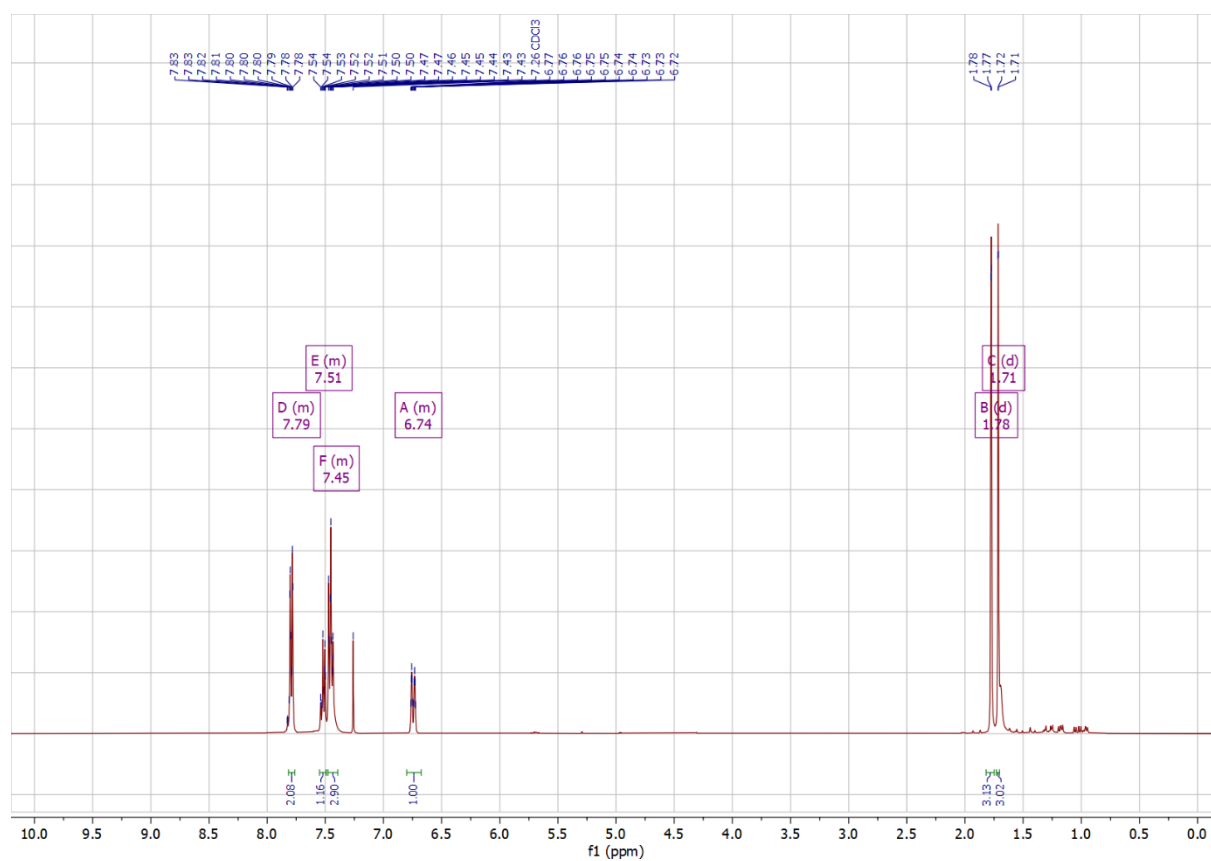


Abbildung 6.132:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung 198 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

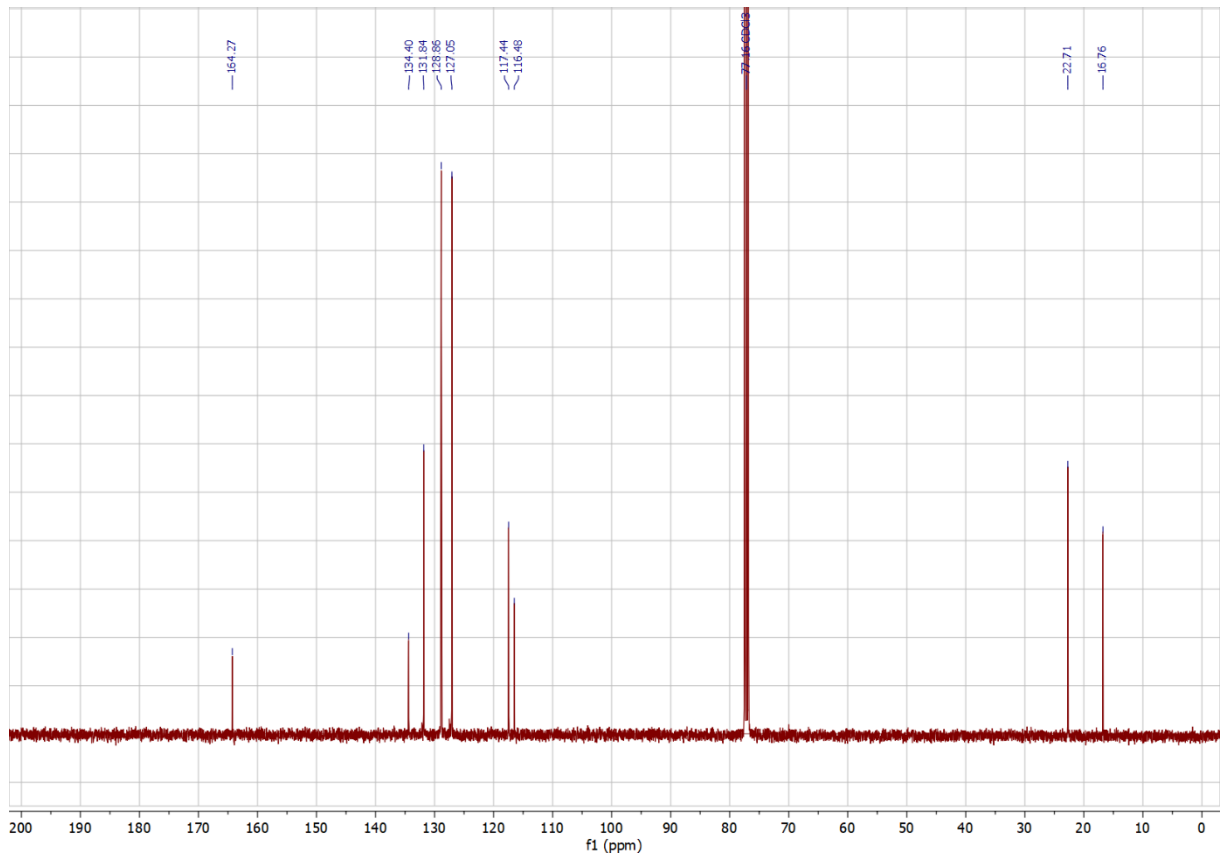


Abbildung 6.133:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung 198 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

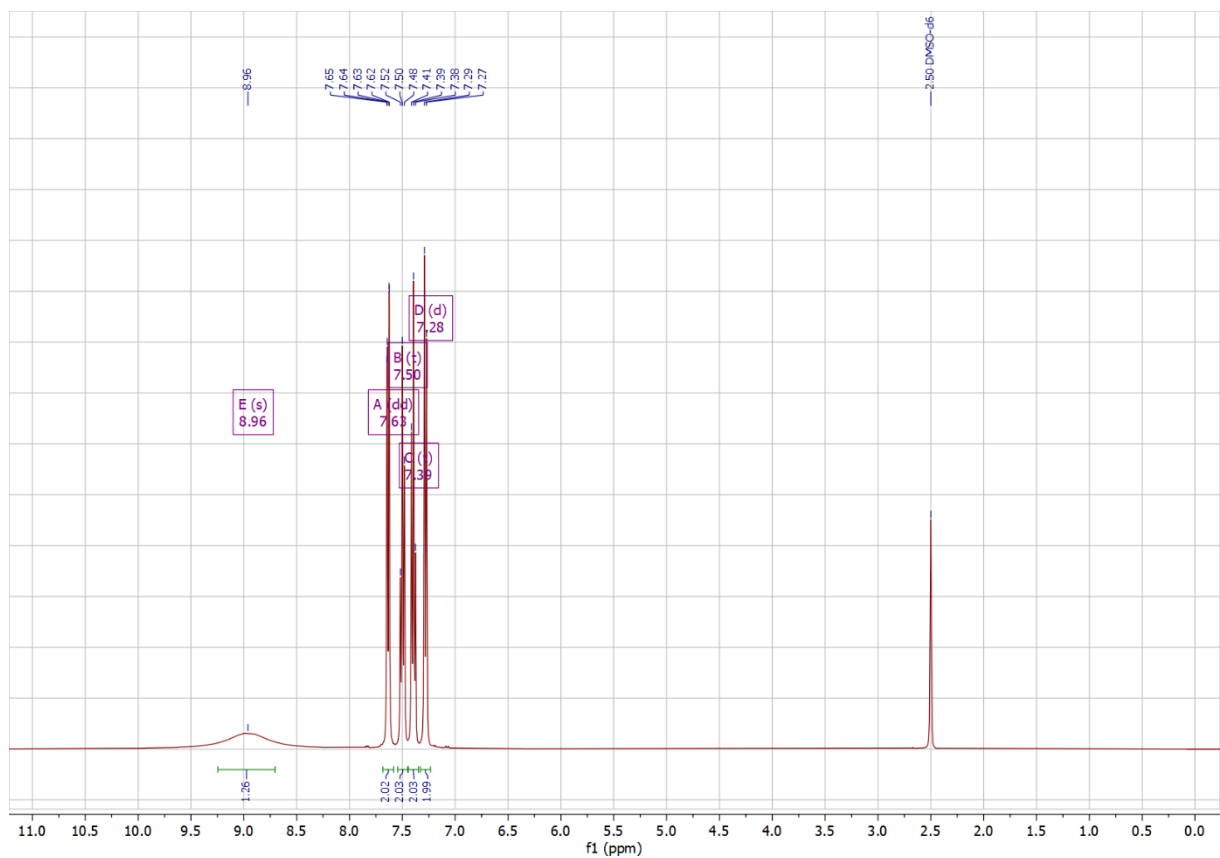


Abbildung 6.134:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung 62 (in  $\text{DMSO}-d_6$ ).

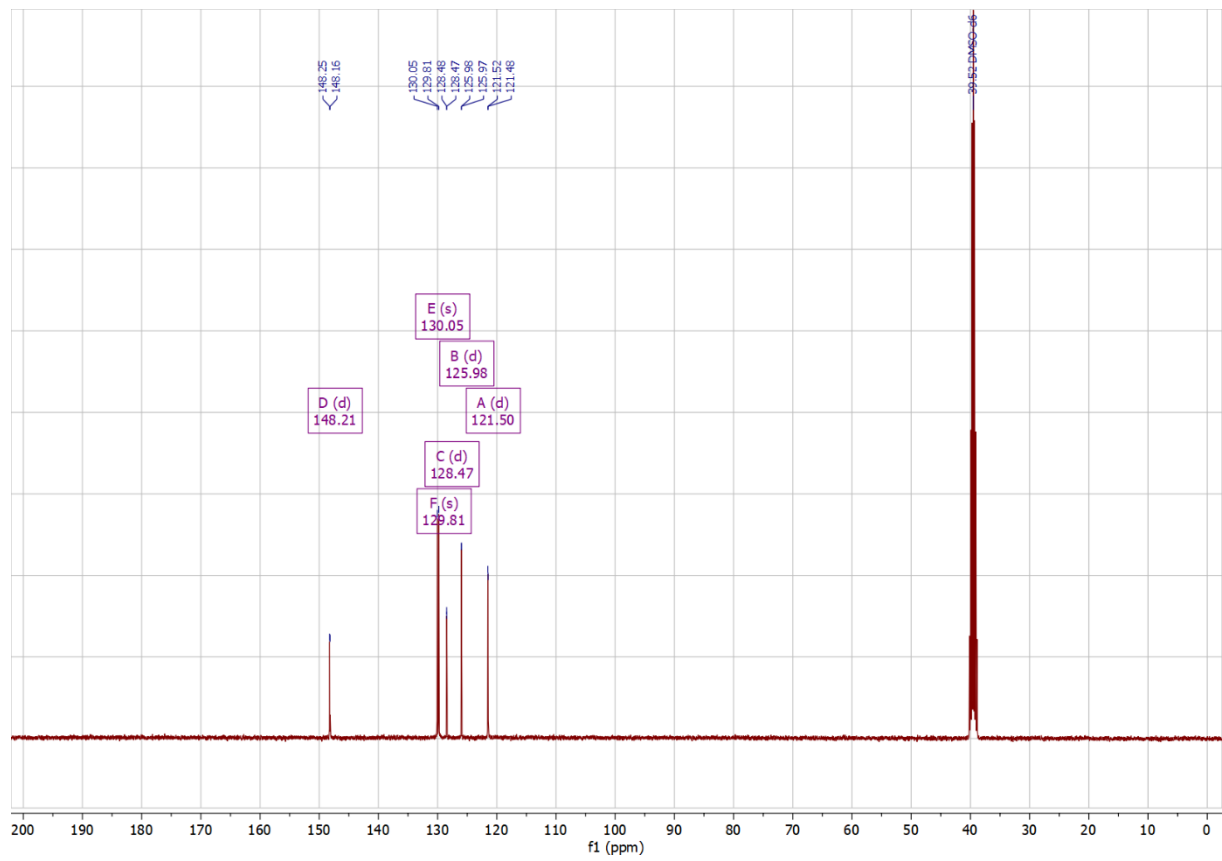


Abbildung 6.135:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung 62 (in  $\text{DMSO-d}_6$ ).

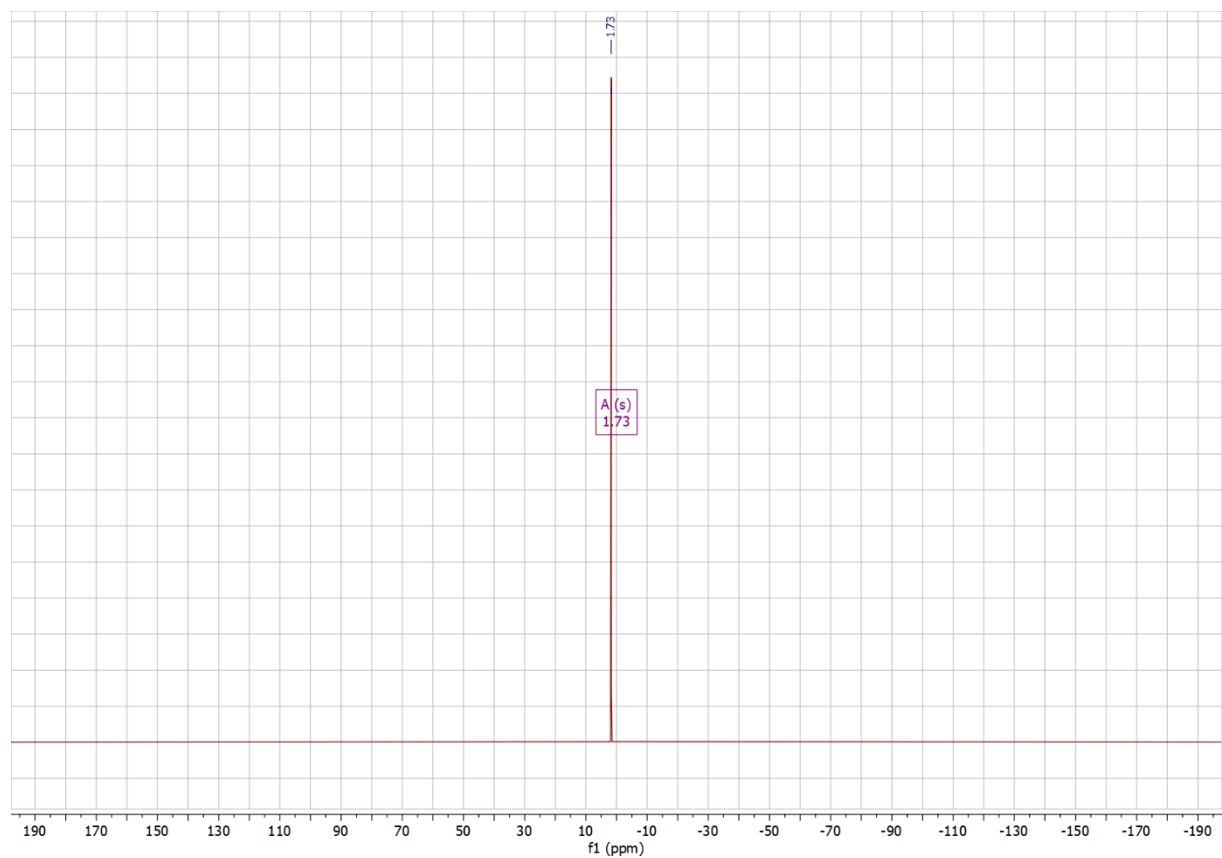


Abbildung 6.136:  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum von Verbindung 62 (in  $\text{DMSO-d}_6$ ).

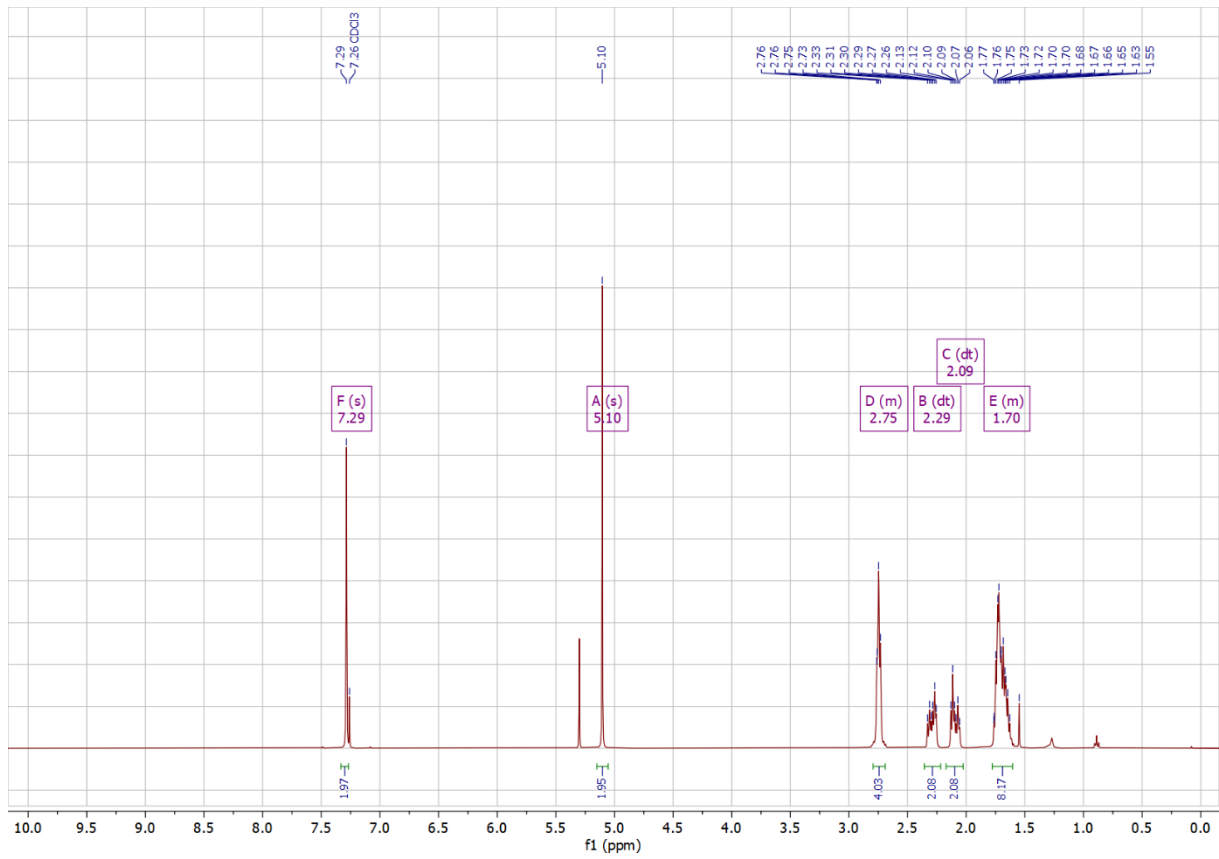


Abbildung 6.137:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung (R)-115 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

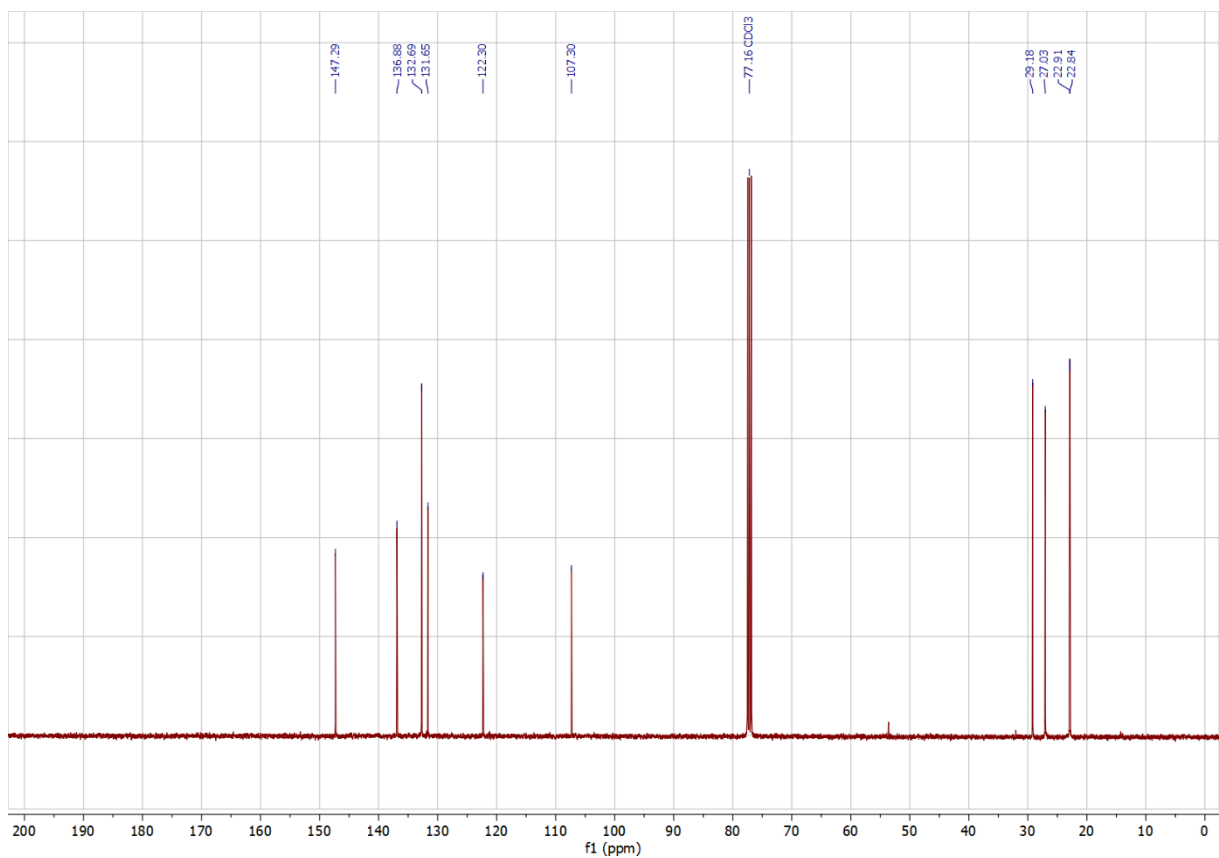


Abbildung 6.138:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung (R)-115 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

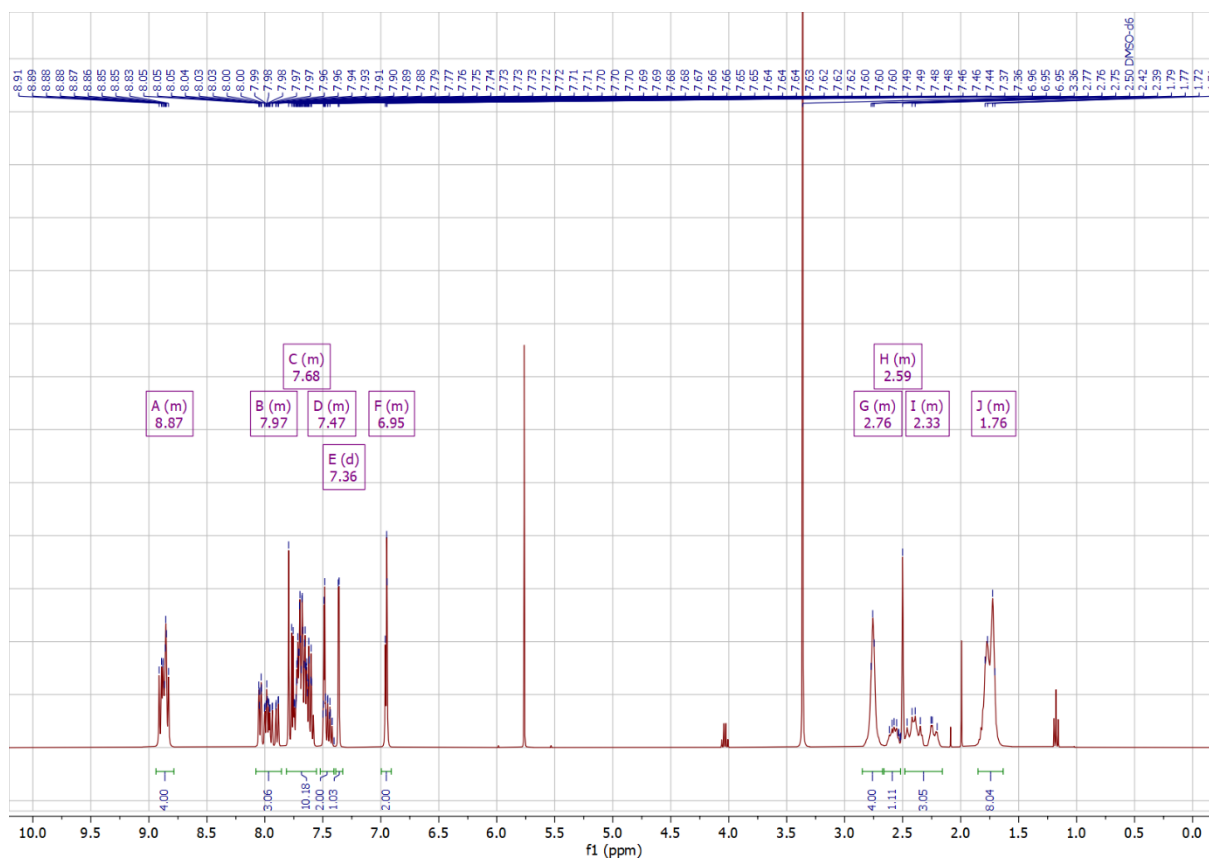


Abbildung 6.139:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung (R)-117 (in  $\text{DMSO-d}_6$ ).

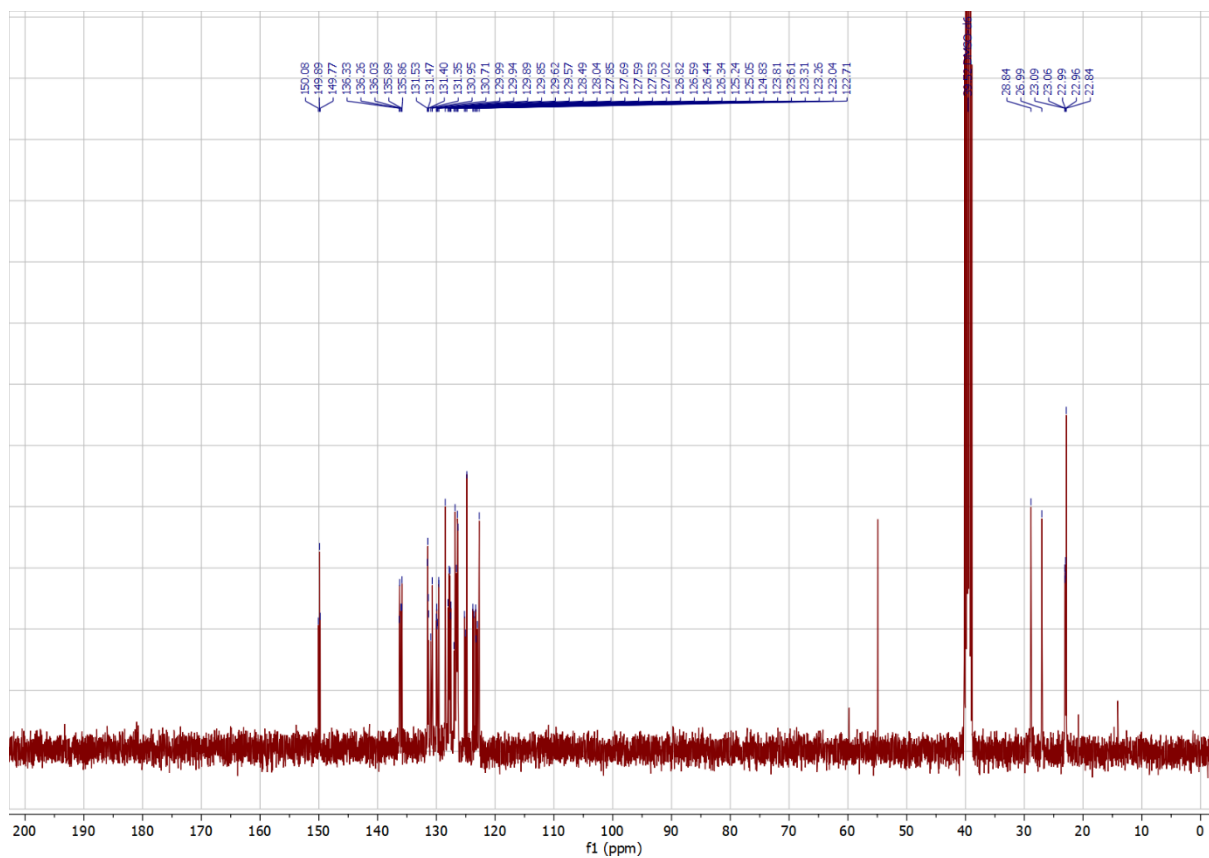


Abbildung 6.140:  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von Verbindung (R)-117 (in  $\text{DMSO-d}_6$ ).

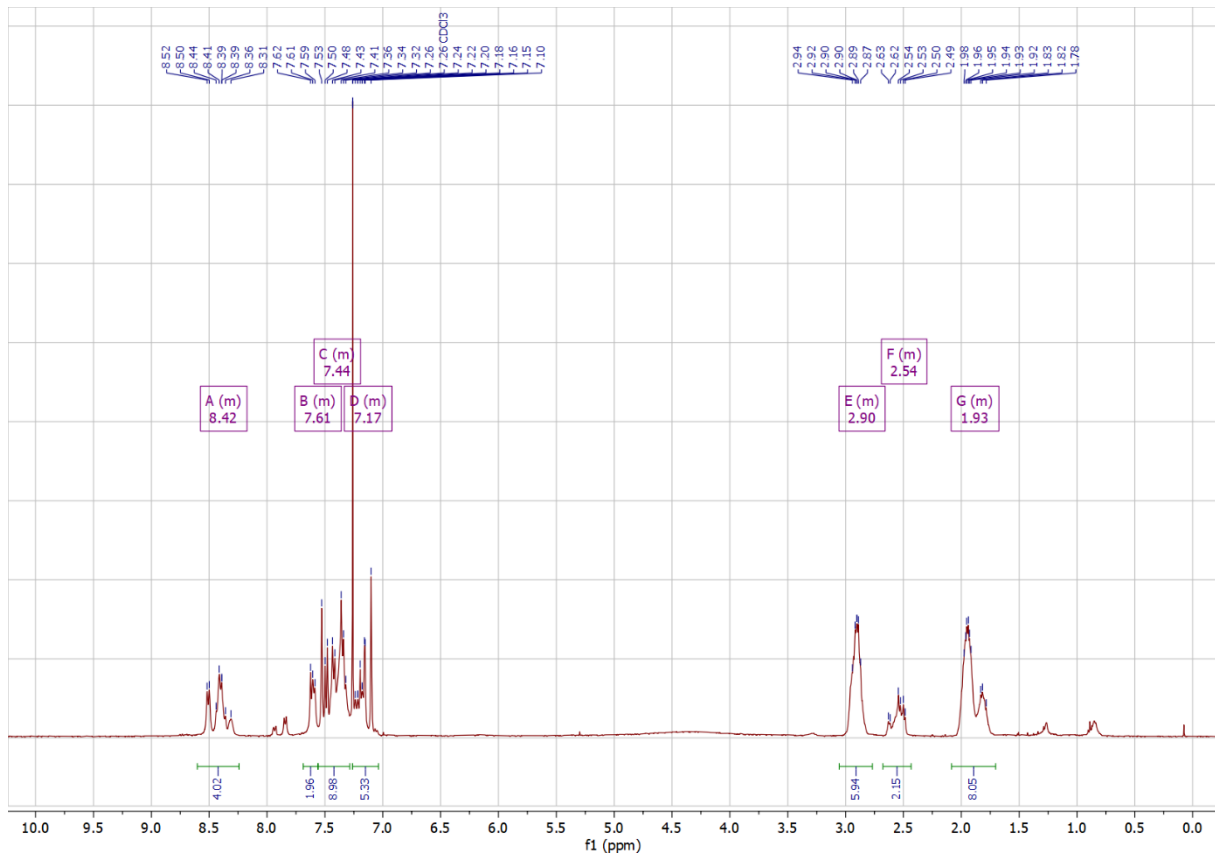


Abbildung 6.141:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung (R)-118 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

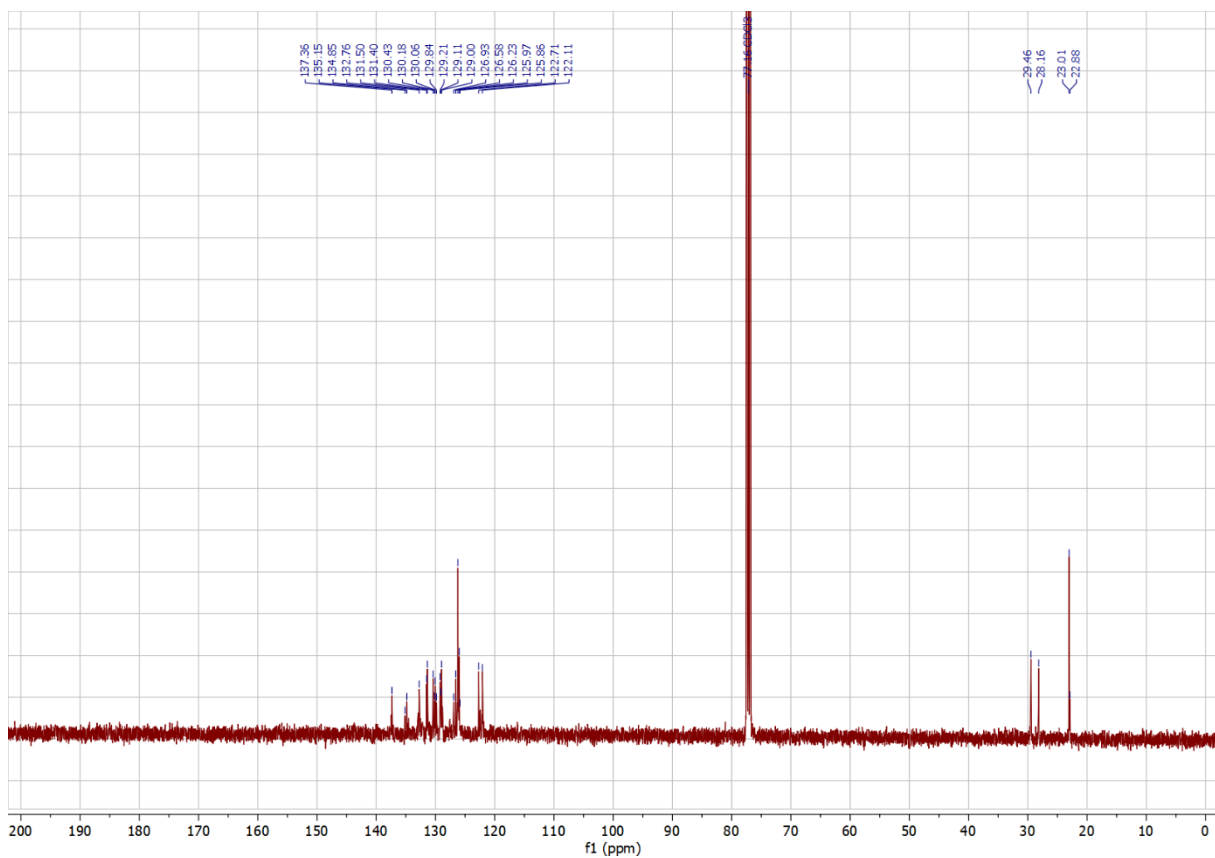


Abbildung 6.142:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung (R)-118 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

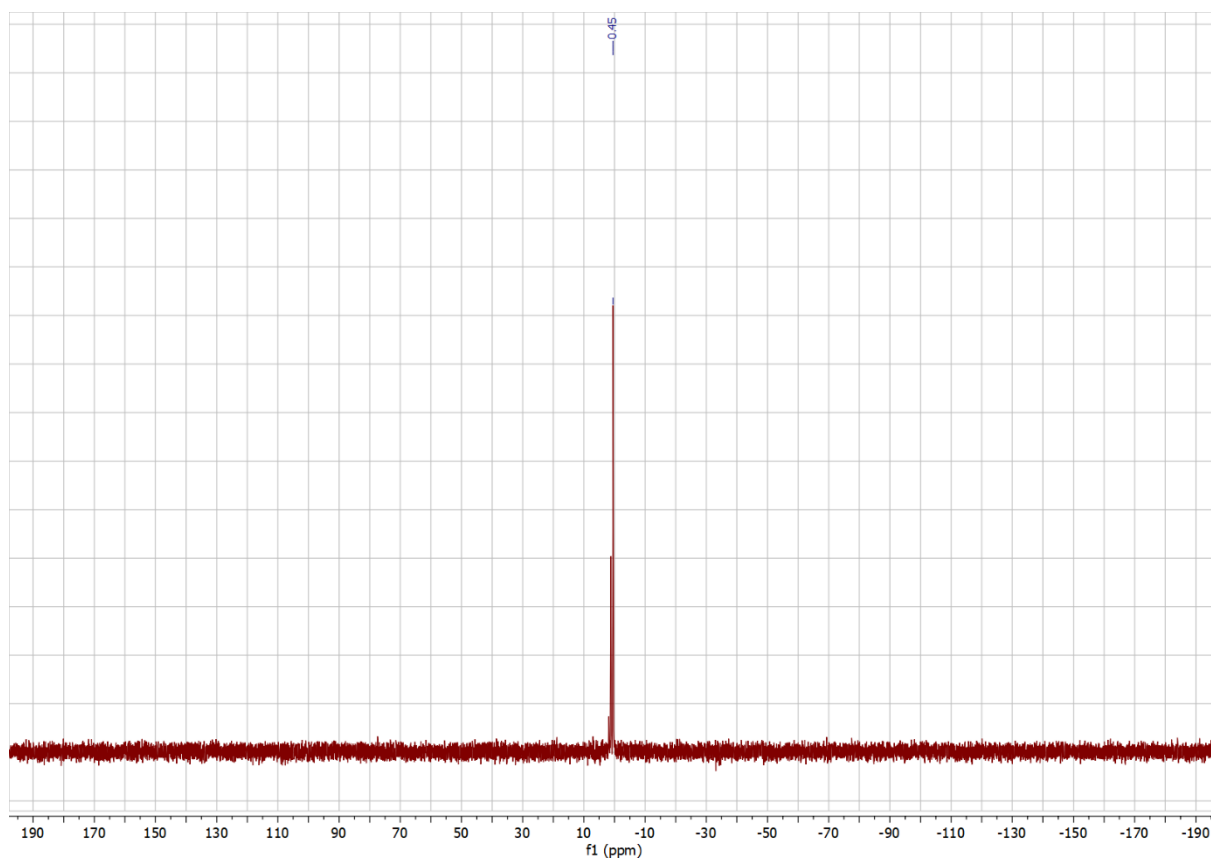


Abbildung 6.143:  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum von Verbindung (R)-118 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

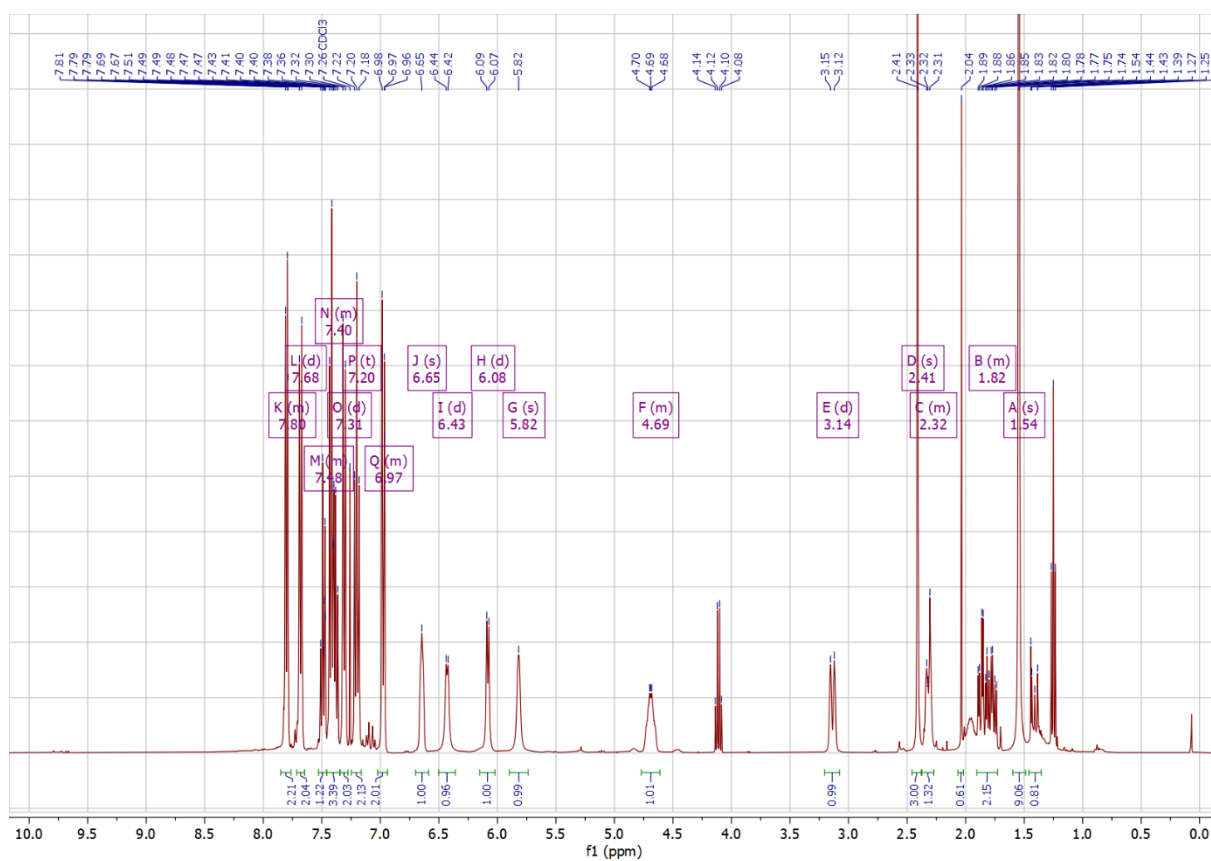


Abbildung 6.144:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Diastereomer 1 von Verbindung 101 (in  $\text{CDCl}_3$ ).



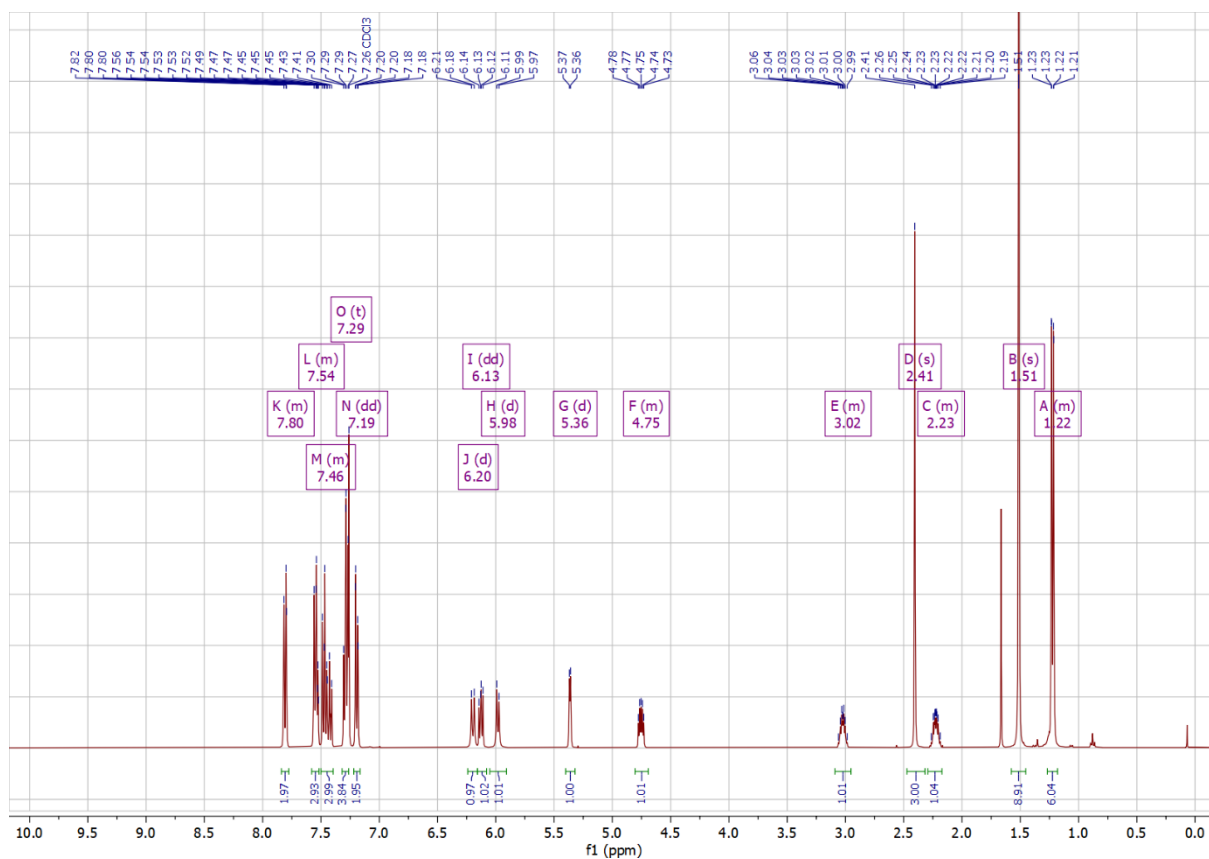


Abbildung 6.147:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung *chiral-102a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

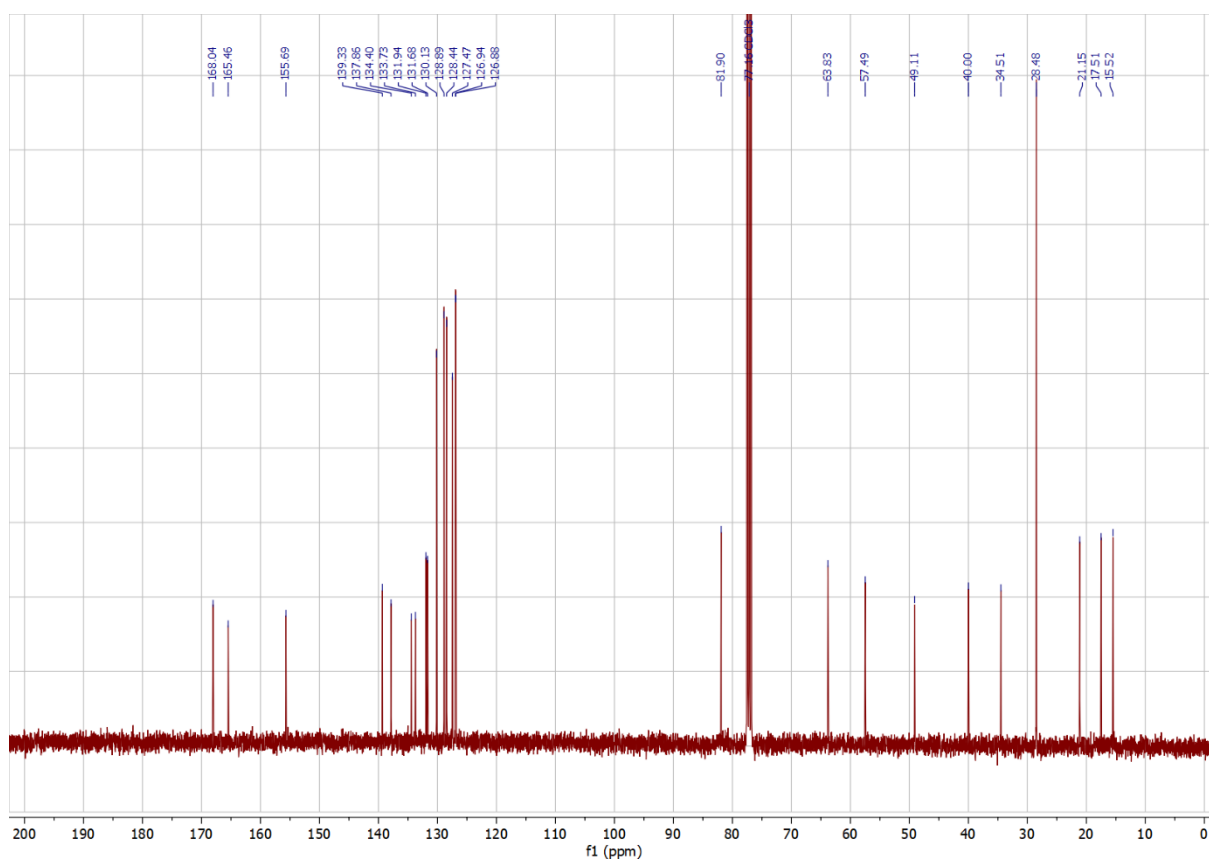


Abbildung 6.148:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung *chiral-102a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

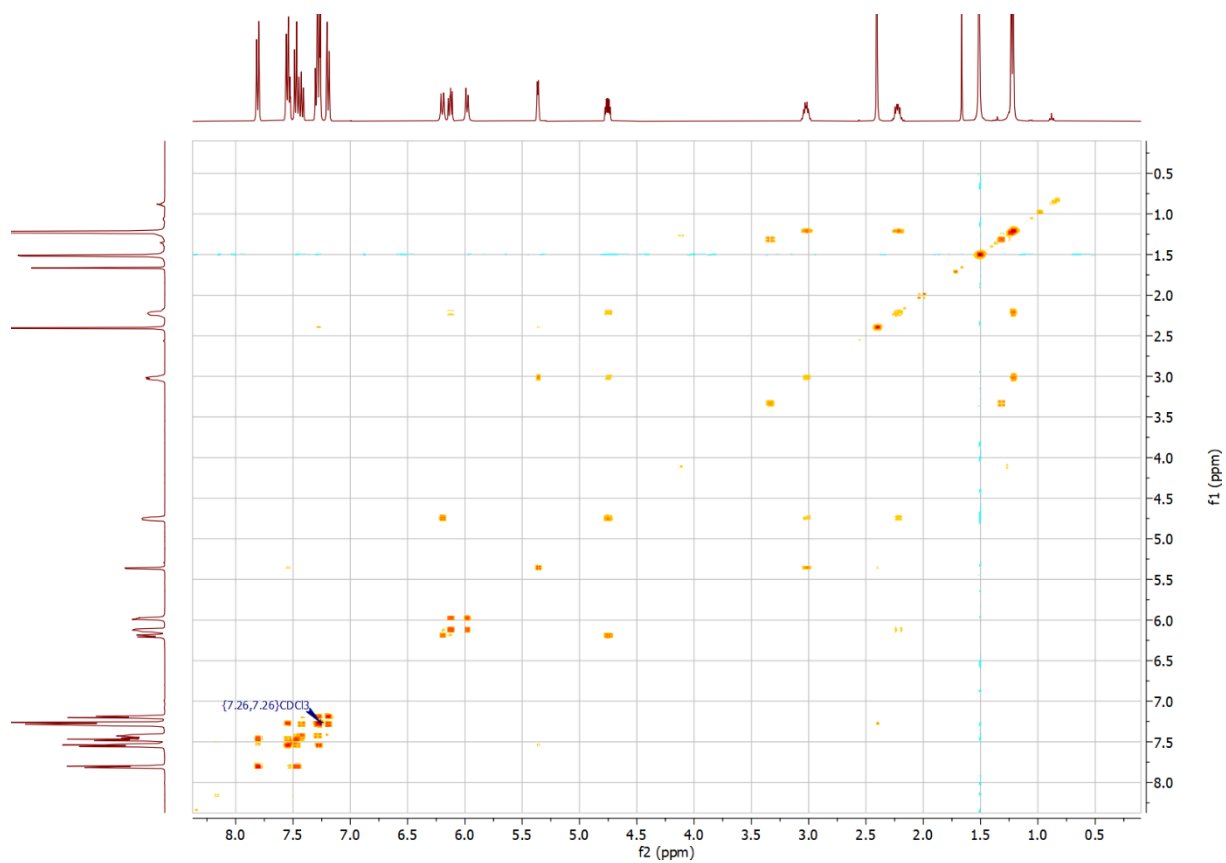


Abbildung 6.149: COSY-Spektrum von Verbindung *chiral-102a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

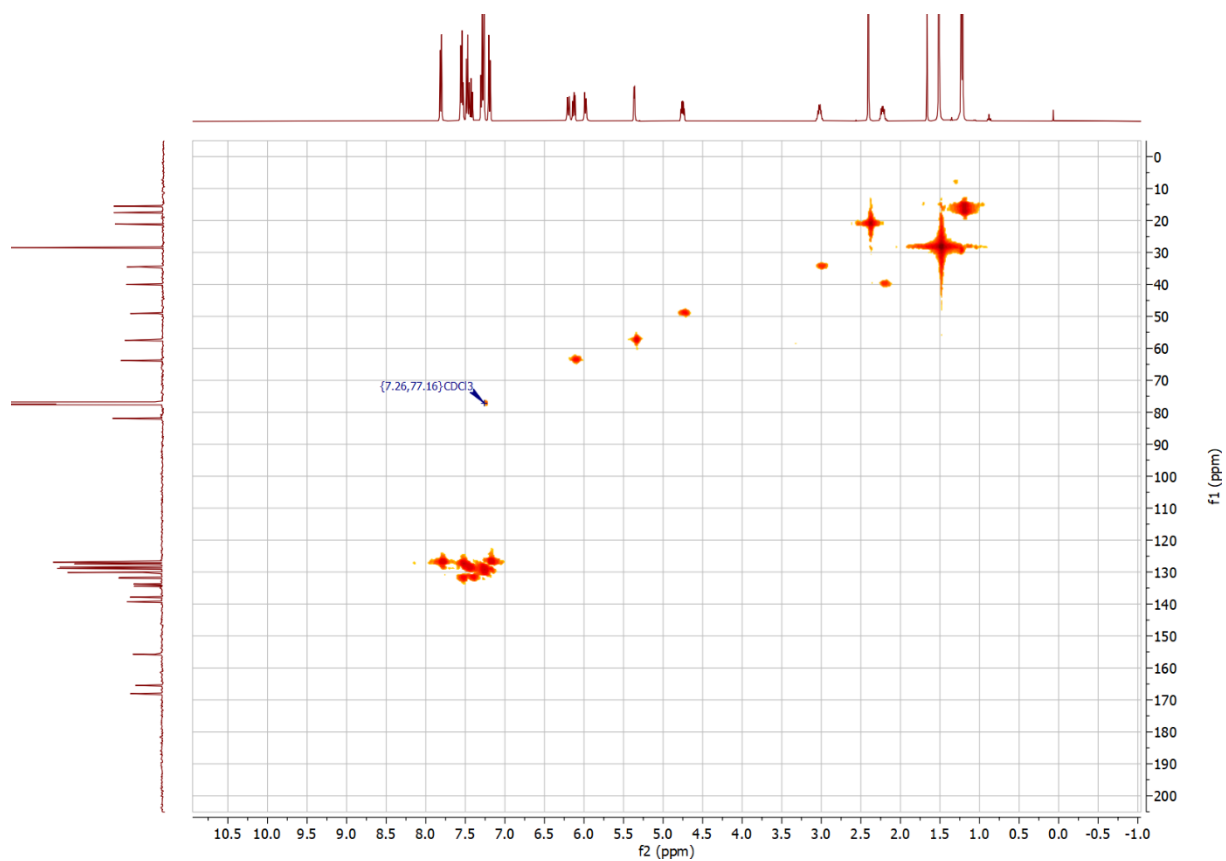


Abbildung 6.150: HMQC-Spektrum von Verbindung *chiral-102a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

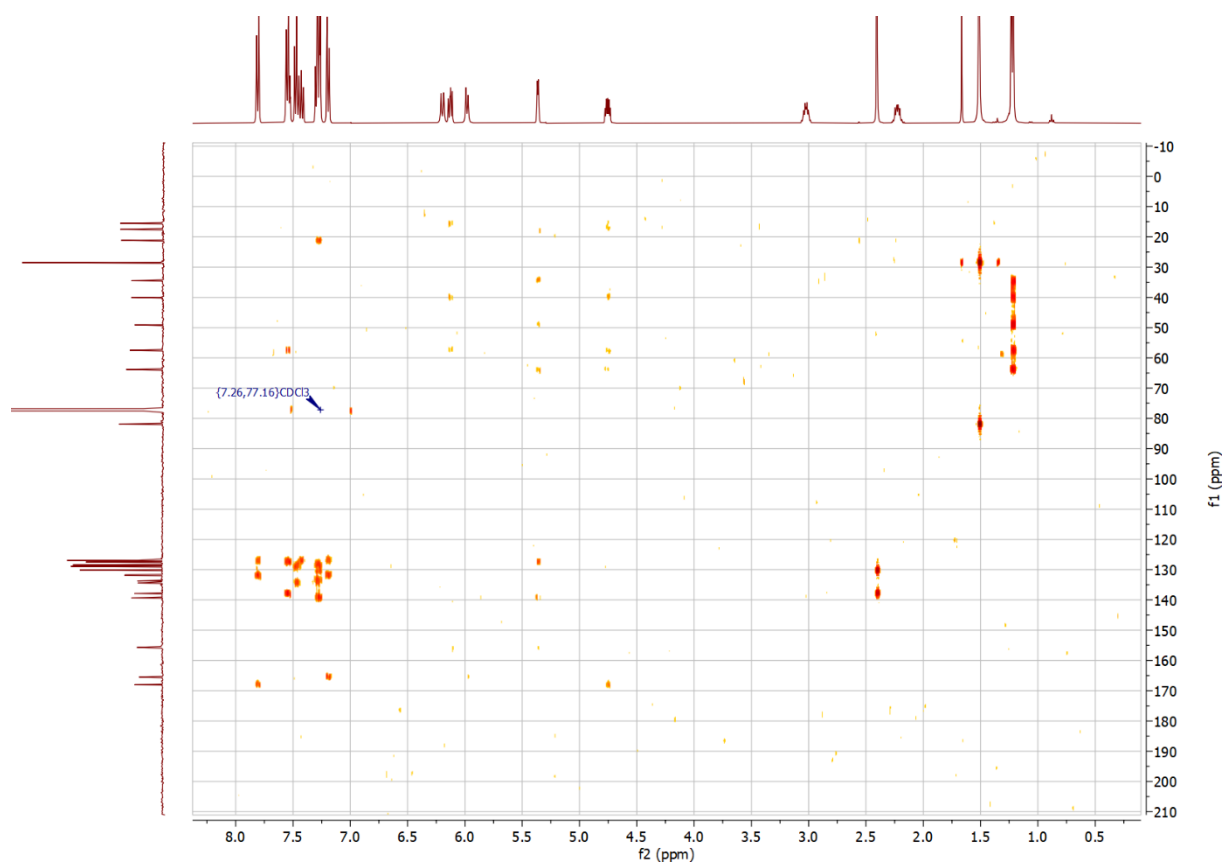


Abbildung 6.151: HMBC-Spektrum von Verbindung *chiral-102a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

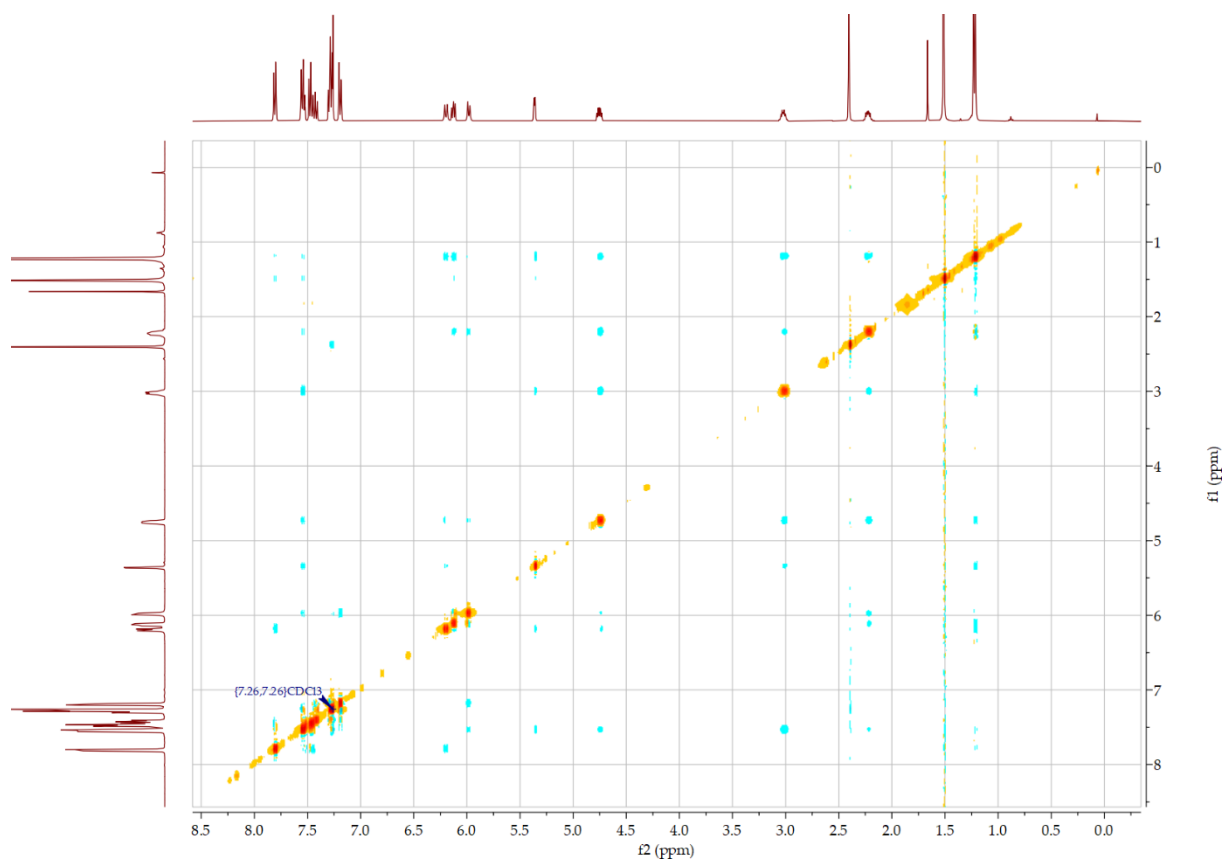


Abbildung 6.152: NOESY-Spektrum von Verbindung *chiral-102a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

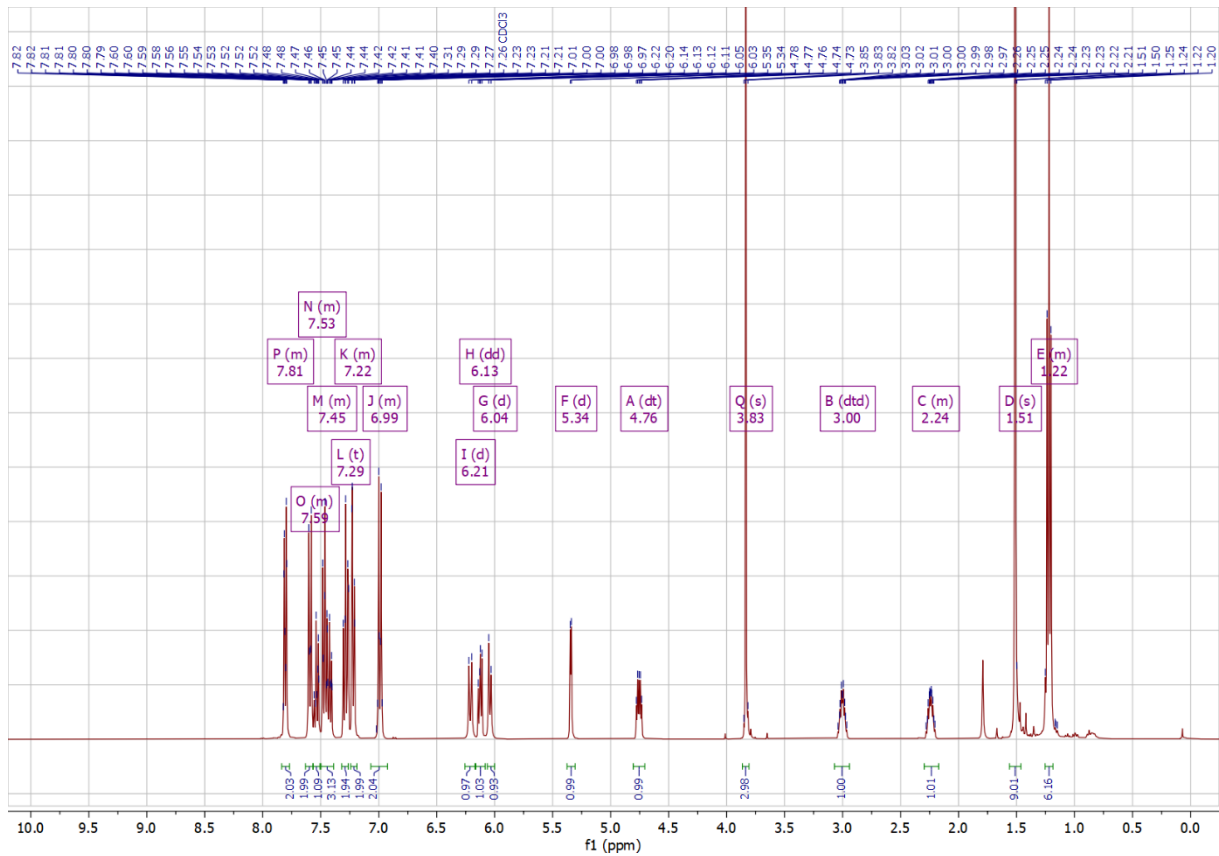


Abbildung 6.153:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung *chiral-160a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

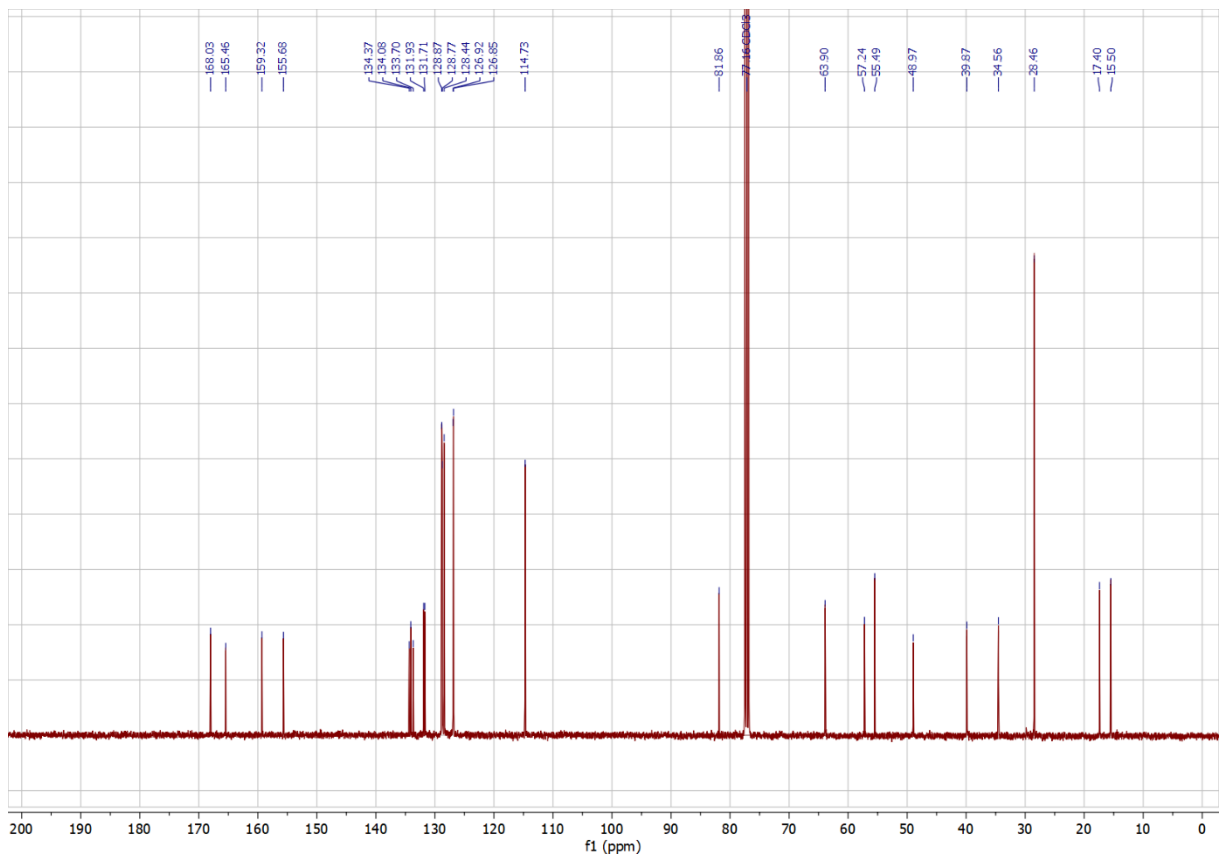


Abbildung 6.154:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung *chiral-160a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

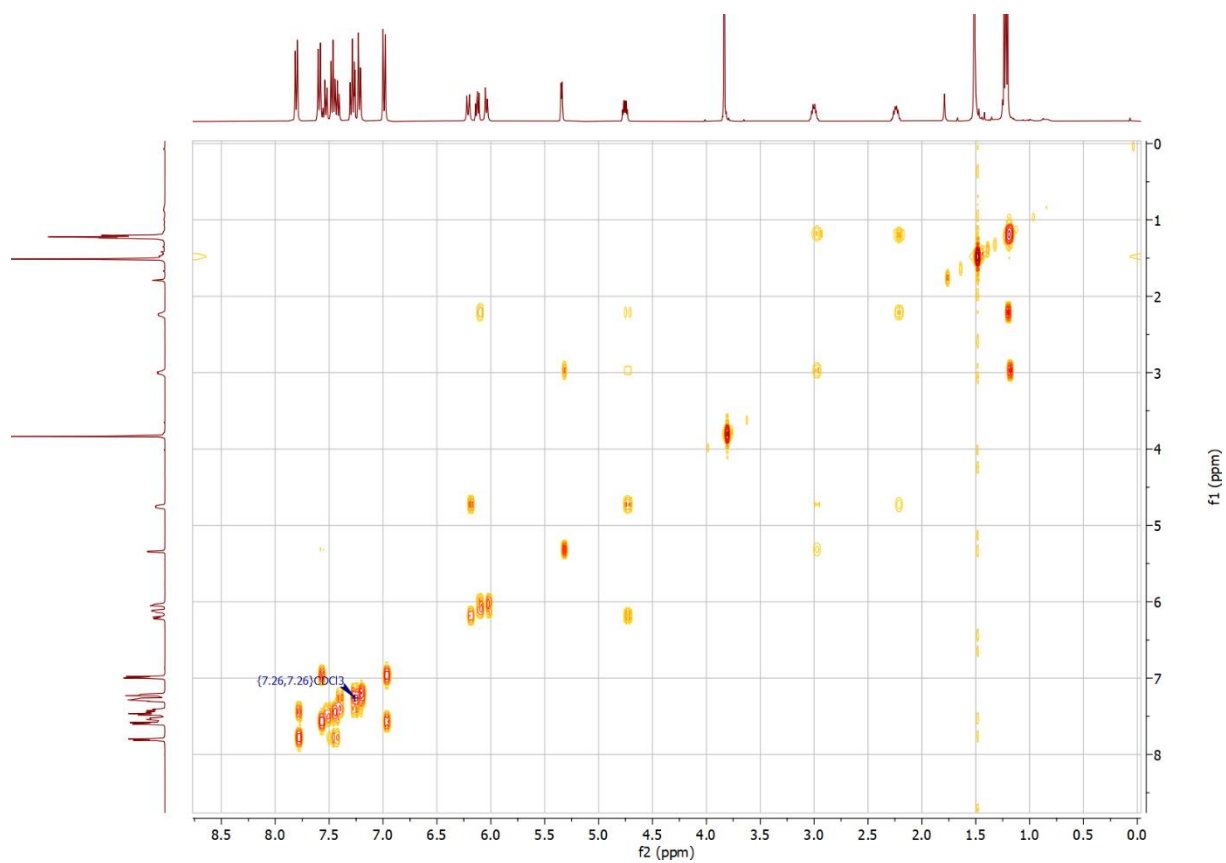


Abbildung 6.155: COSY-Spektrum von Verbindung *chiral-160a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

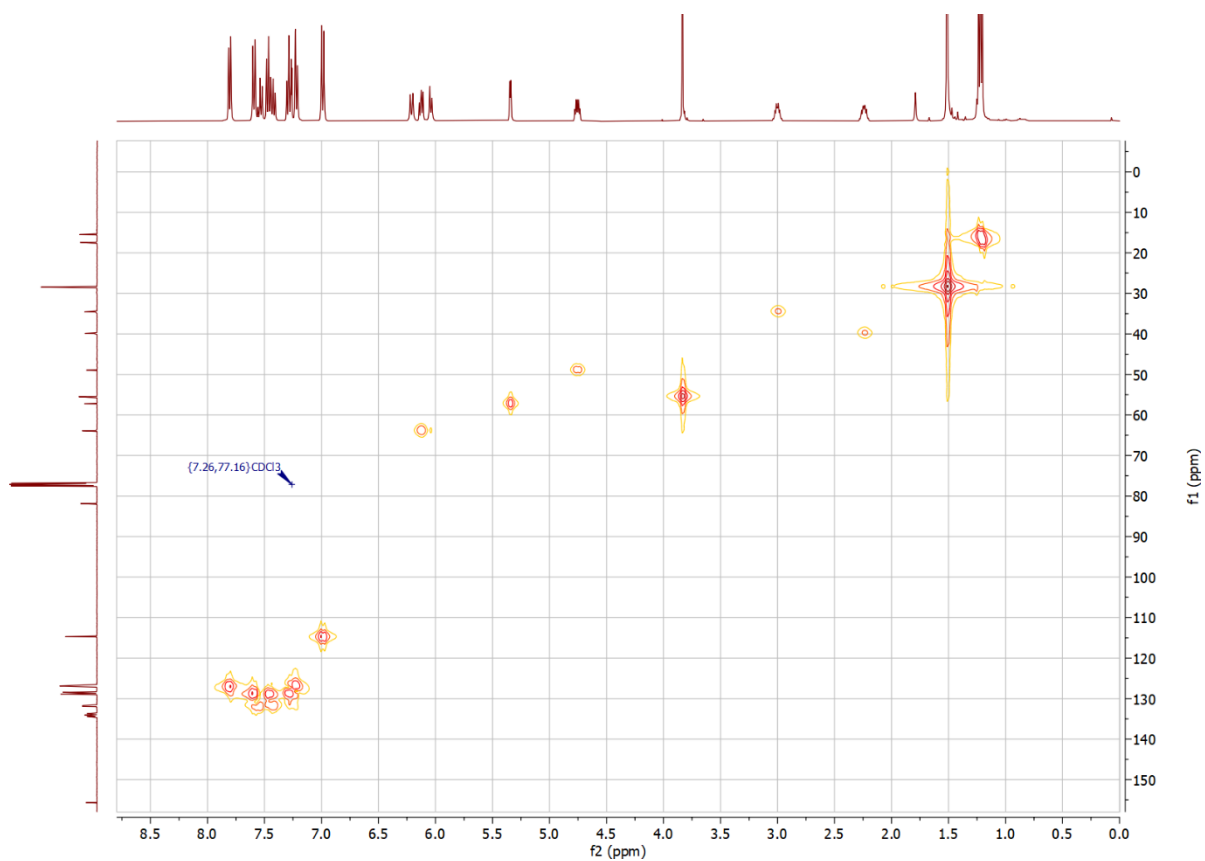


Abbildung 6.156: HMQC-Spektrum von Verbindung *chiral-160a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

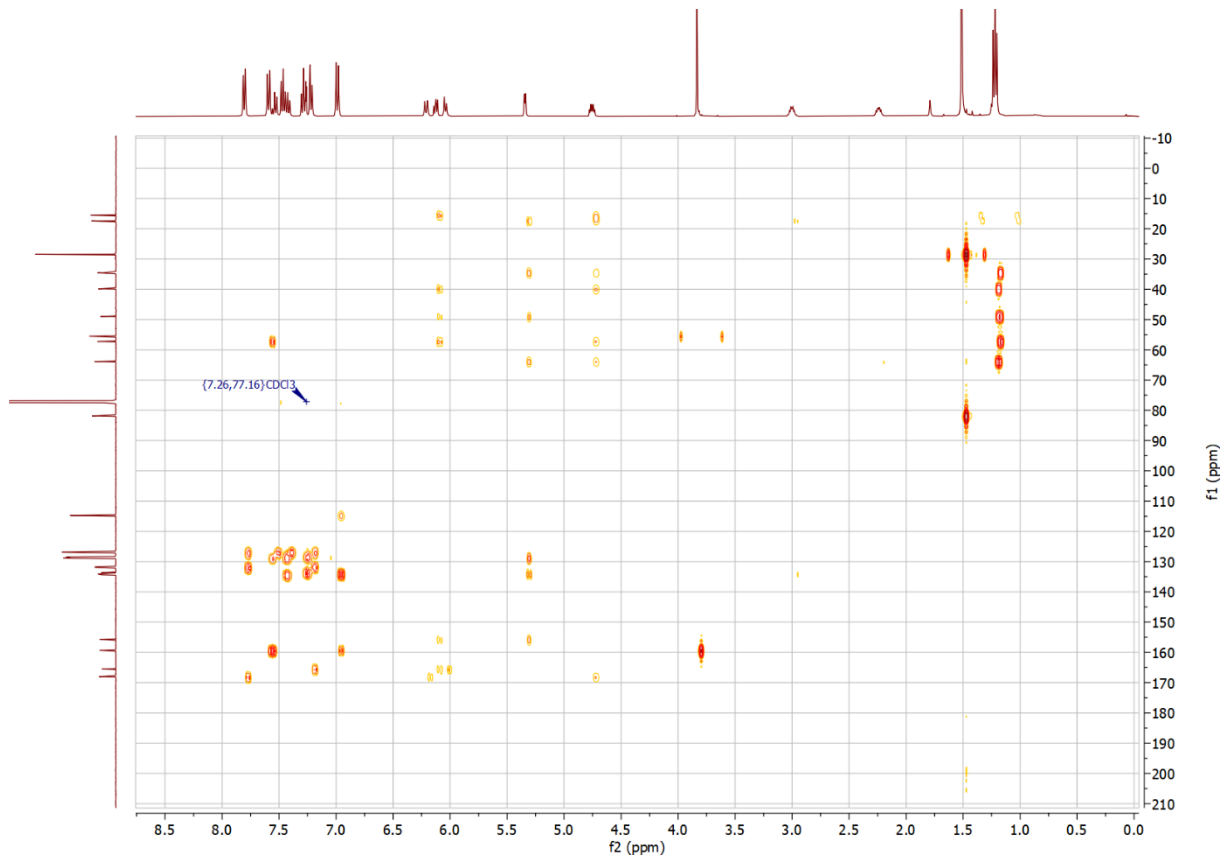


Abbildung 6.157: HMBC-Spektrum von Verbindung *chiral-160a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

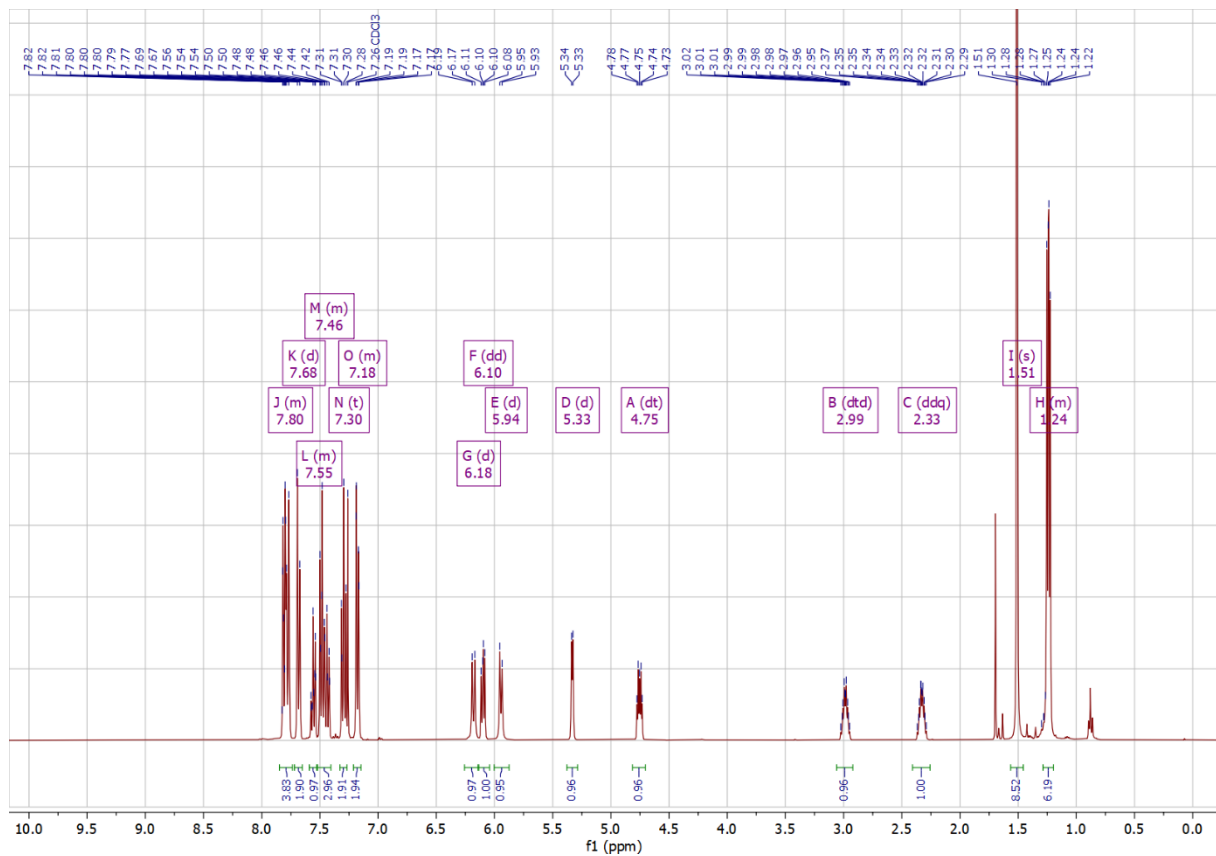


Abbildung 6.158:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung *chiral-161a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

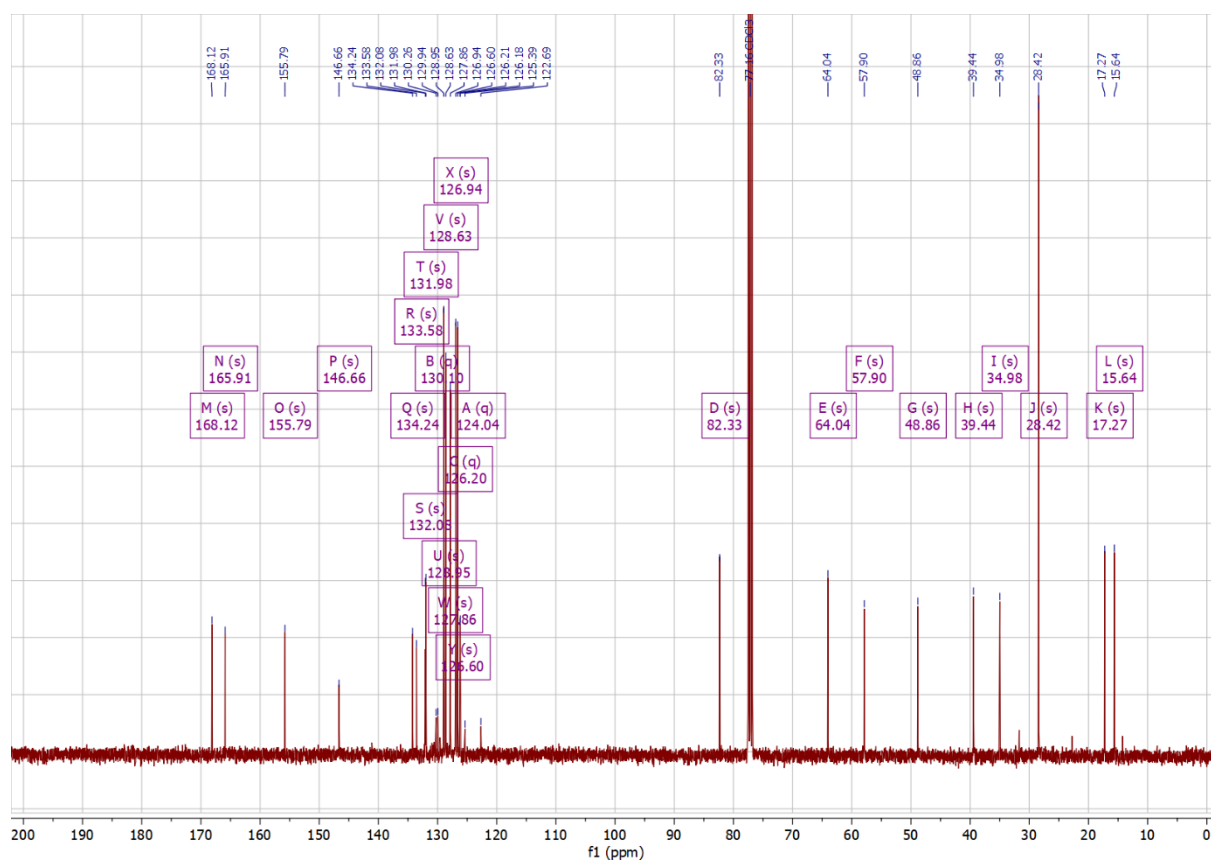


Abbildung 6.159:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung *chiral-161a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

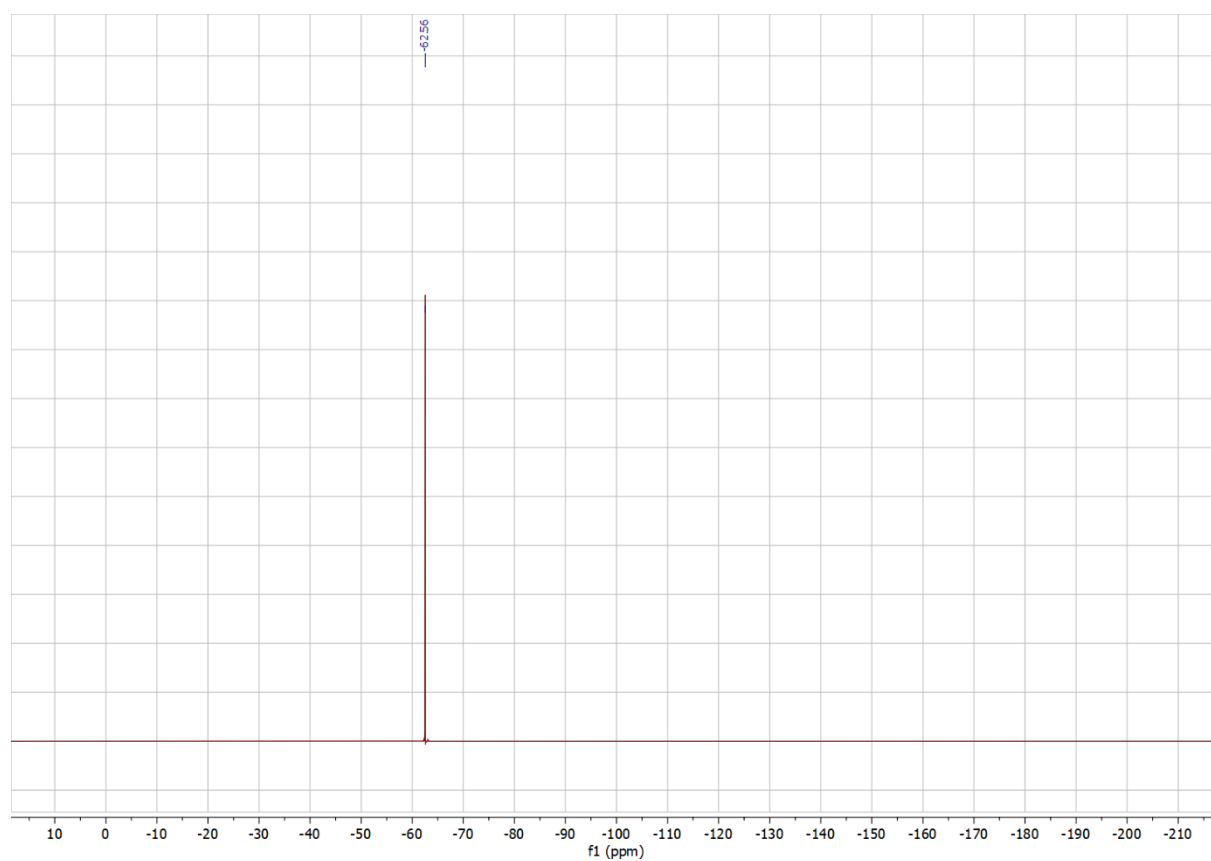


Abbildung 6.160:  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum von Verbindung *chiral-161a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).



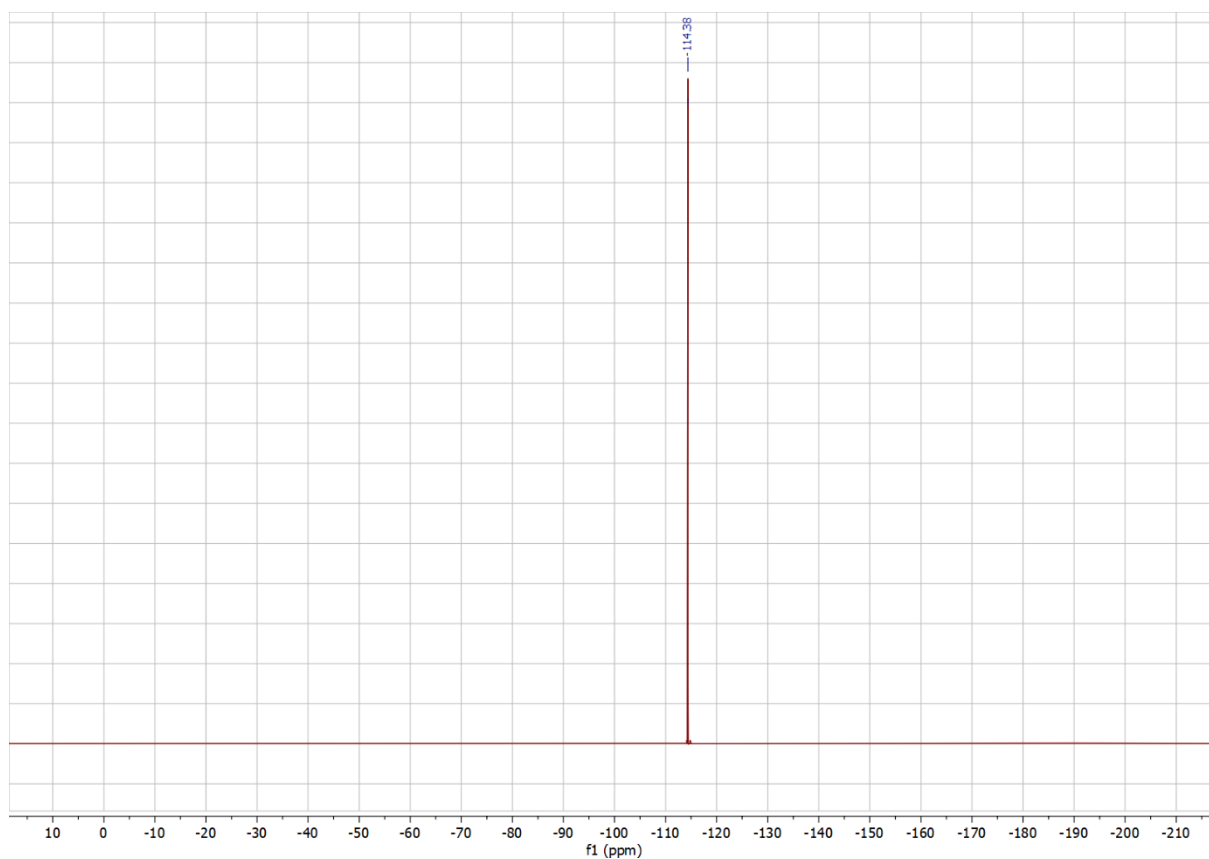


Abbildung 6.163:  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum von Verbindung *chiral-162a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

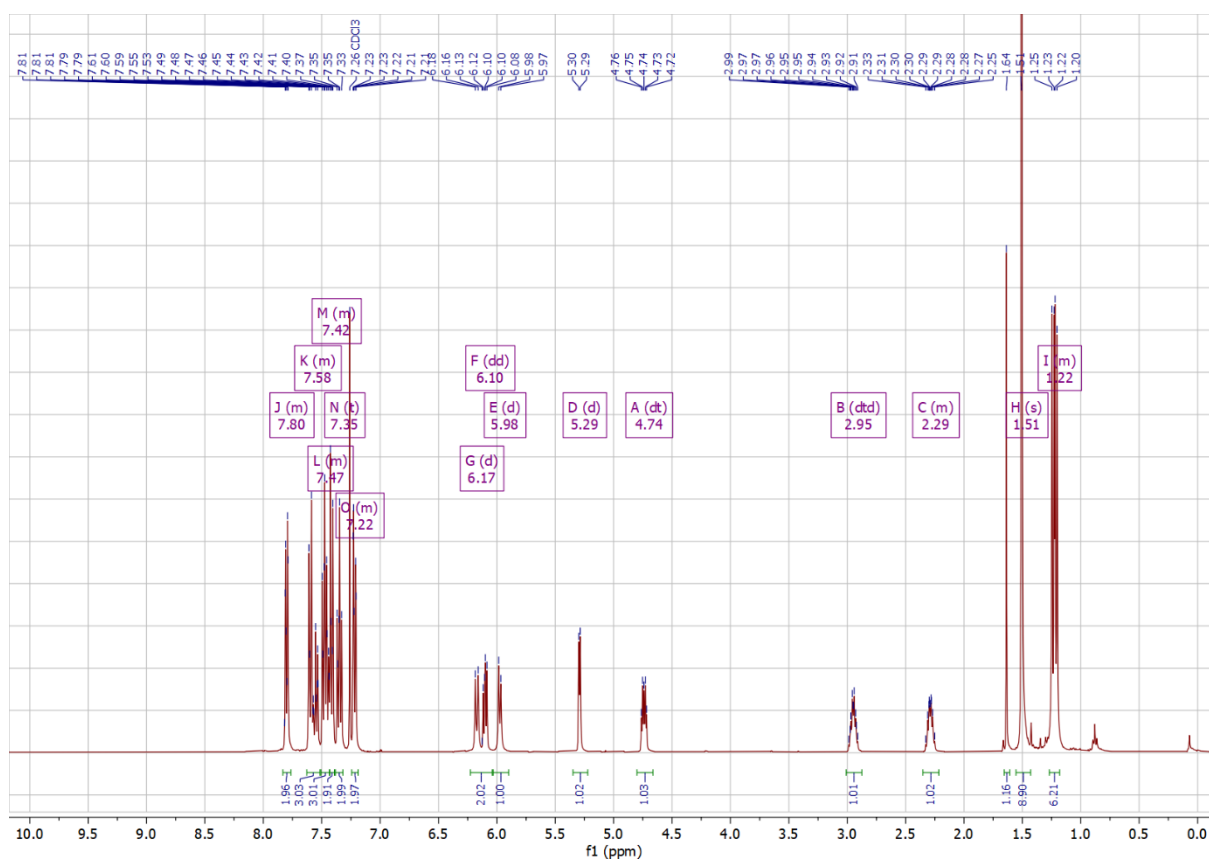


Abbildung 6.164:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung *chiral-163a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).





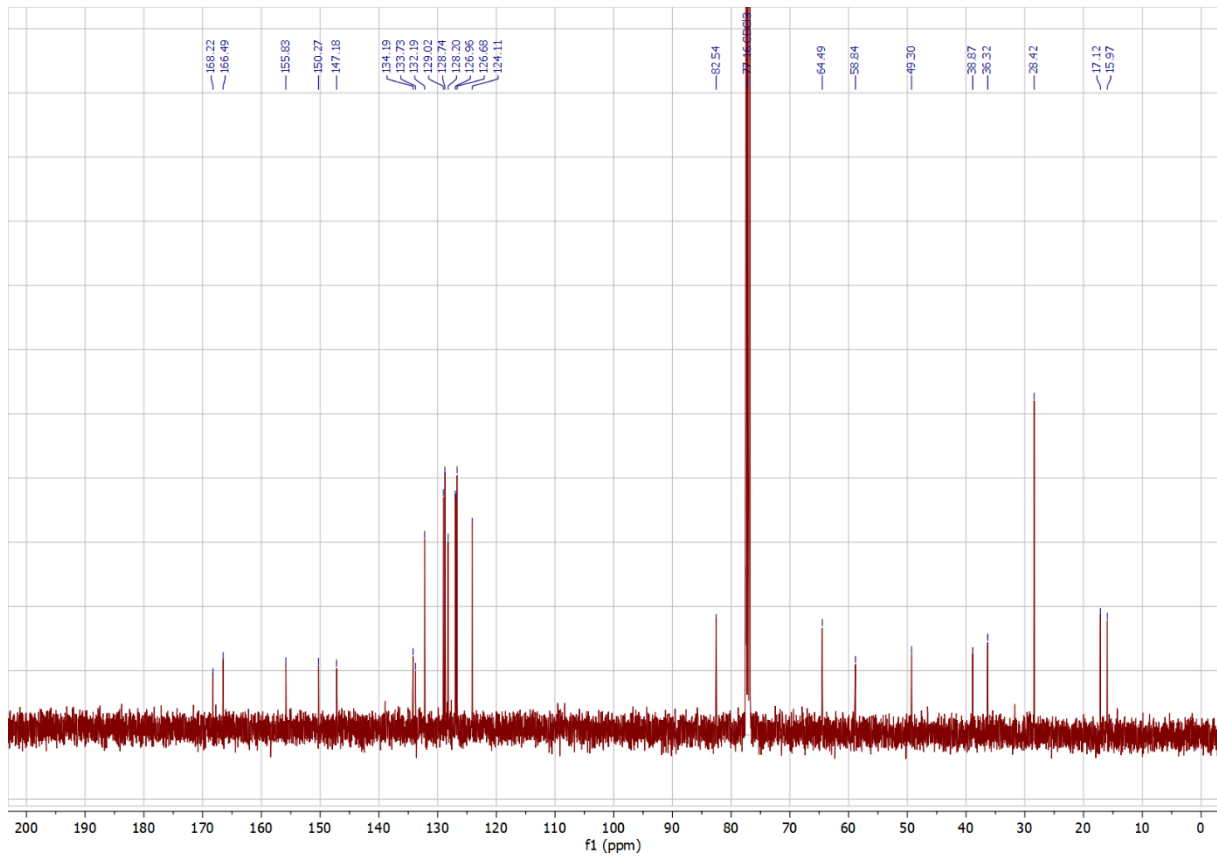


Abbildung 6.169: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung *chiral-165a* (in CDCl<sub>3</sub>).

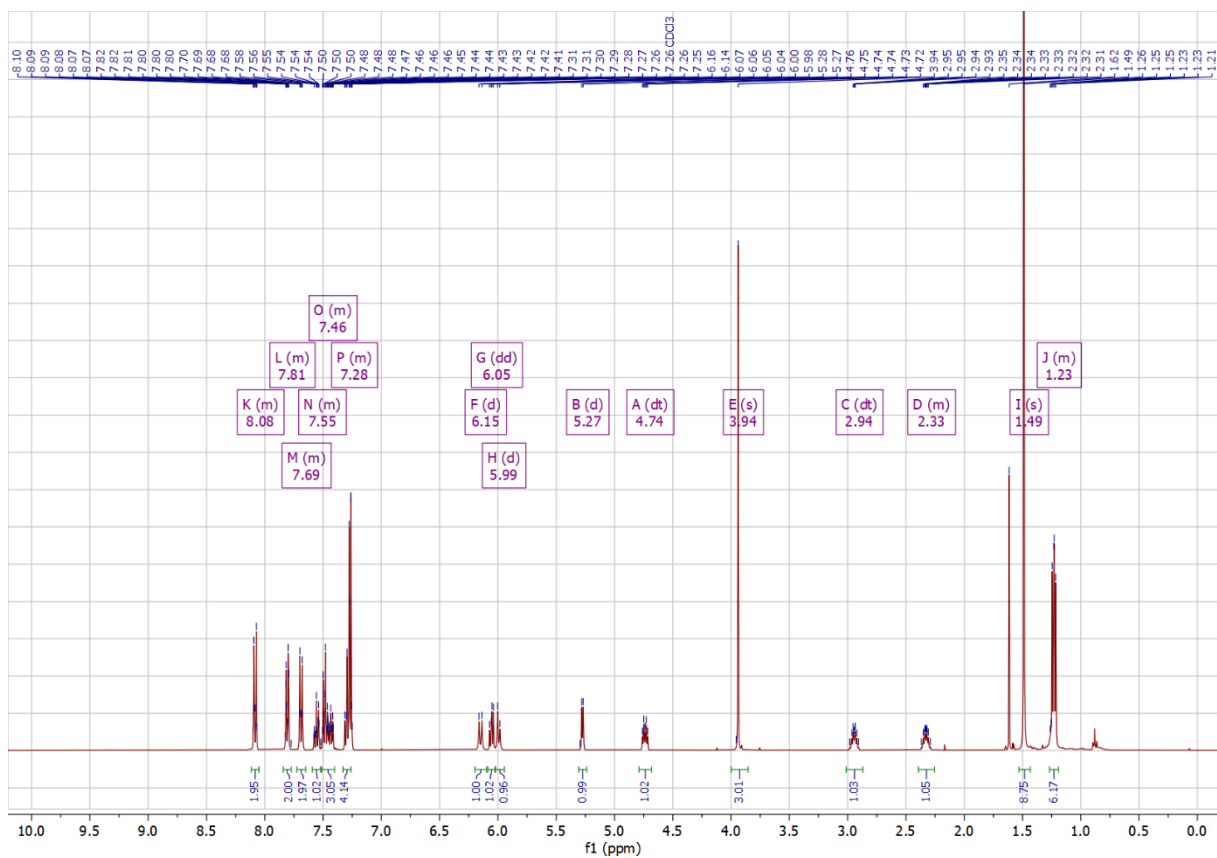


Abbildung 6.170: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung *chiral-166a* (in CDCl<sub>3</sub>).

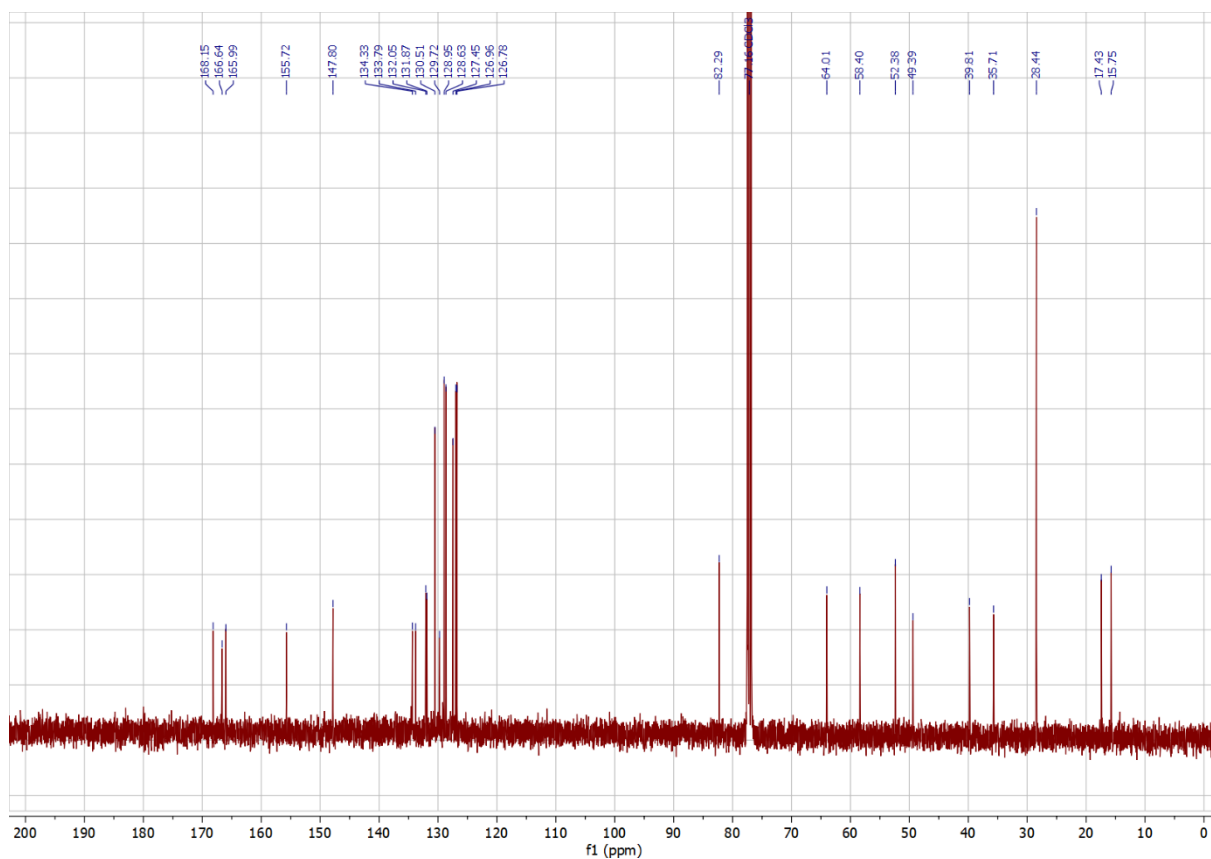


Abbildung 6.171: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung *chiral-166a* (in CDCl<sub>3</sub>).

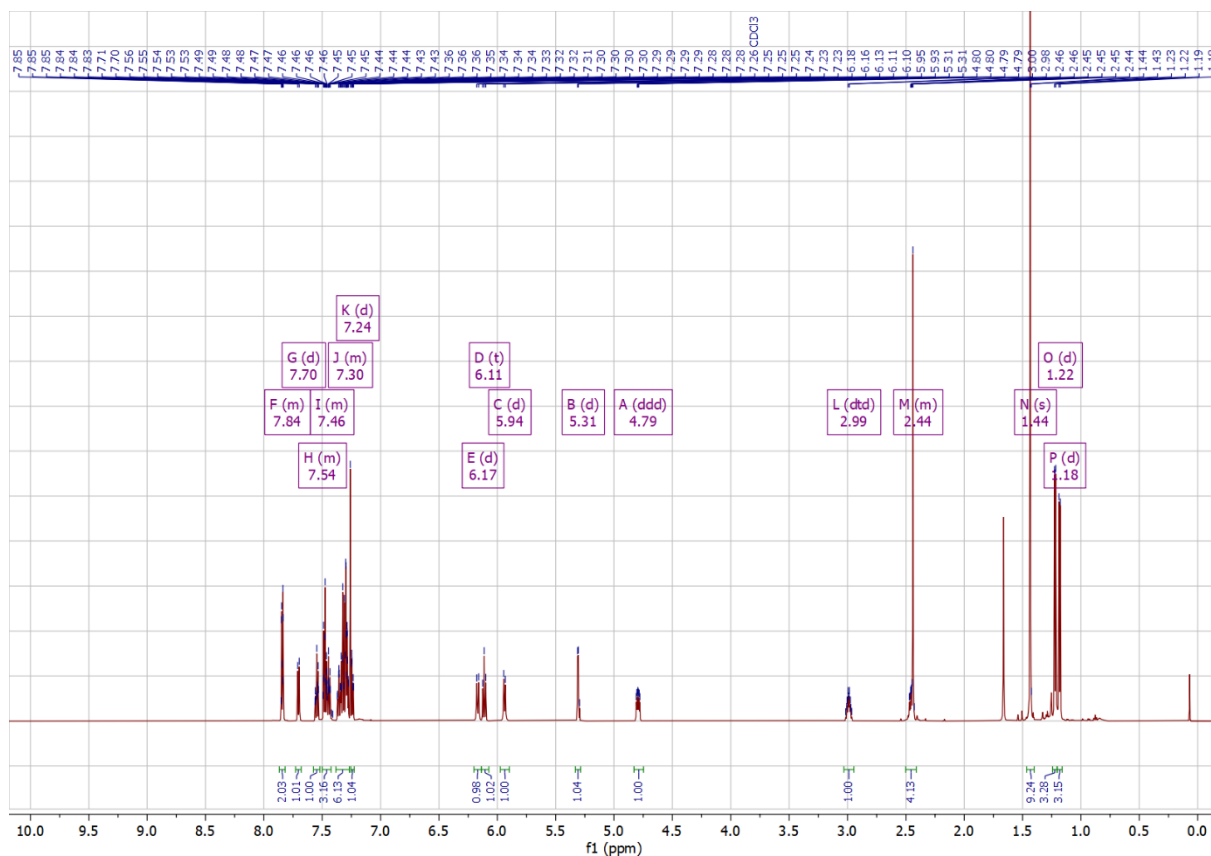


Abbildung 6.172: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung *chiral-167a* (in CDCl<sub>3</sub>).

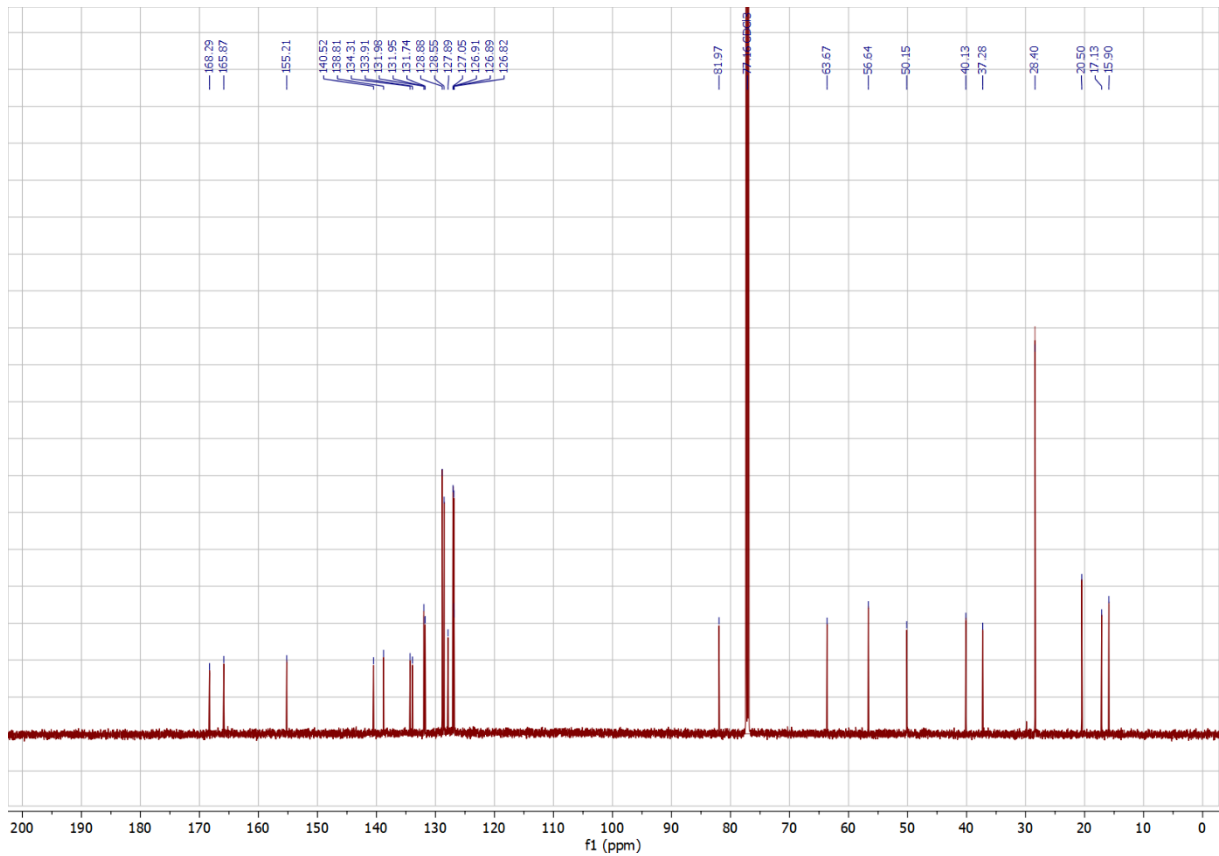


Abbildung 6.173:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung *chiral-167a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

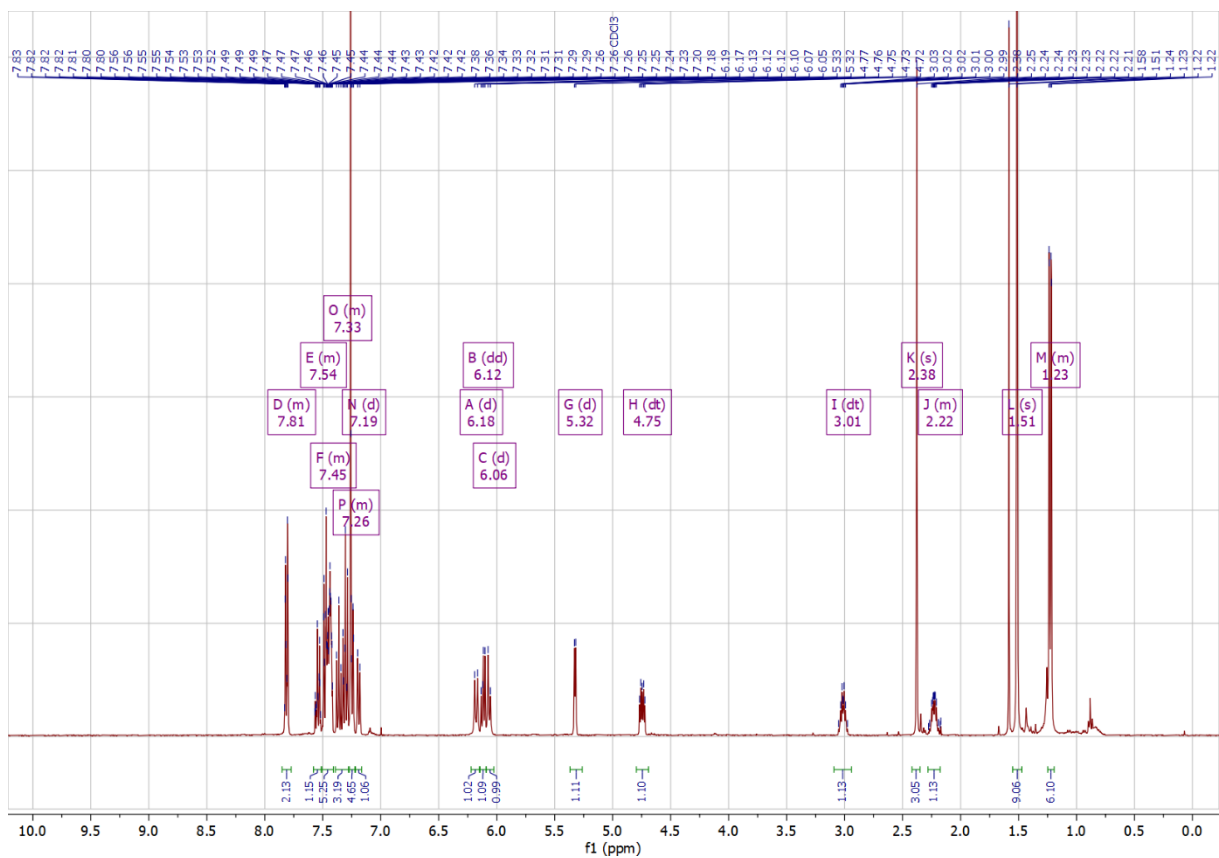


Abbildung 6.174:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung *chiral-168a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).



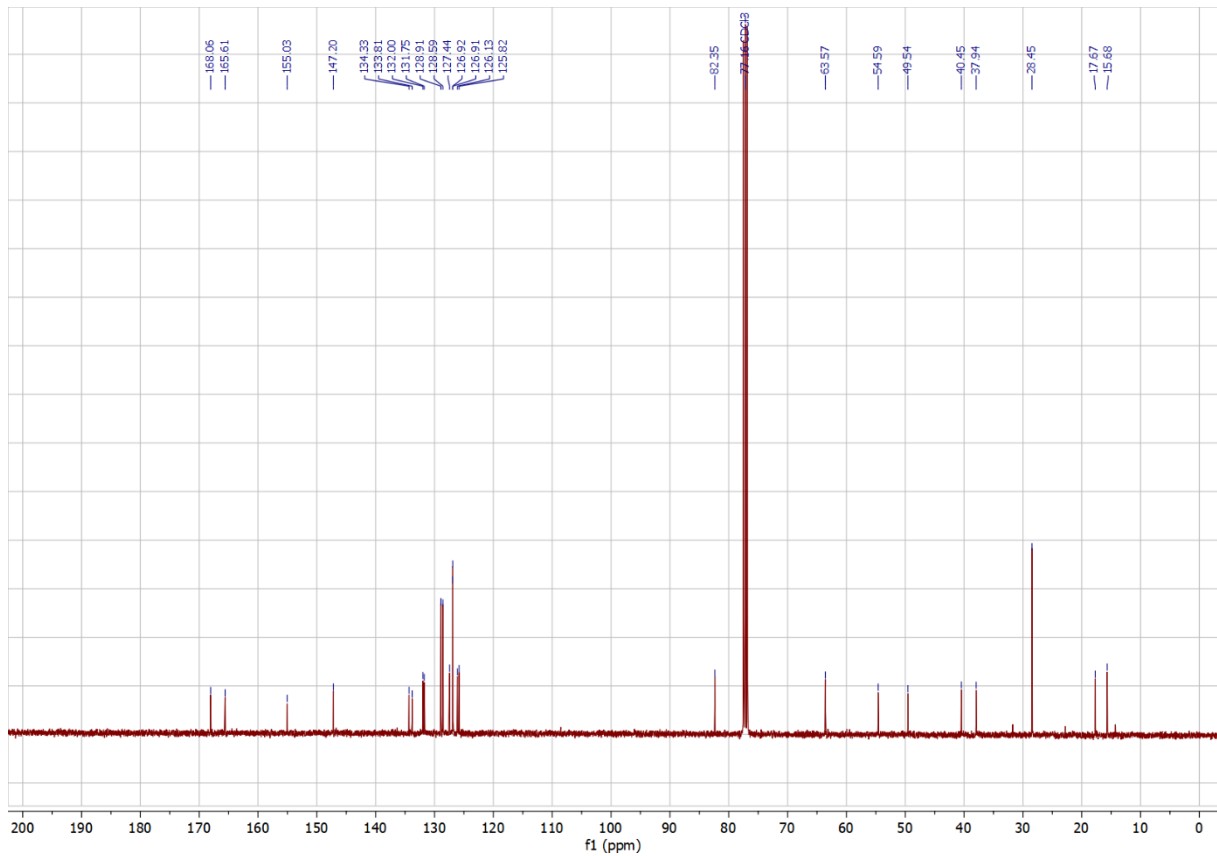


Abbildung 6.177:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung *chiral-170a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

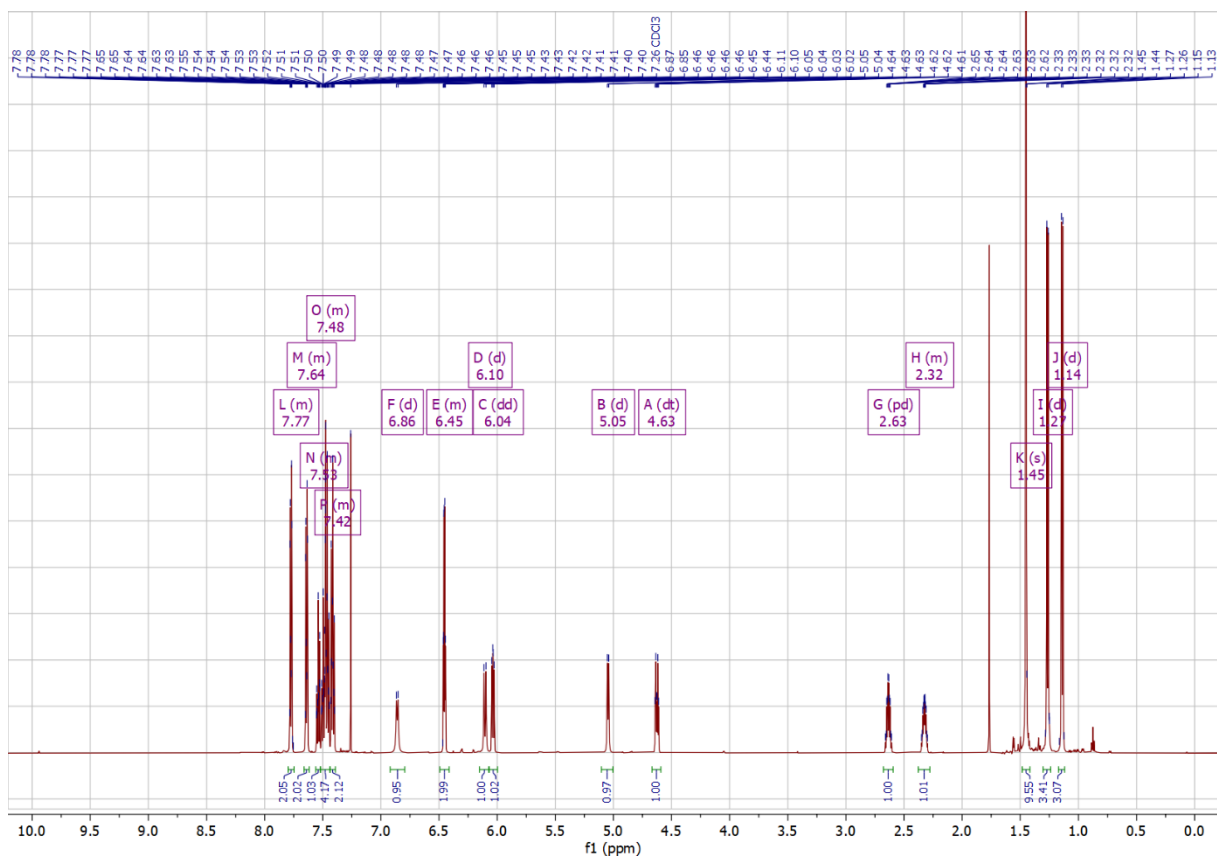


Abbildung 6.178:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung *chiral-171a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).



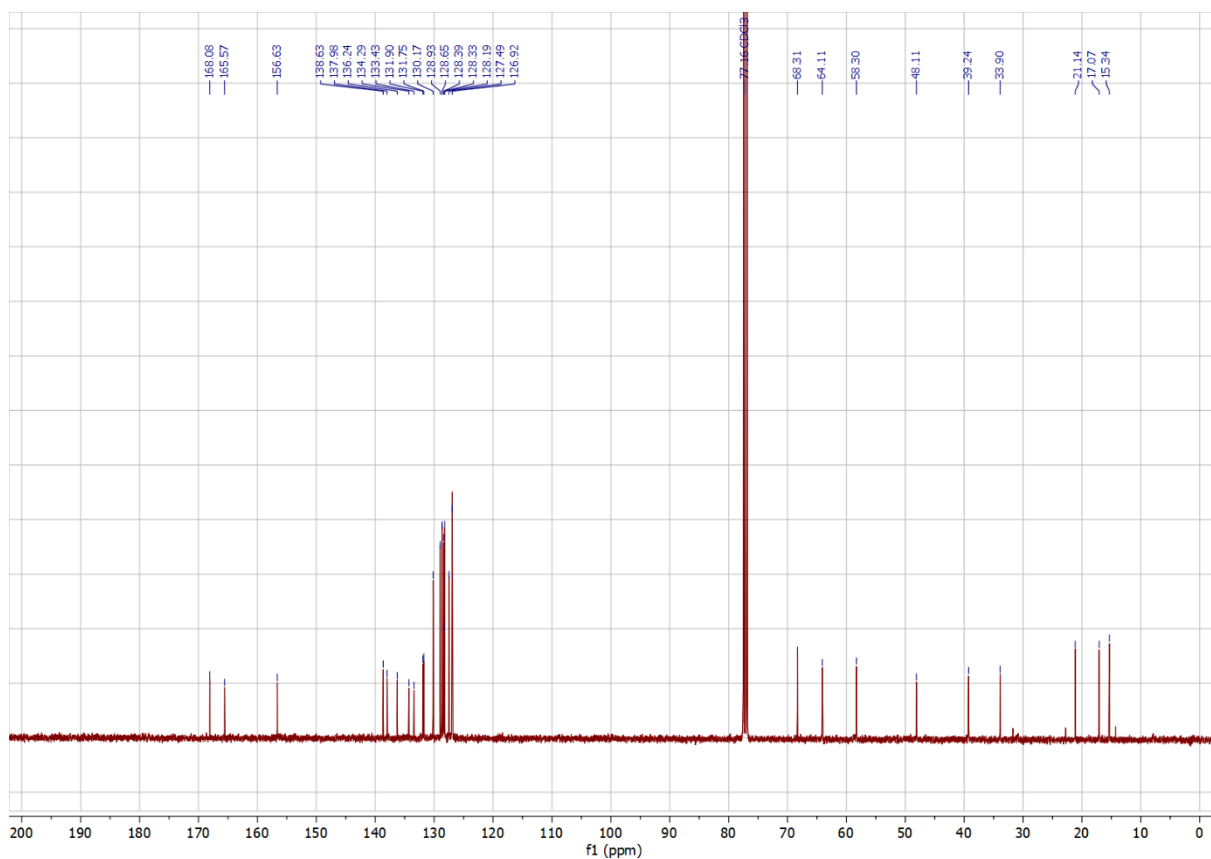


Abbildung 6.181:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung *chiral-172a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

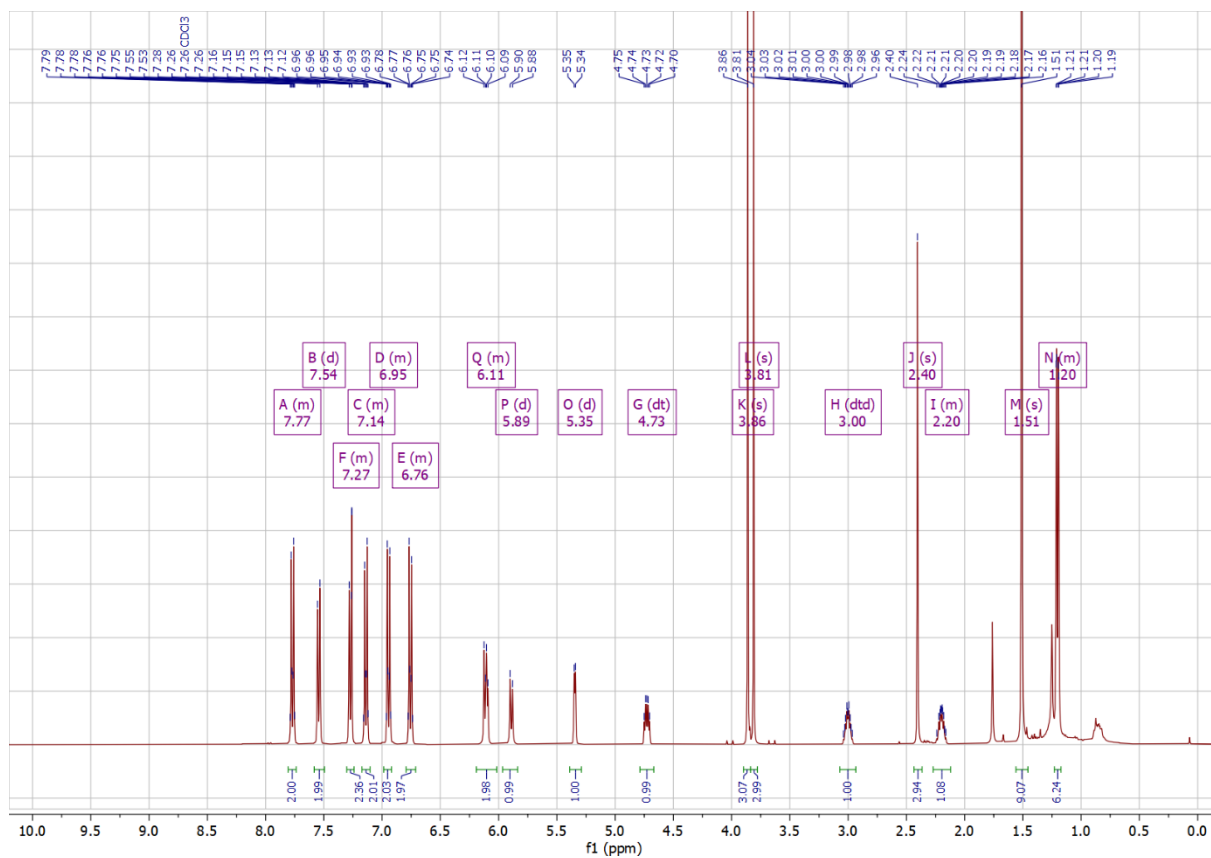


Abbildung 6.182:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung *chiral-201a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

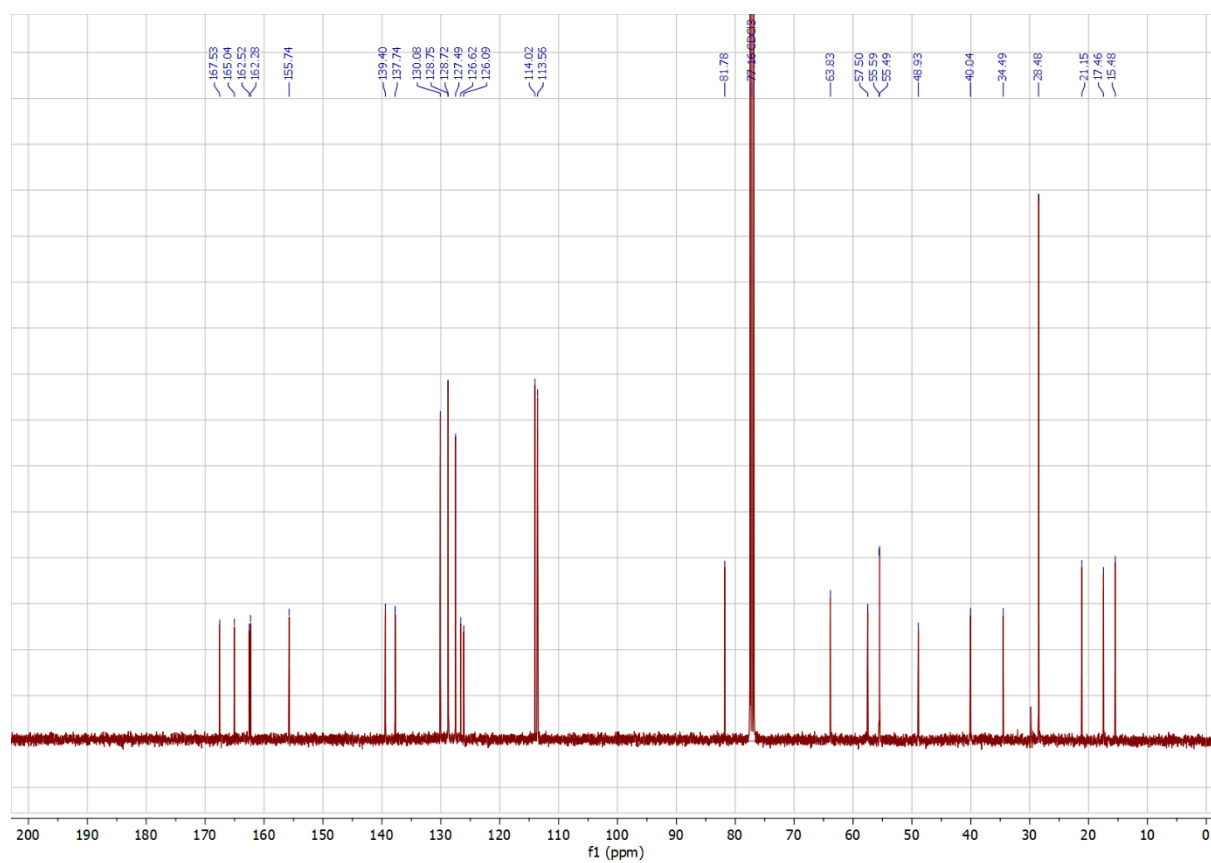


Abbildung 6.183: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung *chiral-201a* (in CDCl<sub>3</sub>).

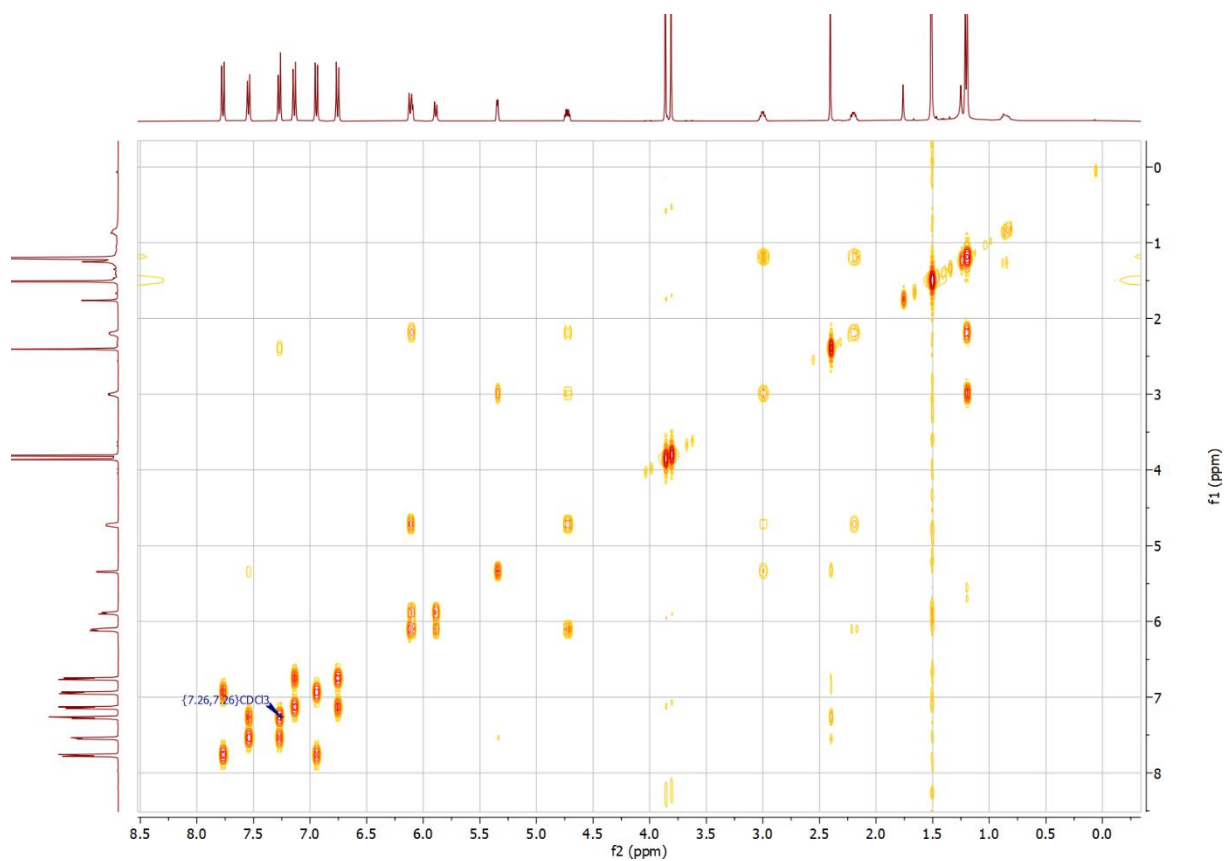


Abbildung 6.184: COSY-Spektrum von Verbindung *chiral-201a* (in CDCl<sub>3</sub>).

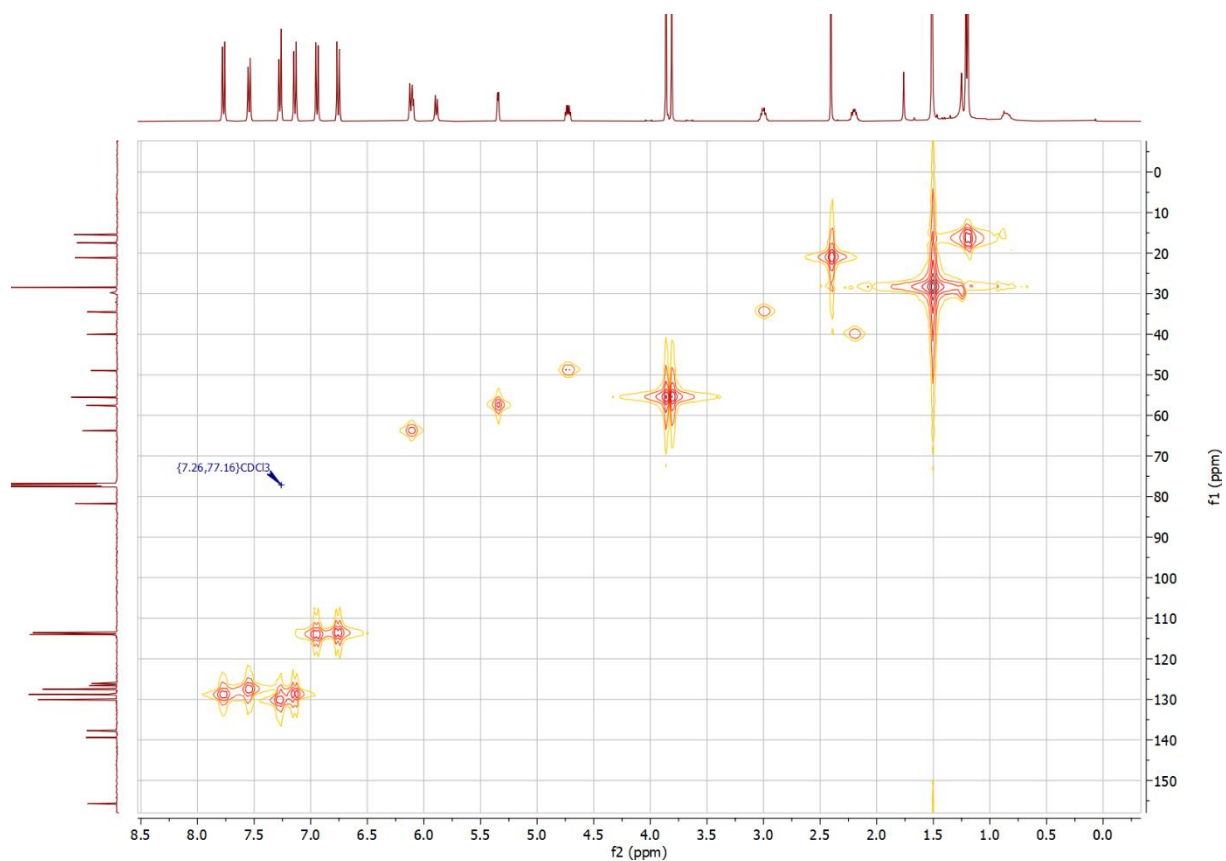


Abbildung 6.185: HMQC-Spektrum von Verbindung *chiral-201a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

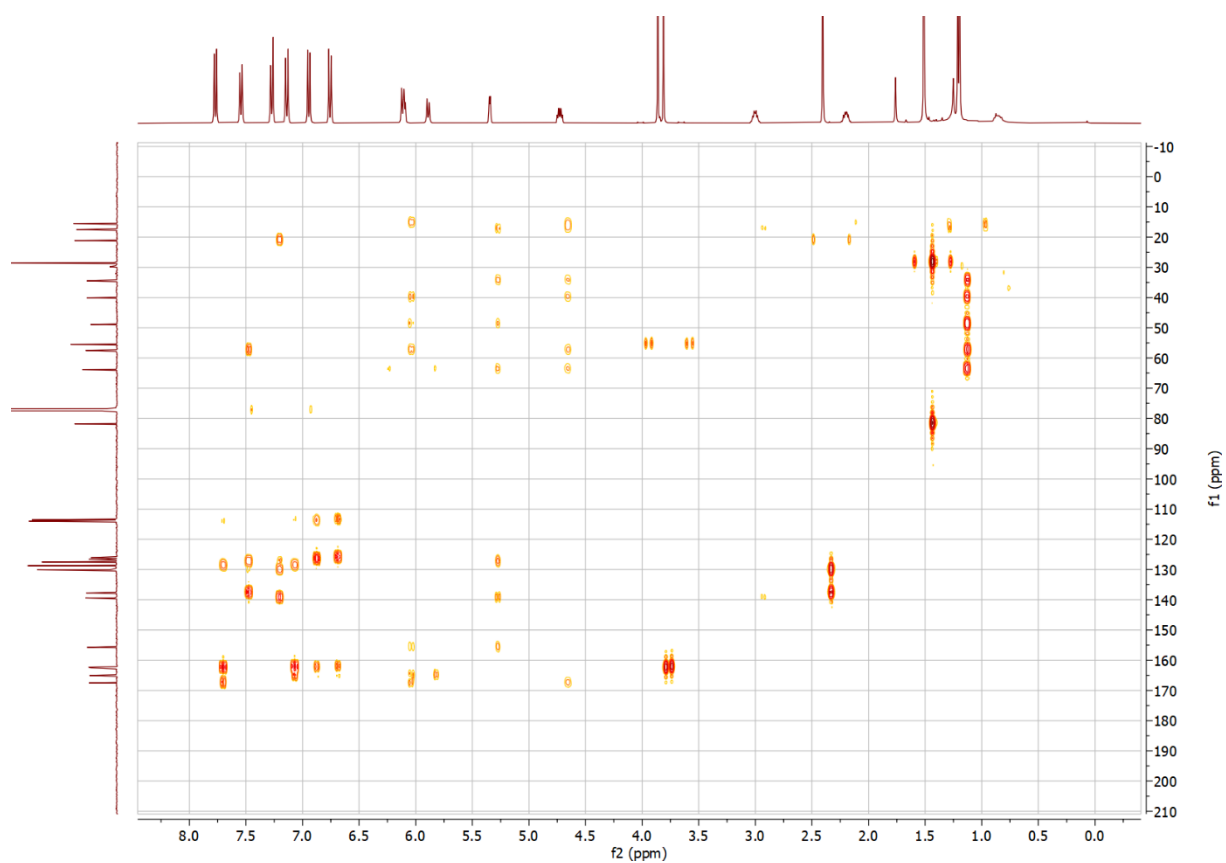


Abbildung 6.186: HMBC-Spektrum von Verbindung *chiral-201a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

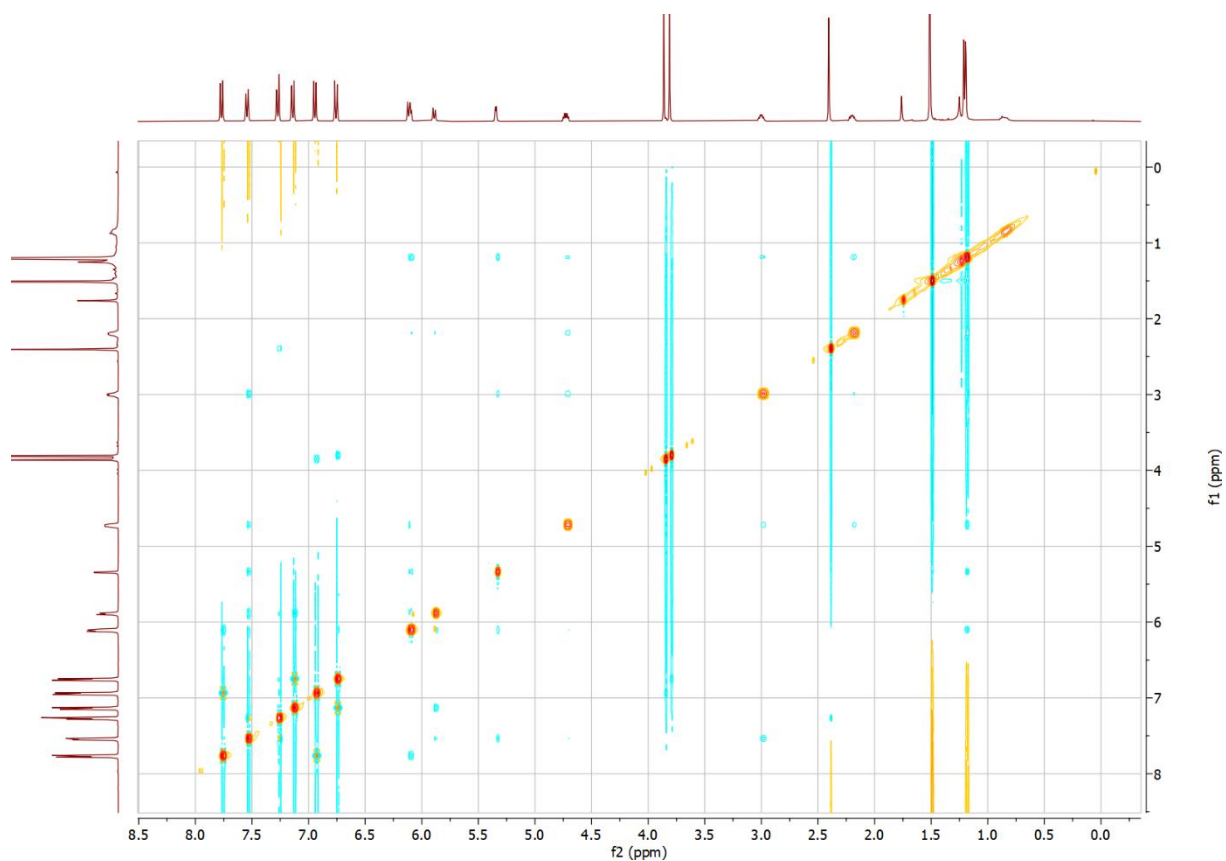


Abbildung 6.187: NOESY-Spektrum von Verbindung *chiral-201a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

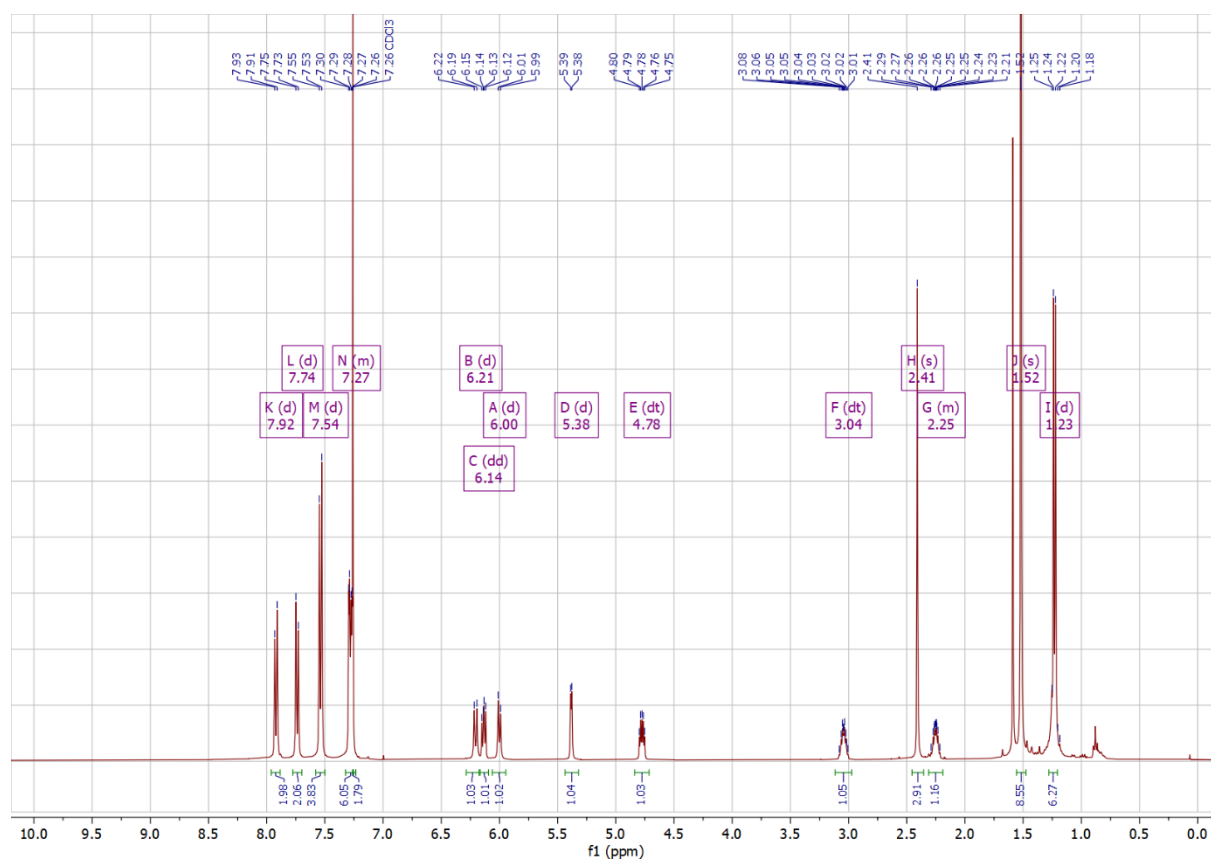


Abbildung 6.188:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung *chiral-202a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

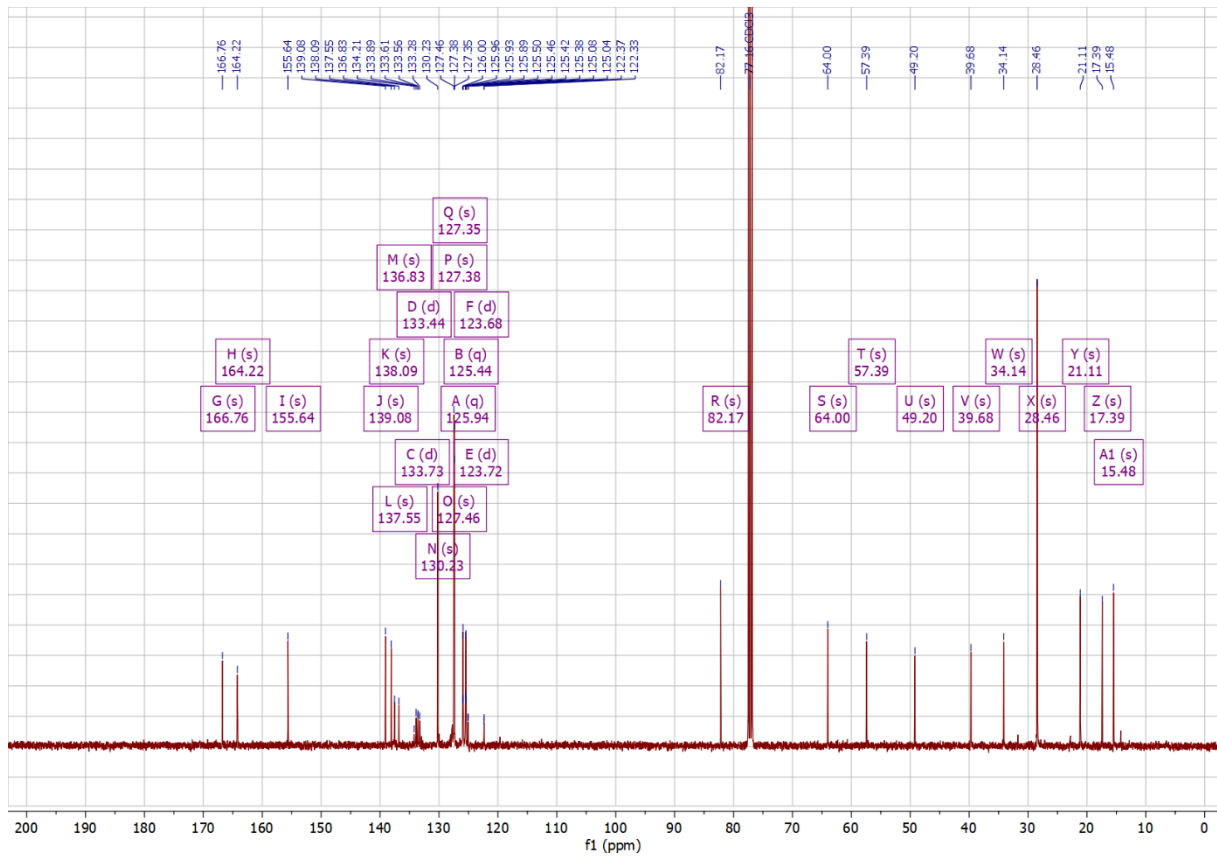


Abbildung 6.189: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung *chiral-202a* (in CDCl<sub>3</sub>).

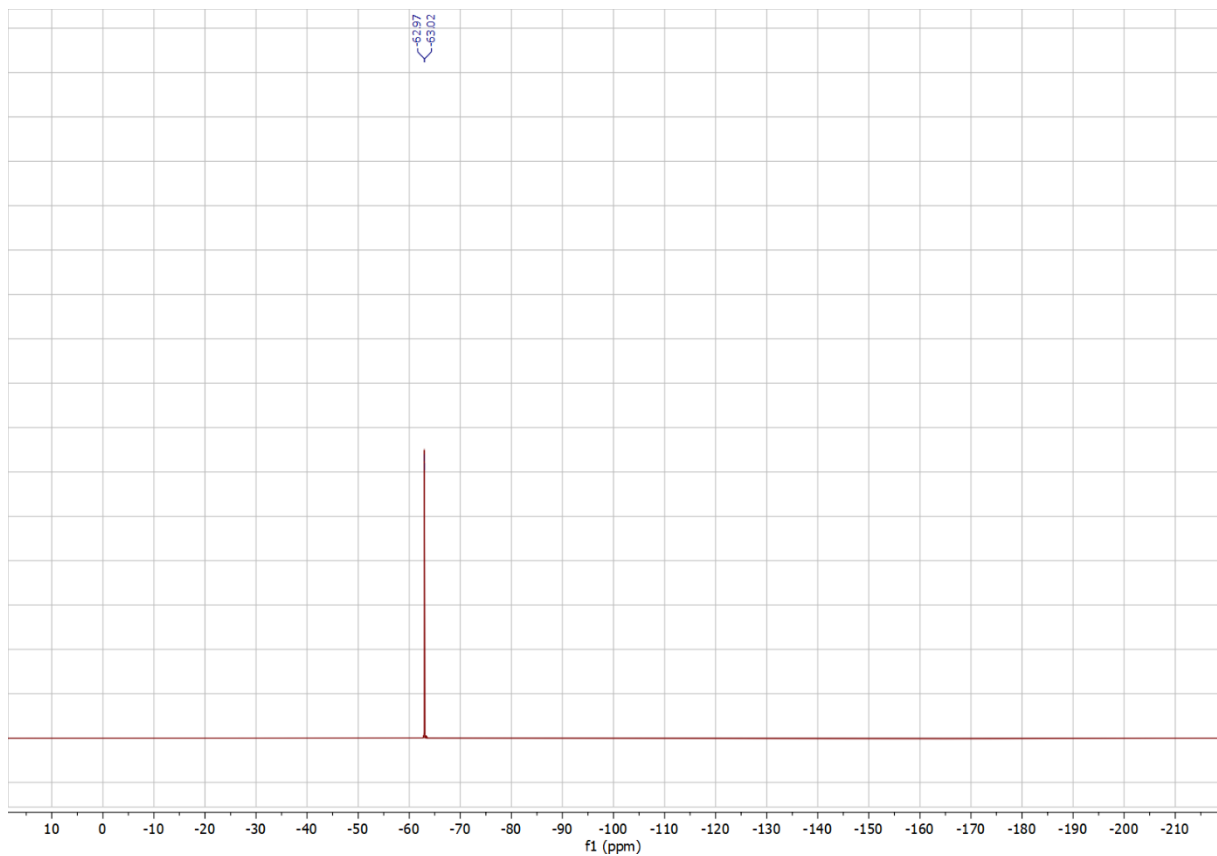


Abbildung 6.190: <sup>19</sup>F-NMR-Spektrum von Verbindung *chiral-202a* (in CDCl<sub>3</sub>).

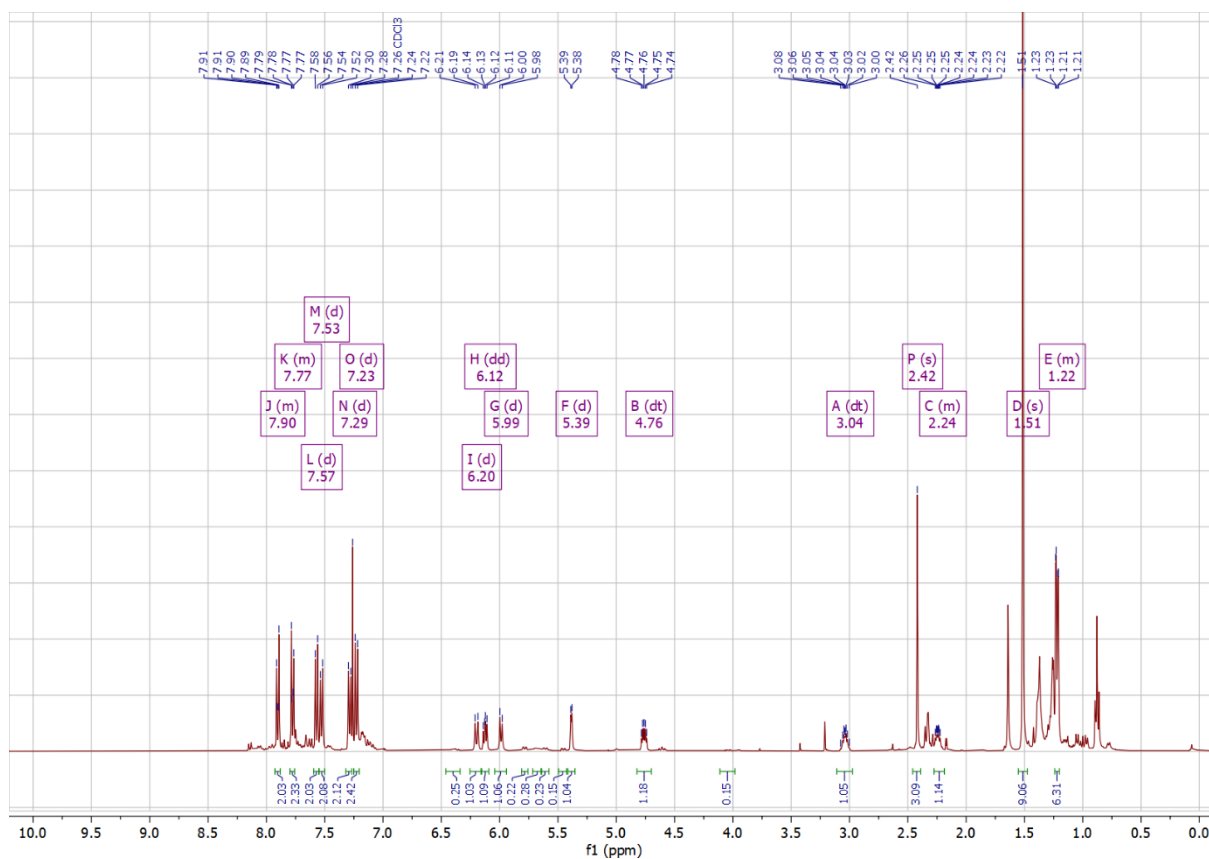


Abbildung 6.191:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung *chiral-203a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

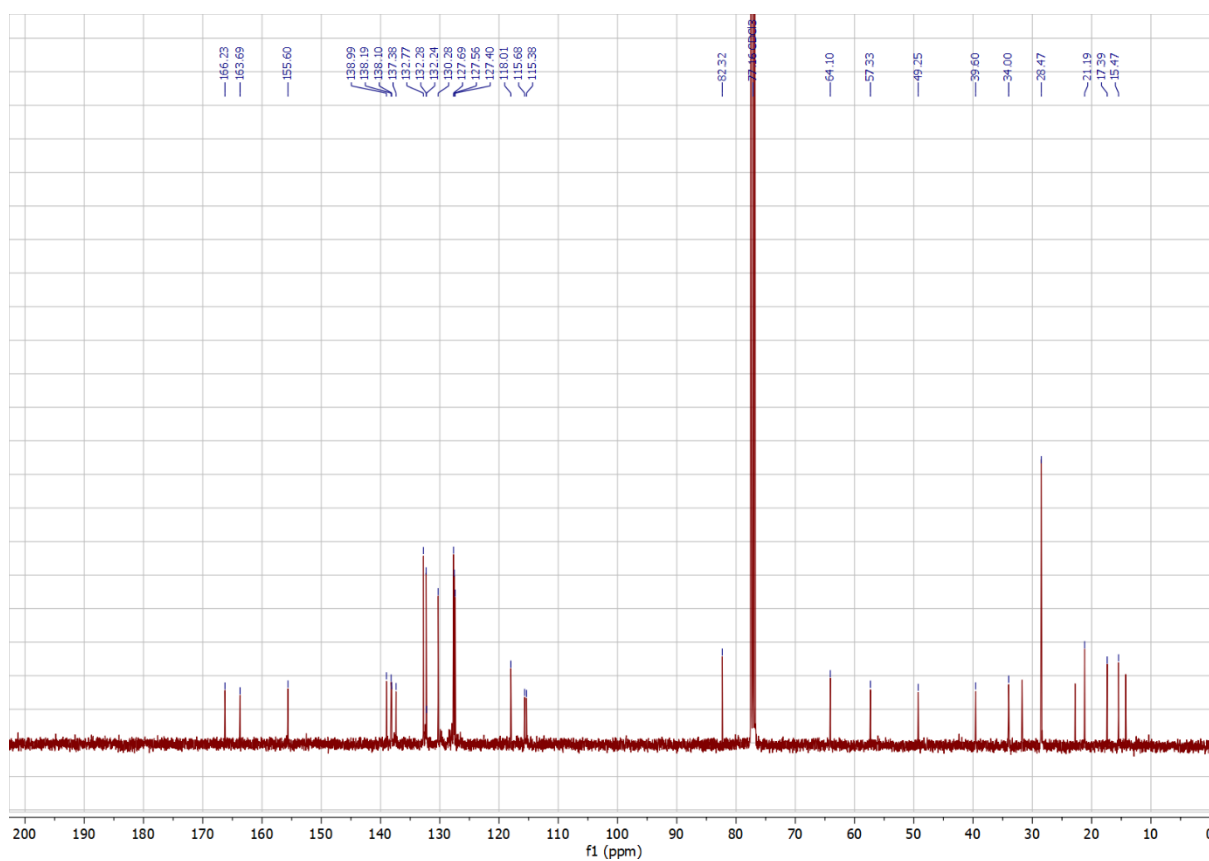


Abbildung 6.192:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung *chiral-203a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

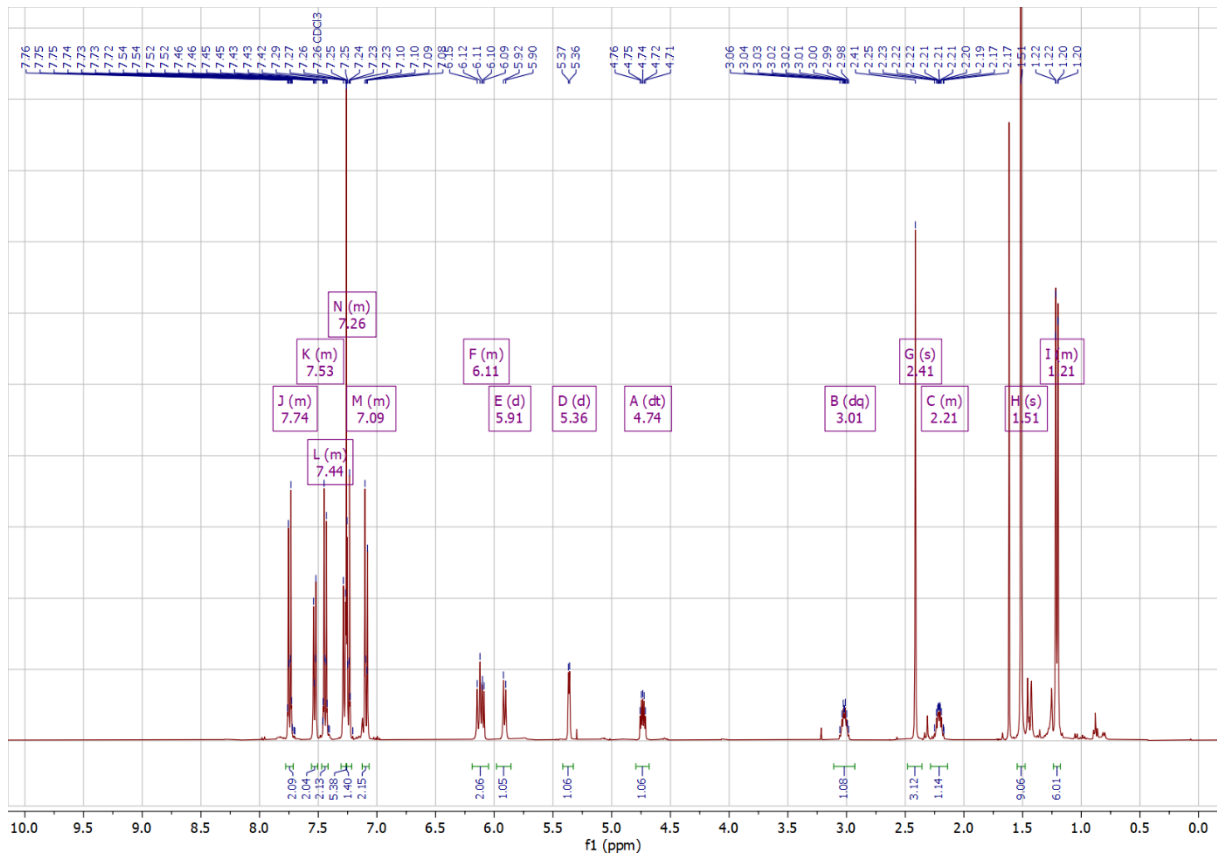


Abbildung 6.193:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung *chiral-204a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

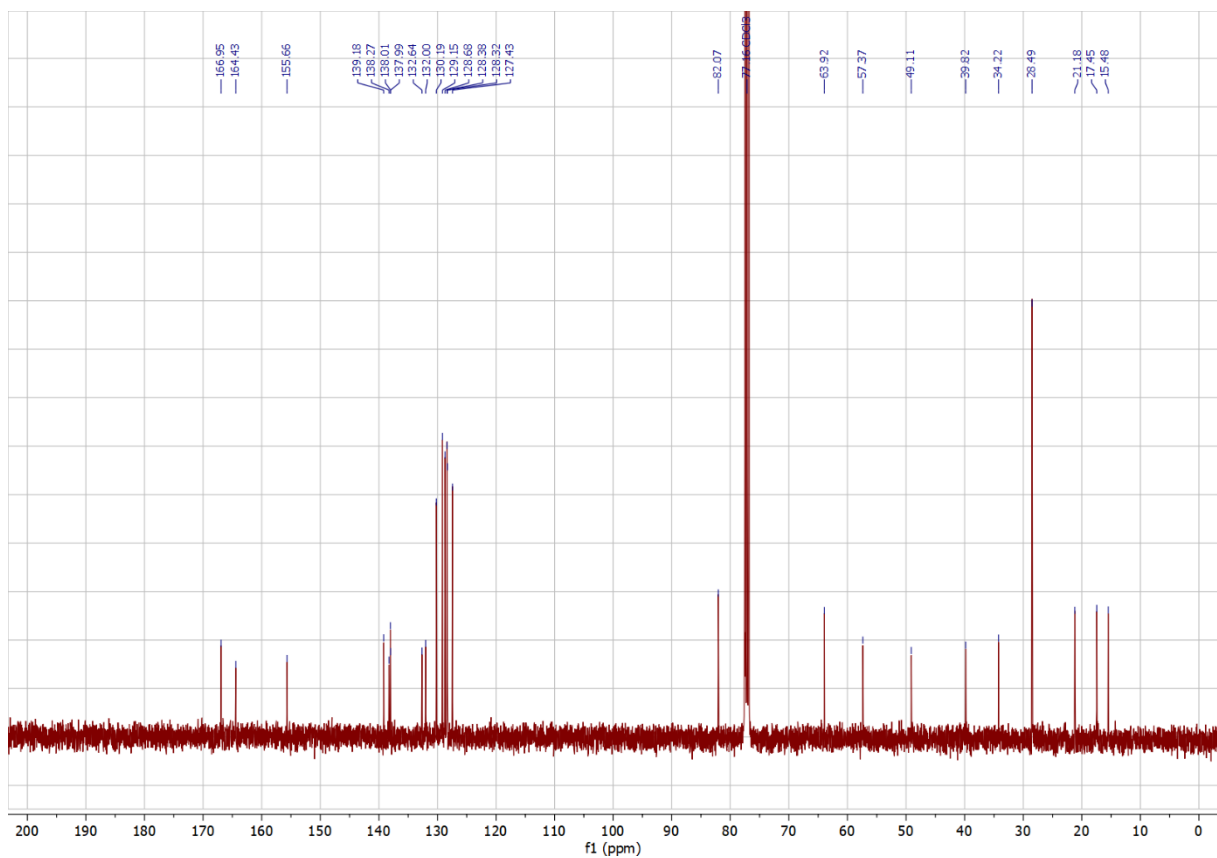


Abbildung 6.194:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung *chiral-204a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

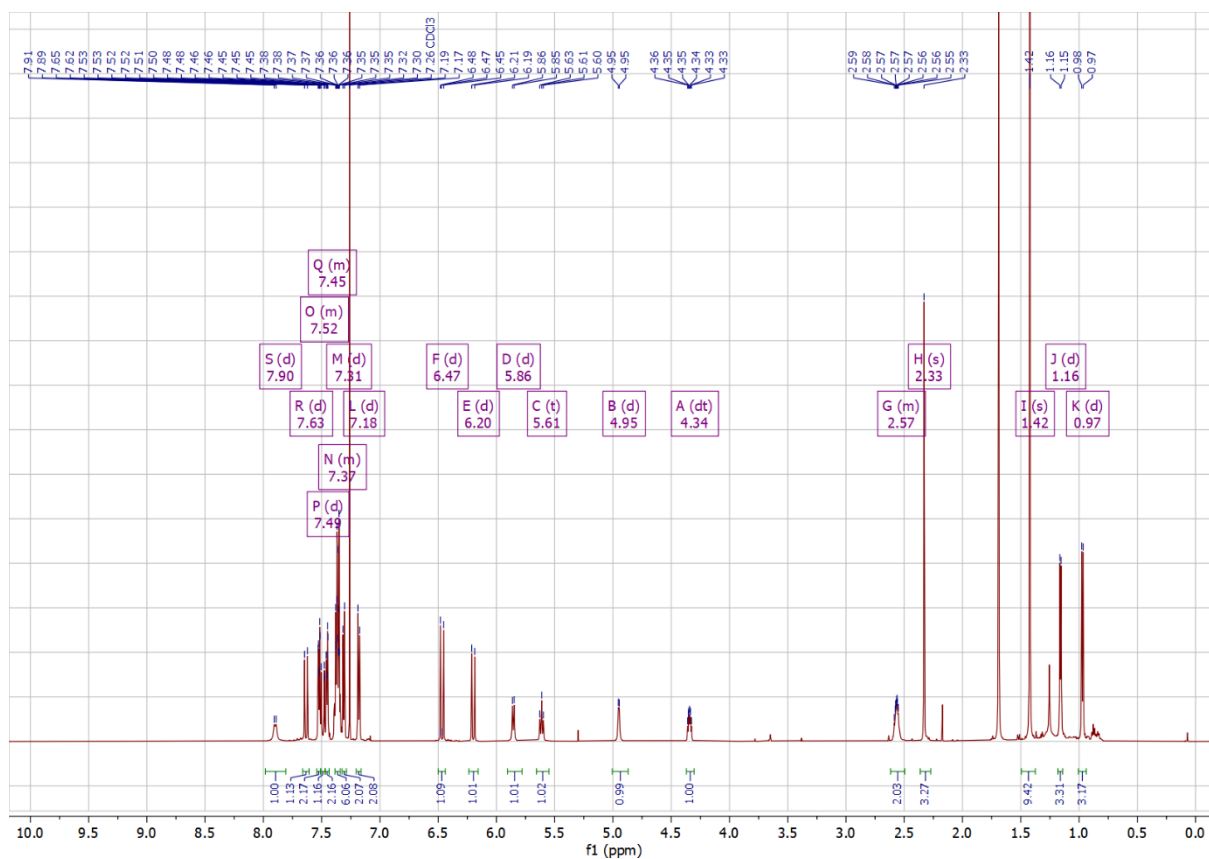


Abbildung 6.195:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung *rac*-205b (in  $\text{CDCl}_3$ ).

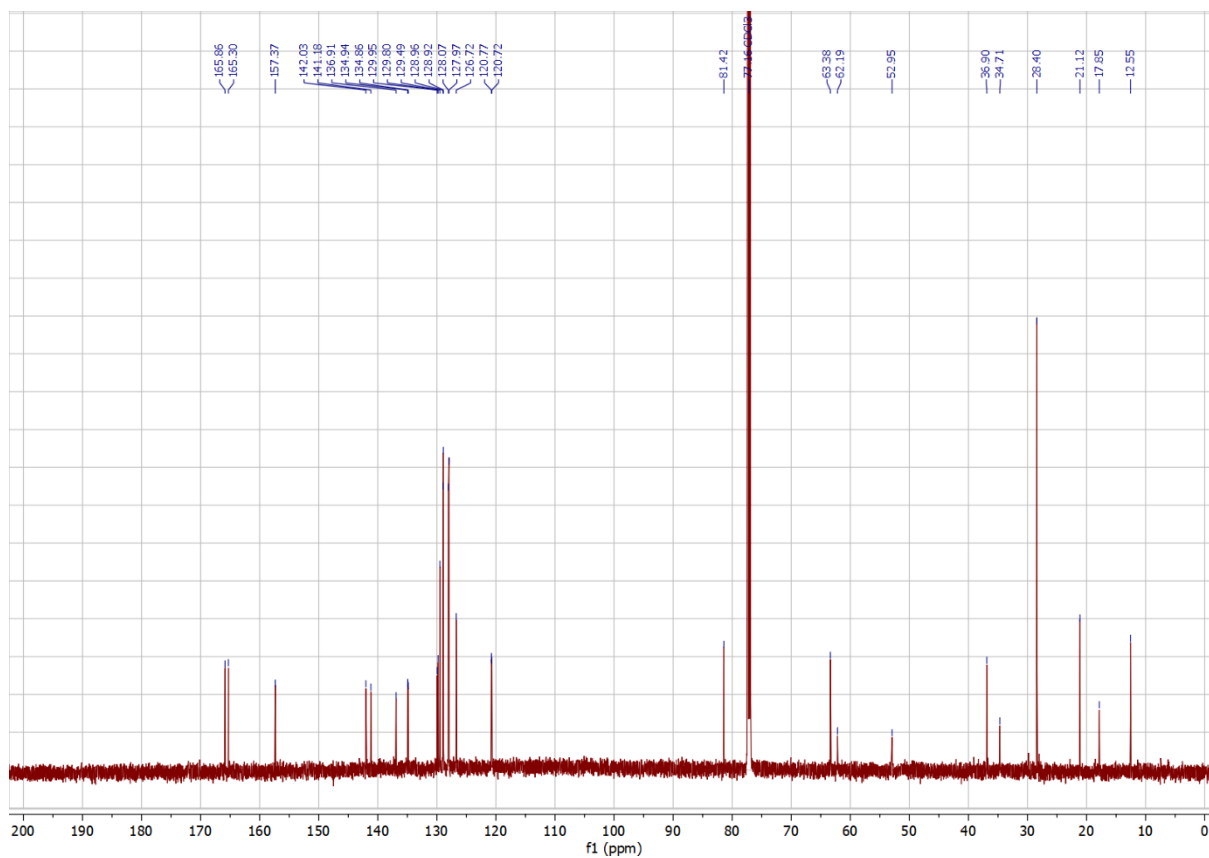


Abbildung 6.196:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung *rac*-205b (in  $\text{CDCl}_3$ ).

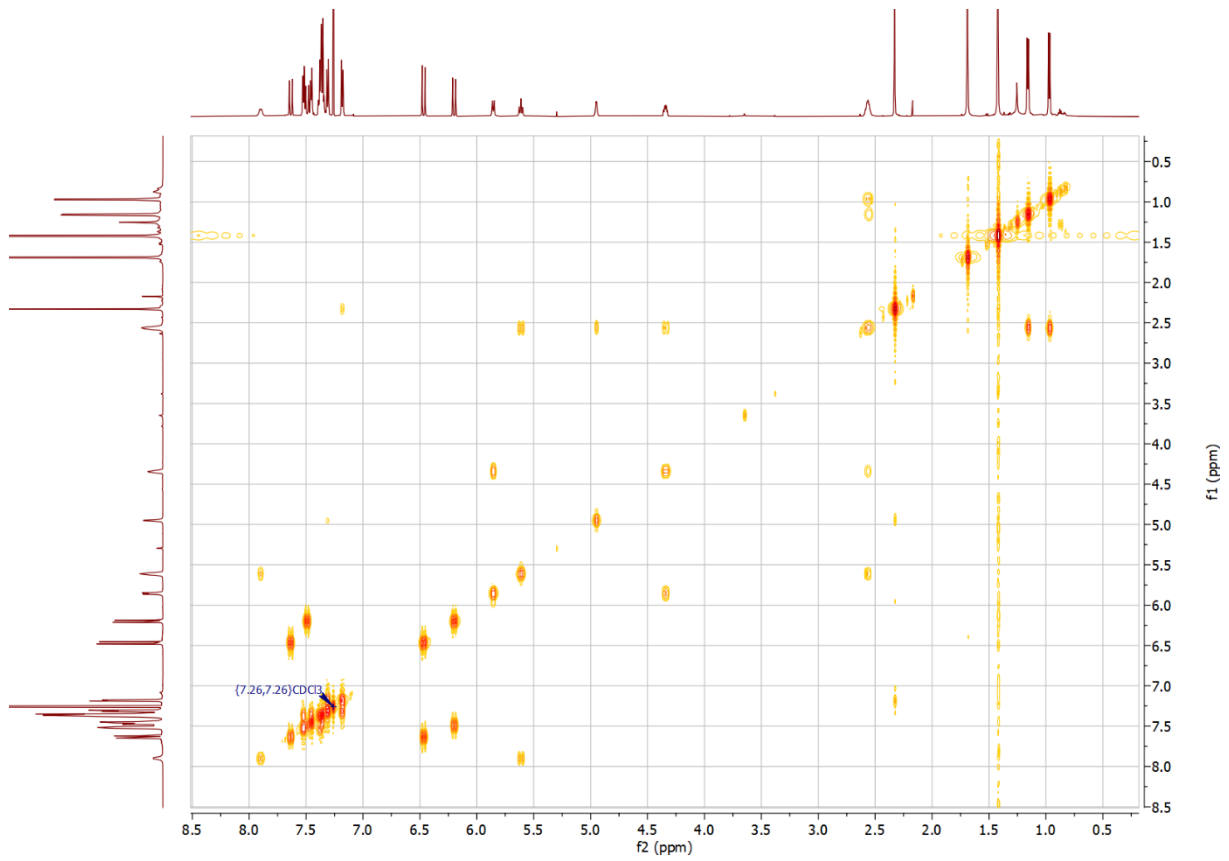


Abbildung 6.197: COSY-Spektrum von Verbindung *rac-205b* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

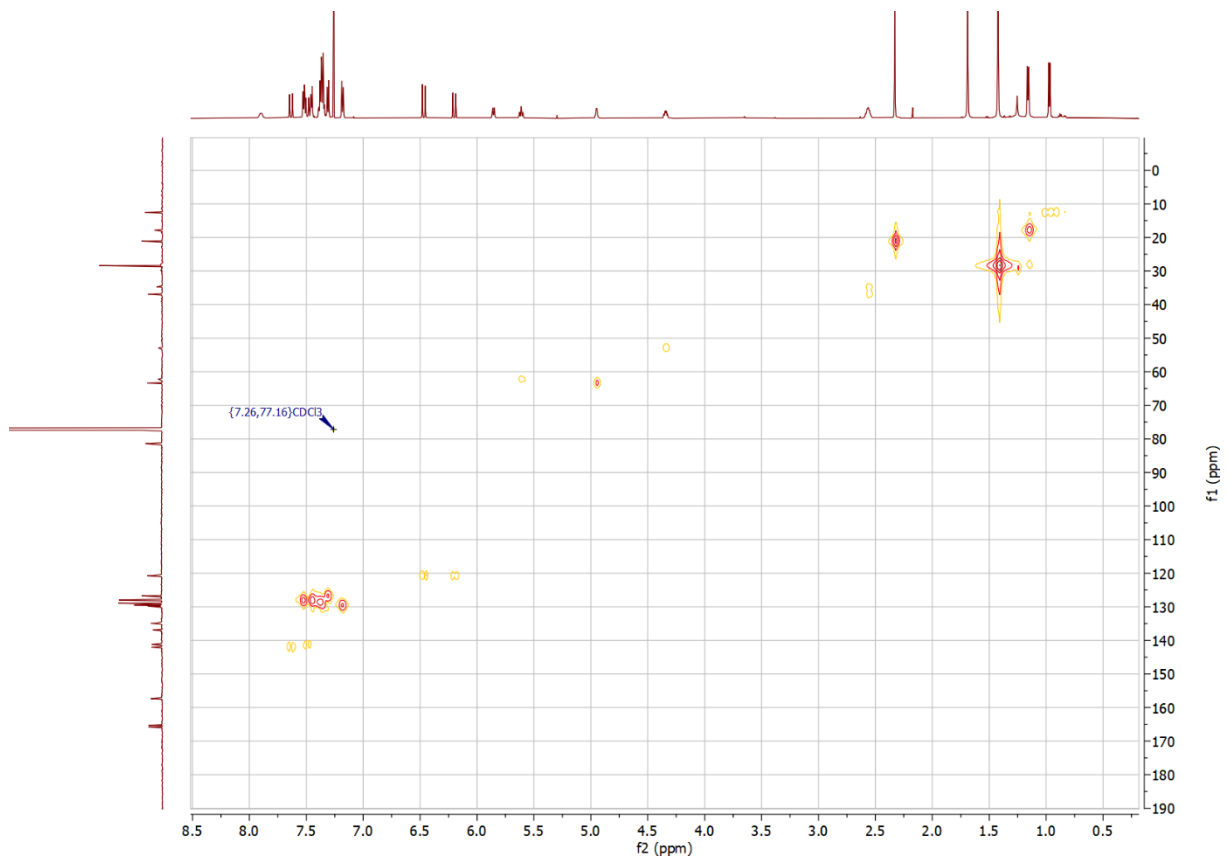


Abbildung 6.198: HMQC-Spektrum von Verbindung *rac-205b* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

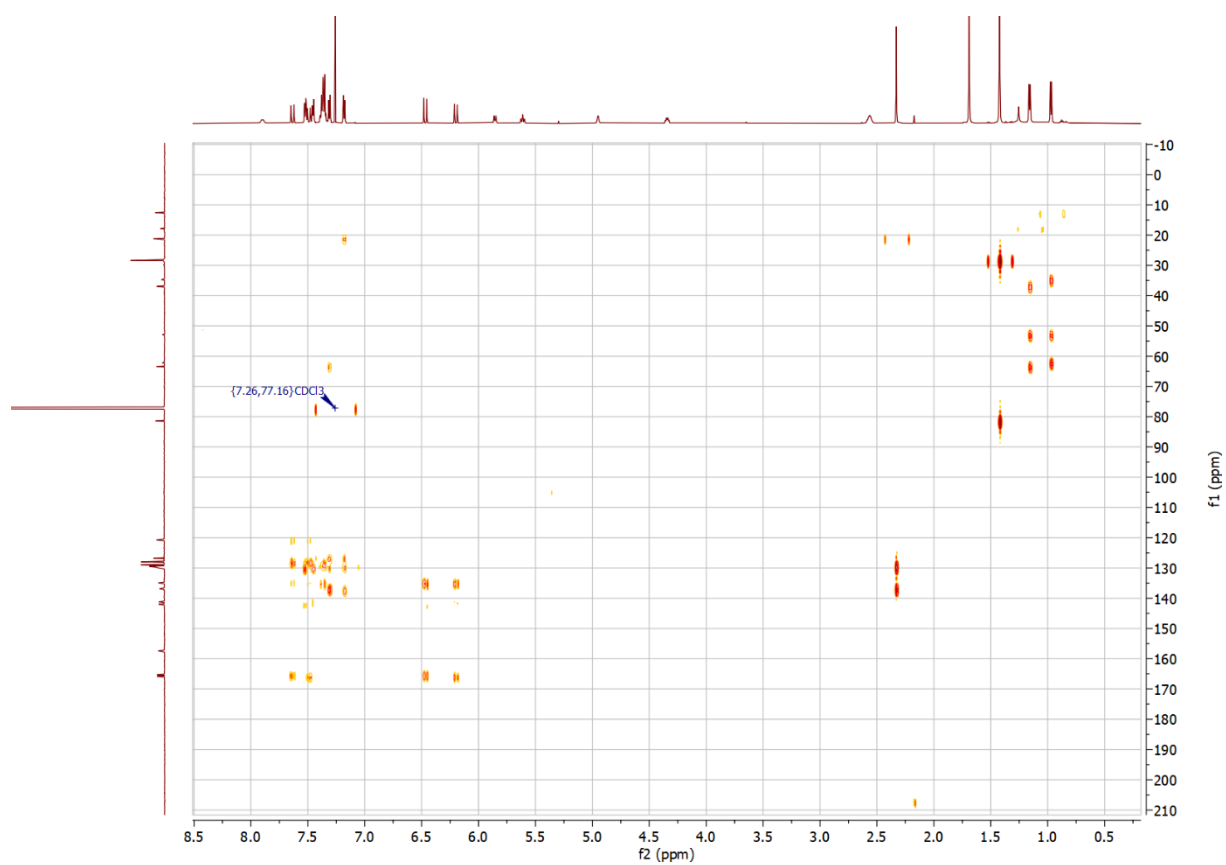


Abbildung 6.199: HMBC-Spektrum von Verbindung *rac-205b* (in CDCl<sub>3</sub>).

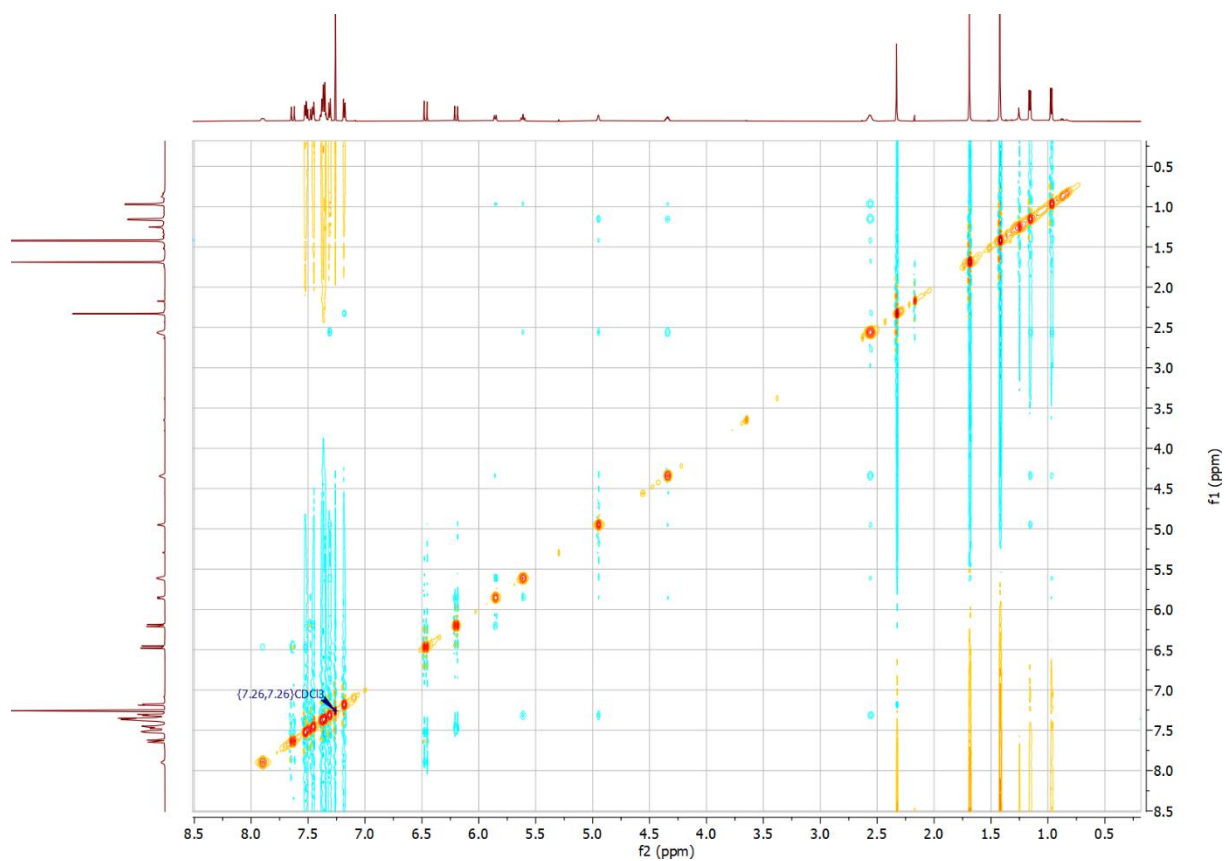


Abbildung 6.200: NOESY-Spektrum von Verbindung *rac-205b* (in CDCl<sub>3</sub>).

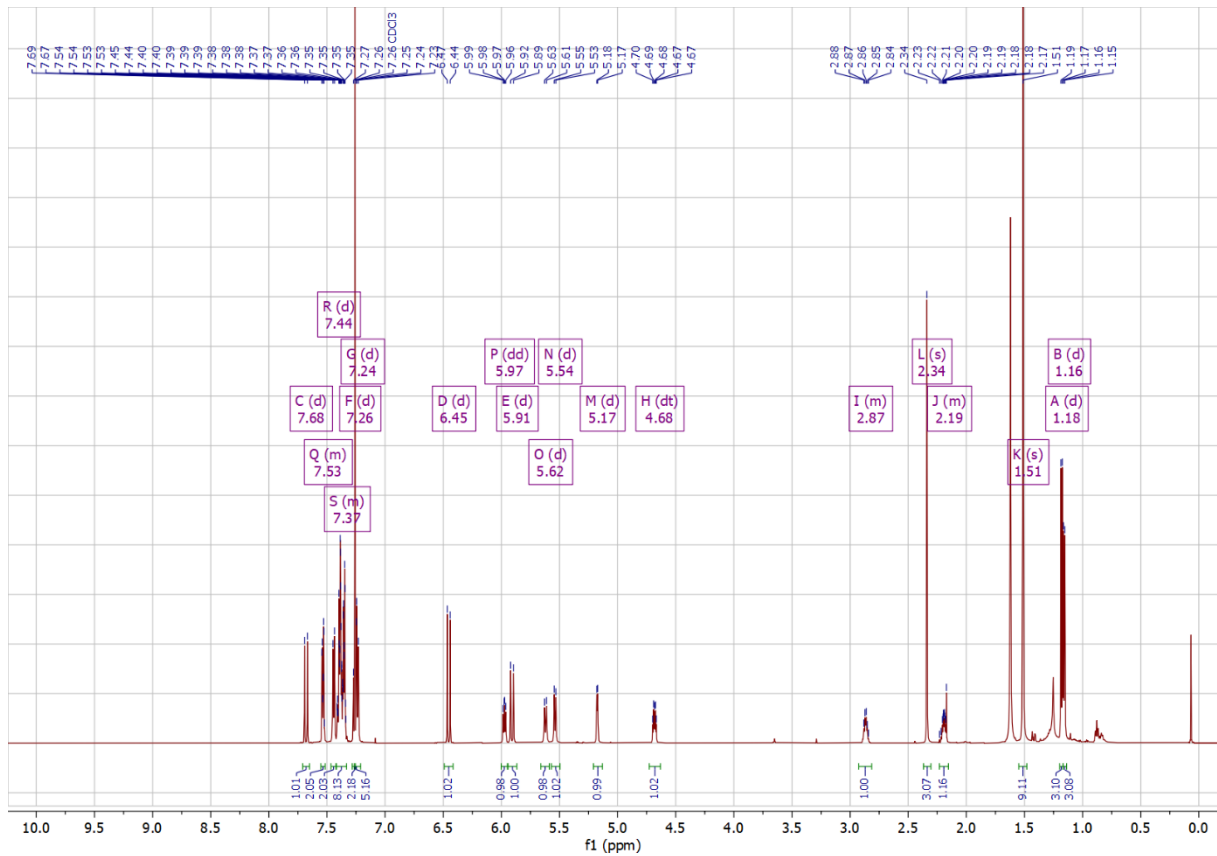


Abbildung 6.201:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung *chiral-205a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

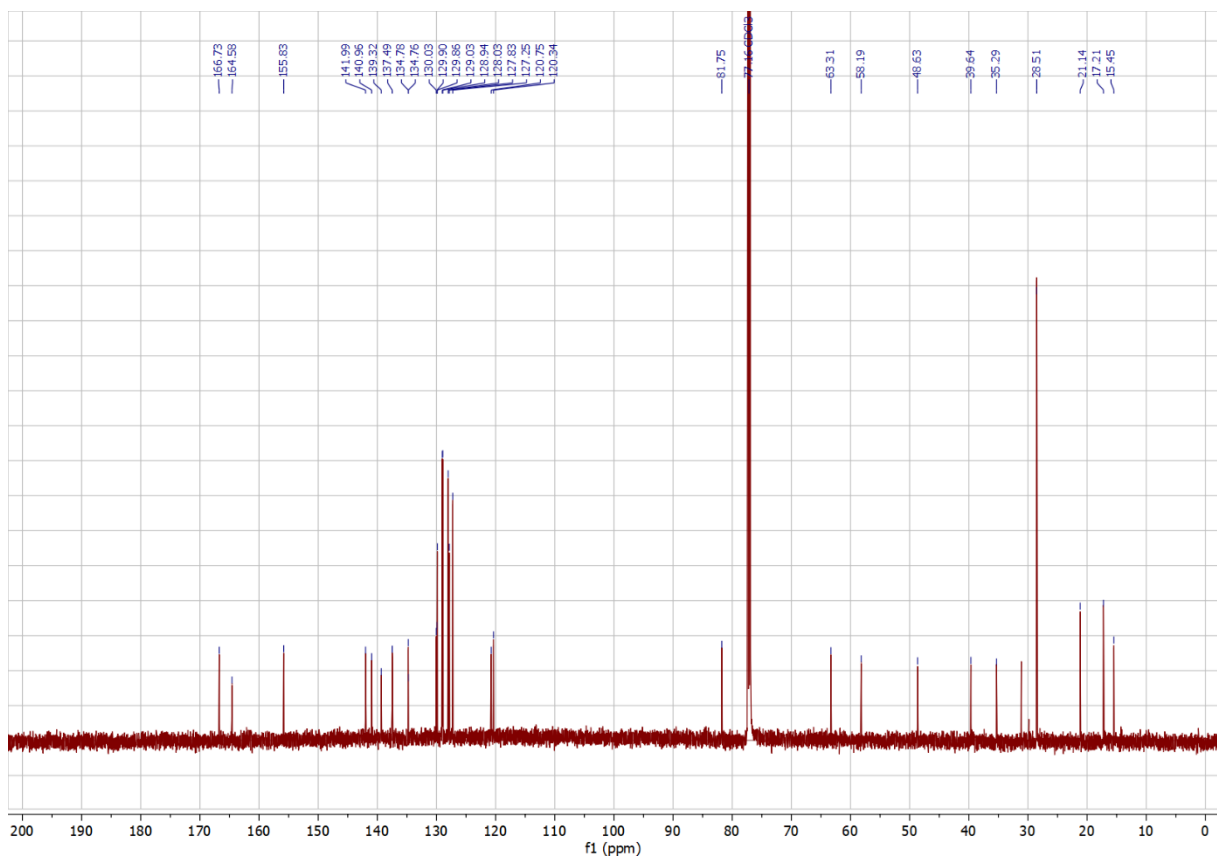


Abbildung 6.202:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung *chiral-205a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

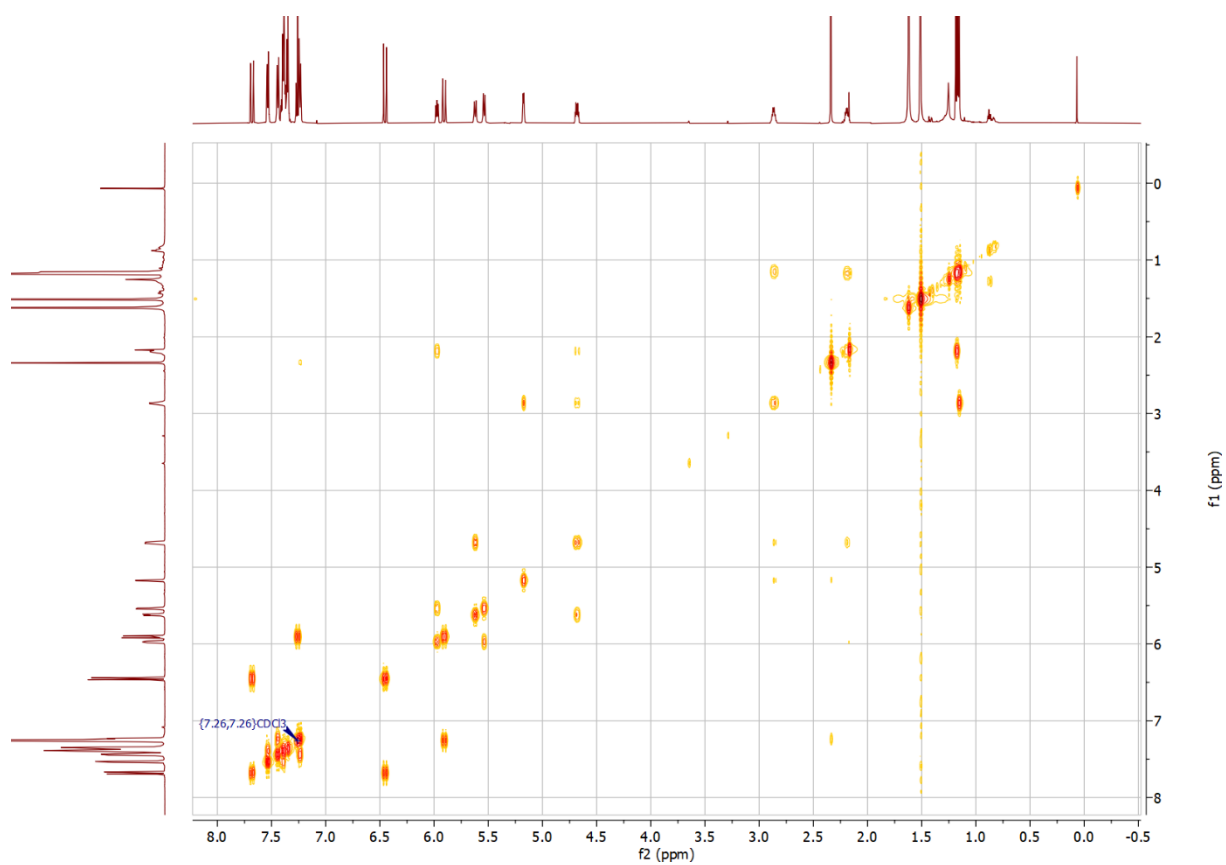


Abbildung 6.203: COSY-Spektrum von Verbindung *chiral-205a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

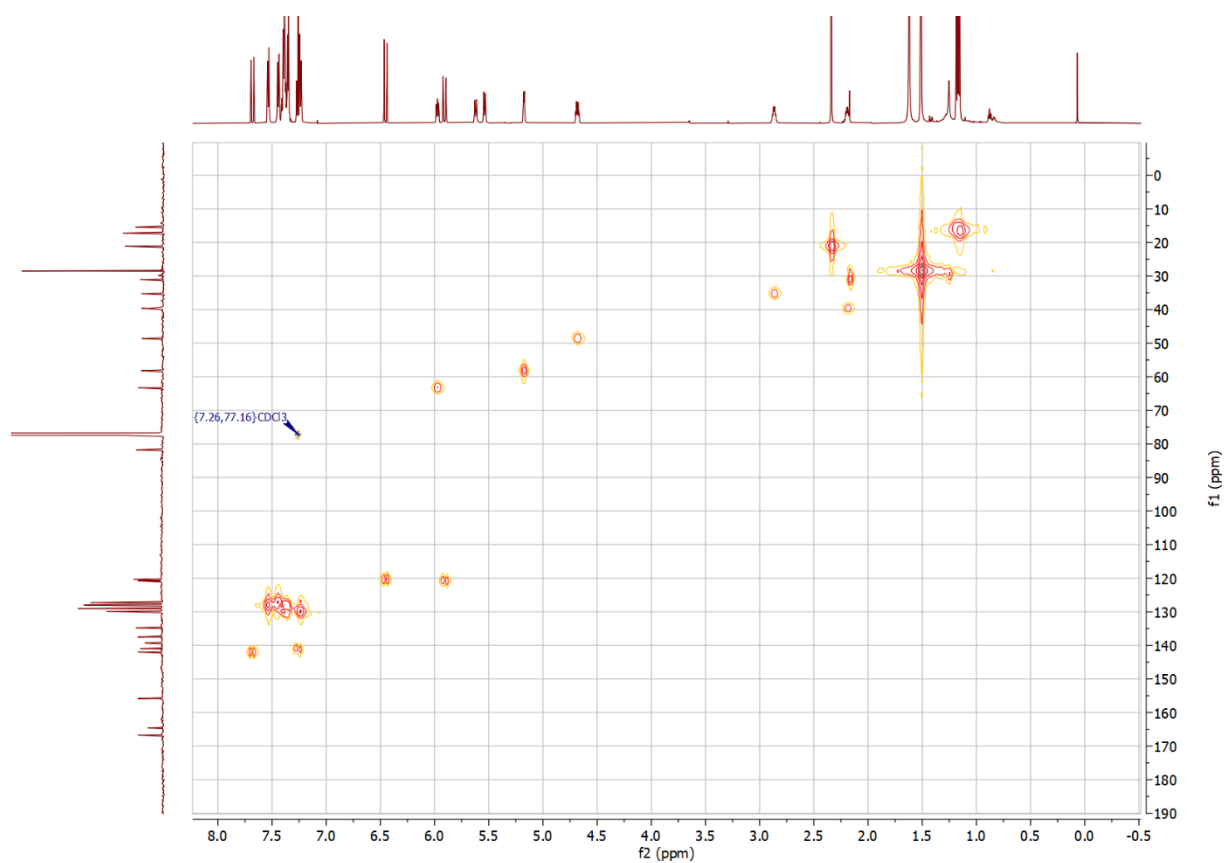


Abbildung 6.204: HMQC-Spektrum von Verbindung *chiral-205a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

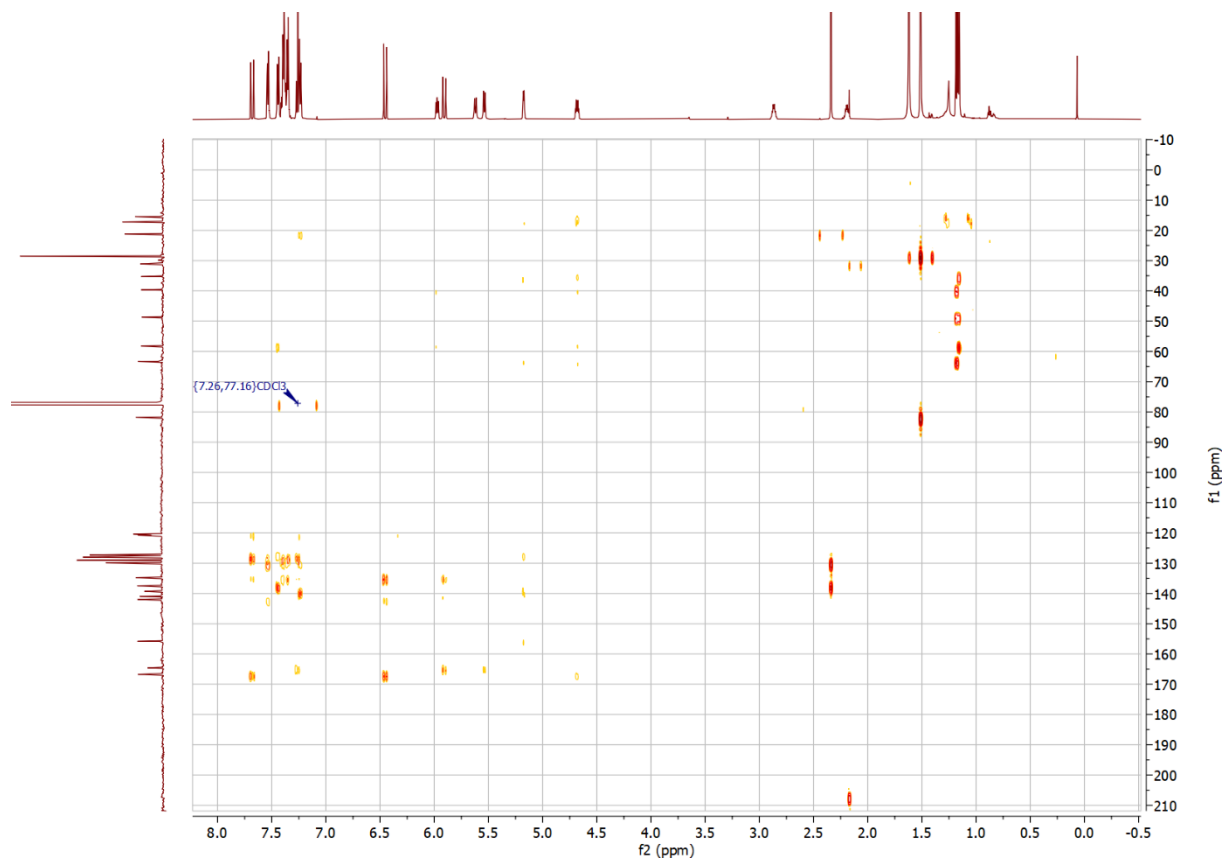


Abbildung 6.205: HMBC-Spektrum von Verbindung *chiral-205a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

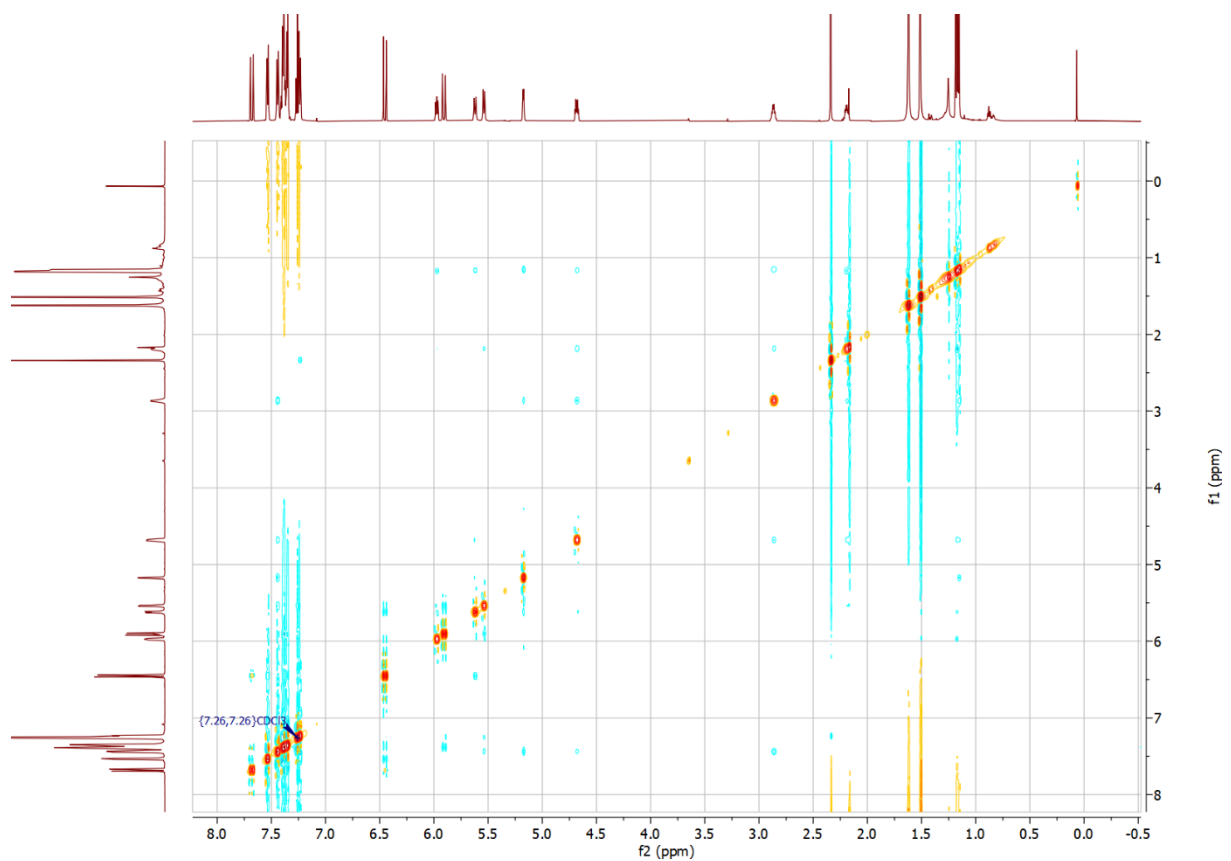


Abbildung 6.206: NOESY-Spektrum von Verbindung *chiral-205a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

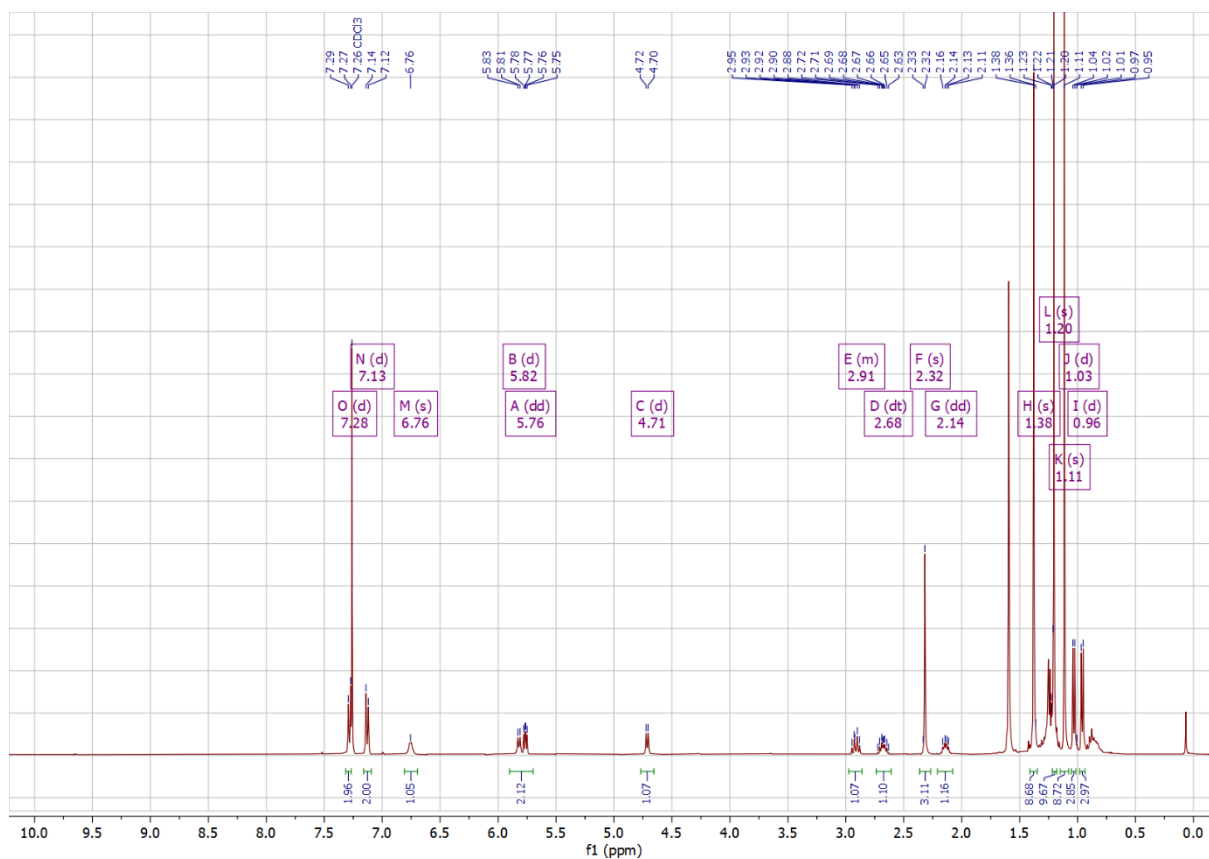


Abbildung 6.207:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung *rac*-206c (in  $\text{CDCl}_3$ ).

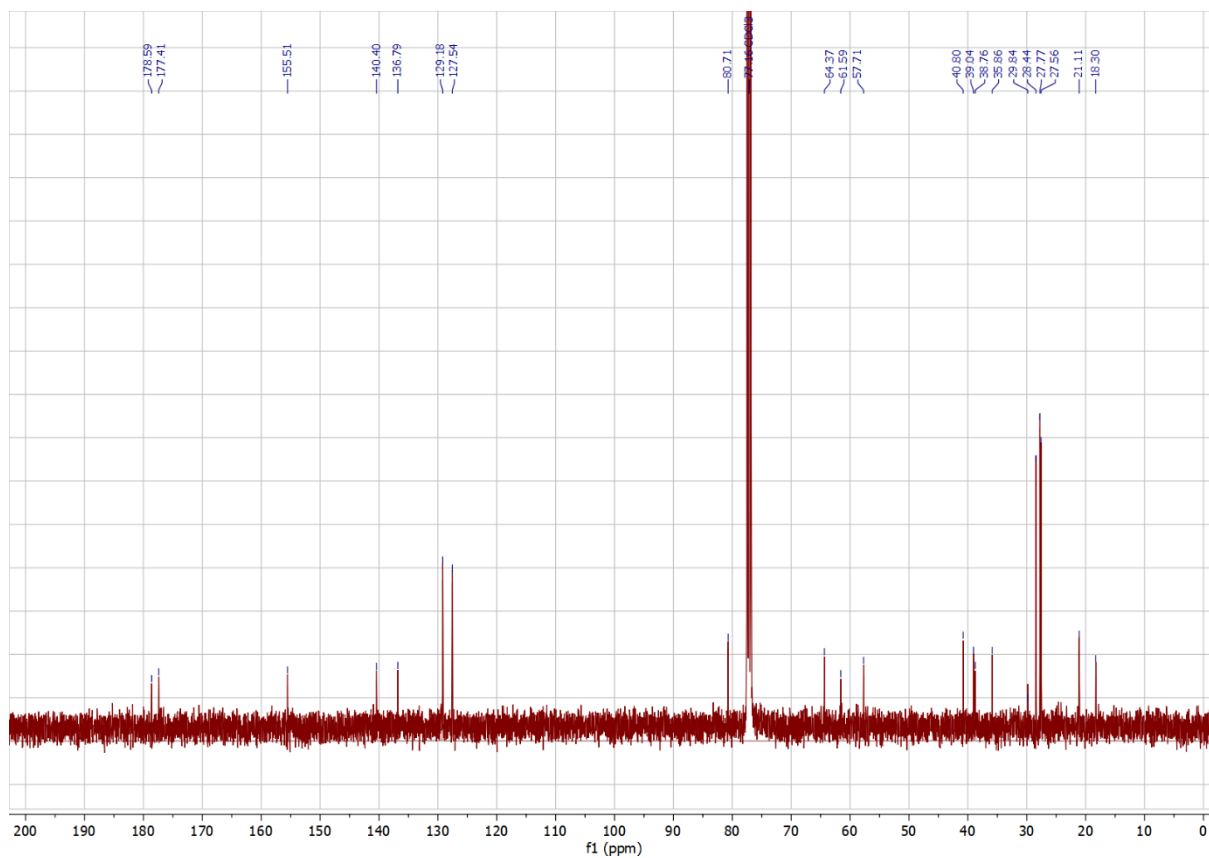


Abbildung 6.208:  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von Verbindung *rac*-206c (in  $\text{CDCl}_3$ ).

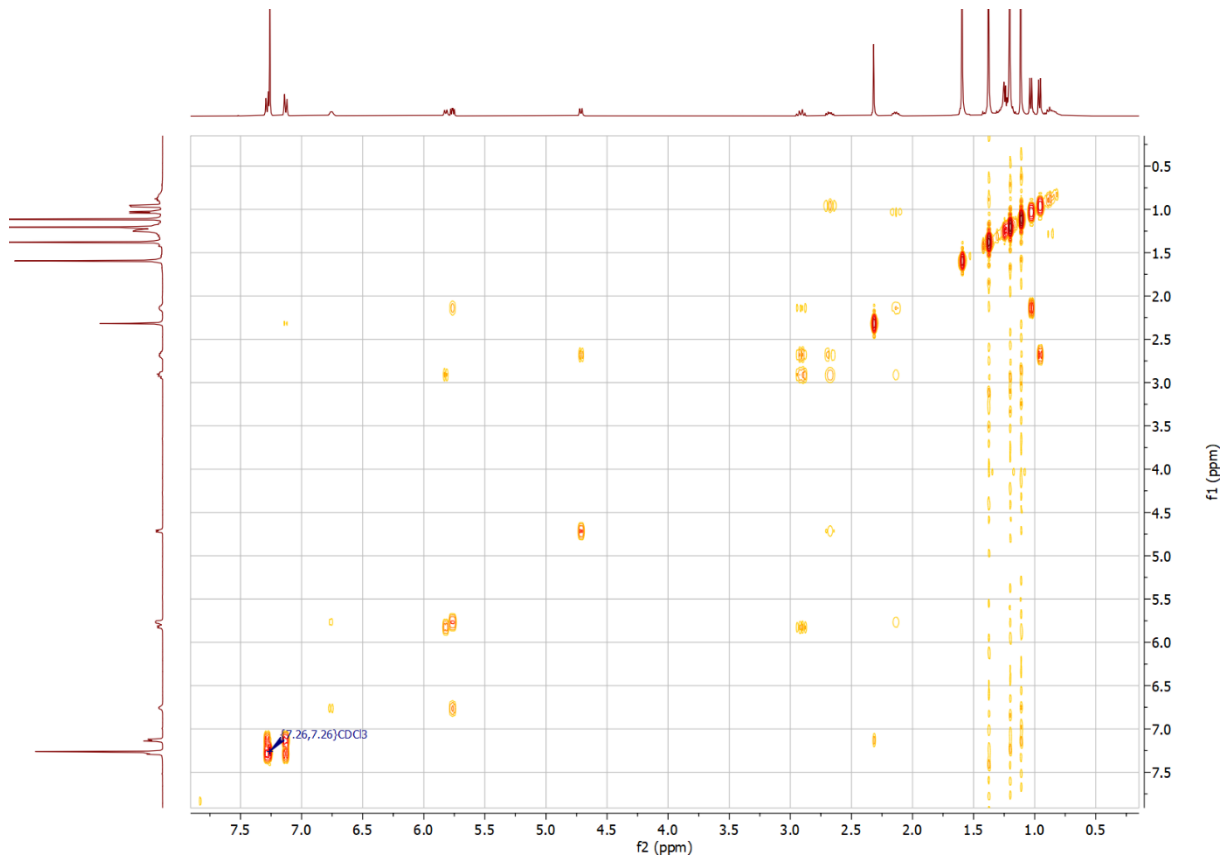


Abbildung 6.209: COSY-Spektrum von Verbindung *rac-206c* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

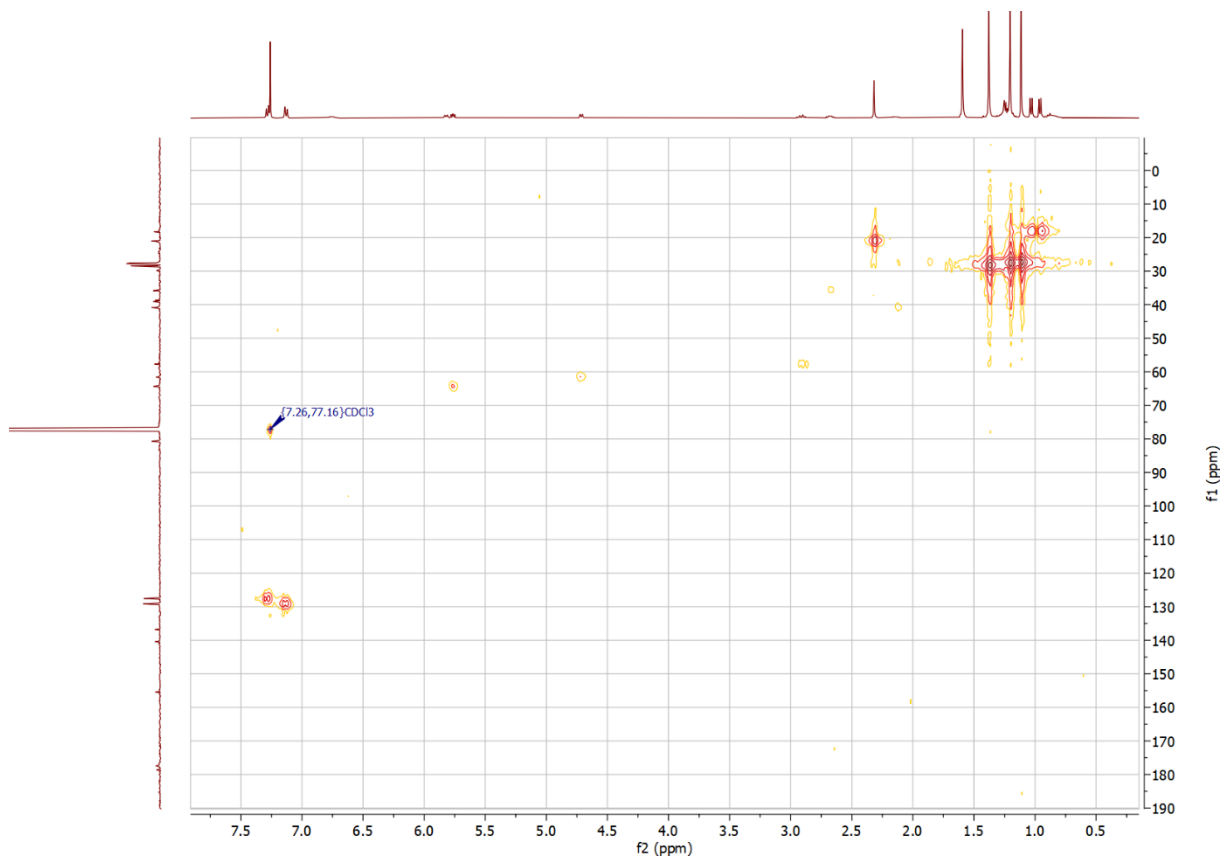


Abbildung 6.210: HMBC-Spektrum von Verbindung *rac-206c* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

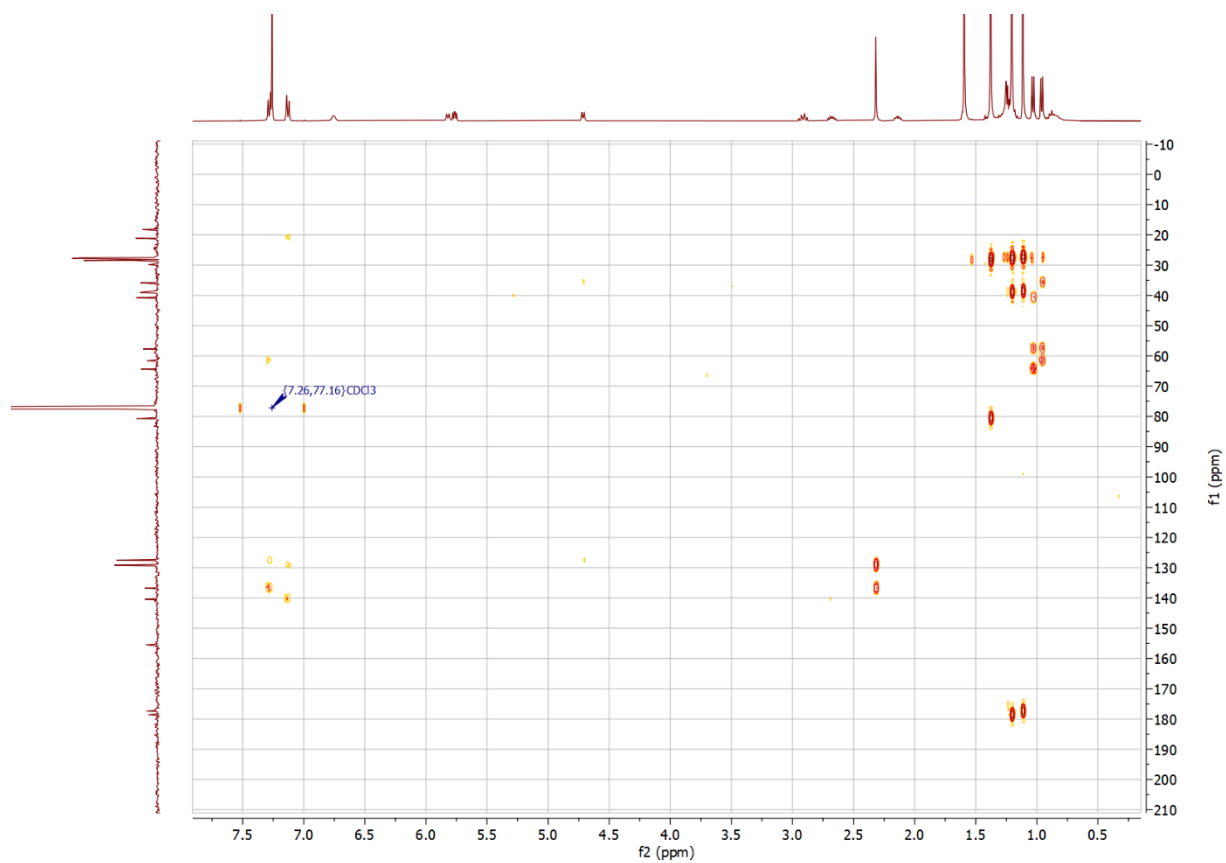


Abbildung 6.211: HMBC-Spektrum von Verbindung *rac*-206c (in CDCl<sub>3</sub>).

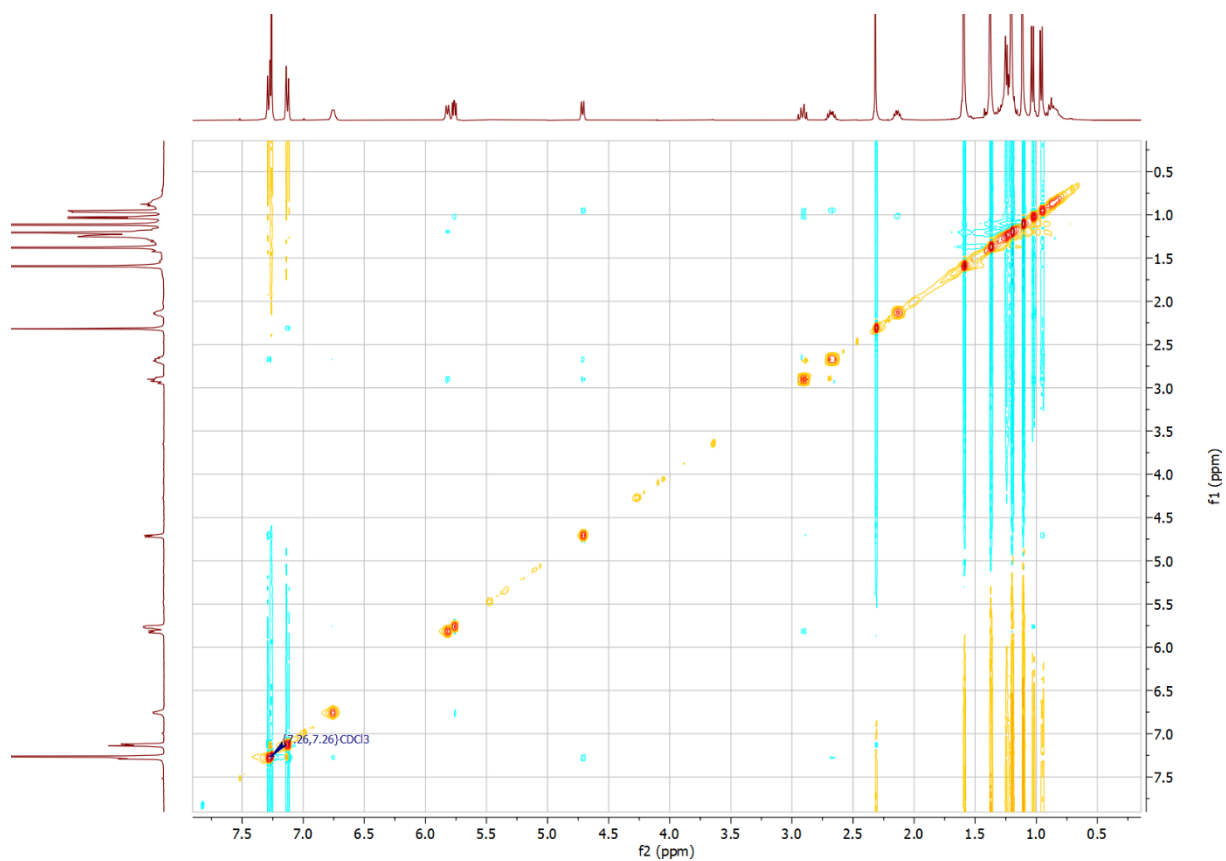


Abbildung 6.212: NOESY-Spektrum von Verbindung *rac*-206c (in CDCl<sub>3</sub>).

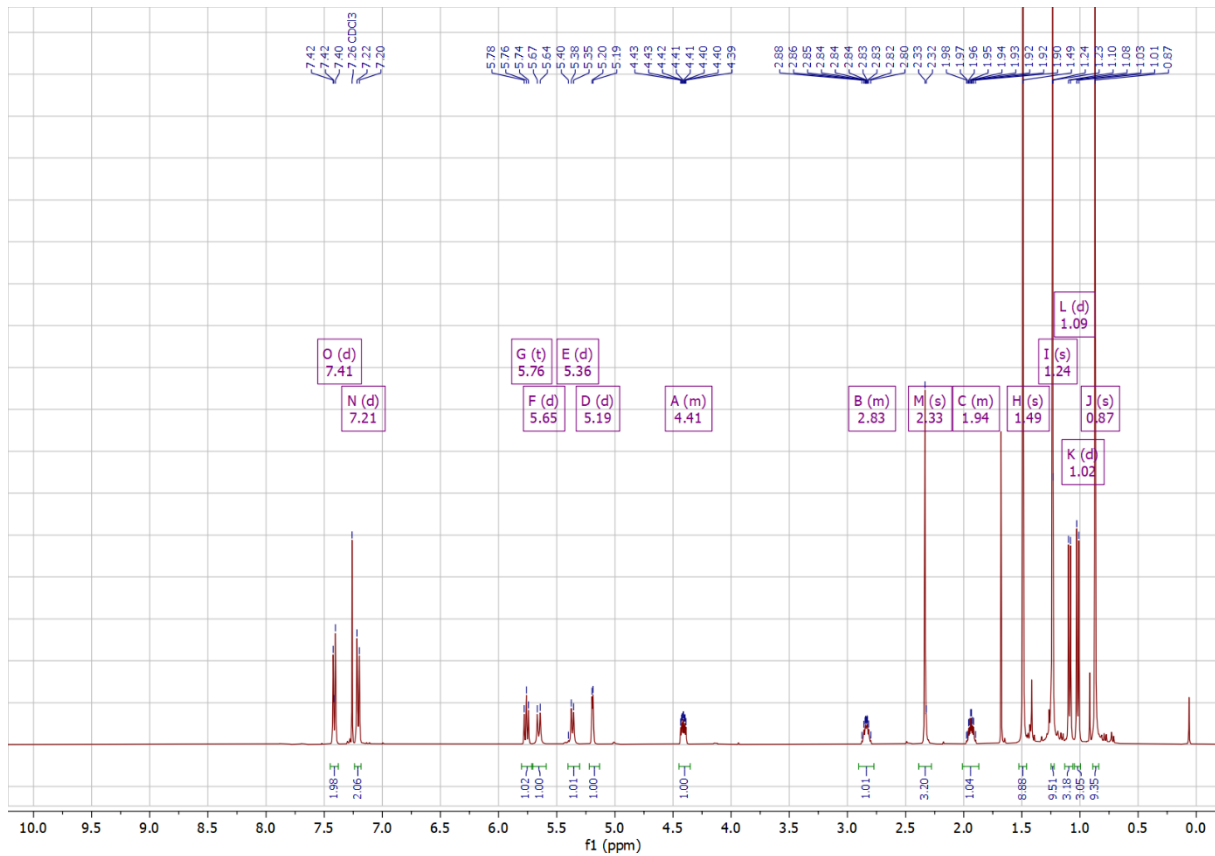


Abbildung 6.213:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung *chiral-206a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

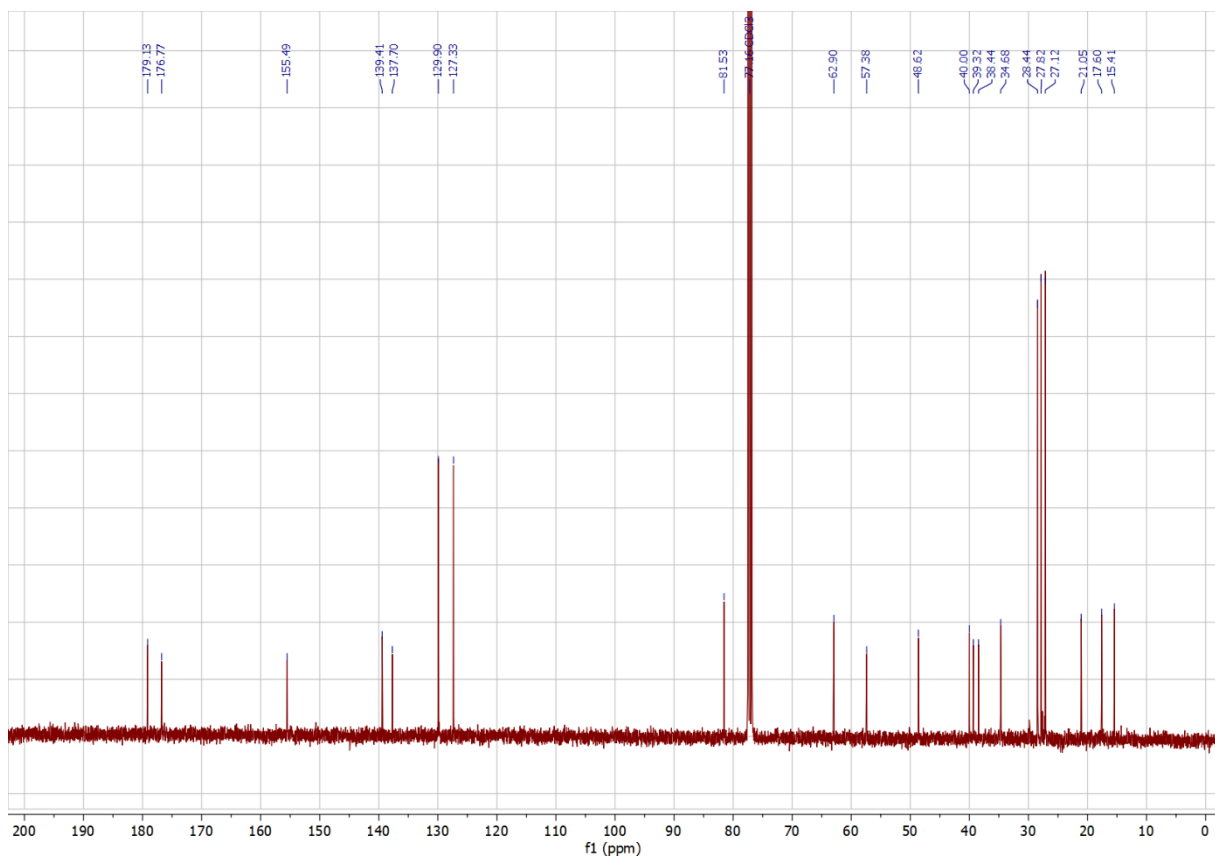


Abbildung 6.214:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung *chiral-206a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

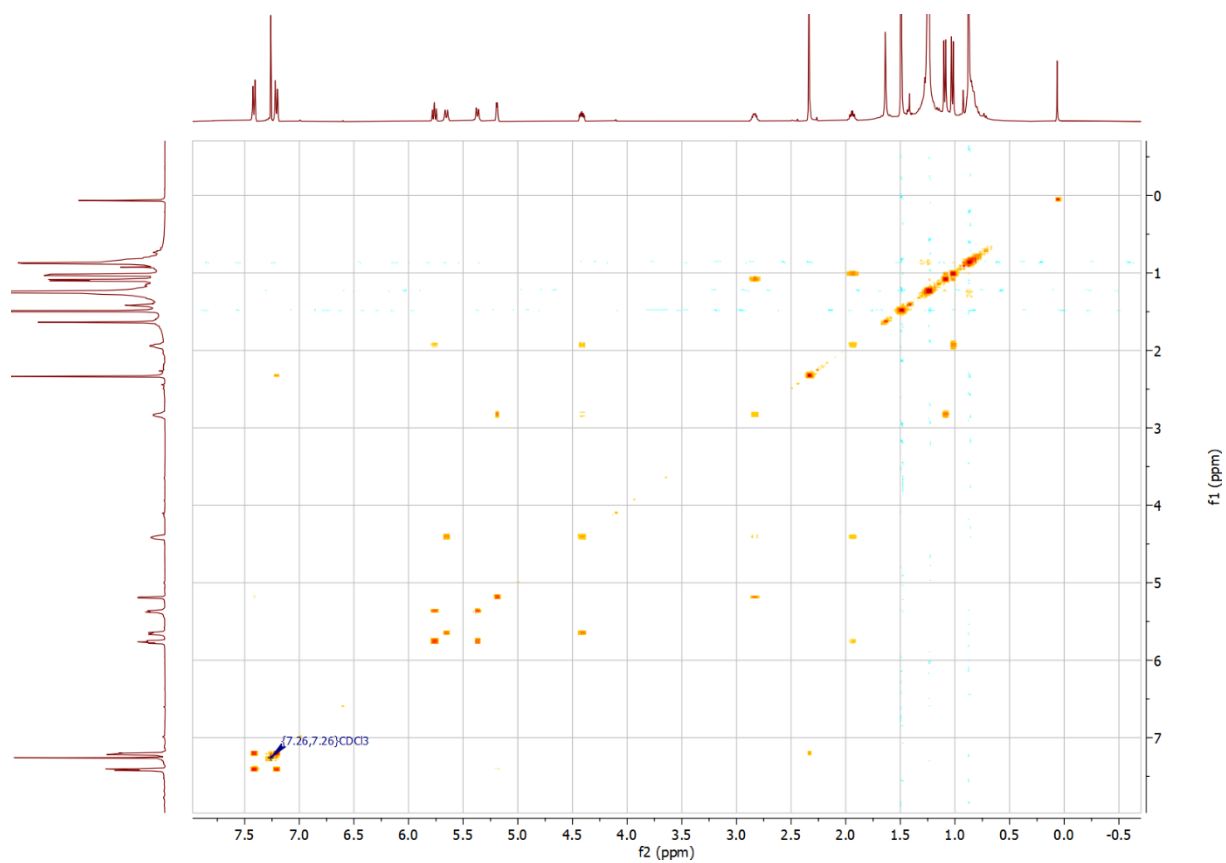


Abbildung 6.215: COSY-Spektrum von Verbindung *chiral-206a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

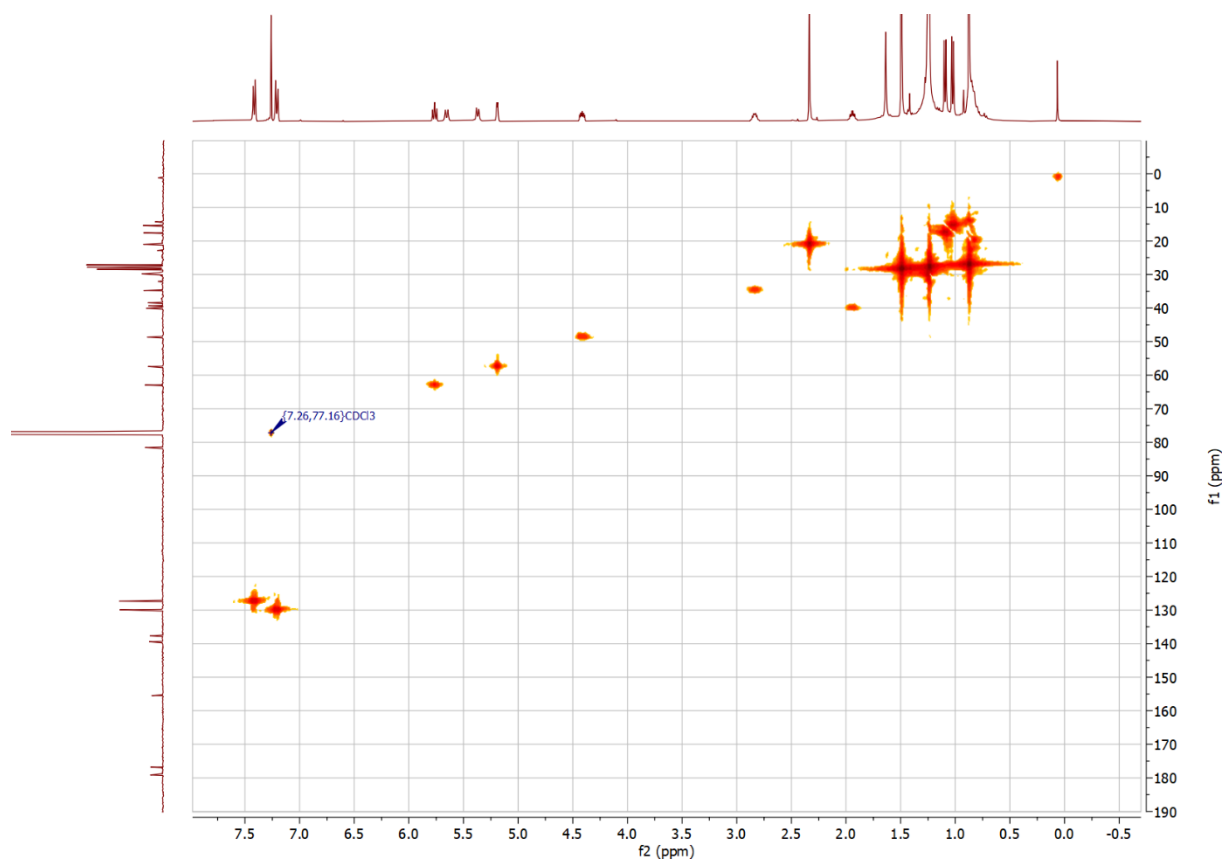


Abbildung 6.216: HMQC-Spektrum von Verbindung *chiral-206a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

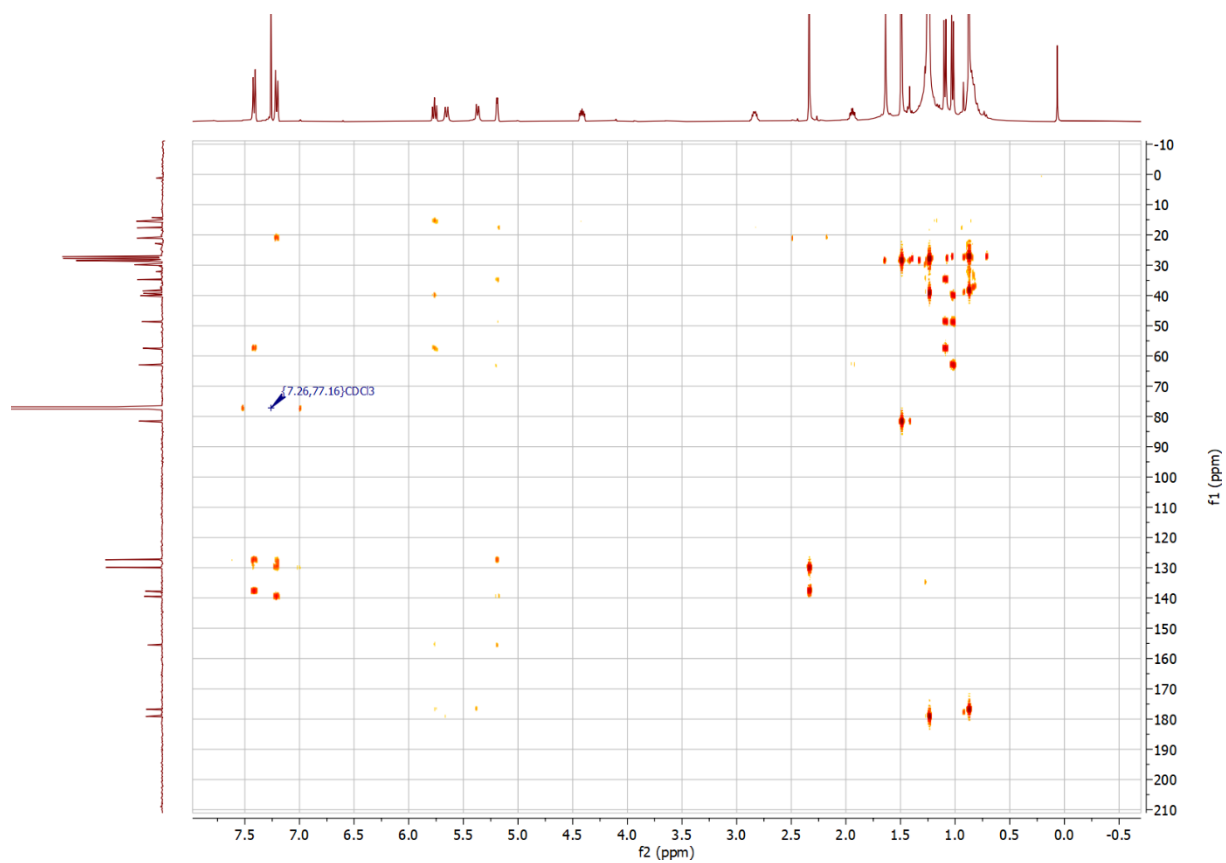


Abbildung 6.217: HMBC-Spektrum von Verbindung *chiral-206a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

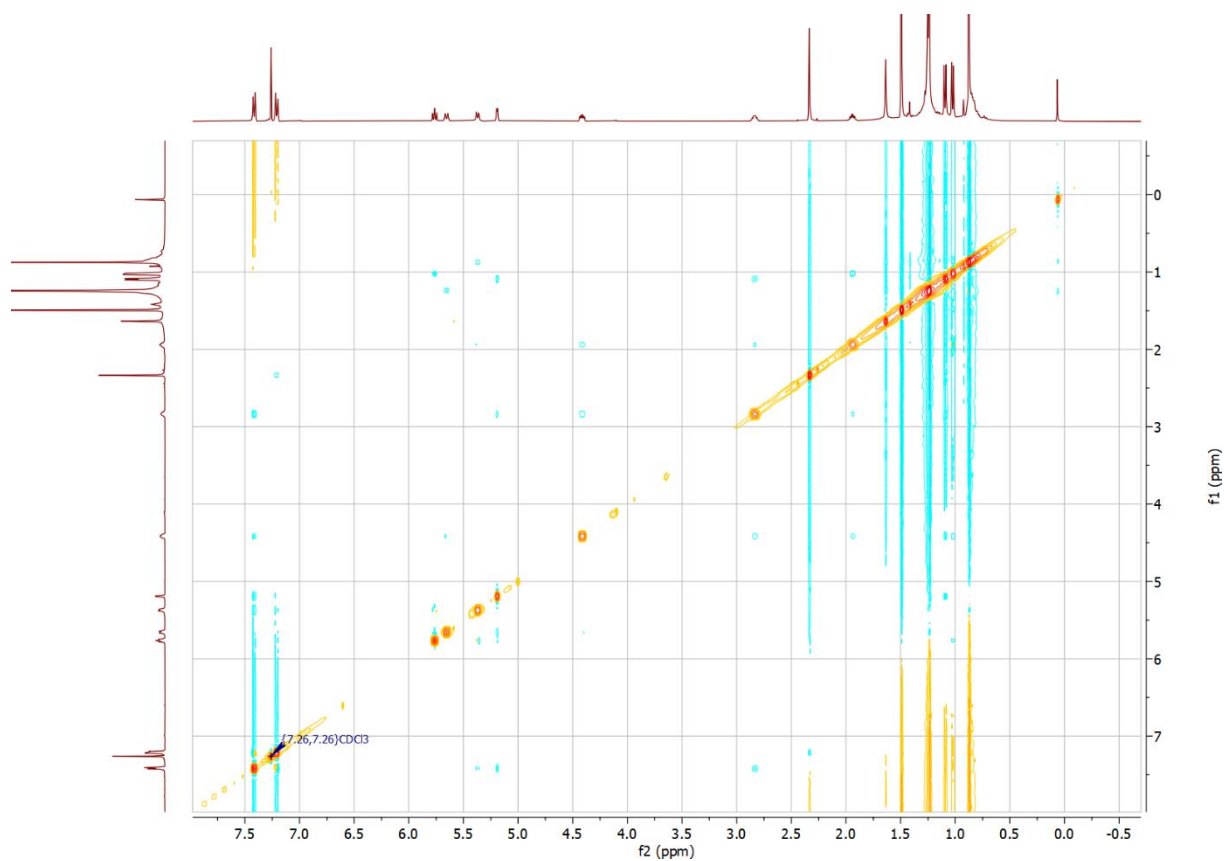


Abbildung 6.218: NOESY-Spektrum von Verbindung *chiral-206a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

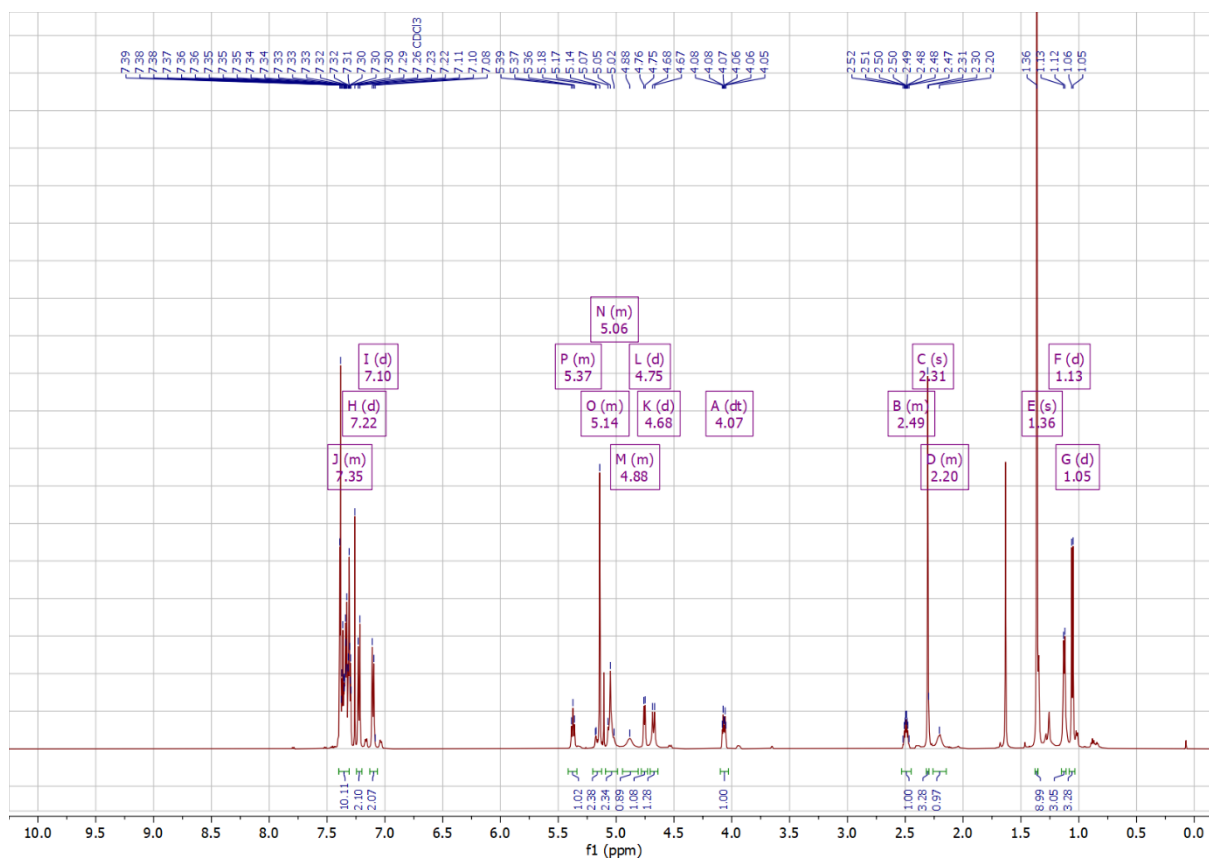


Abbildung 6.219:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung *chiral-207a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

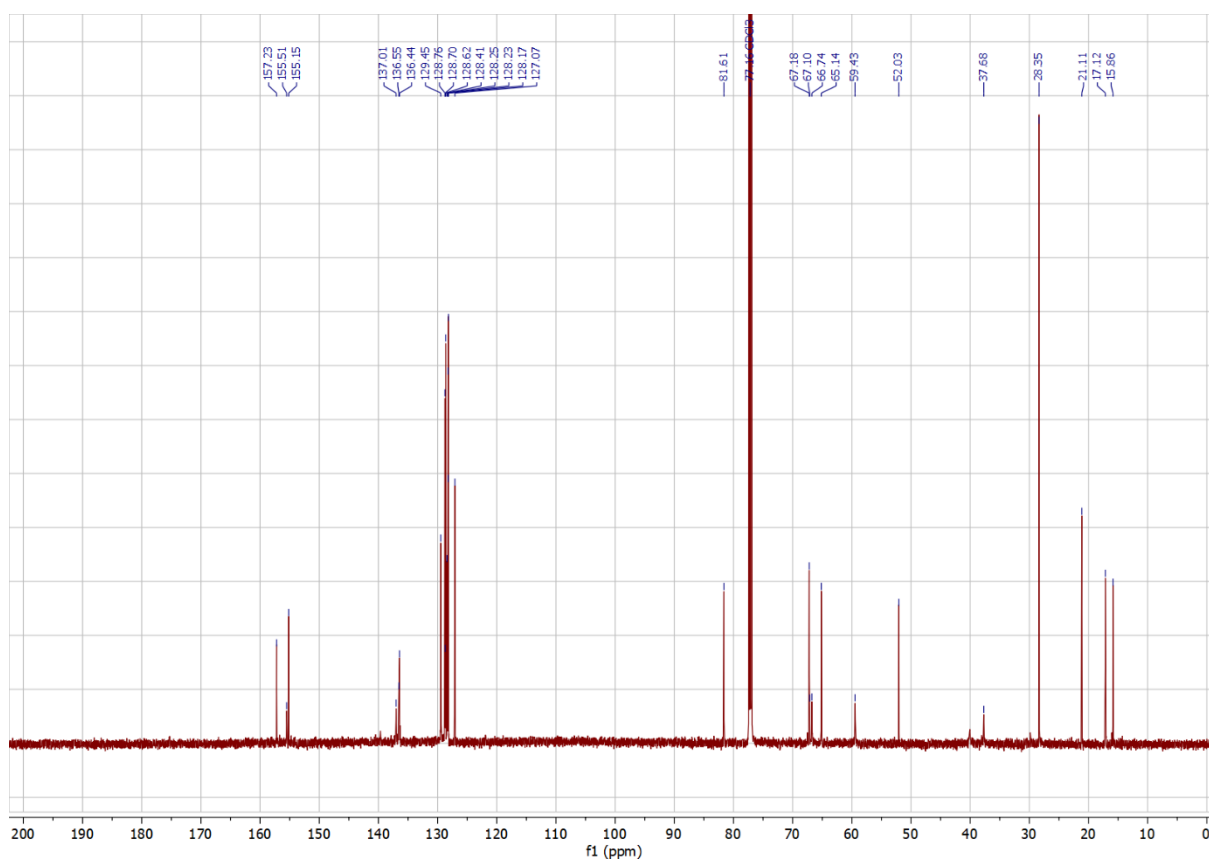


Abbildung 6.220:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung *chiral-207a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

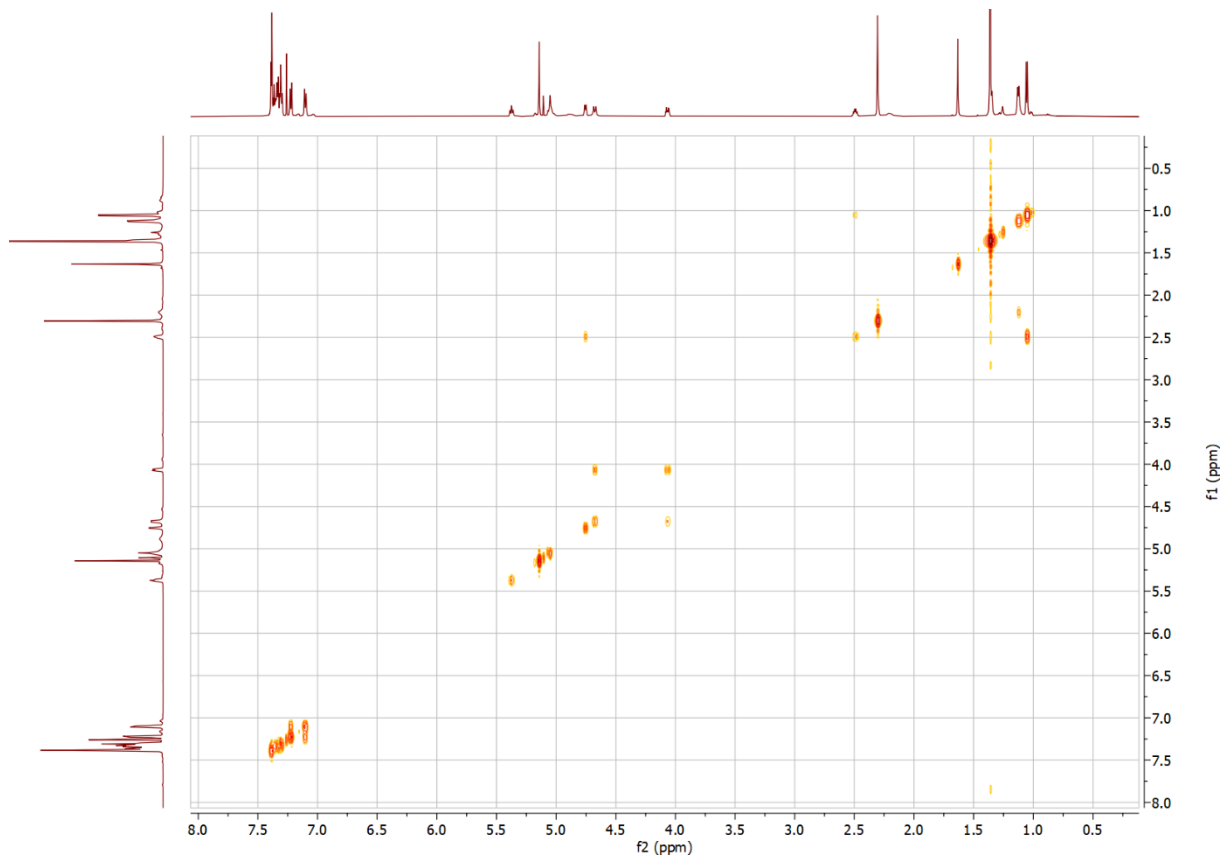


Abbildung 6.221: COSY-Spektrum von Verbindung *chiral-207a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

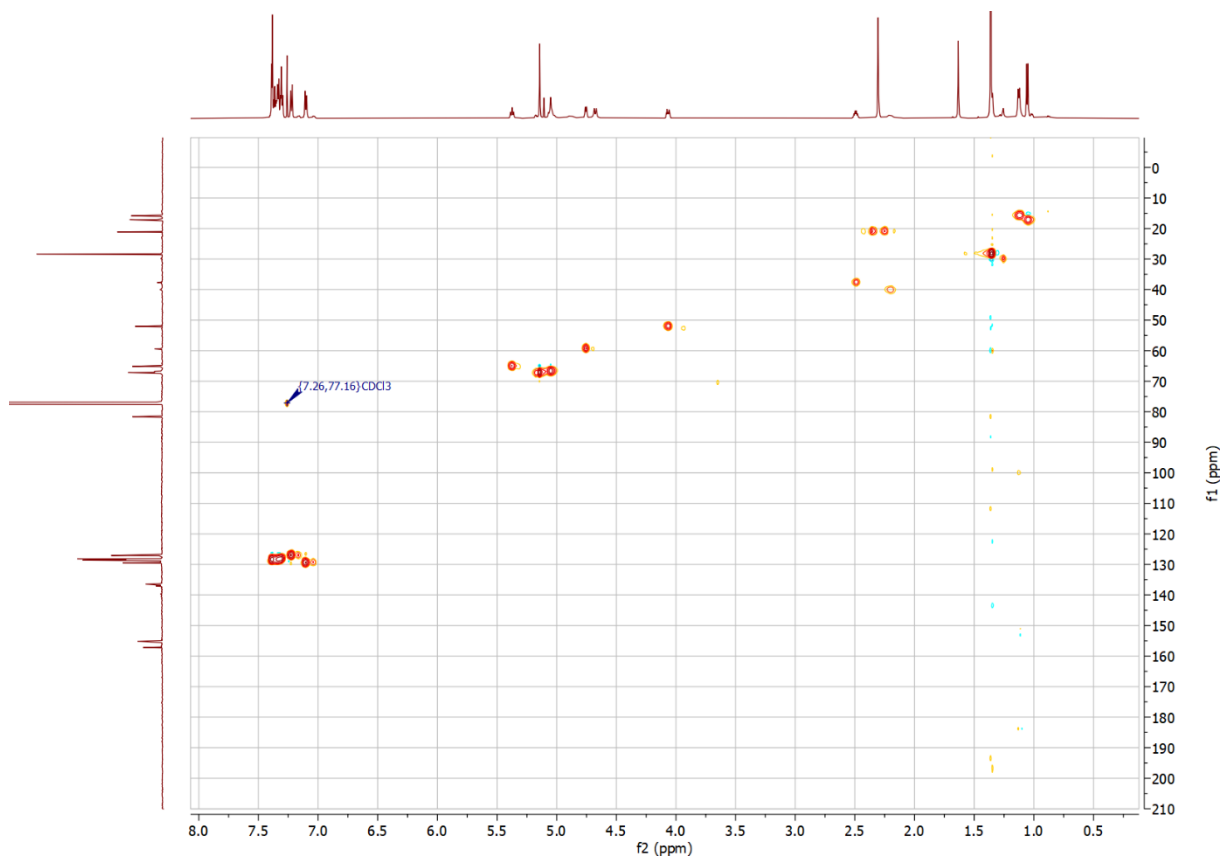


Abbildung 6.222: HSQC-Spektrum von Verbindung *chiral-207a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

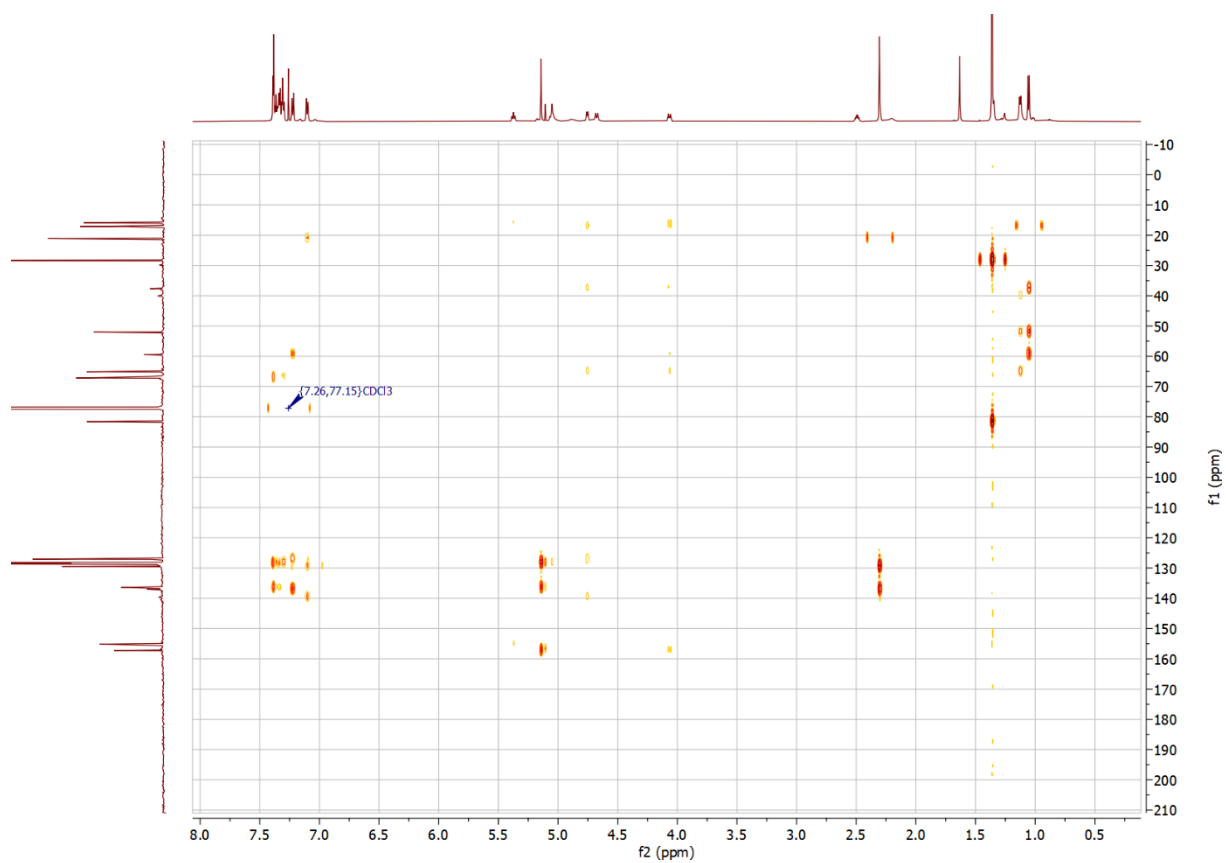


Abbildung 6.223: HMBC-Spektrum von Verbindung *chiral-207a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

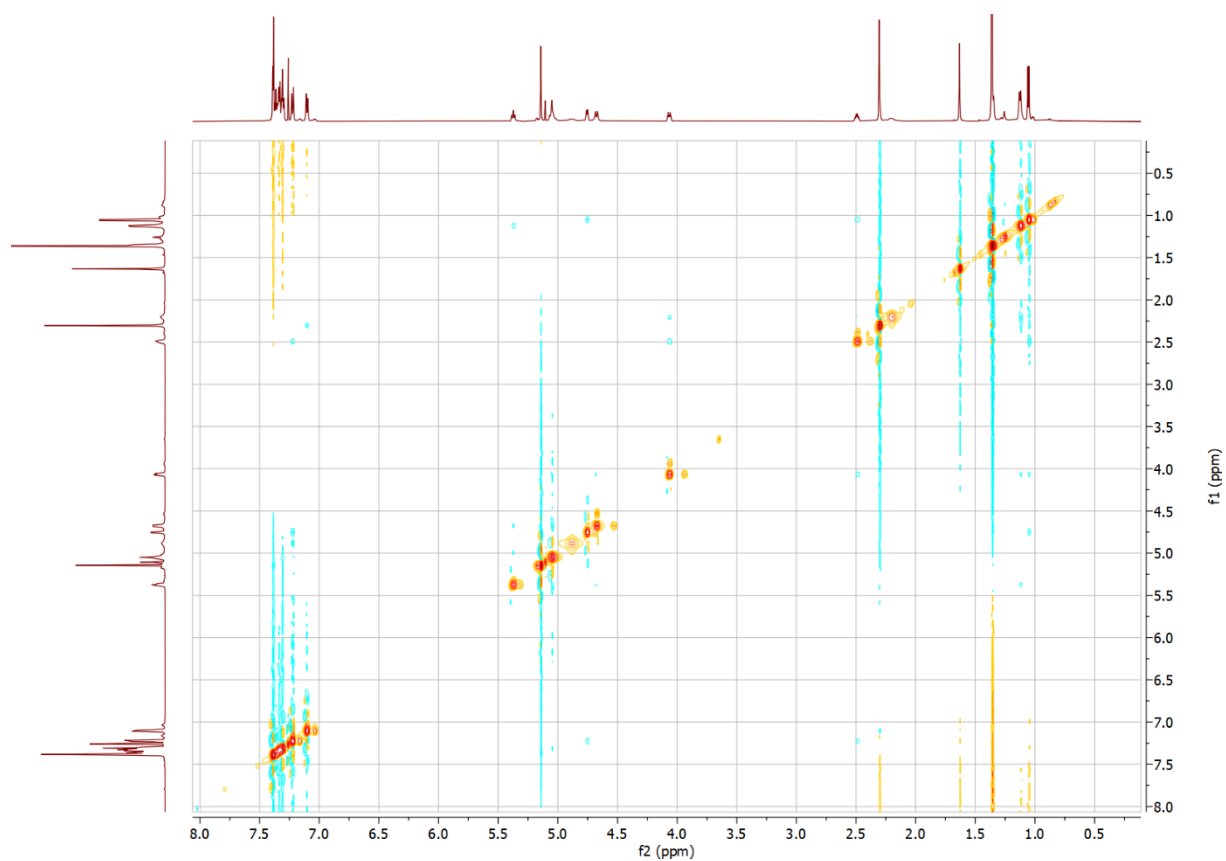


Abbildung 6.224: NOESY-Spektrum von Verbindung *chiral-207a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

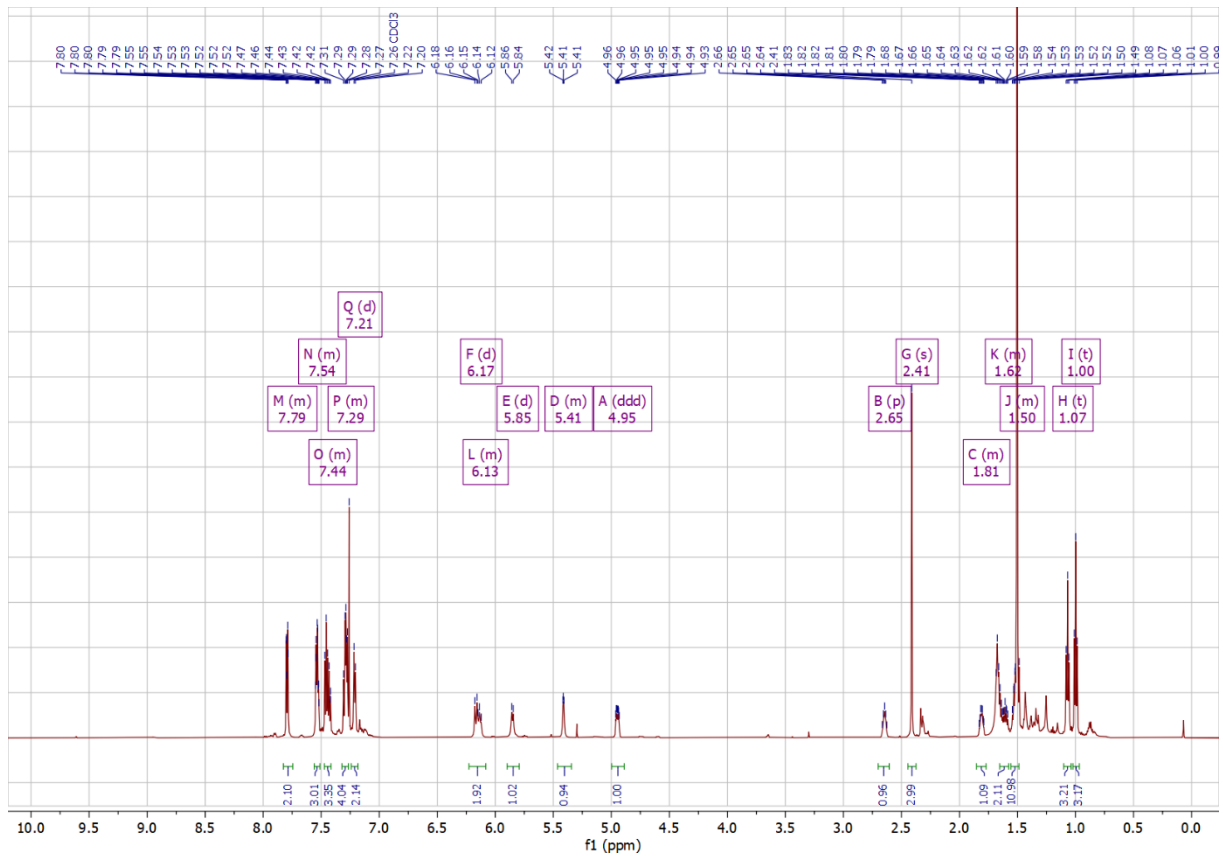


Abbildung 6.225:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung *chiral-208a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

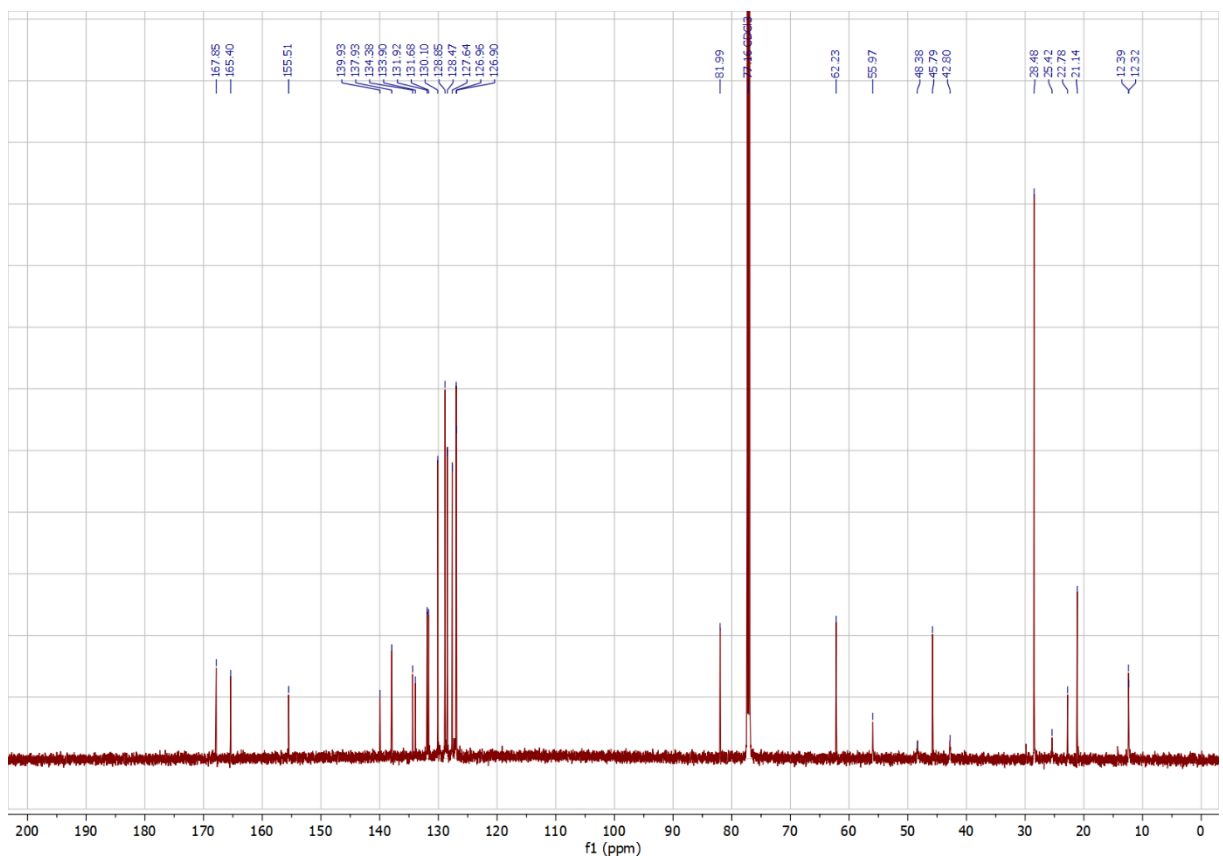


Abbildung 6.226:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung *chiral-208a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

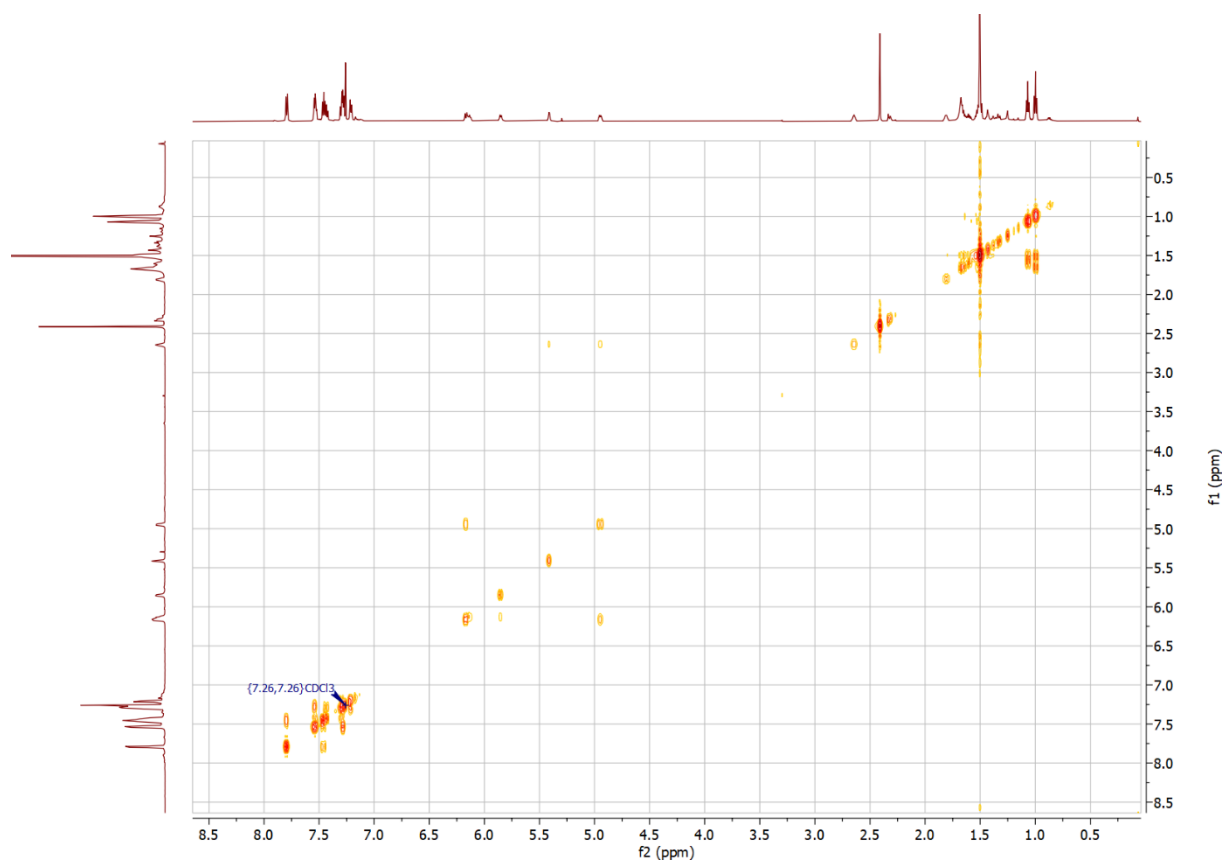


Abbildung 6.227: COSY-Spektrum von Verbindung *chiral-208a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

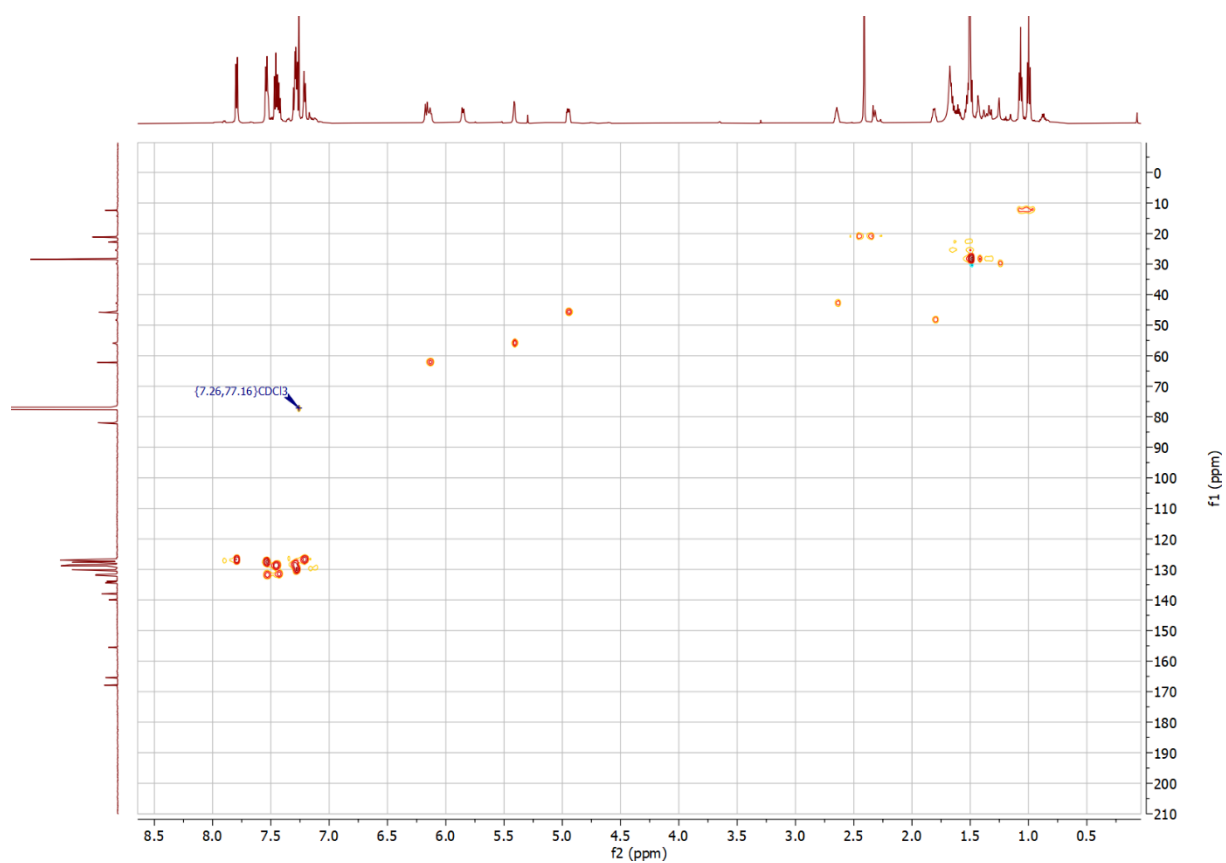


Abbildung 6.228: HSQC-Spektrum von Verbindung *chiral-208a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

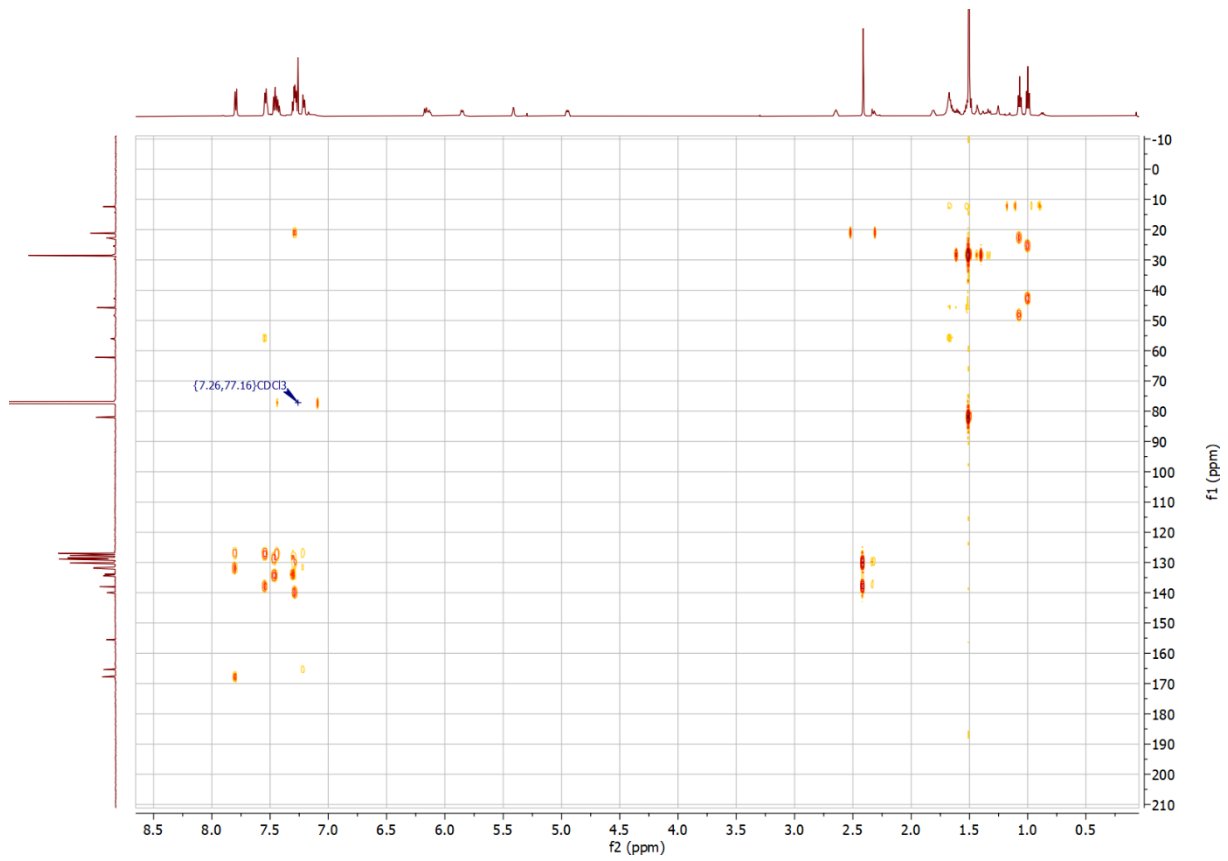


Abbildung 6.229: HMBC-Spektrum von Verbindung *chiral-208a* (in CDCl<sub>3</sub>).

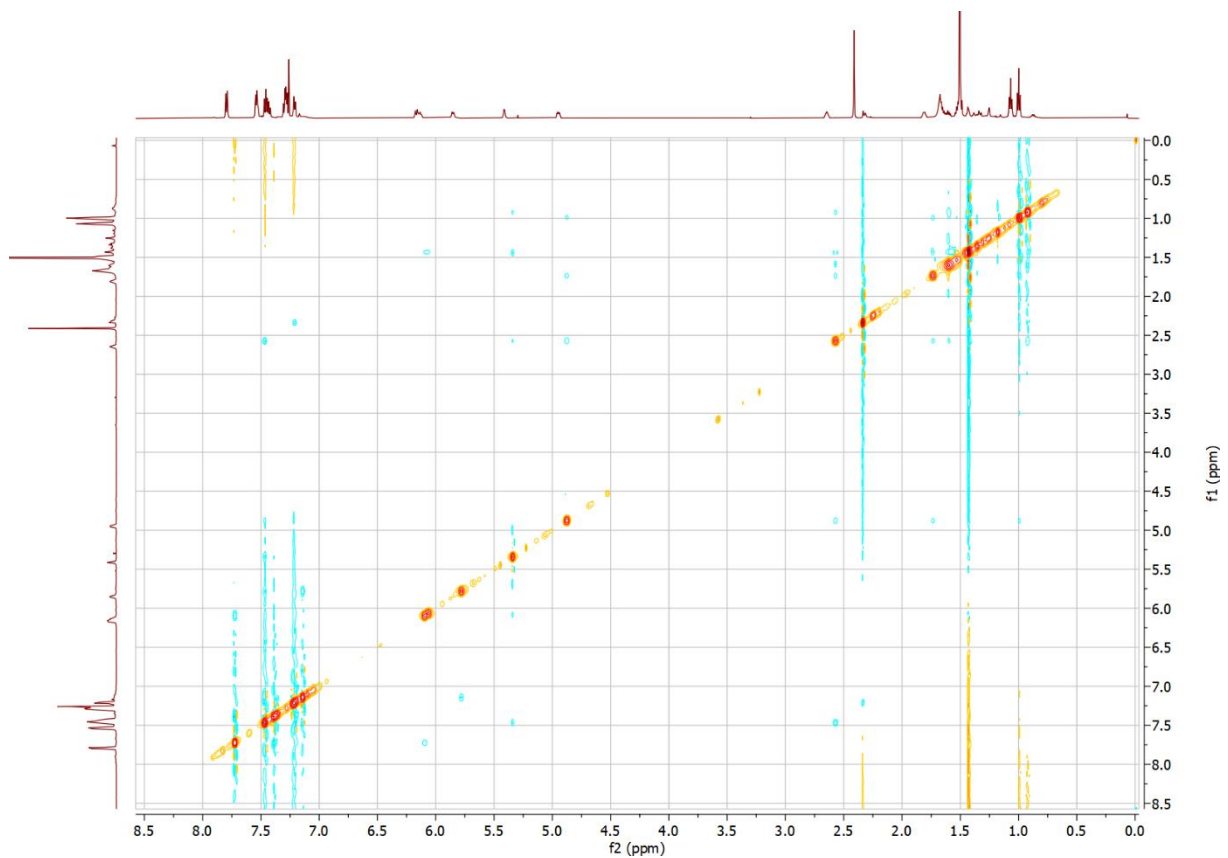


Abbildung 6.230: NOESY-Spektrum von Verbindung *chiral-208a* (in CDCl<sub>3</sub>).

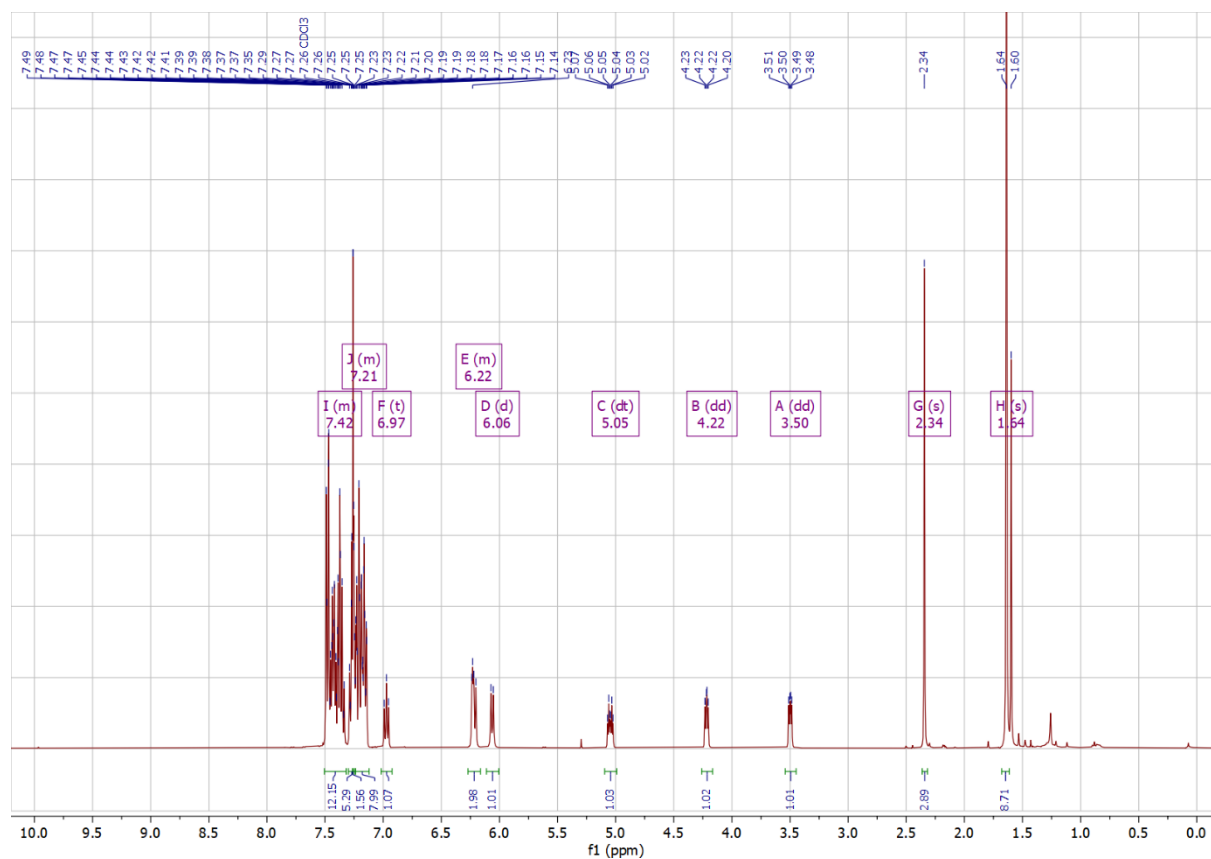


Abbildung 6.231:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung *chiral-209a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

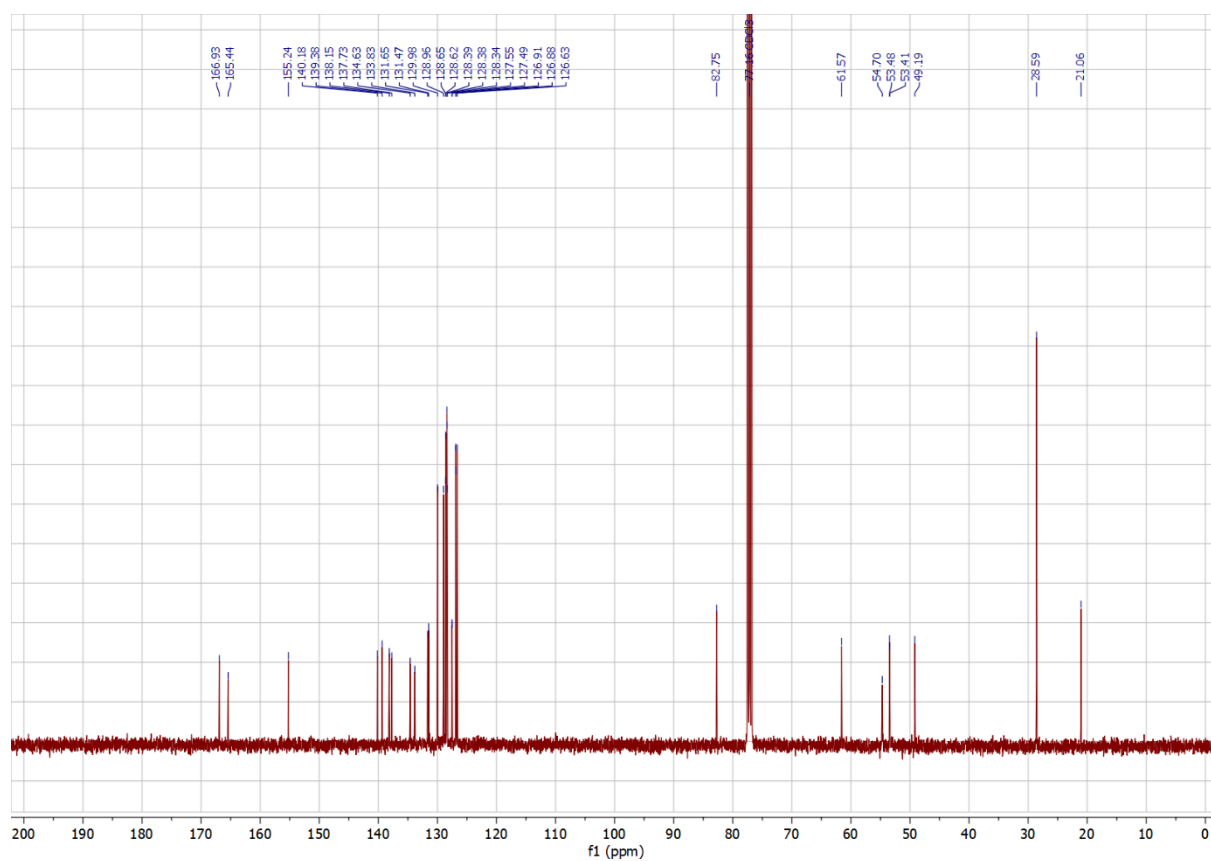


Abbildung 6.232:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung *chiral-209a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

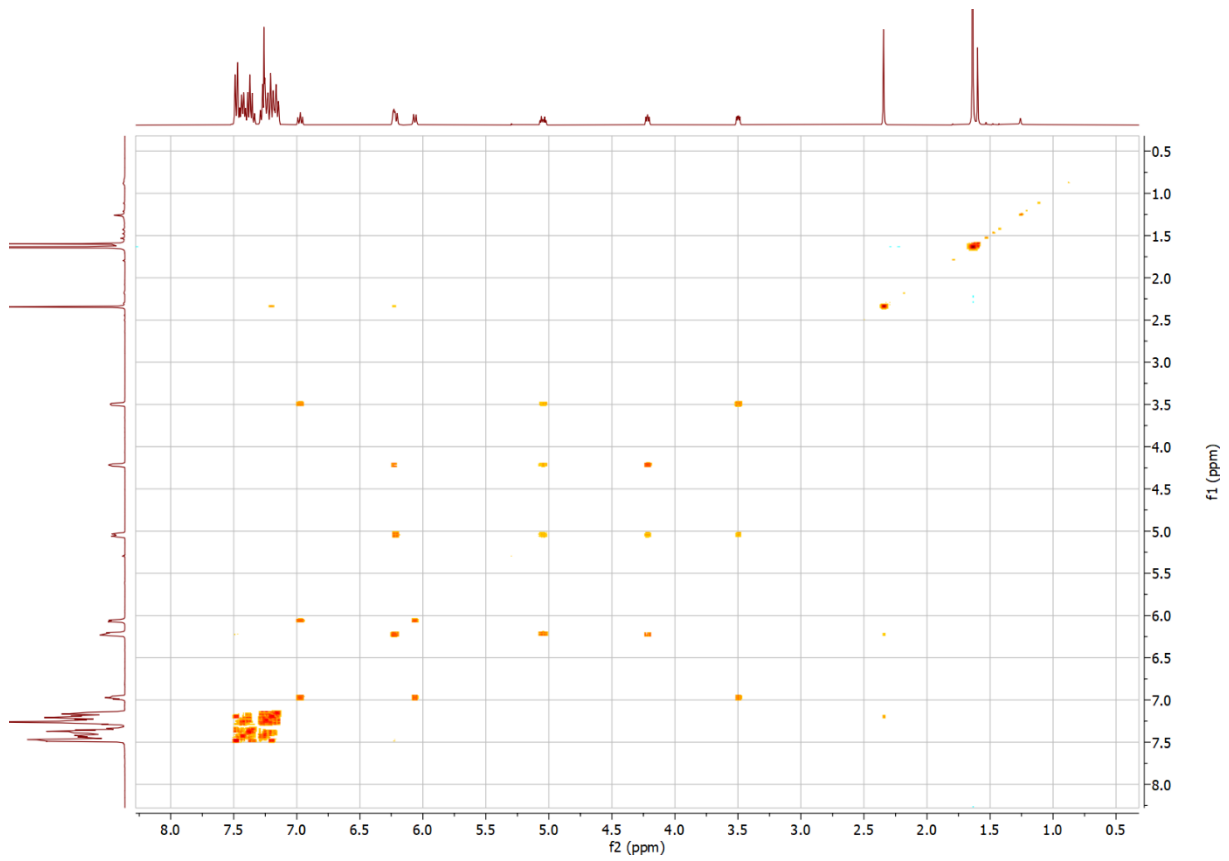


Abbildung 6.233: COSY-Spektrum von Verbindung *chiral-209a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

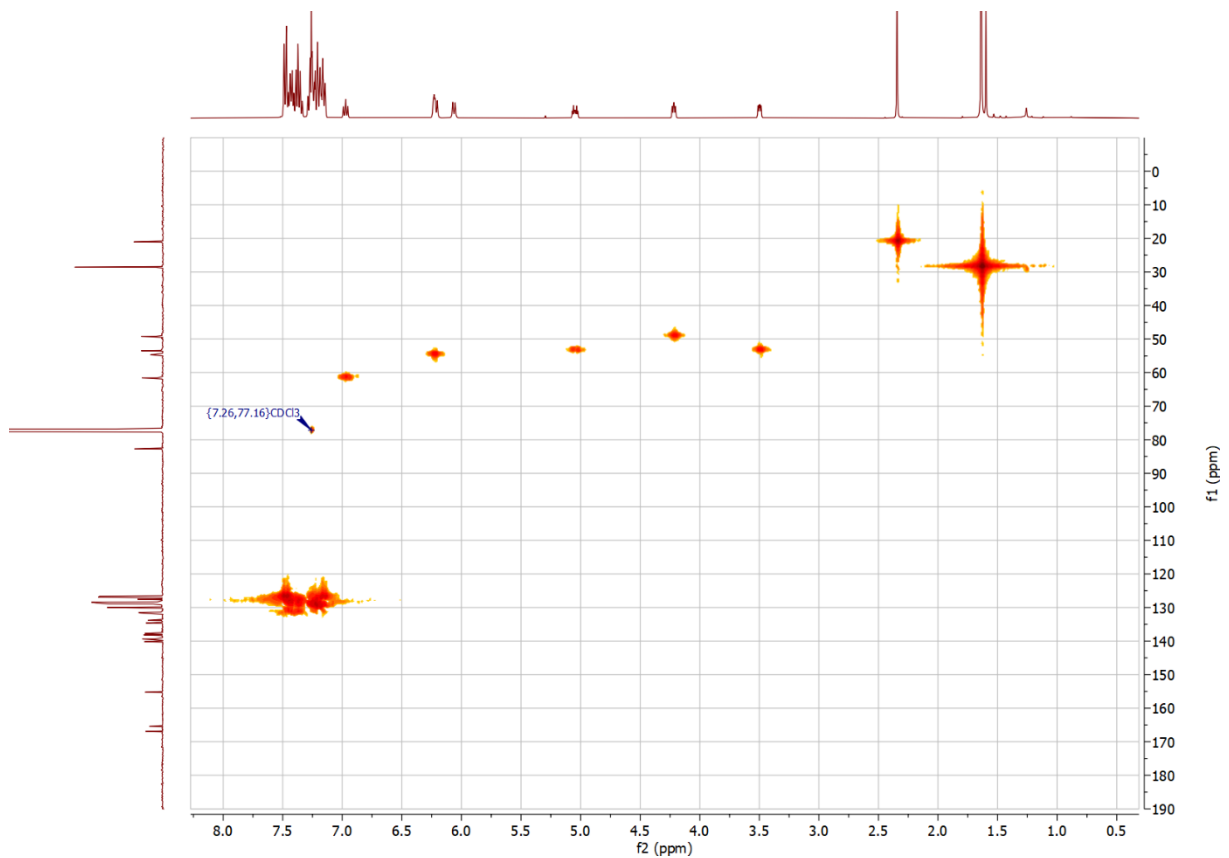


Abbildung 6.234: HMBC-Spektrum von Verbindung *chiral-209a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

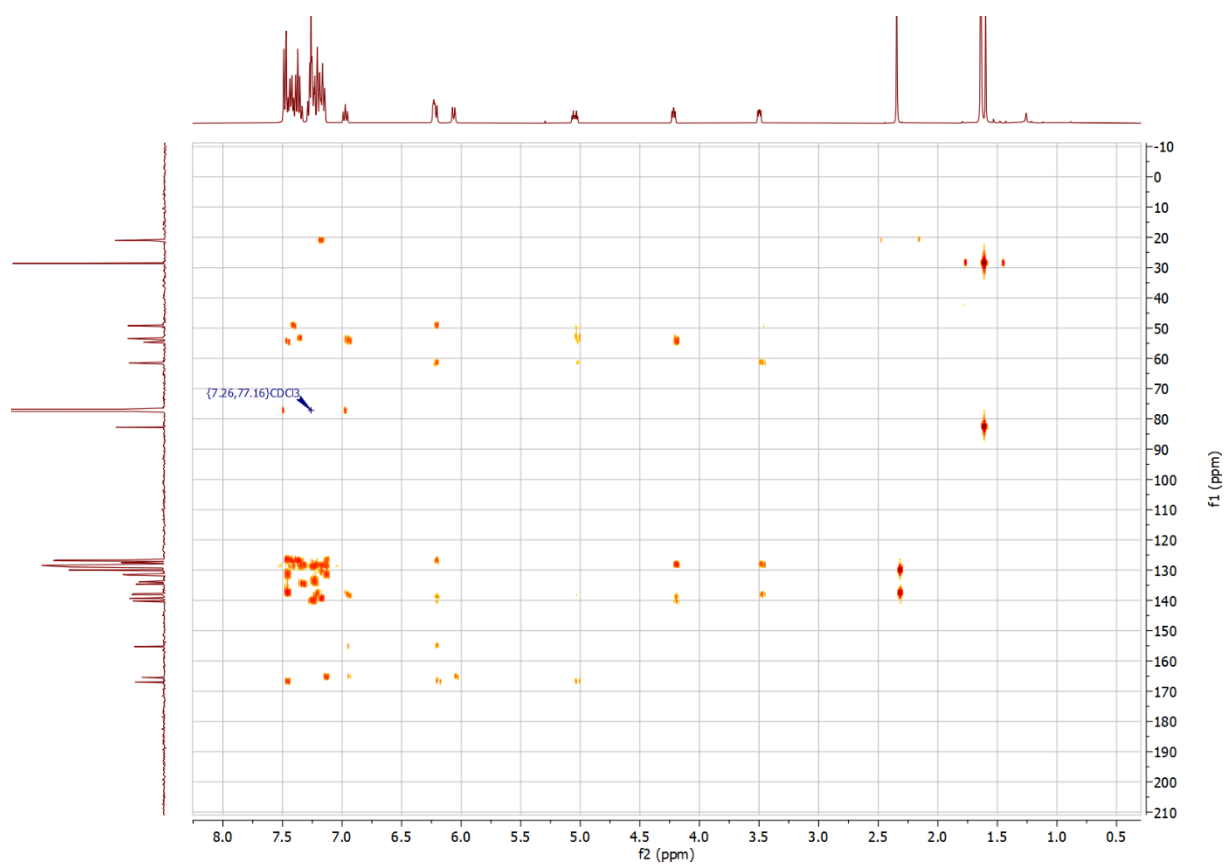


Abbildung 6.235: HMBC-Spektrum von Verbindung *chiral-209a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

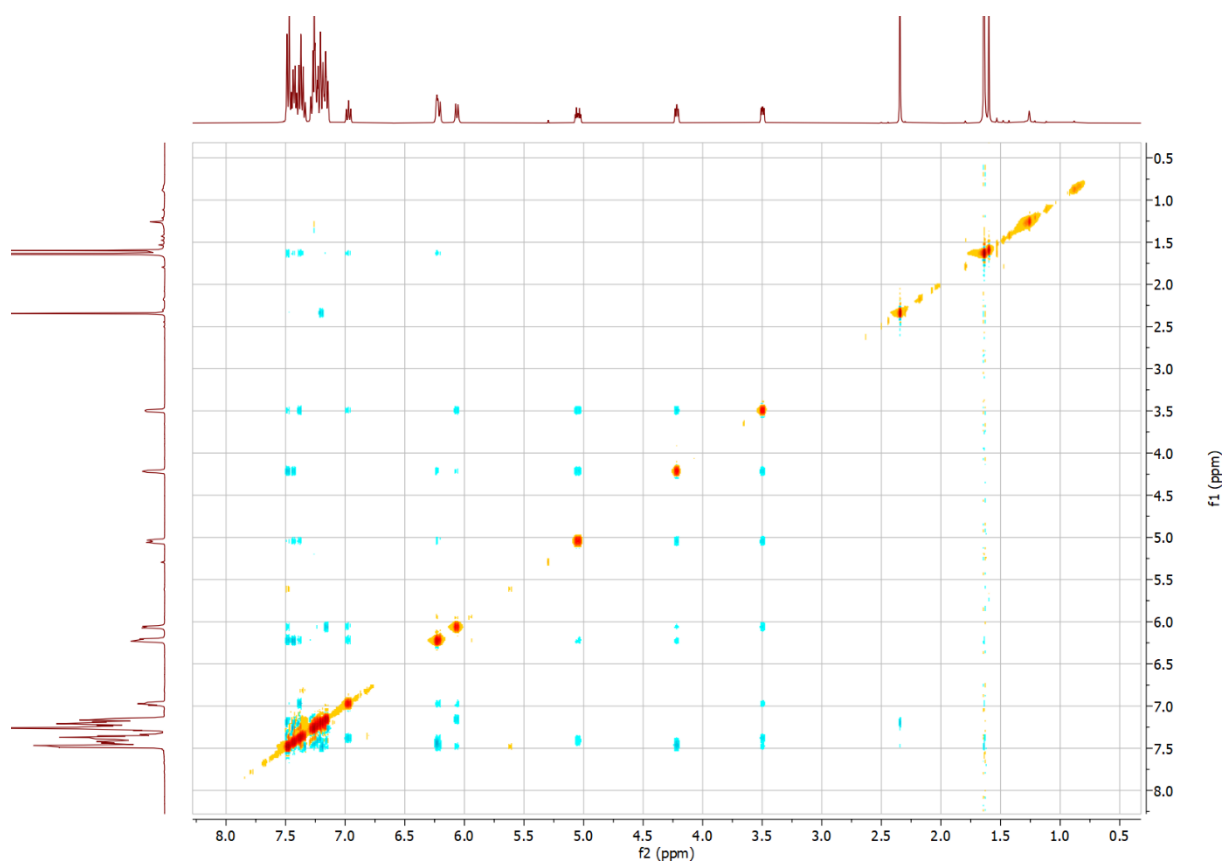


Abbildung 6.236: NOESY-Spektrum von Verbindung *chiral-209a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

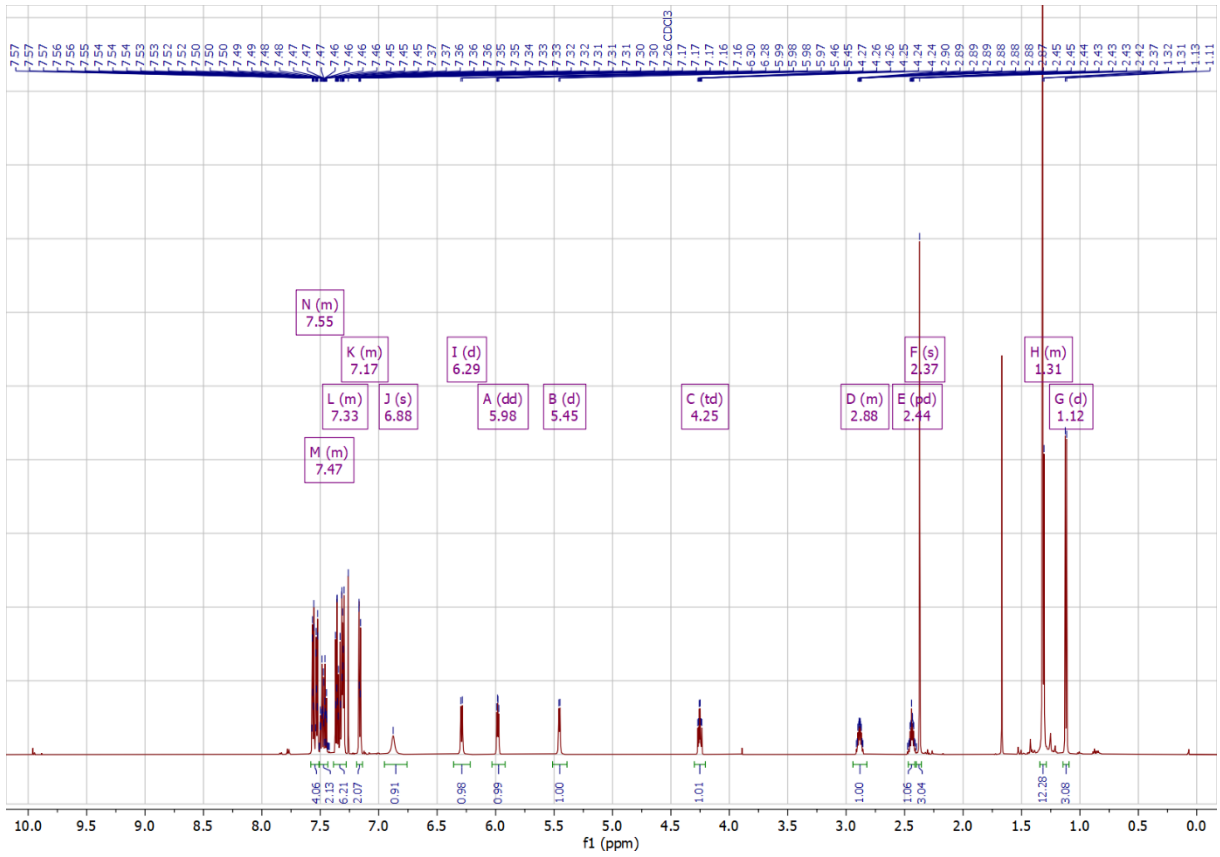


Abbildung 6.237:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung *rac*-212a (in  $\text{CDCl}_3$ ).

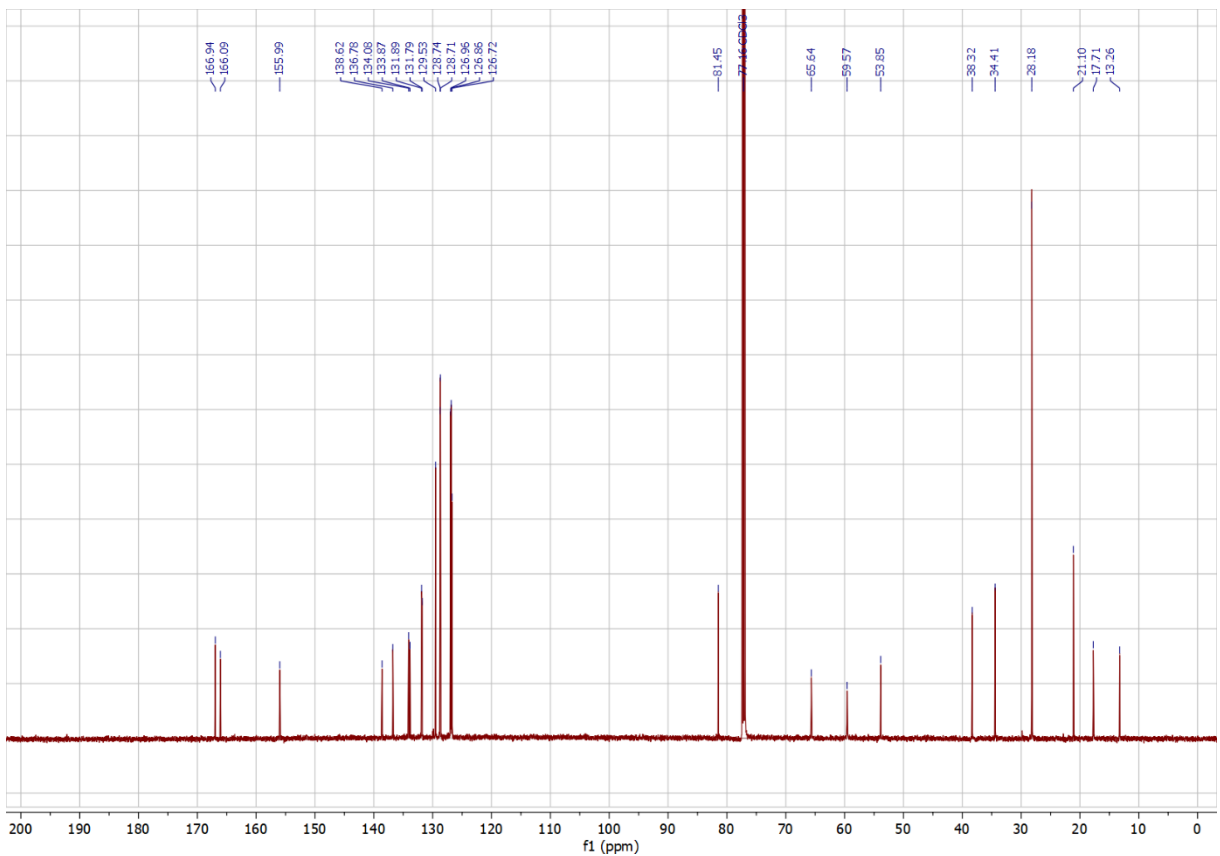


Abbildung 6.238:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung *rac*-212a (in  $\text{CDCl}_3$ ).

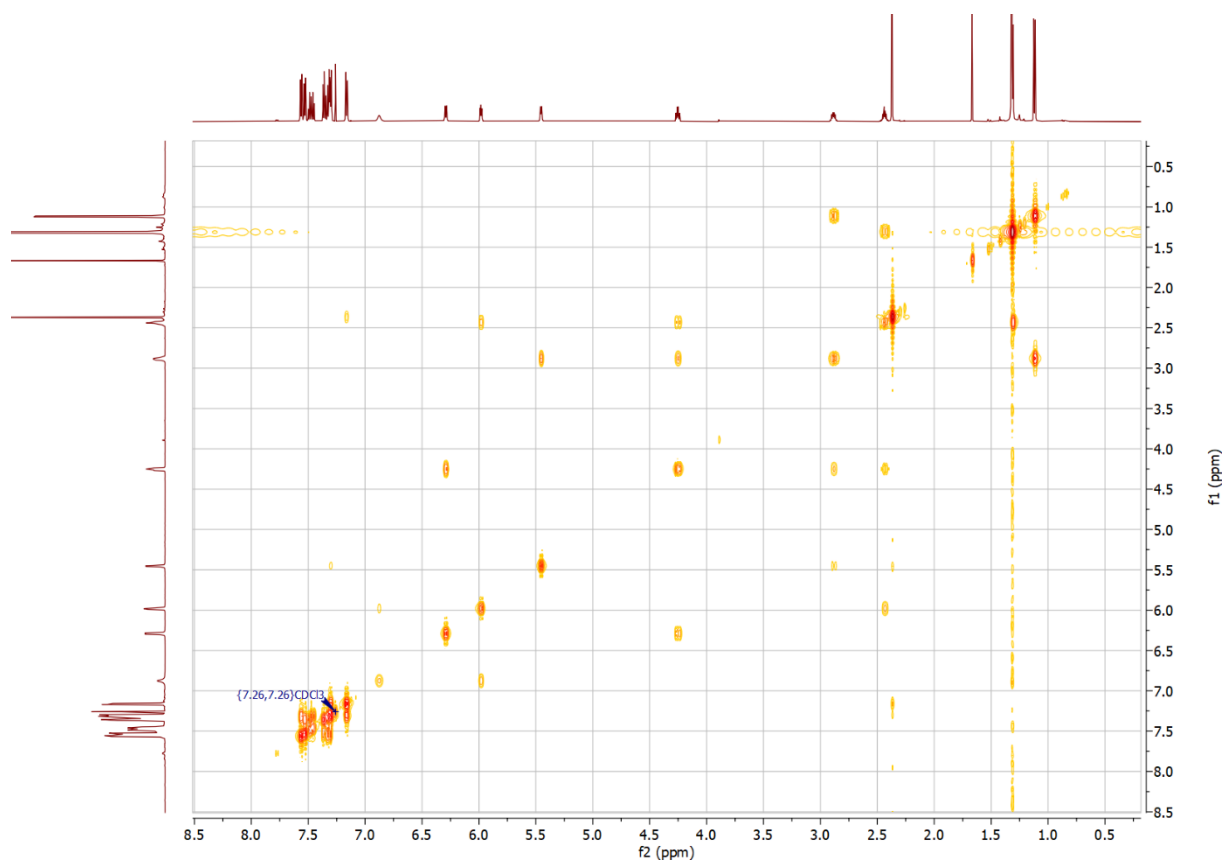


Abbildung 6.239: COSY-Spektrum von Verbindung *rac*-212a (in CDCl<sub>3</sub>).

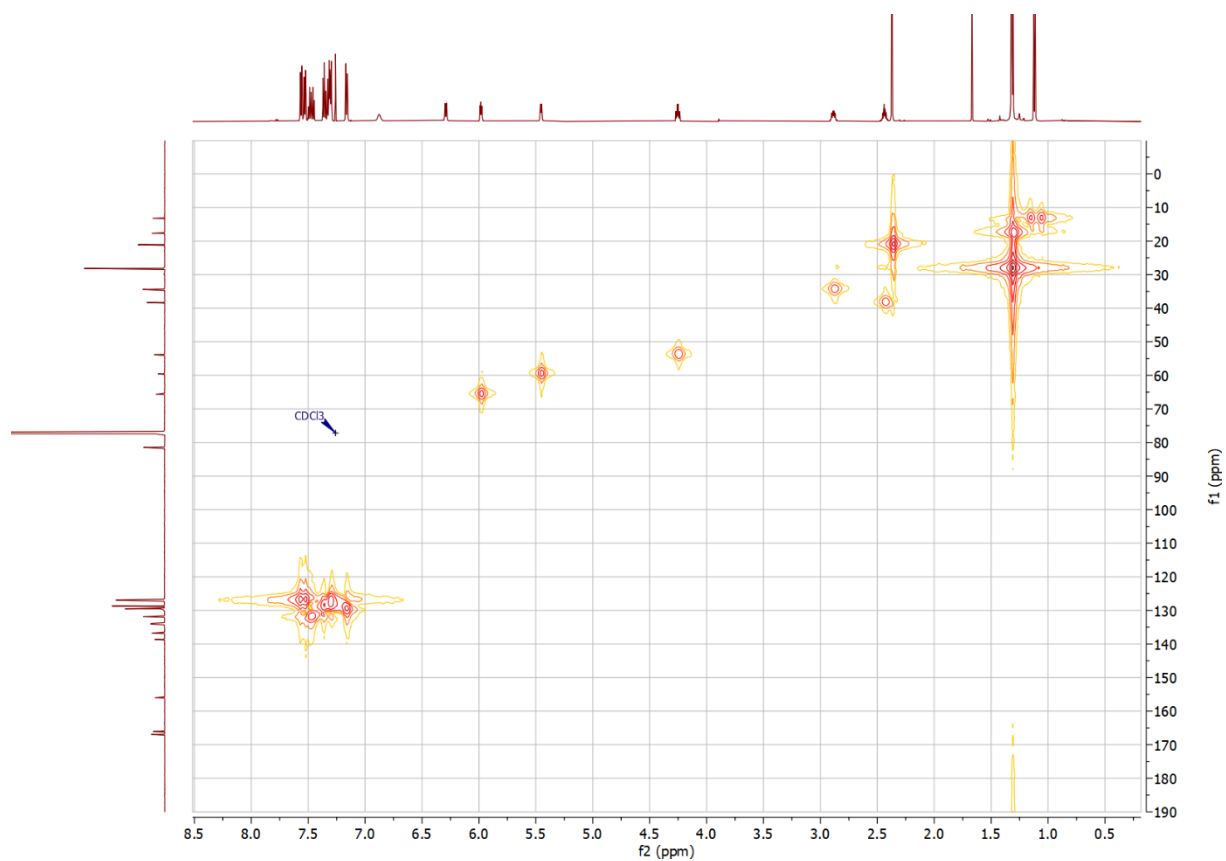


Abbildung 6.240: HMBC-Spektrum von Verbindung *rac*-212a (in CDCl<sub>3</sub>).

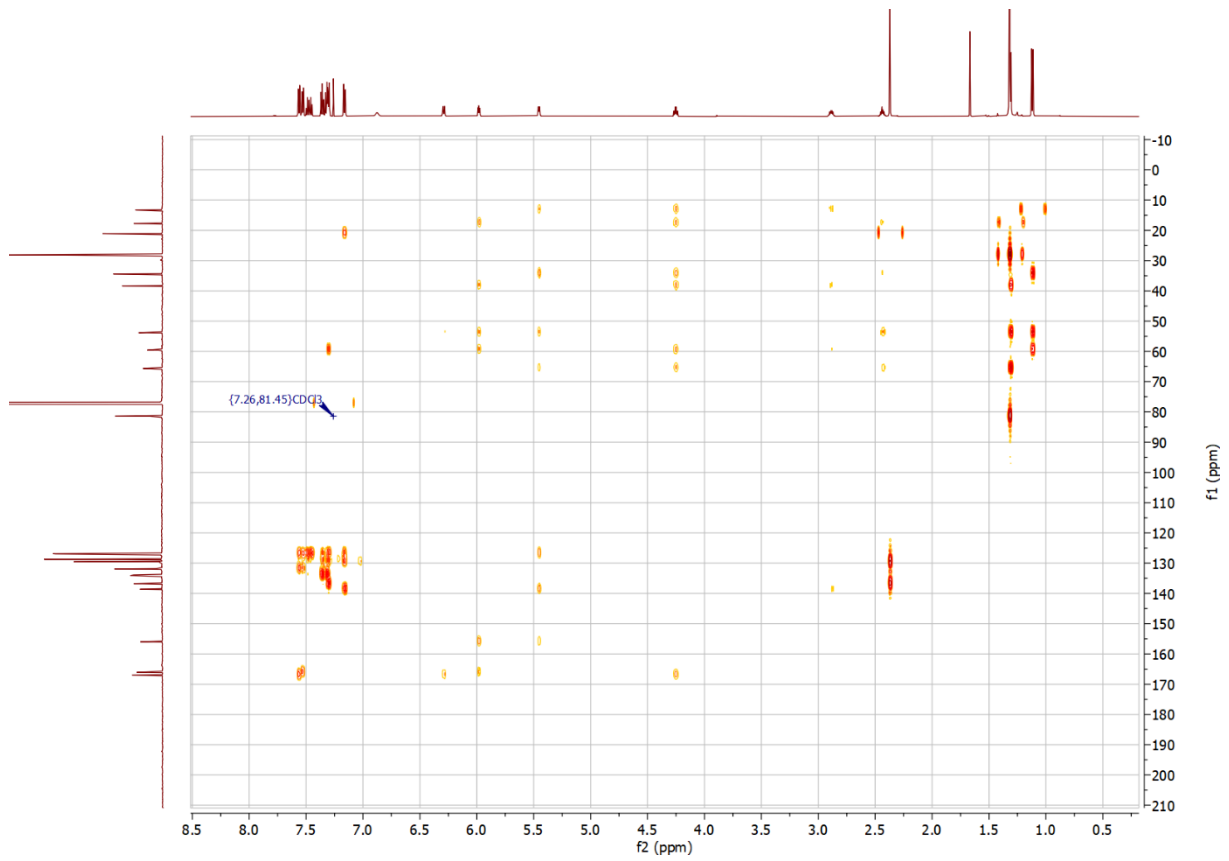


Abbildung 6.241: HMBC-Spektrum von Verbindung *rac-212a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

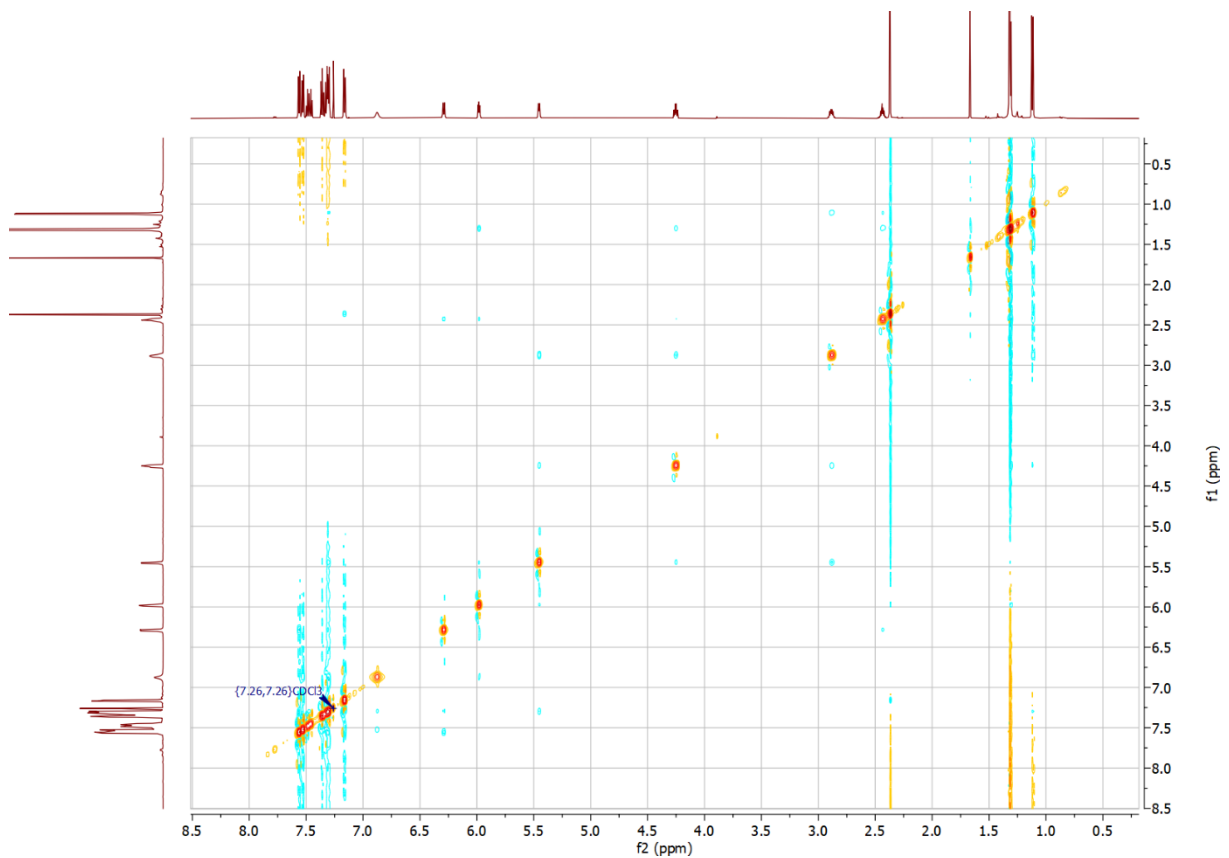


Abbildung 6.242: NOESY-Spektrum von Verbindung *rac-212a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).



Abbildung 6.243:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung *chiral-213* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

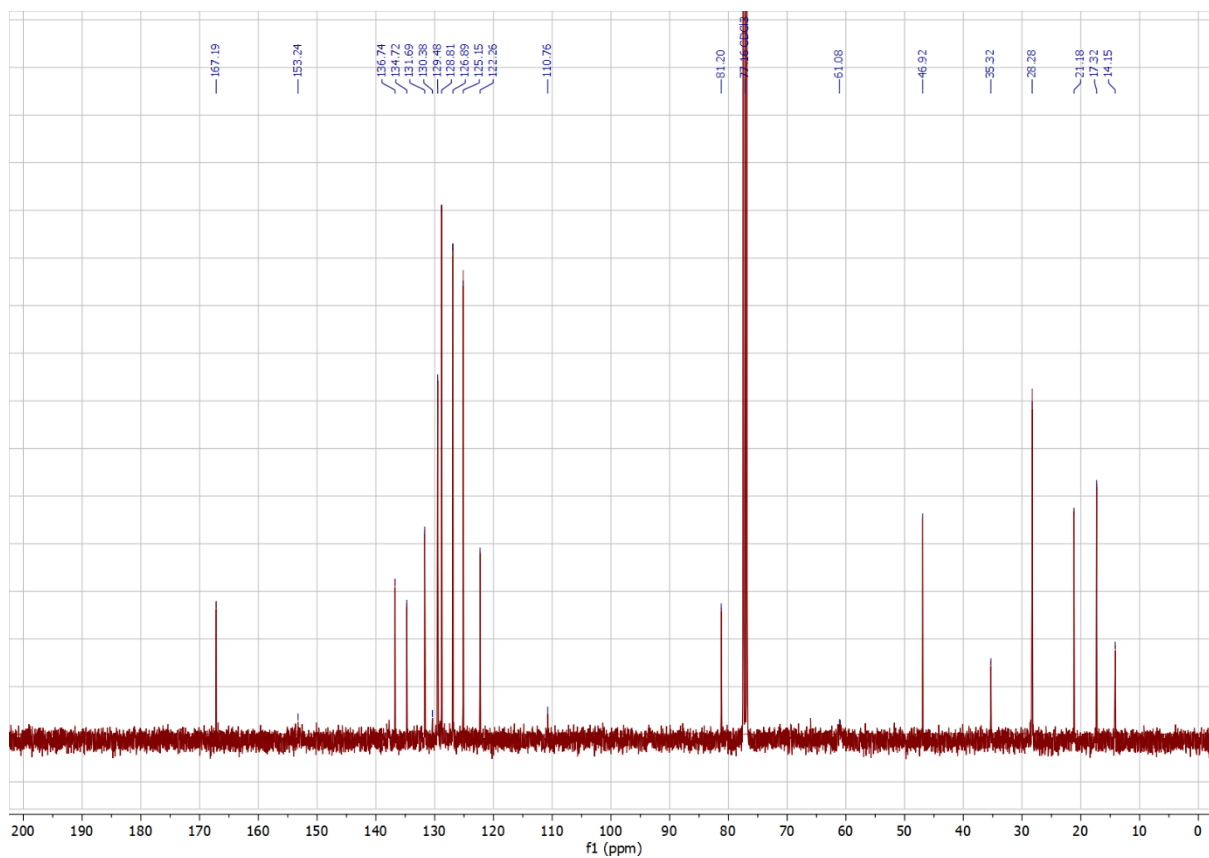


Abbildung 6.244:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung *chiral-213* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

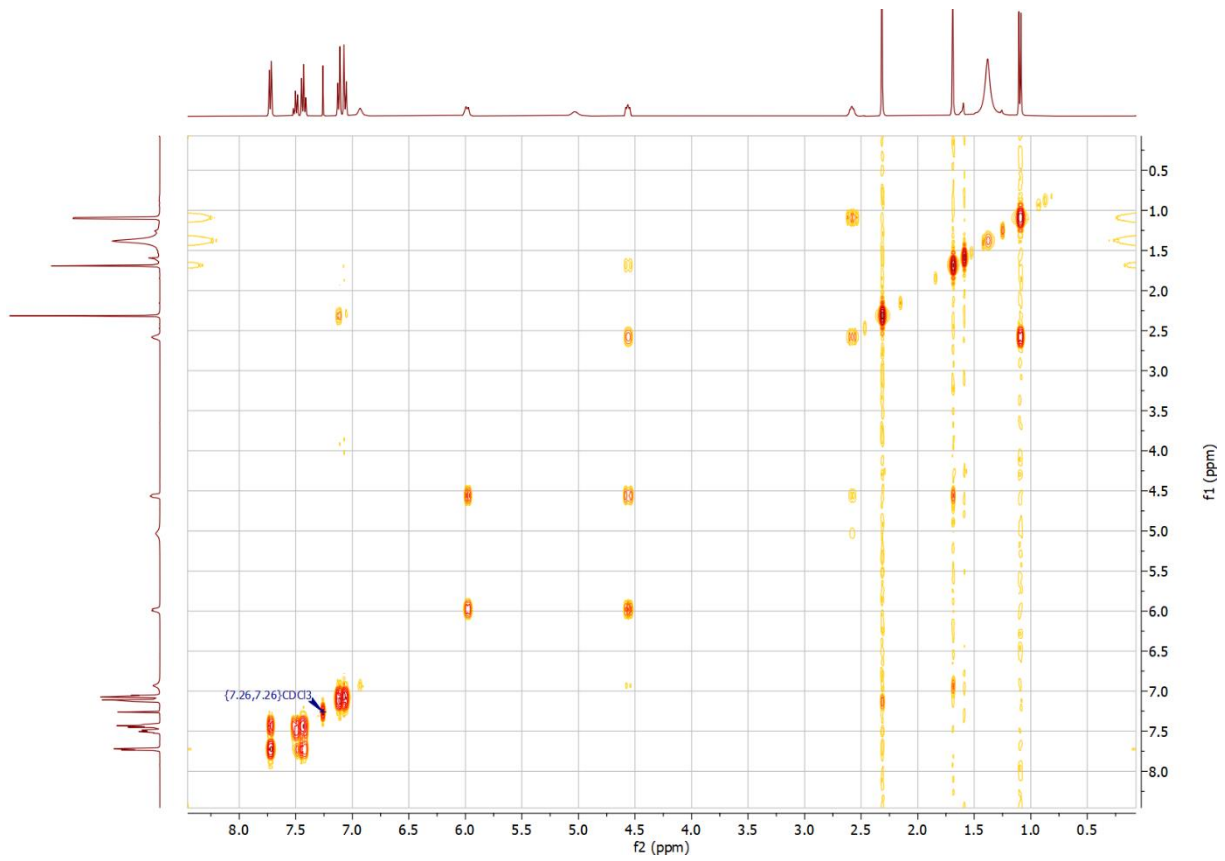


Abbildung 6.245: COSY-Spektrum von Verbindung *chiral-213* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

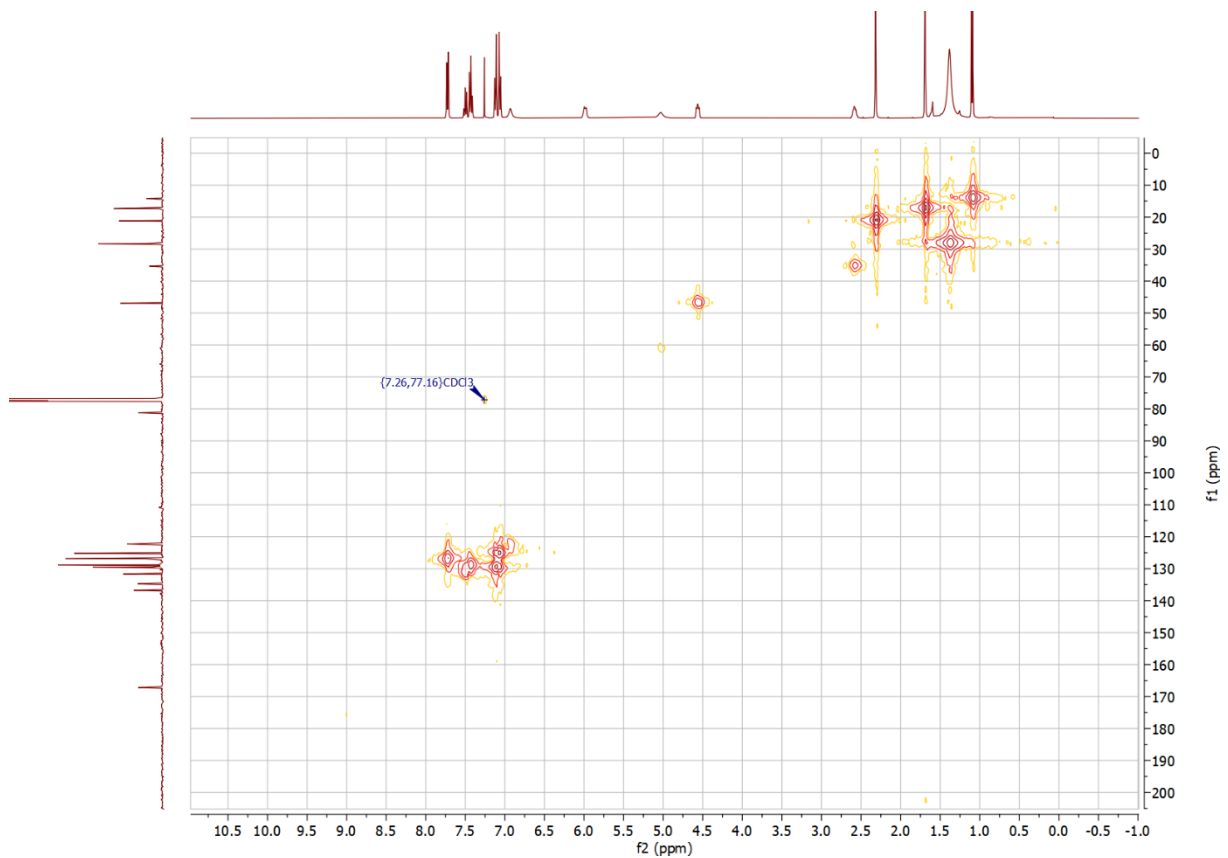


Abbildung 6.246: HMQC-Spektrum von Verbindung *chiral-213* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

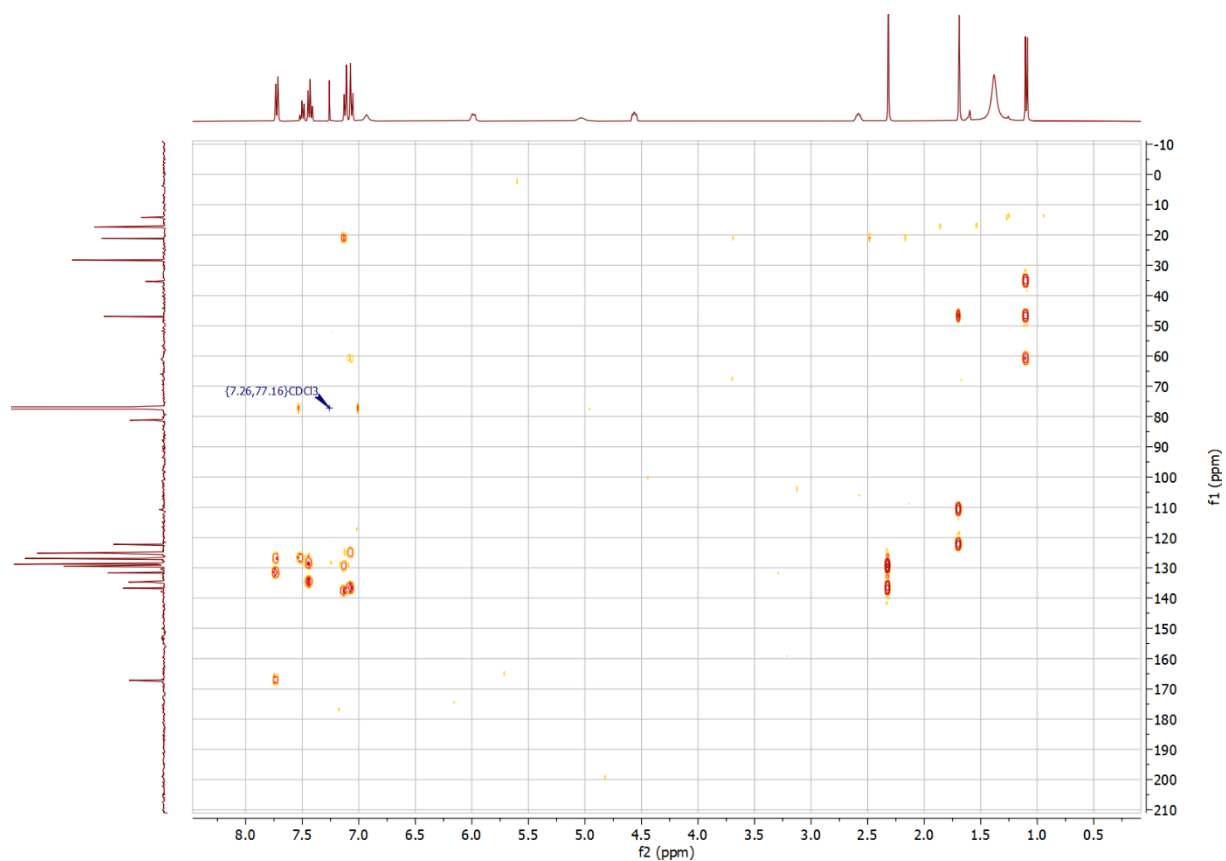


Abbildung 6.247: HMBC-Spektrum von Verbindung *chiral-213* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

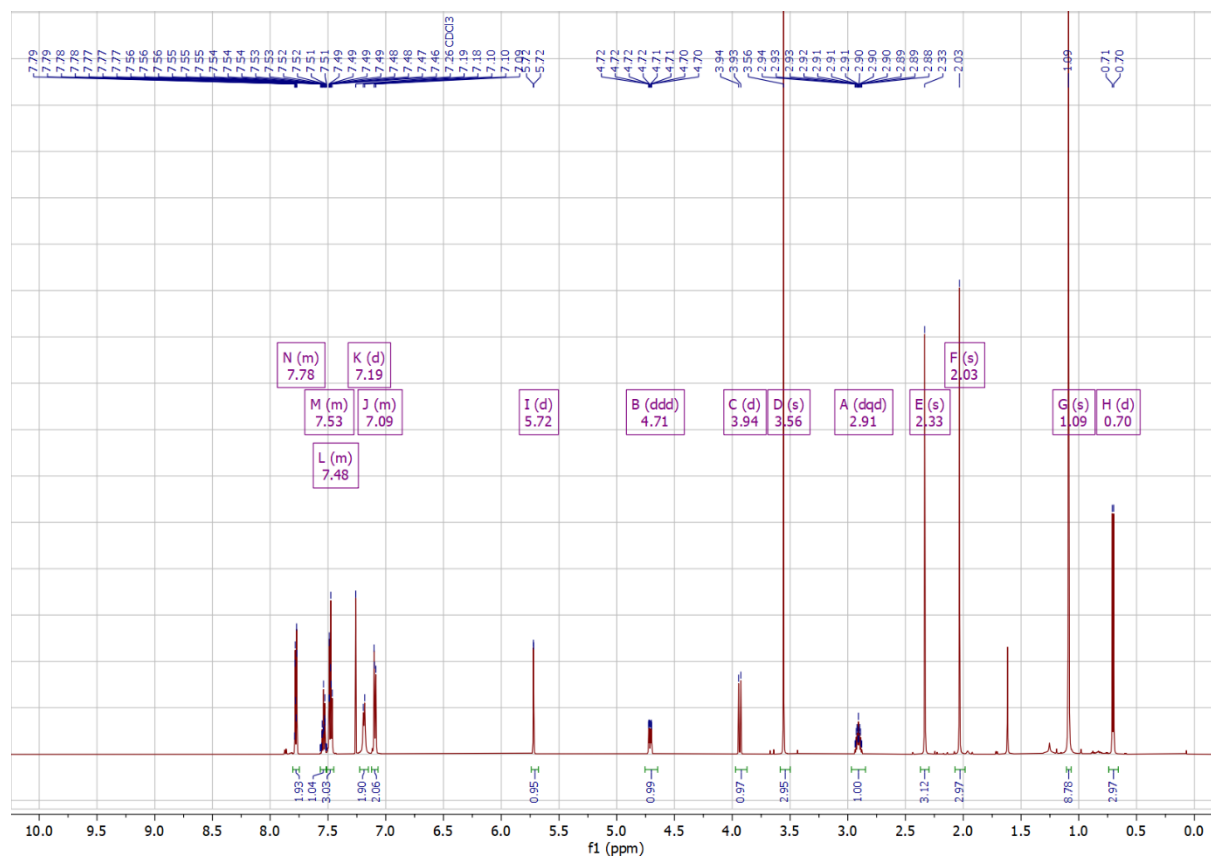


Abbildung 6.248:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung *rac-216a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

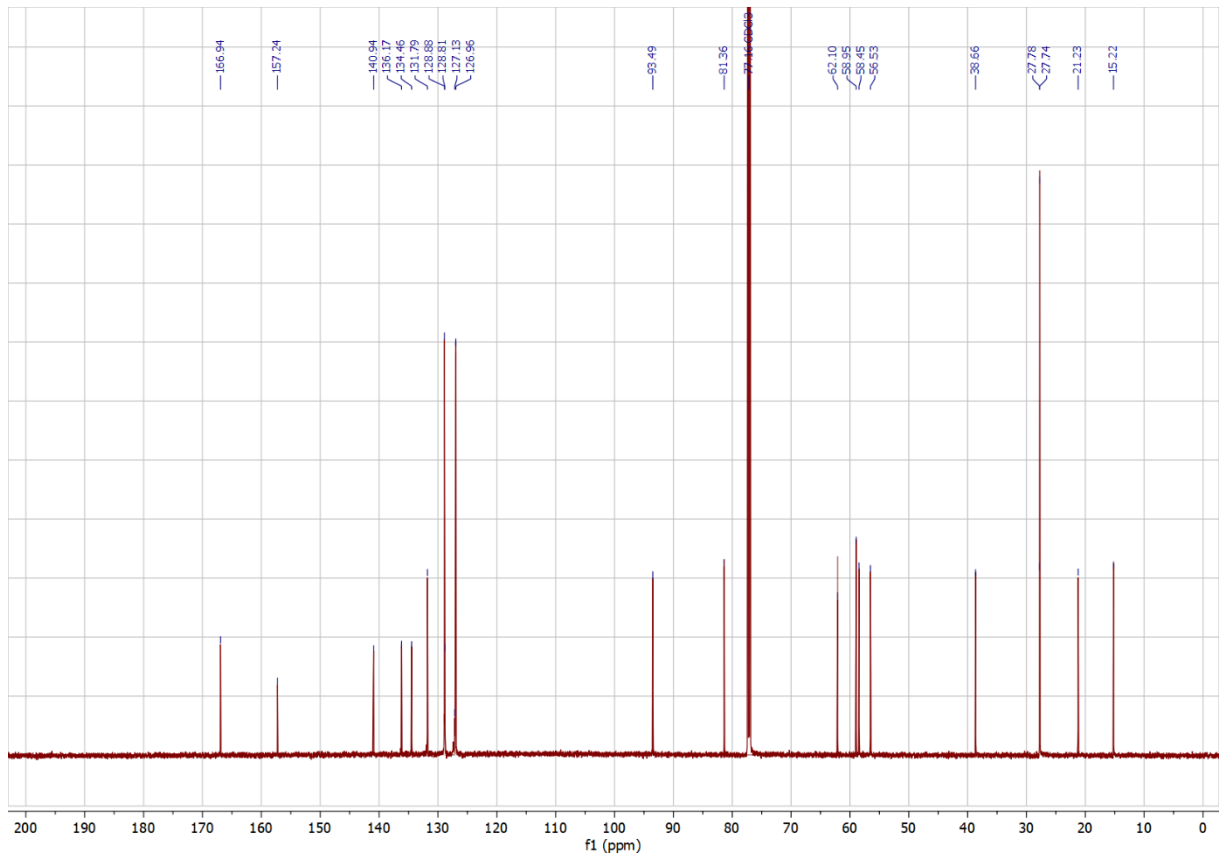


Abbildung 6.249:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung *rac*-216a (in  $\text{CDCl}_3$ ).

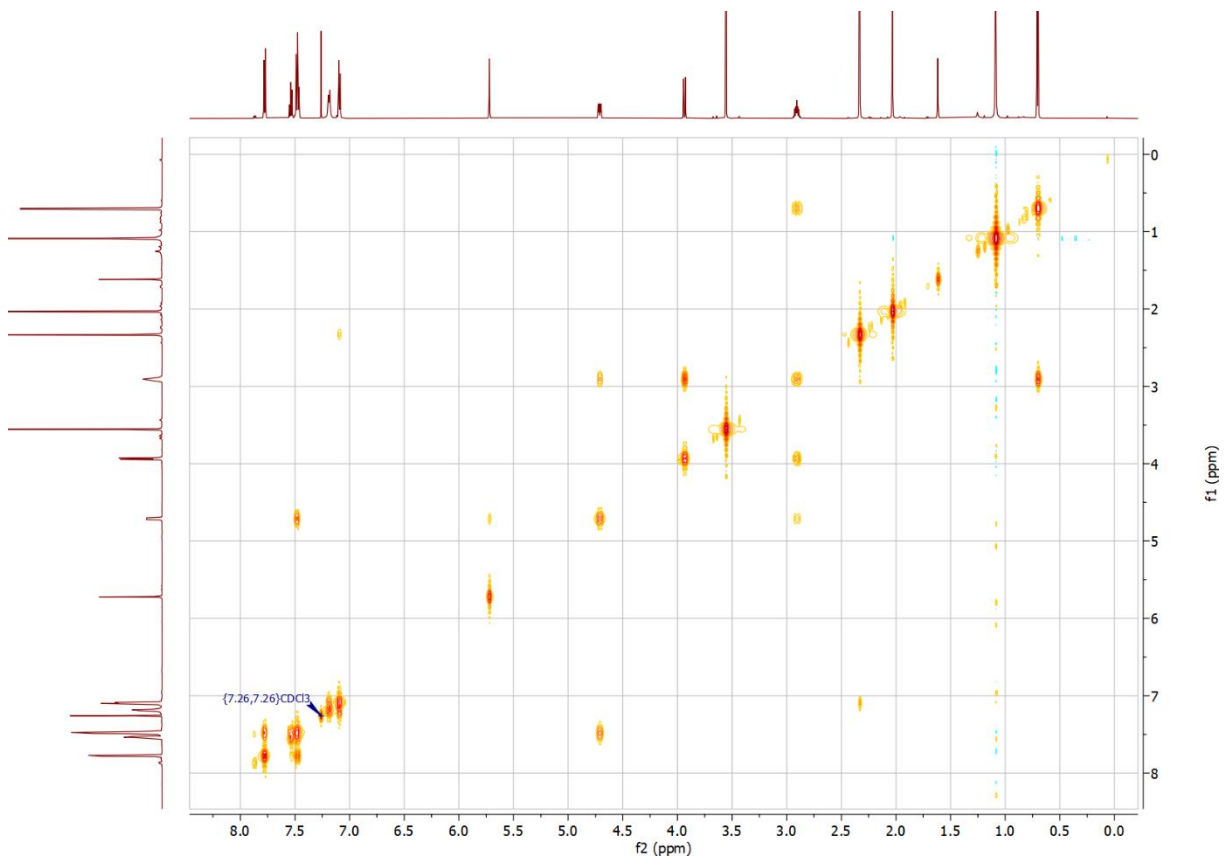


Abbildung 6.250: COSY-Spektrum von Verbindung *rac*-216a (in  $\text{CDCl}_3$ ).

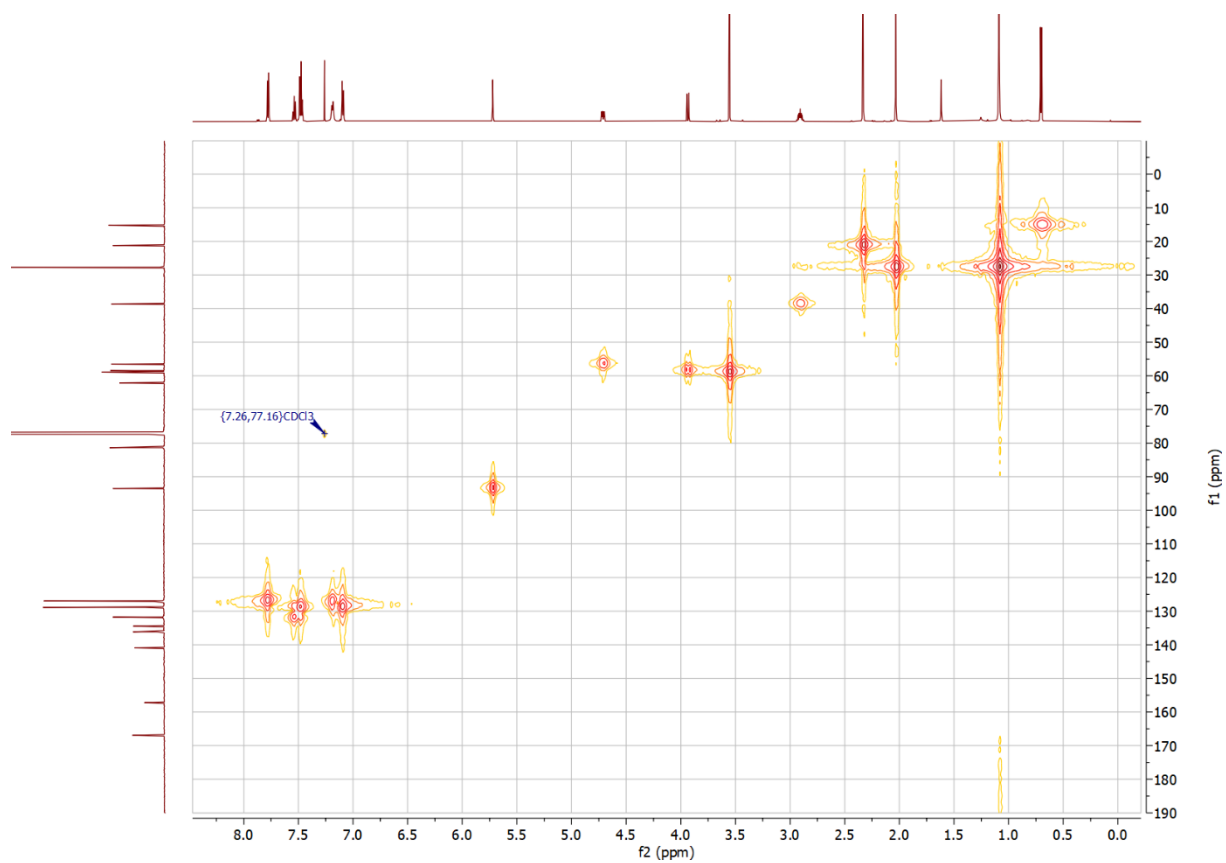


Abbildung 6.251: HMQC-Spektrum von Verbindung *rac-216a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

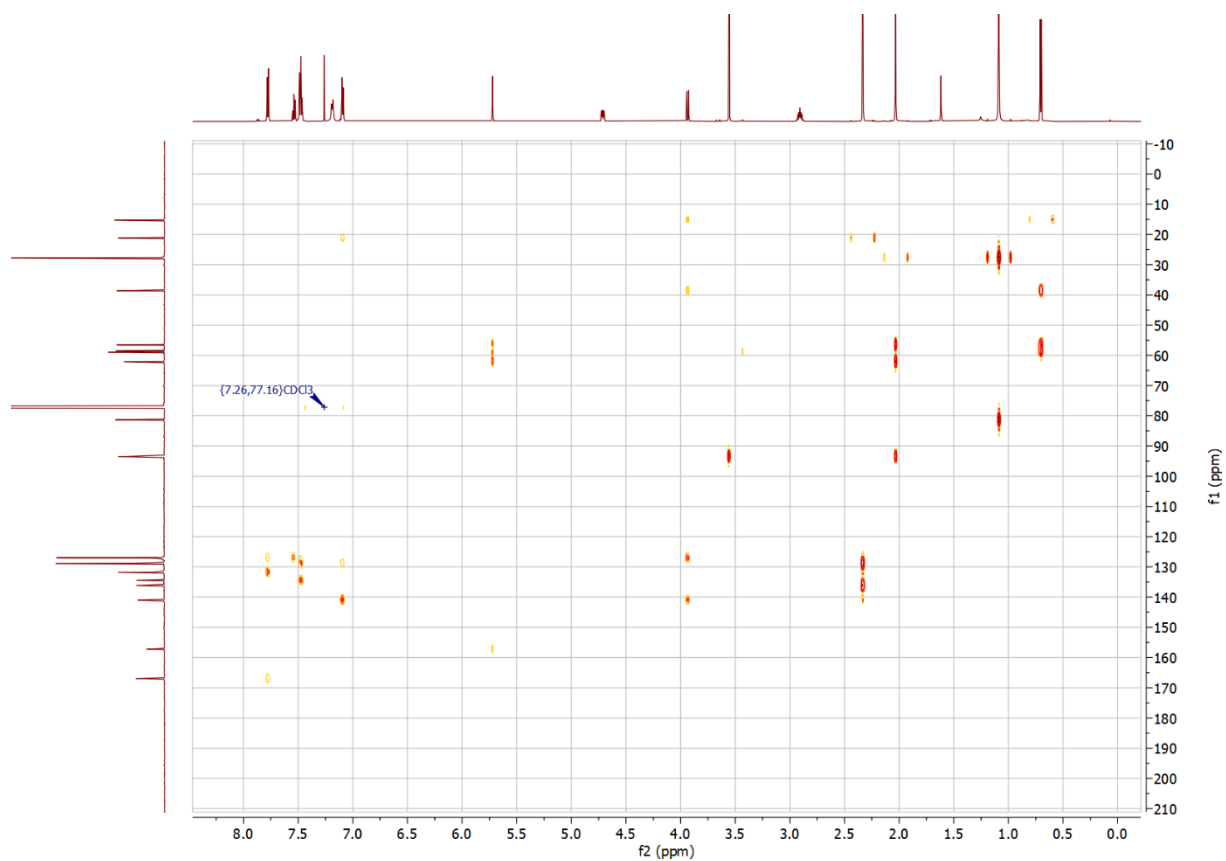


Abbildung 6.252: HMBC-Spektrum von Verbindung *rac-216a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

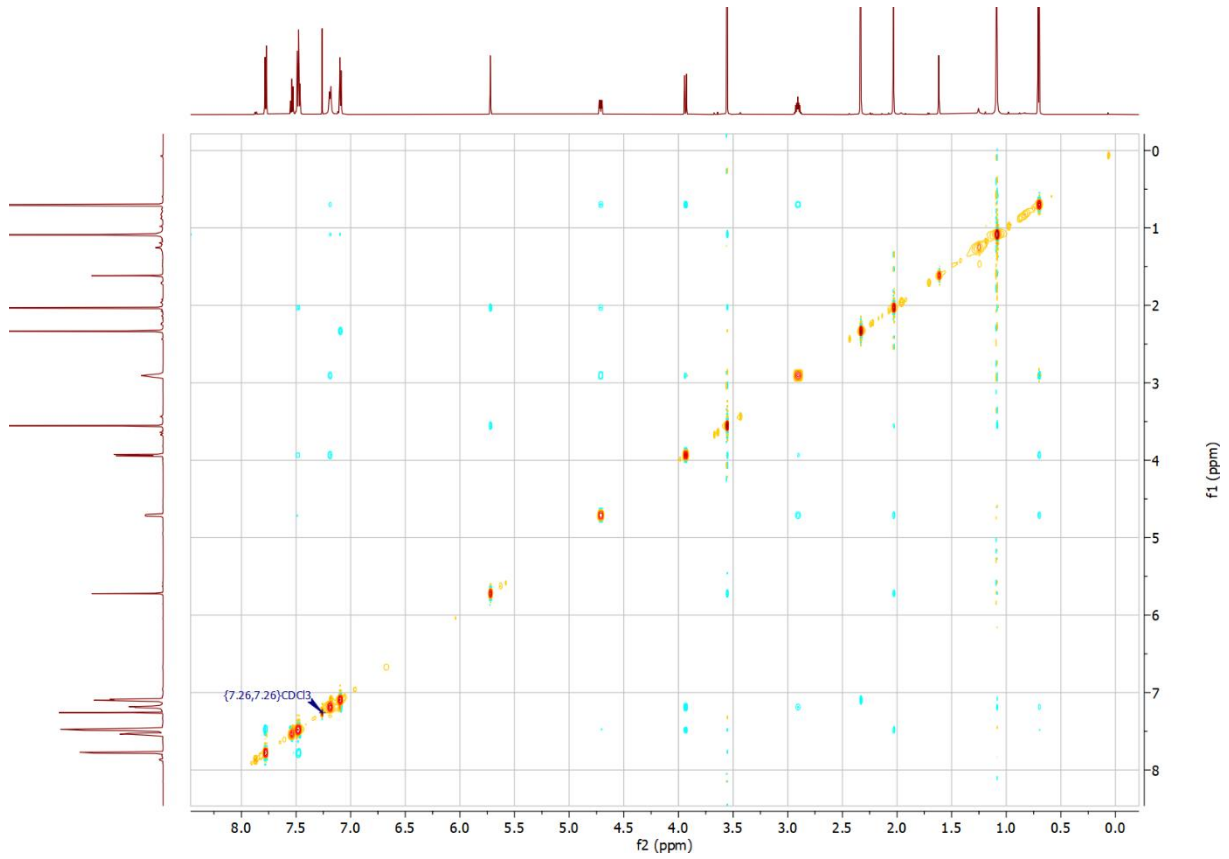


Abbildung 6.253: NOESY-Spektrum von Verbindung *rac-216a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).



Abbildung 6.254:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung *rac-218* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

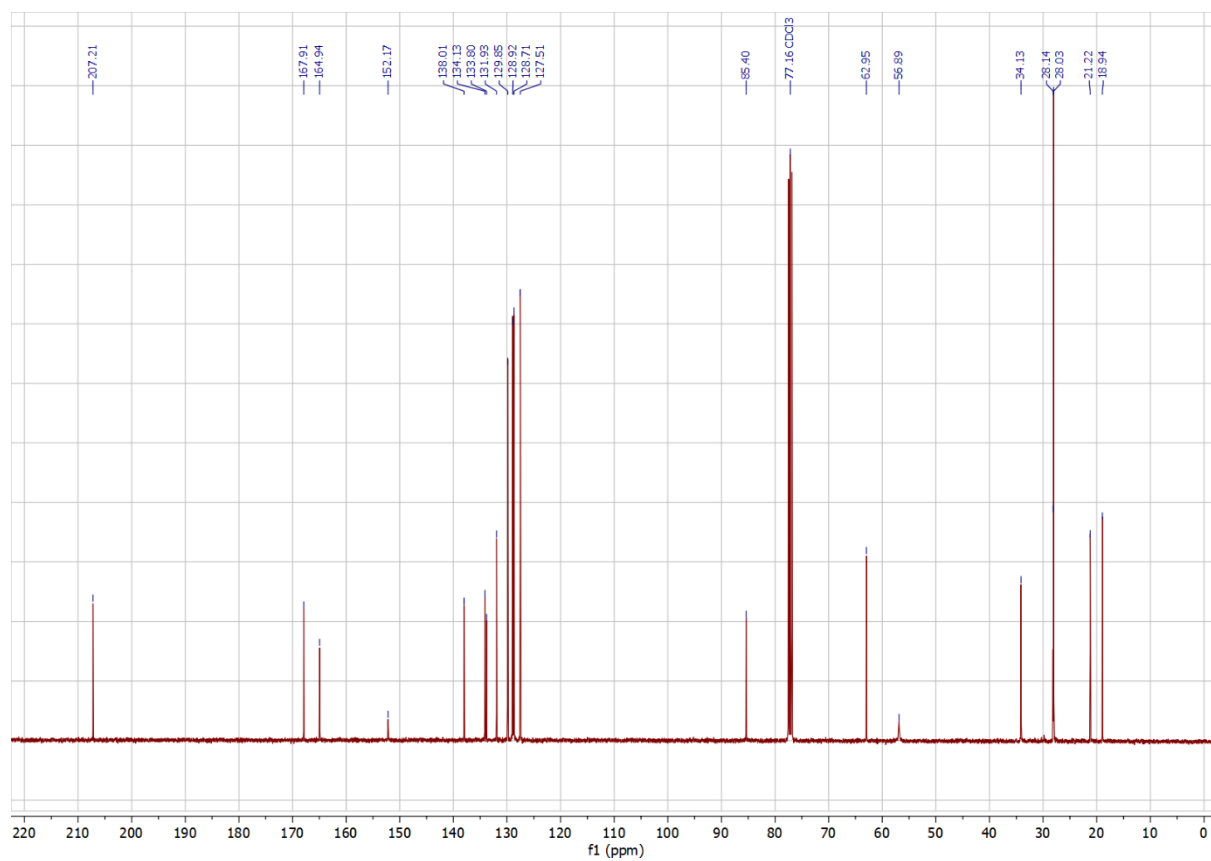


Abbildung 6.255:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung *rac*-218 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

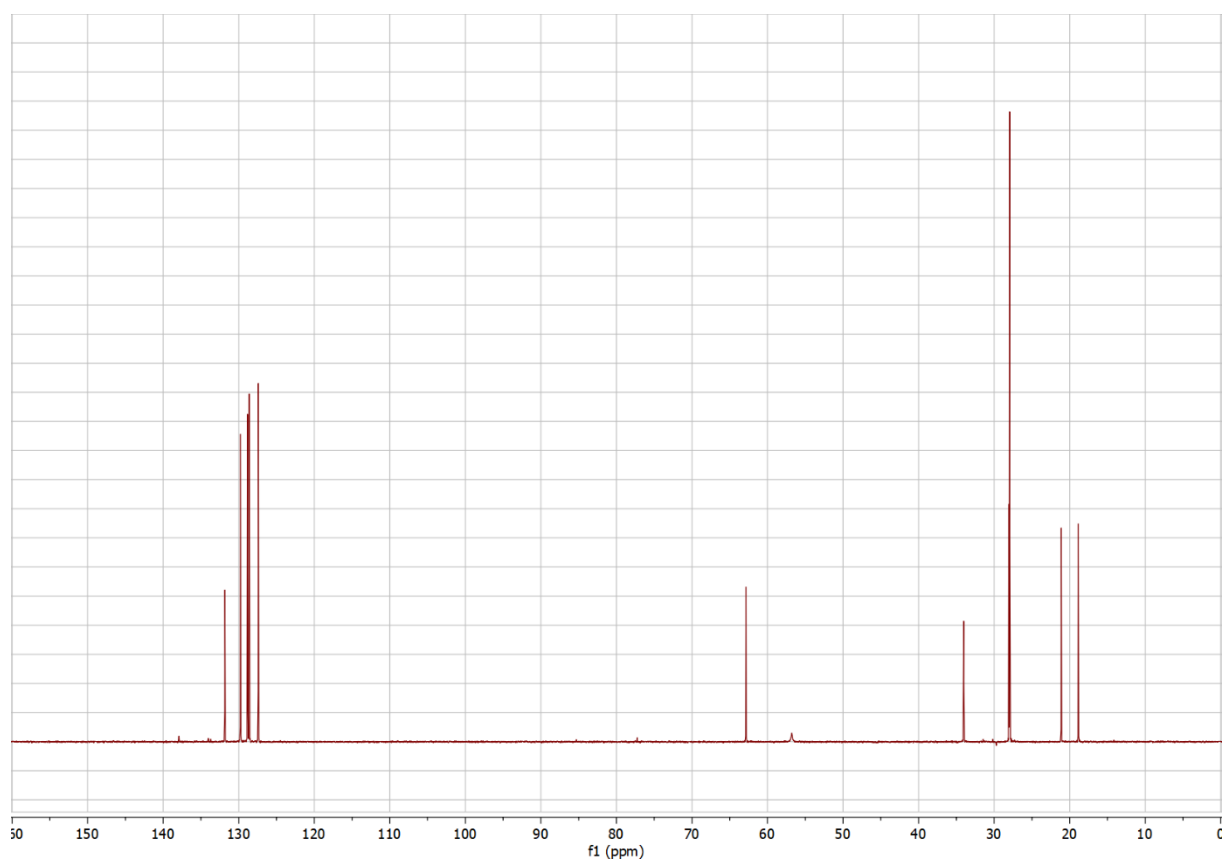


Abbildung 6.256: DEPT-135-Spektrum von Verbindung *rac*-218 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

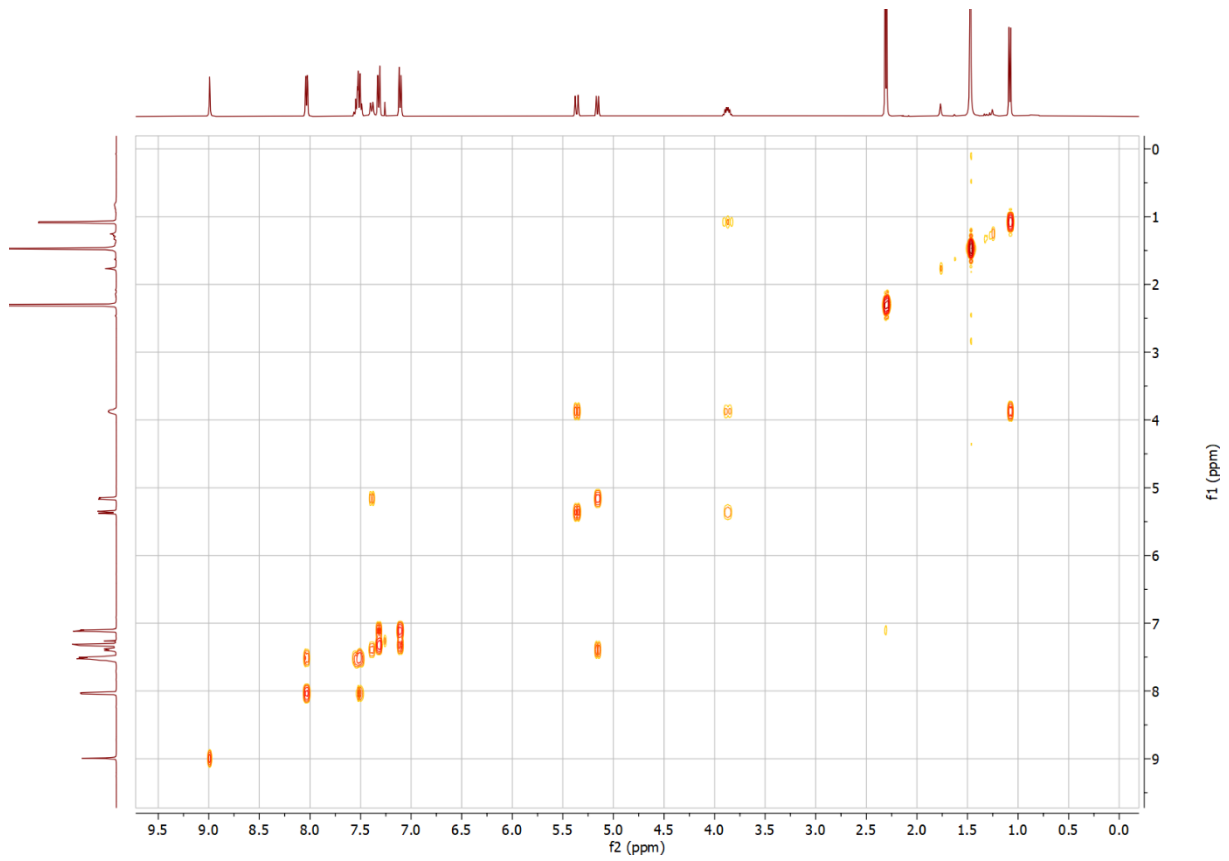


Abbildung 6.257: COSY-Spektrum von Verbindung *rac*-218 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

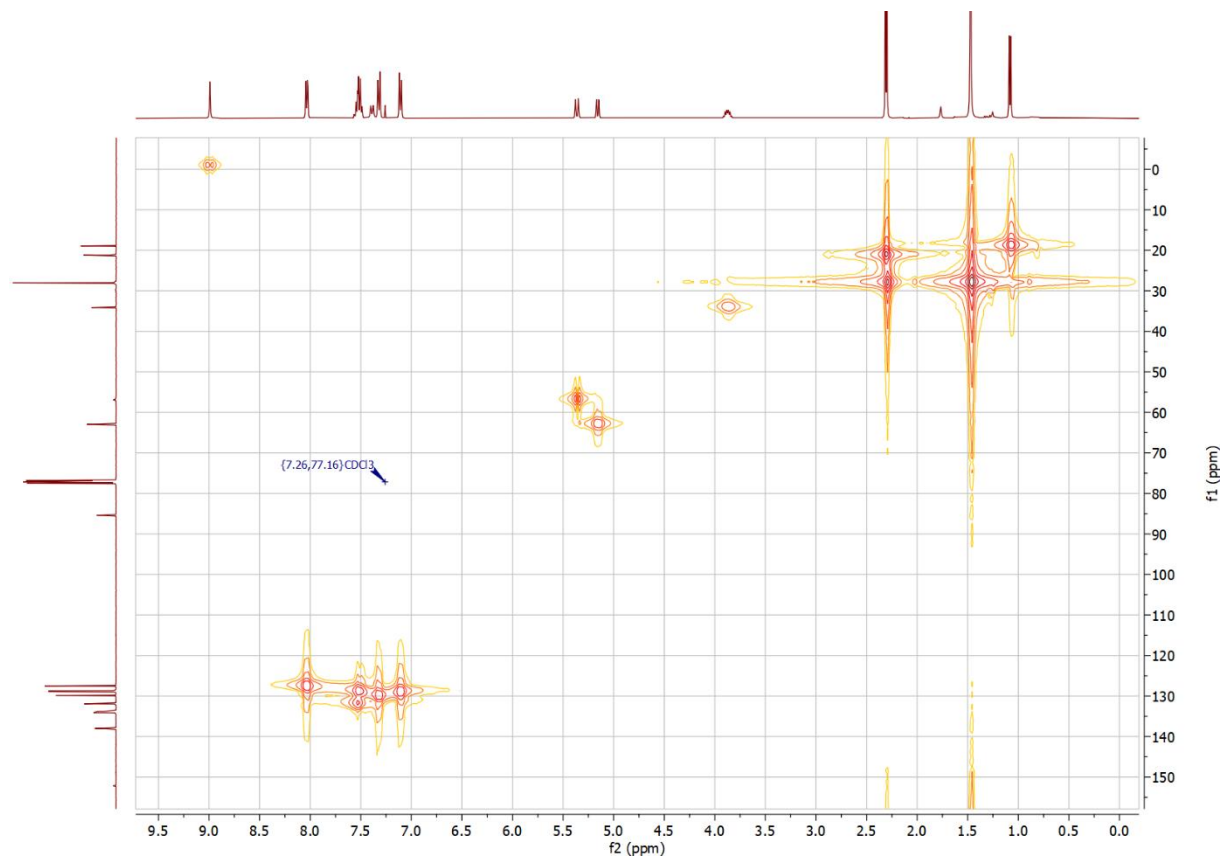


Abbildung 6.258: HMQC-Spektrum von Verbindung *rac*-218 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

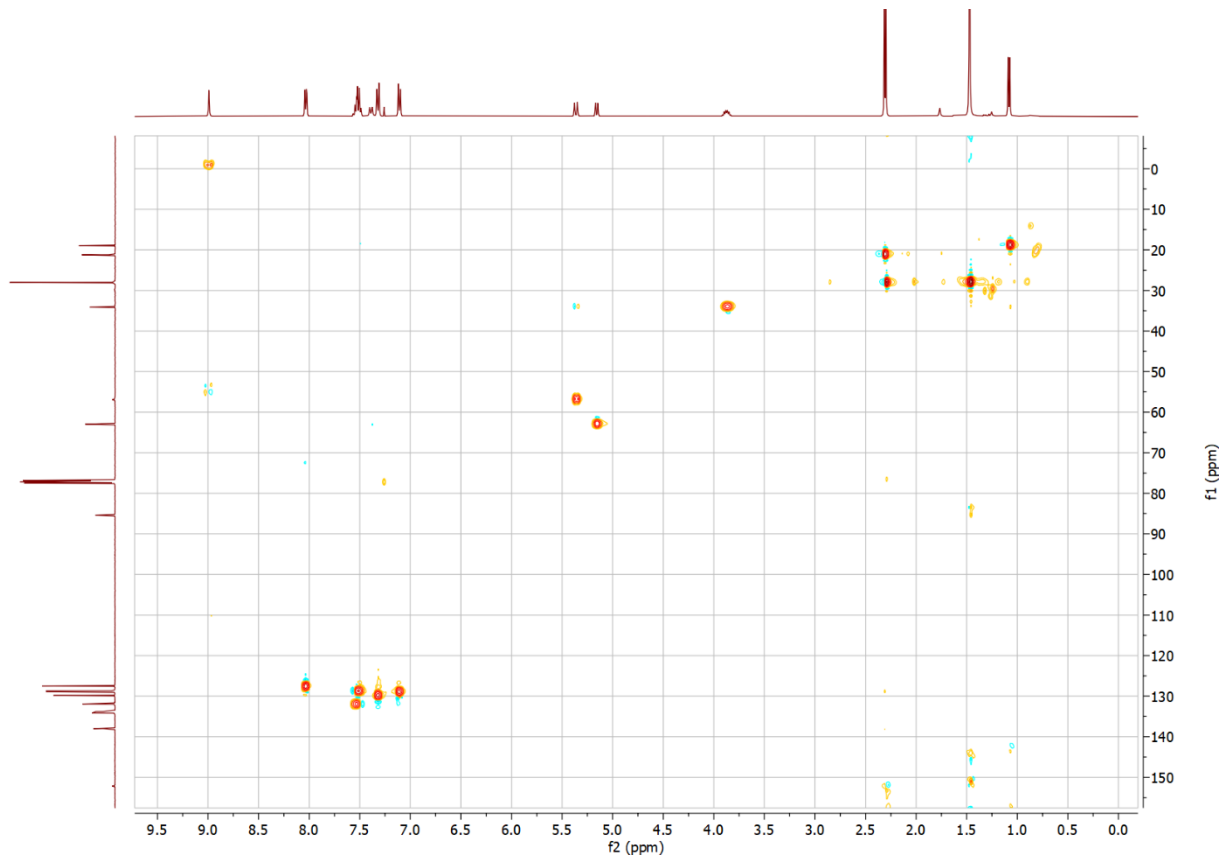


Abbildung 6.259: HSQC-Spektrum von Verbindung *rac*-218 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

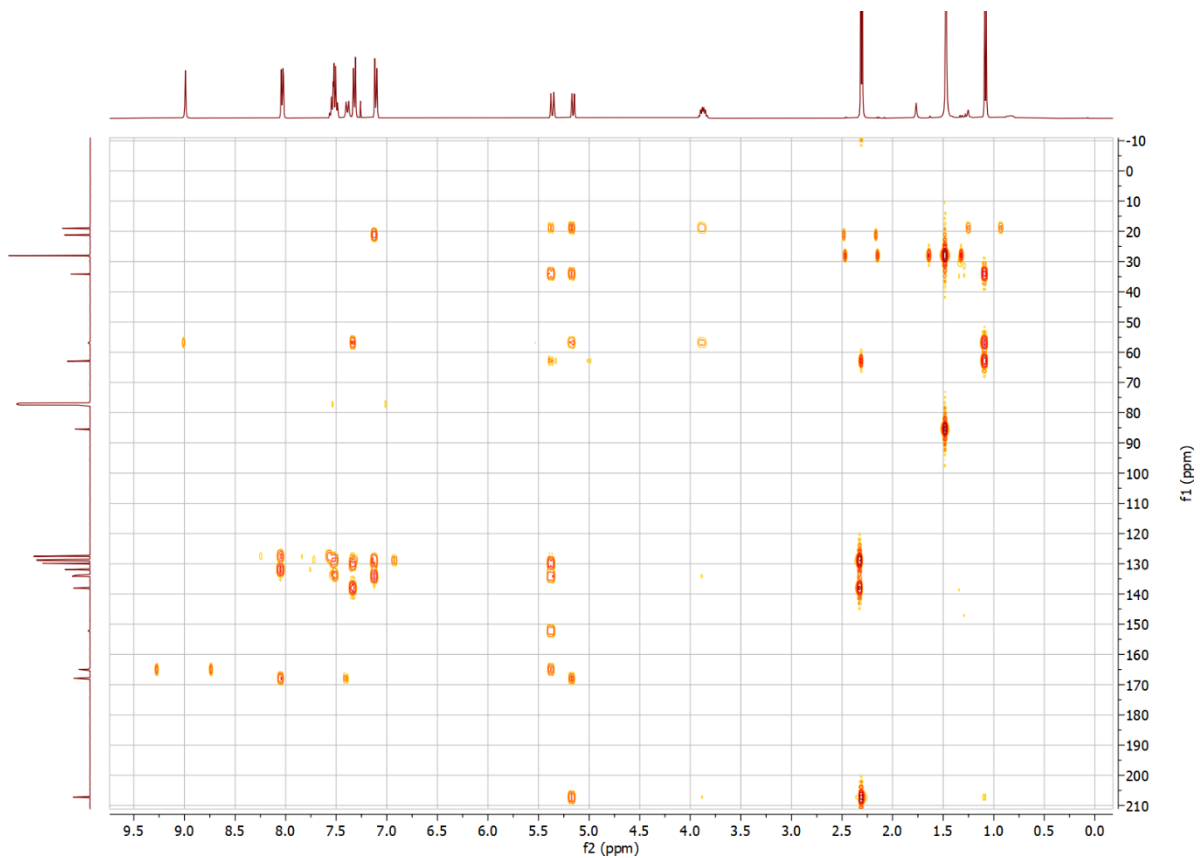


Abbildung 6.260: HMBC-Spektrum von Verbindung *rac*-218 (in  $\text{CDCl}_3$ ).

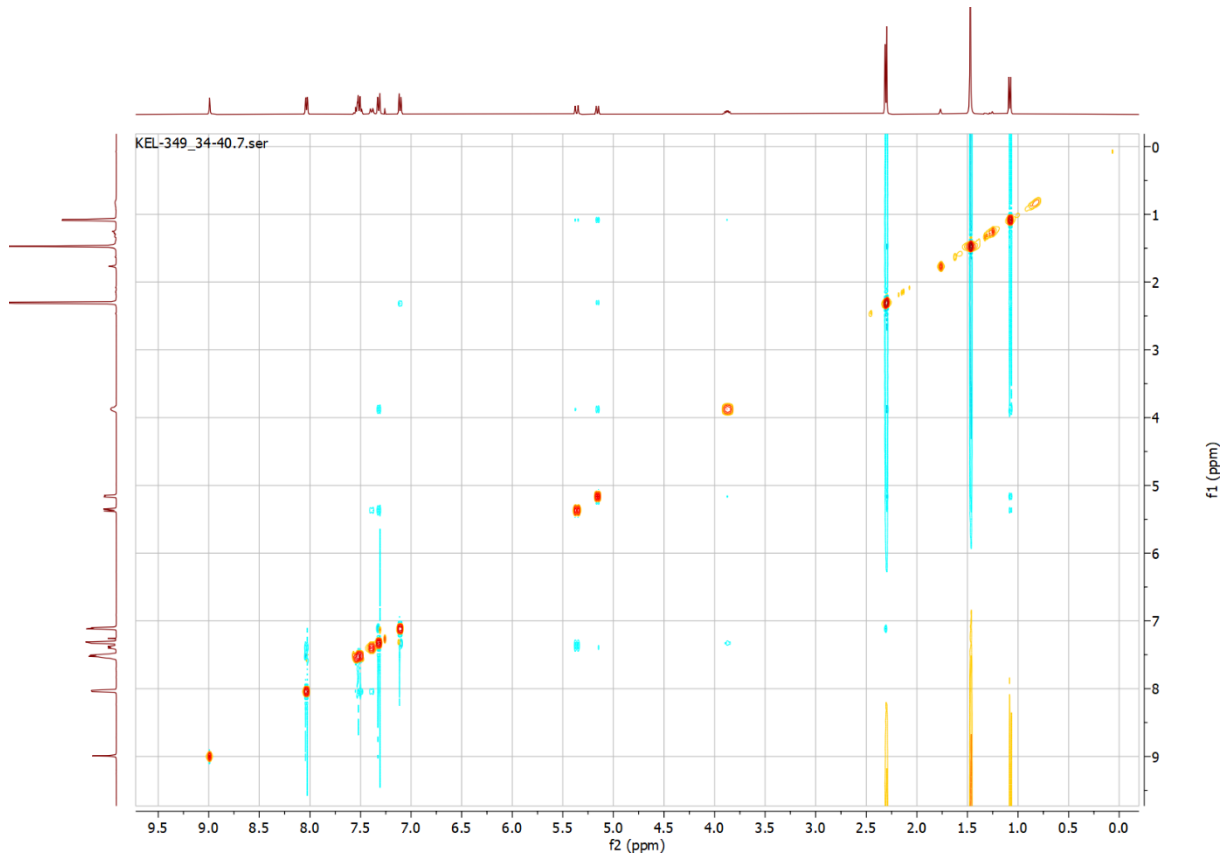


Abbildung 6.261: NOESY-Spektrum von Verbindung *rac-218* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

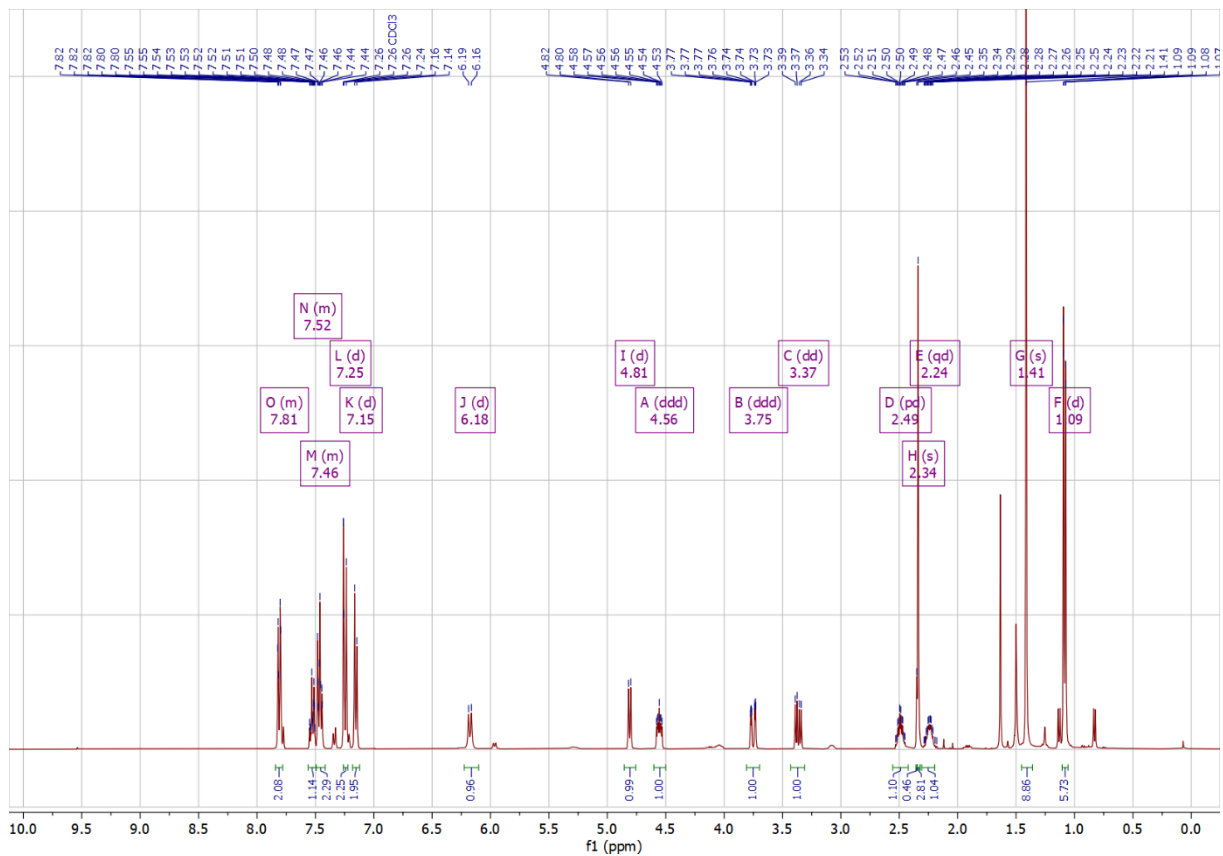


Abbildung 6.262:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung *rac-219a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

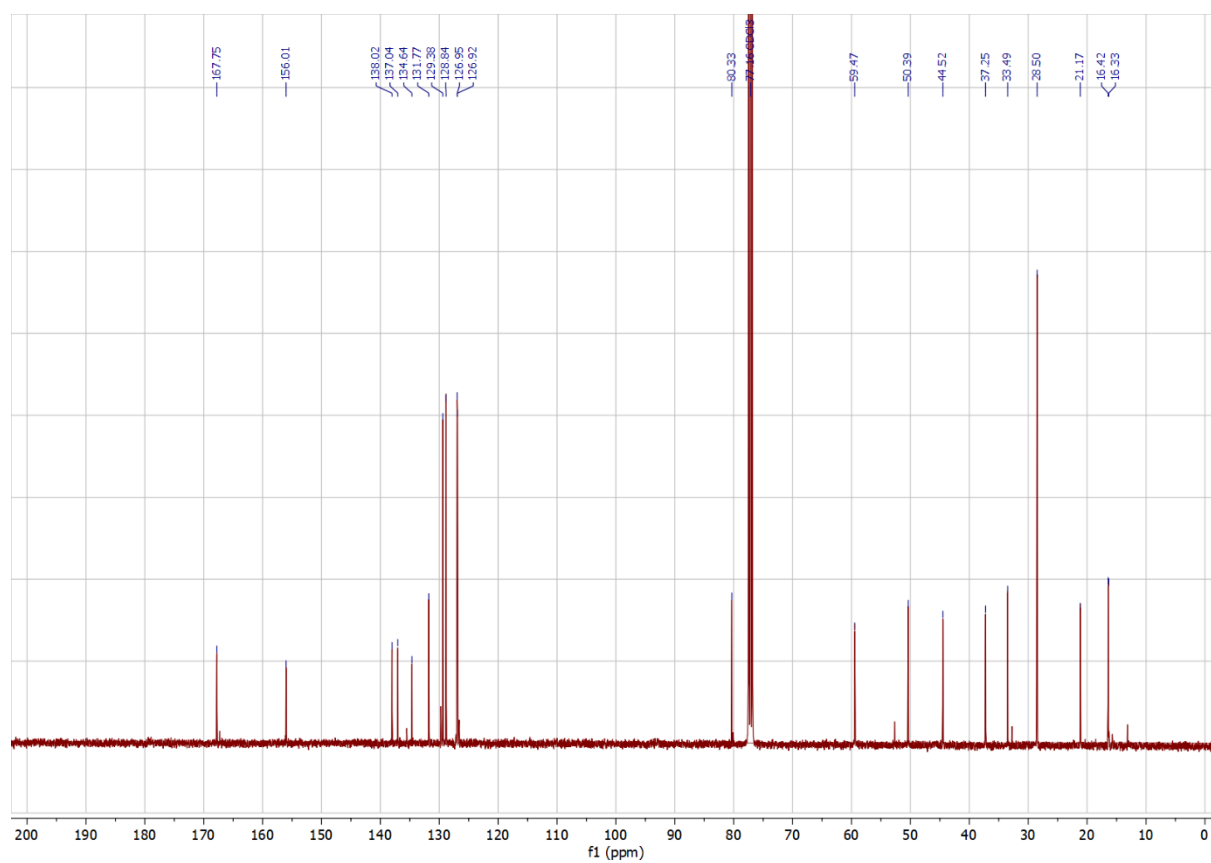


Abbildung 6.263:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung *rac*-219a (in  $\text{CDCl}_3$ ).

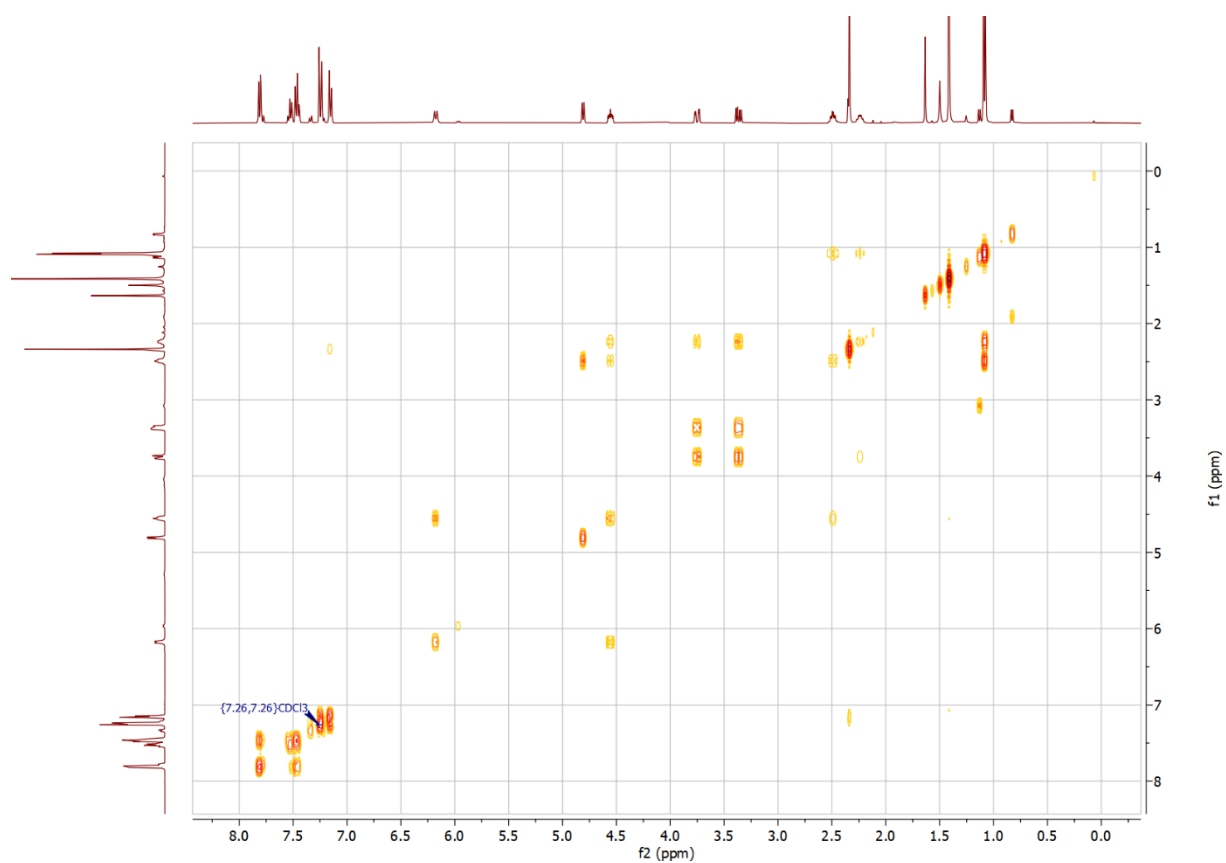


Abbildung 6.264: COSY-Spektrum von Verbindung *rac*-219a (in  $\text{CDCl}_3$ ).

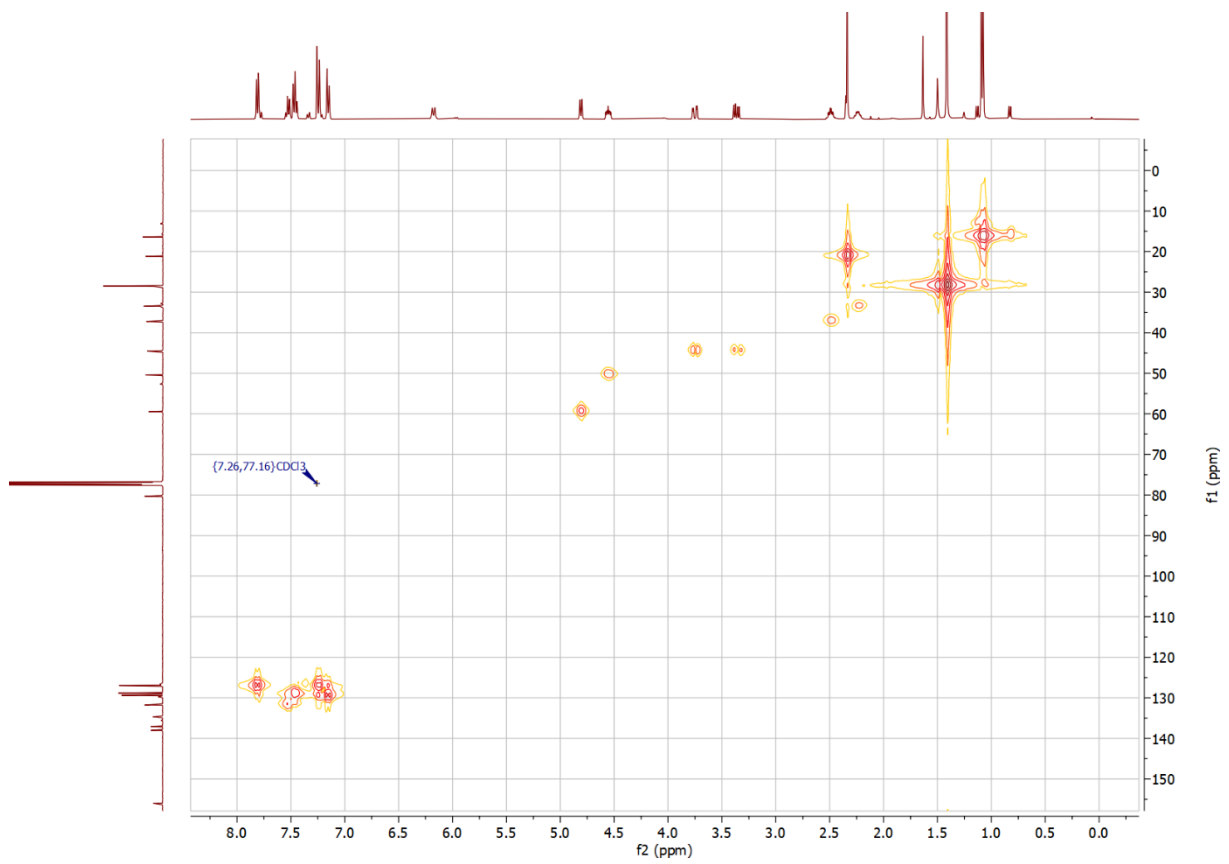


Abbildung 6.265: HMBC-Spektrum von Verbindung *rac-219a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

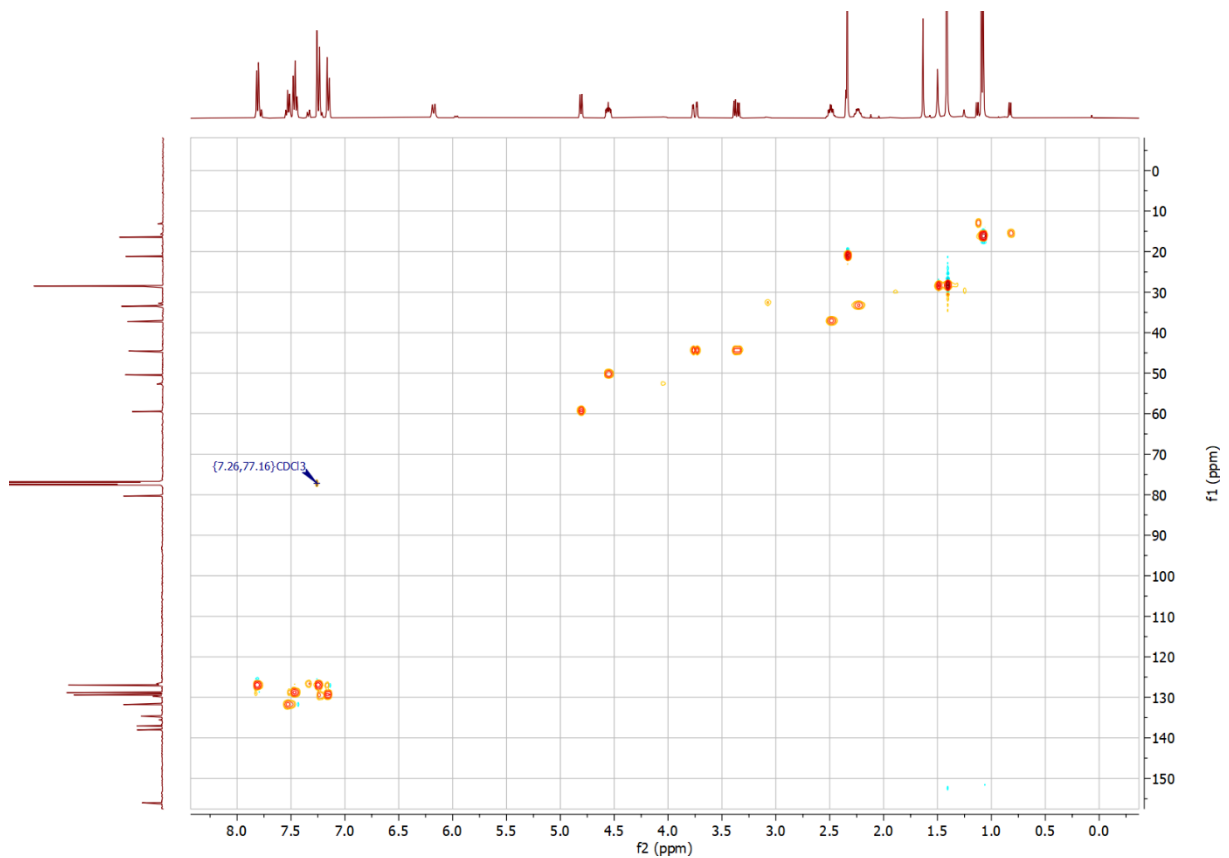


Abbildung 6.266: HSQC-Spektrum von Verbindung *rac-219a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

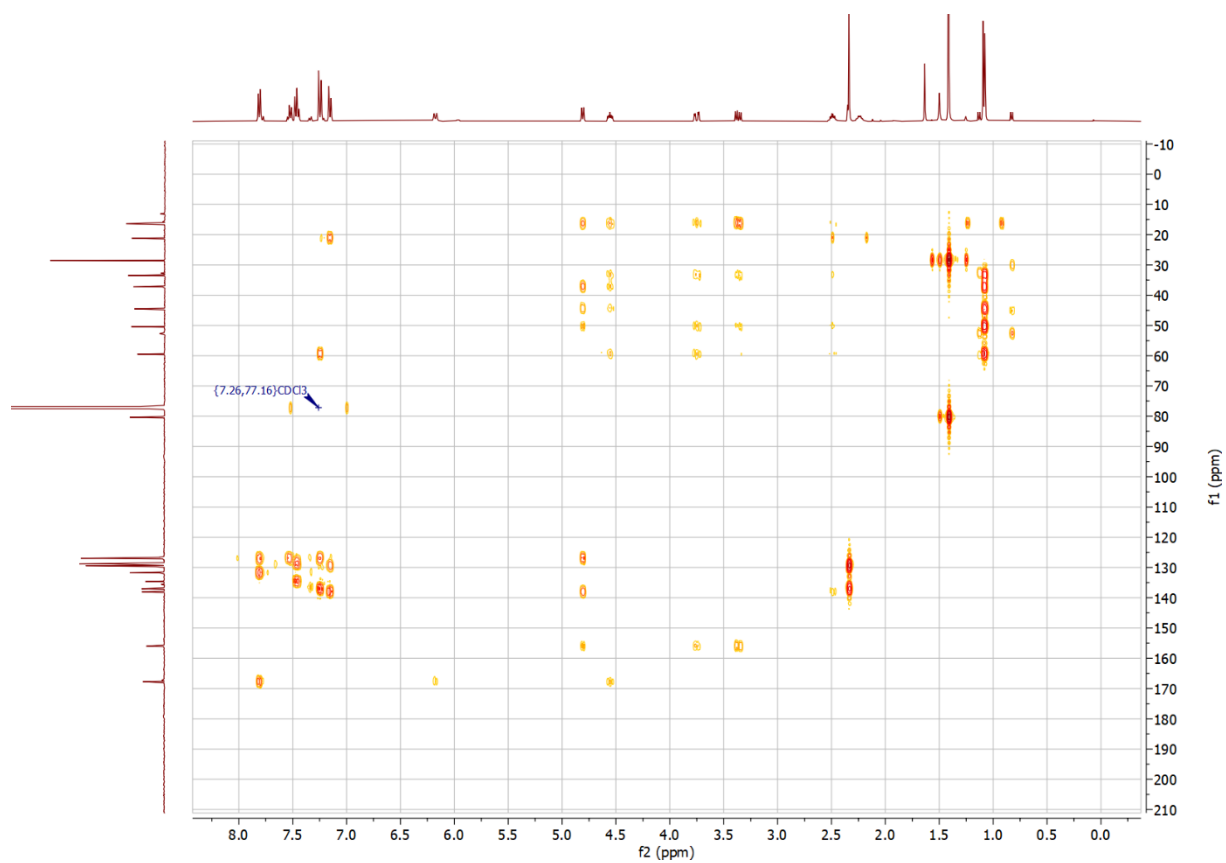


Abbildung 6.267: HMBC-Spektrum von Verbindung *rac-219a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

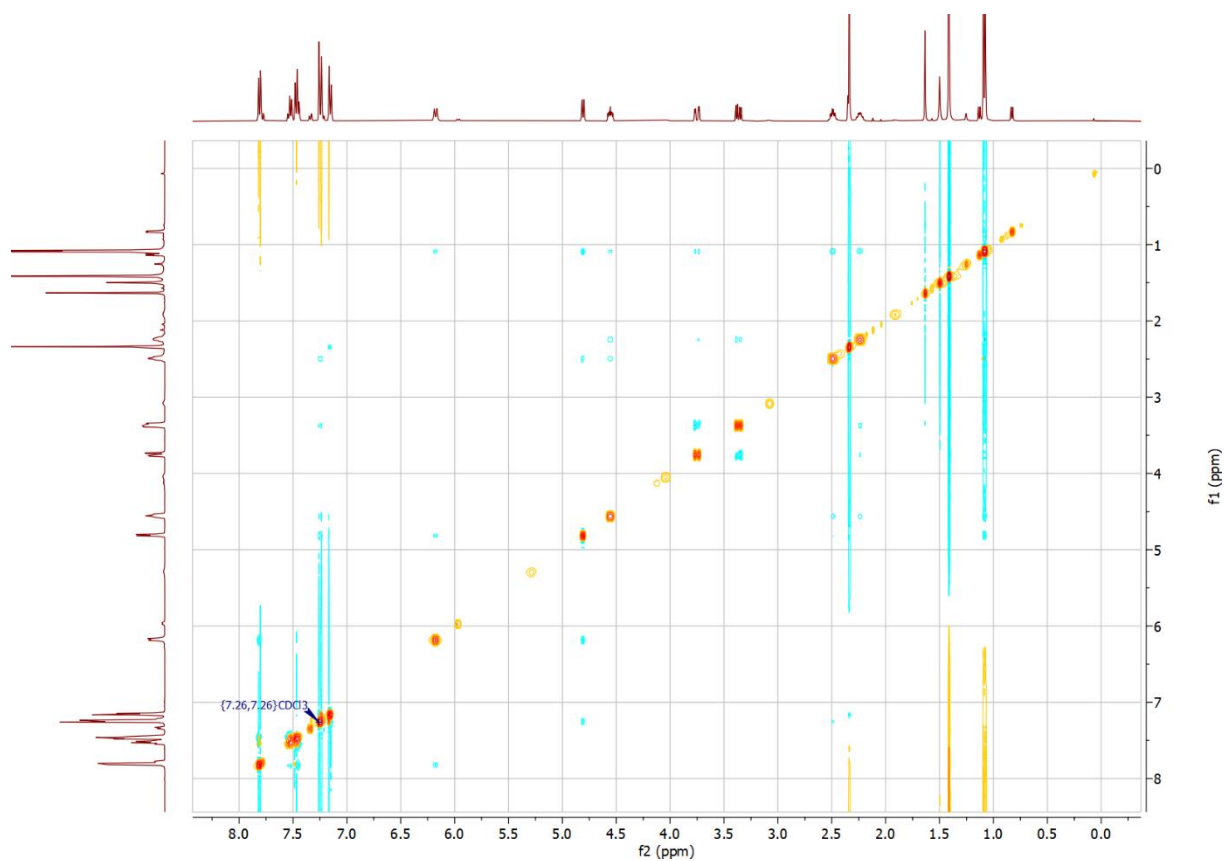


Abbildung 6.268: NOESY-Spektrum von Verbindung *rac-219a* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

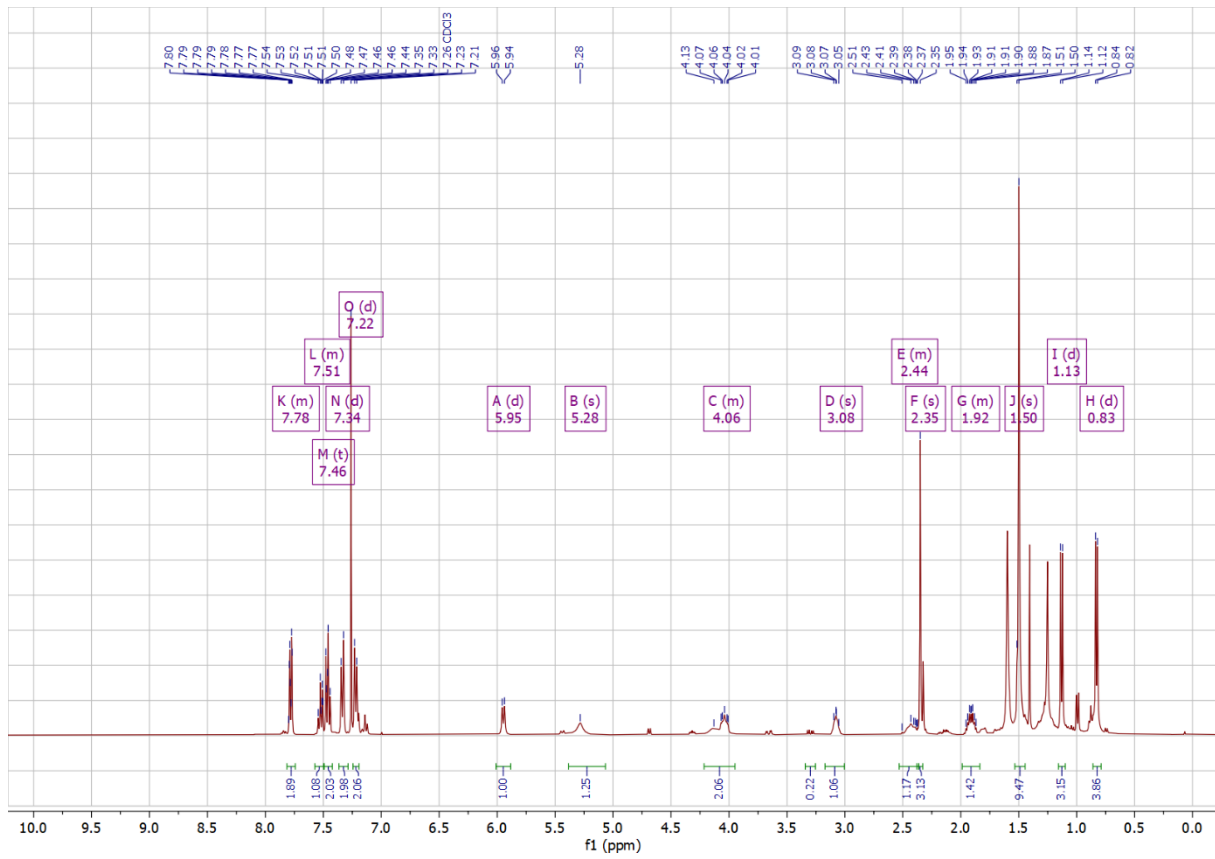


Abbildung 6.269:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung *rac-219b* (in  $\text{CDCl}_3$ ).

## 6.2 Kristallstrukturdaten

### 6.2.1 Kristallstruktur von *rac-102a*

Identification code	shelx, 21231o	
Empirical formula	C <sub>33</sub> H <sub>39</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	
Formula weight	541.67	
Temperature	150(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P -1	
Unit cell dimensions	a = 11.4254(5) Å	α = 94.758(4)°.
	b = 11.6571(5) Å	β = 112.402(4)°.
	c = 12.8851(6) Å	γ = 109.075(4)°.
Volume	1456.60(12) Å <sup>3</sup>	
Z	2	
Density (calculated)	1.235 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.081 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	580	
Crystal size	0.260 x 0.230 x 0.130 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	2.883 to 29.000°.	
Index ranges	-15 ≤ h ≤ 15, -15 ≤ k ≤ 14, -15 ≤ l ≤ 17	
Reflections collected	13201	
Independent reflections	7742 [R(int) = 0.0404]	
Completeness to theta = 25.242°	99.8 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	1.00000 and 0.77383	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Data / restraints / parameters	7742 / 0 / 367	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.007	

Final R indices [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0545, wR2 = 0.1136
R indices (all data)	R1 = 0.1022, wR2 = 0.1385
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.345 and -0.279 e.Å <sup>-3</sup>

### 6.2.2 Kristallstruktur von chiral-213

Identification code	FPE 12, B2023S0493	
Empirical formula	C <sub>26</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	
Formula weight	420.53	
Temperature	200(2) K	
Wavelength	1.54178 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	
Unit cell dimensions	a = 10.0559(3) Å	α = 90°.
	b = 10.7379(3) Å	β = 90°.
	c = 22.2097(6) Å	γ = 90°.
Volume	2398.19(12) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Density (calculated)	1.165 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.603 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	904	
Crystal size	0.308 x 0.236 x 0.104 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	3.981 to 74.298°.	
Index ranges	-12 ≤ h ≤ 12, -13 ≤ k ≤ 13, -27 ≤ l ≤ 27	
Reflections collected	60029	
Independent reflections	4891 [R(int) = 0.0359]	
Completeness to theta = 67.679°	99.9 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	

Max. and min. transmission	1.000 and 0.891
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	4891 / 0 / 292
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.051
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0253, wR2 = 0.0696
R indices (all data)	R1 = 0.0263, wR2 = 0.0701
Absolute structure parameter	0.060(19)
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.190 and -0.121 e.Å <sup>-3</sup>

## 6.3 HPLC-Chromatogramme

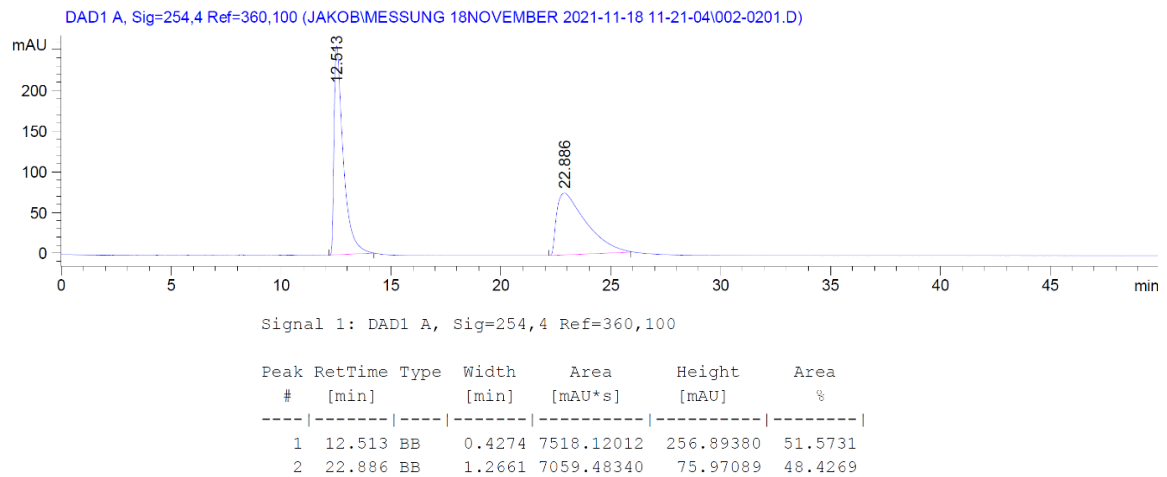


Abbildung 6.270: HPLC-Chromatogramm von Verbindung *rac-102a*.

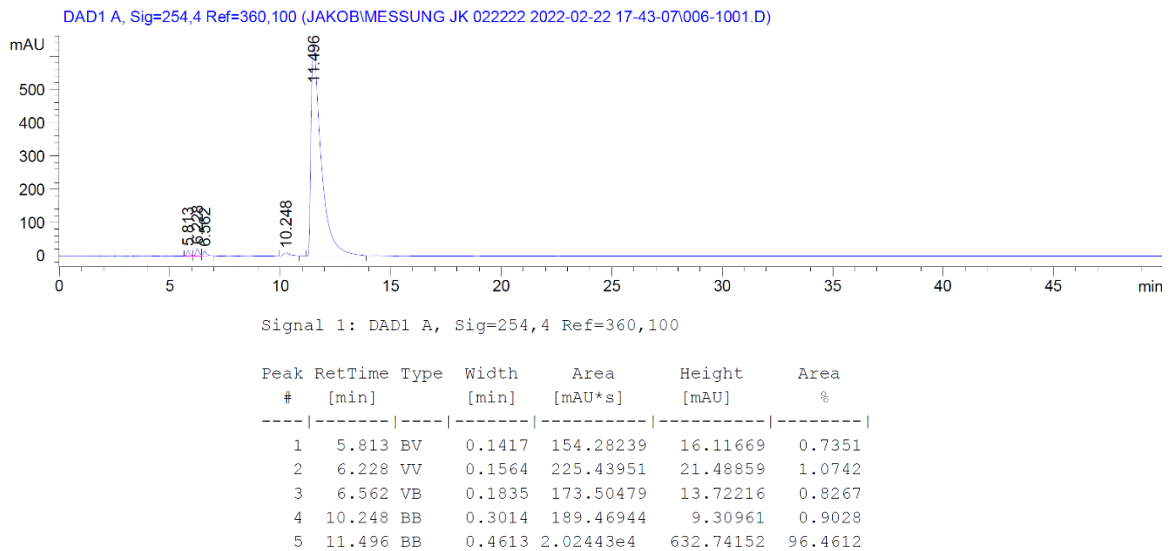


Abbildung 6.271: HPLC-Chromatogramm von Verbindung *chiral-102a*.

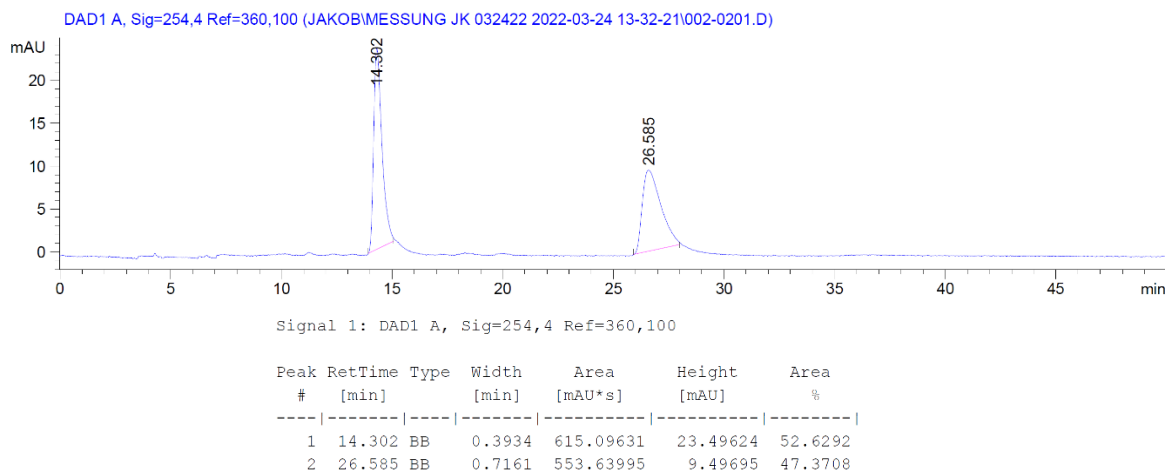


Abbildung 6.272: HPLC-Chromatogramm von Verbindung *rac-160a*.

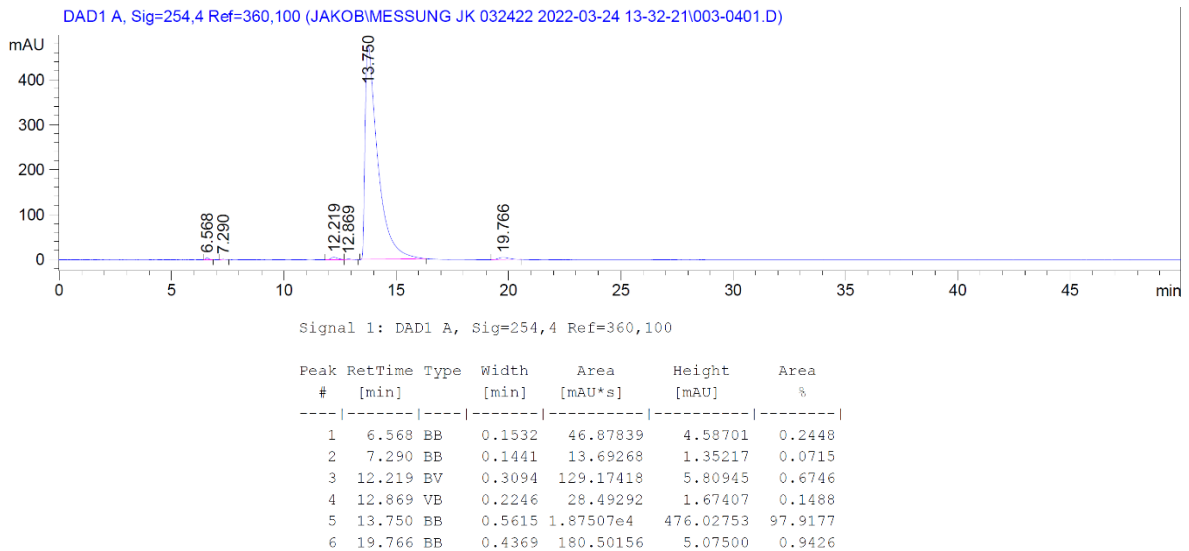


Abbildung 6.273: HPLC-Chromatogramm von Verbindung *chiral-160a*.

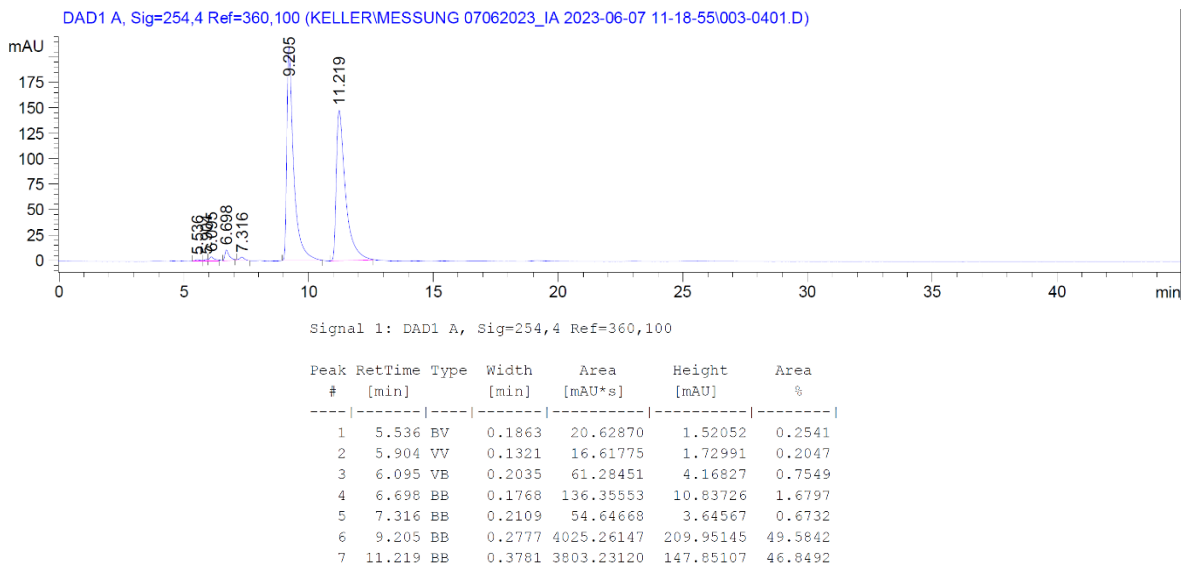


Abbildung 6.274: HPLC-Chromatogramm von Verbindung *rac-161a*.

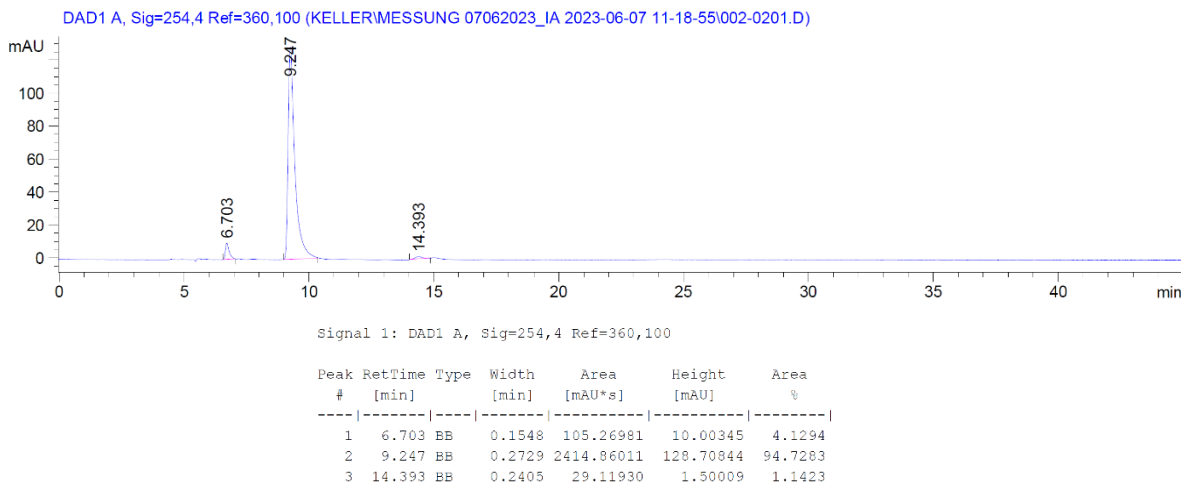


Abbildung 6.275: HPLC-Chromatogramm von Verbindung *chiral-161a*.

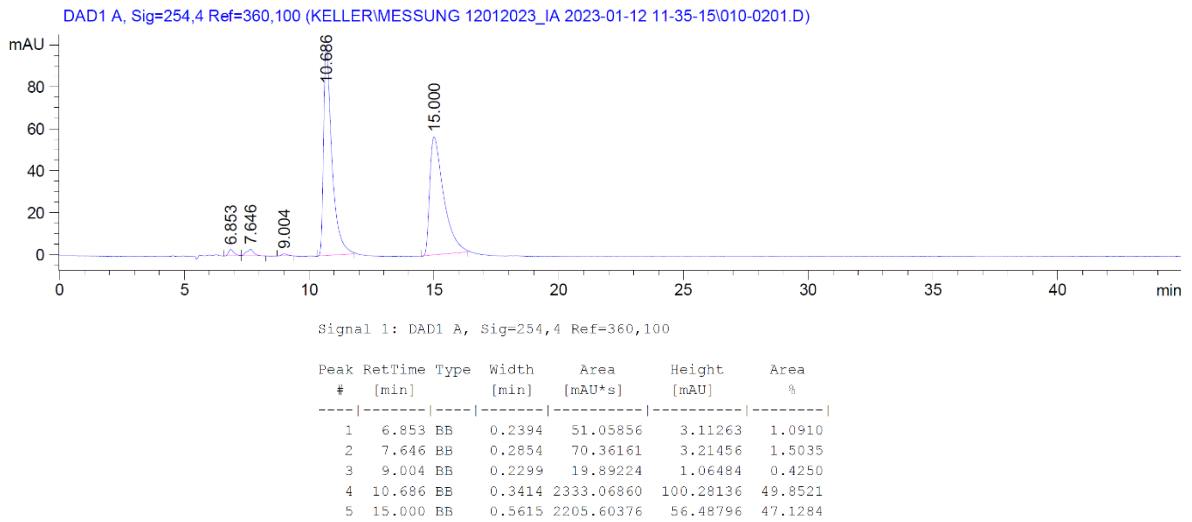


Abbildung 6.276: HPLC-Chromatogramm von Verbindung *rac*-162a.

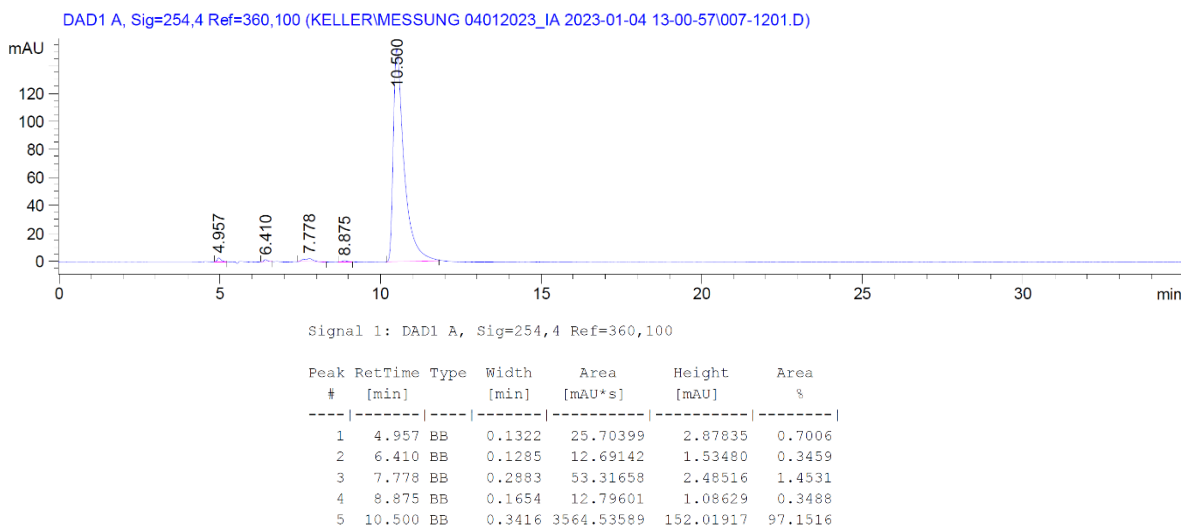


Abbildung 6.277: HPLC-Chromatogramm von Verbindung *chiral*-162a.

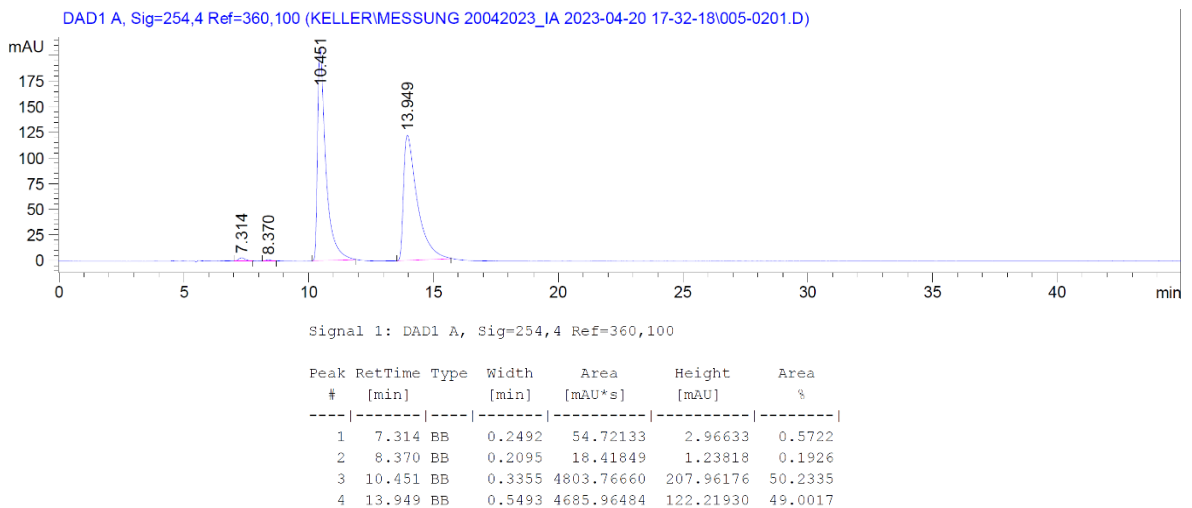


Abbildung 6.278: HPLC-Chromatogramm von Verbindung *rac*-163a.

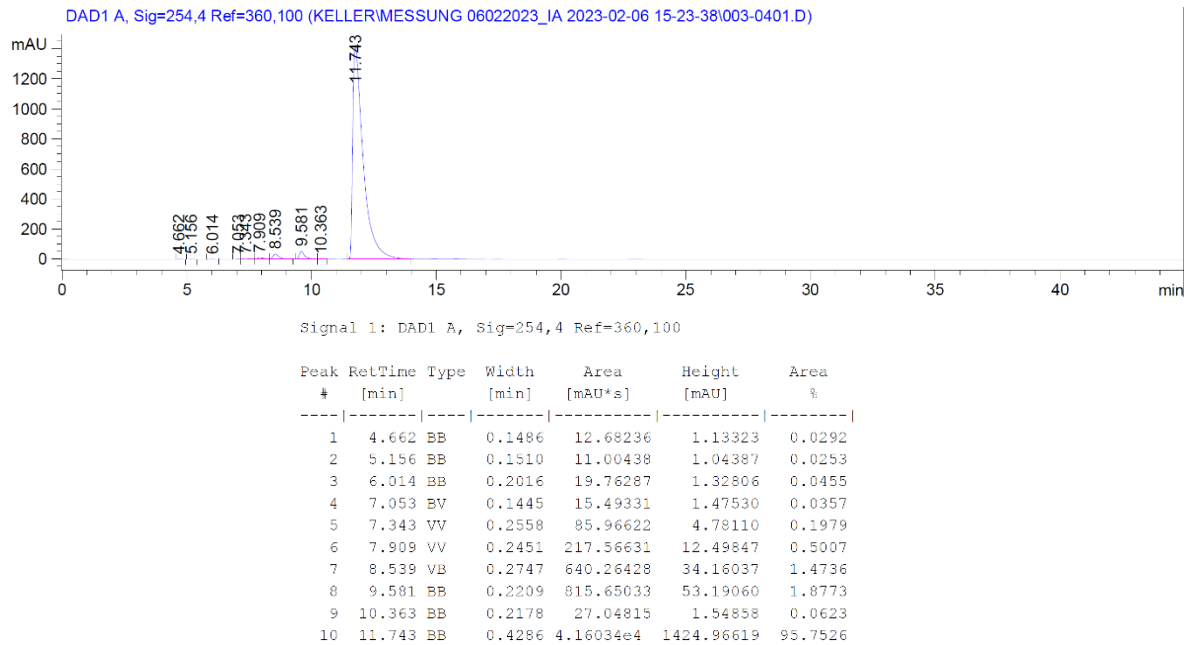


Abbildung 6.279: HPLC-Chromatogramm von Verbindung chiral-163a.

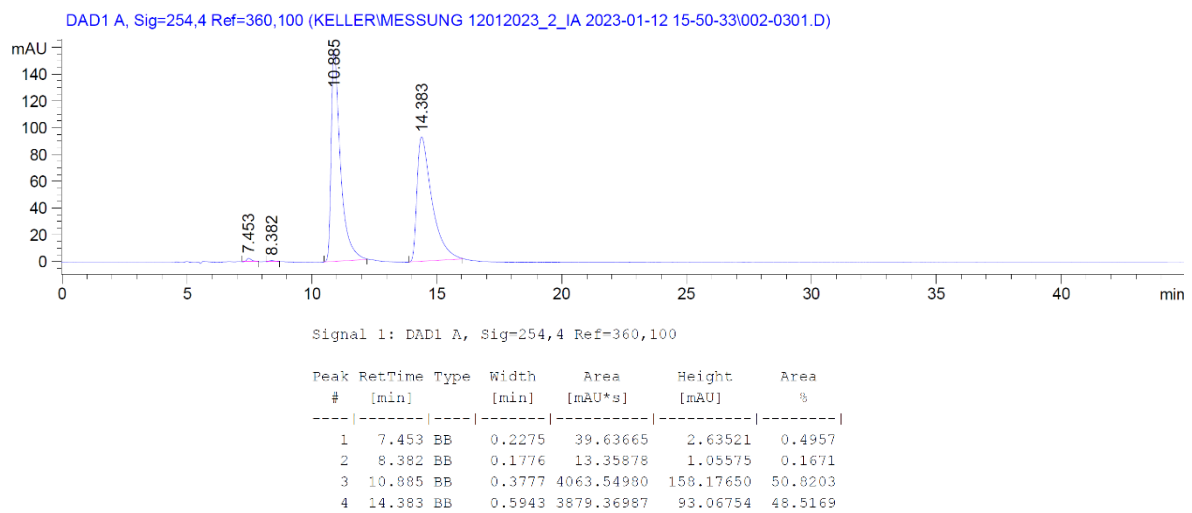


Abbildung 6.280: HPLC-Chromatogramm von Verbindung rac-164a.

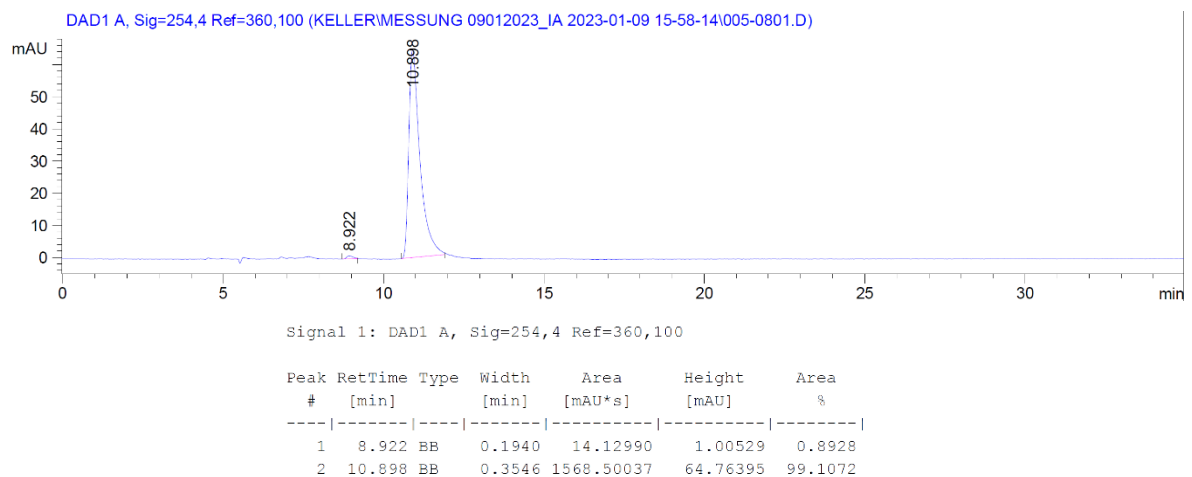


Abbildung 6.281: HPLC-Chromatogramm von Verbindung chiral-164a.

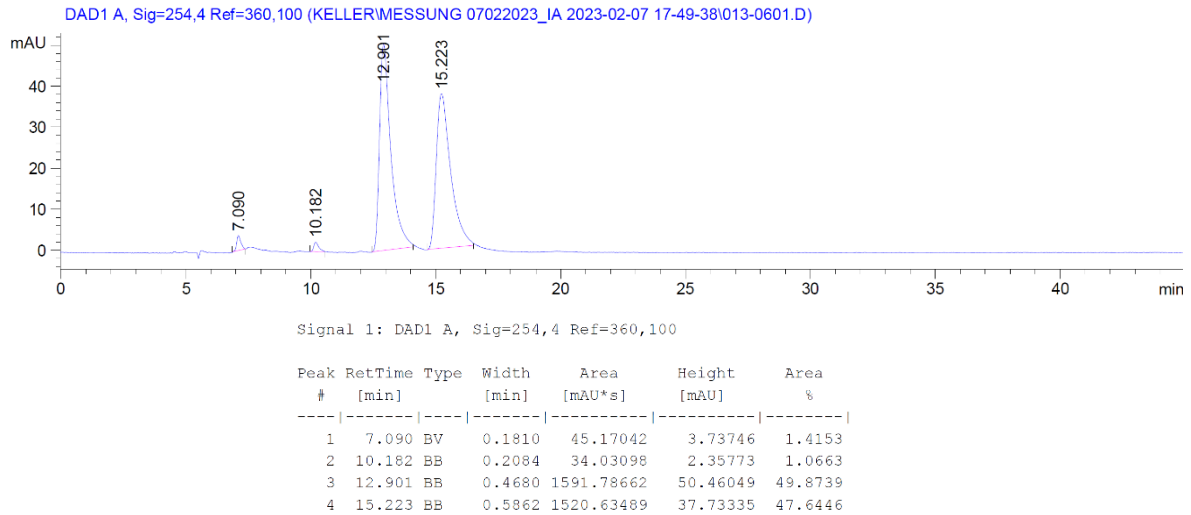


Abbildung 6.282: HPLC-Chromatogramm von Verbindung *rac-165a*.

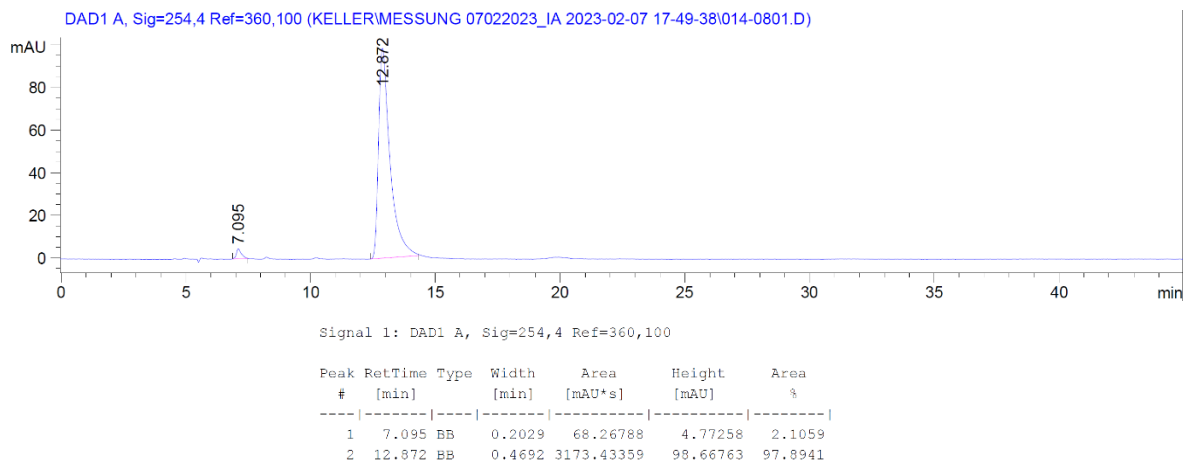


Abbildung 6.283: HPLC-Chromatogramm von Verbindung *chiral-165a*.

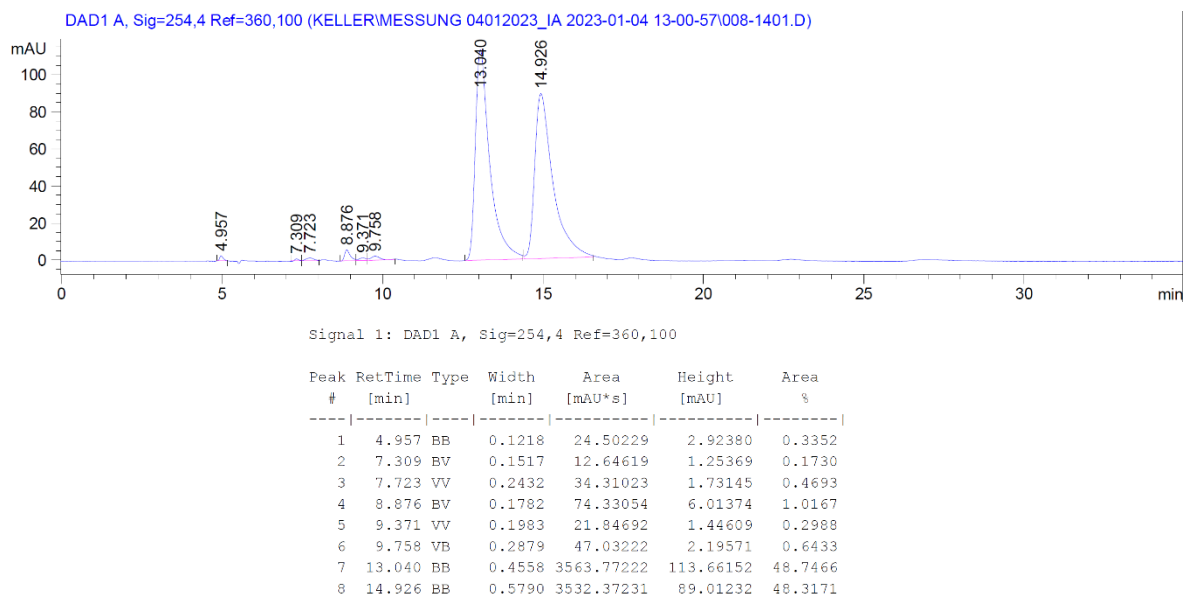


Abbildung 6.284: HPLC-Chromatogramm von Verbindung *rac-166a*.

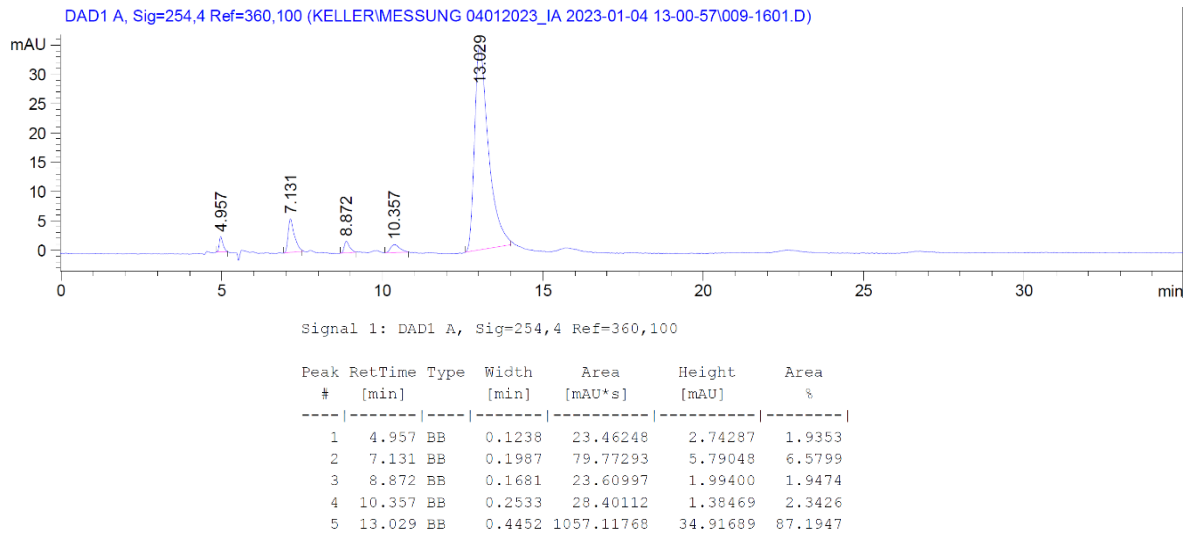


Abbildung 6.285: HPLC-Chromatogramm von Verbindung chiral-166a.

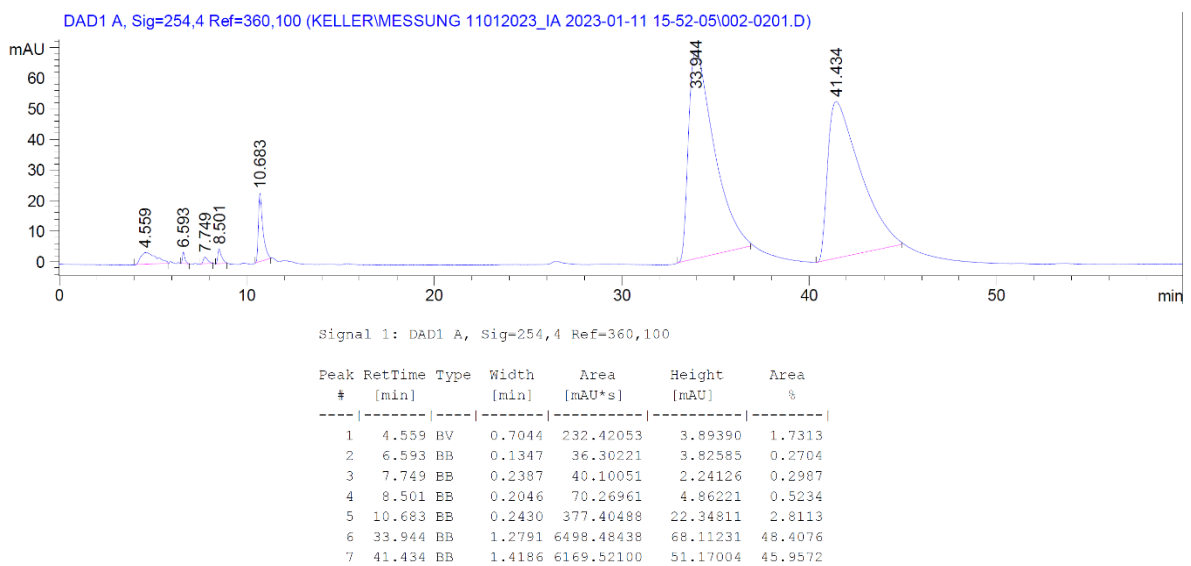


Abbildung 6.286: HPLC-Chromatogramm von Verbindung rac-167a.

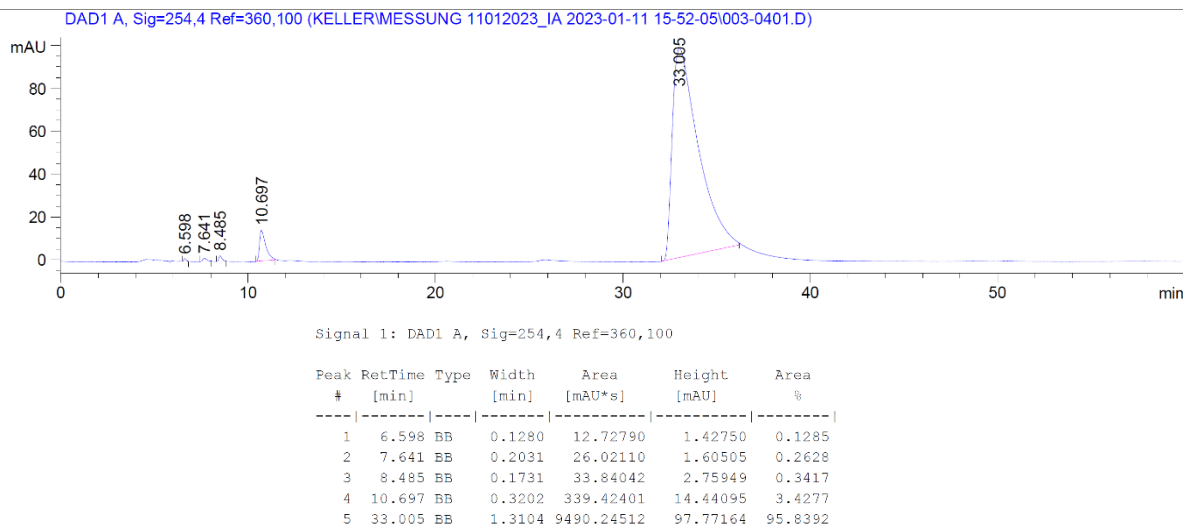
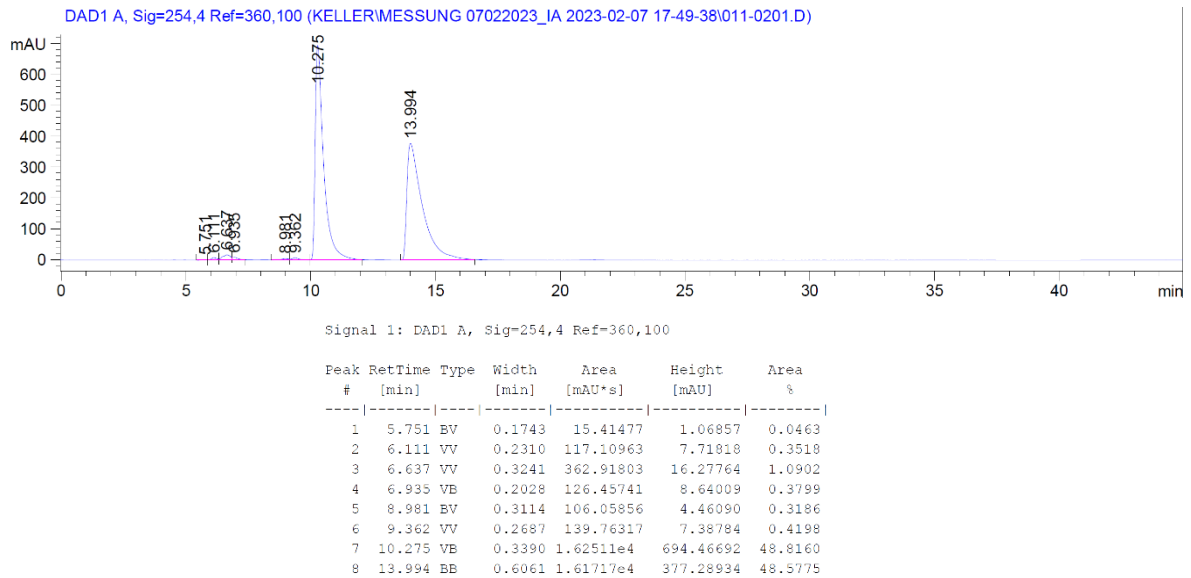
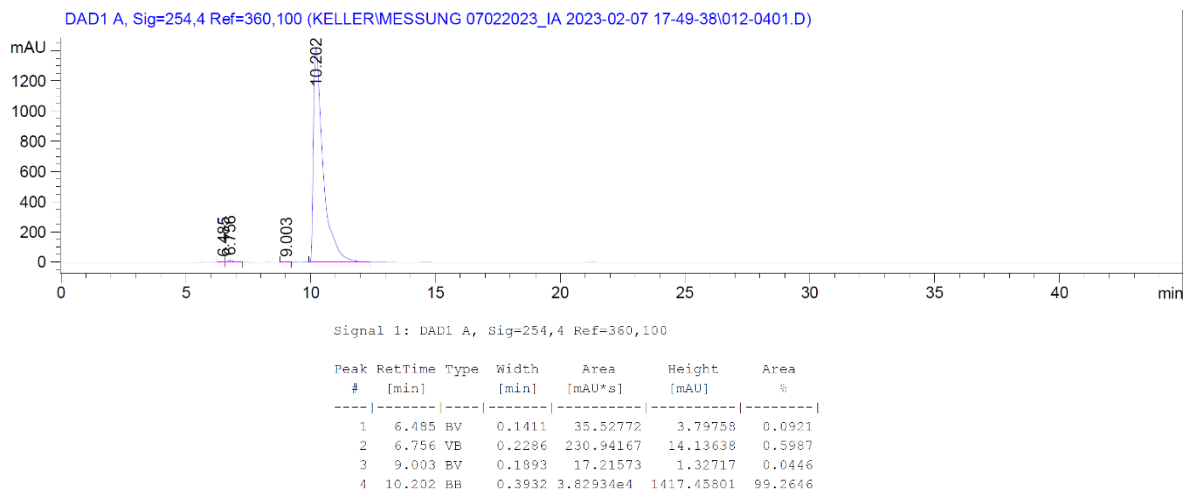
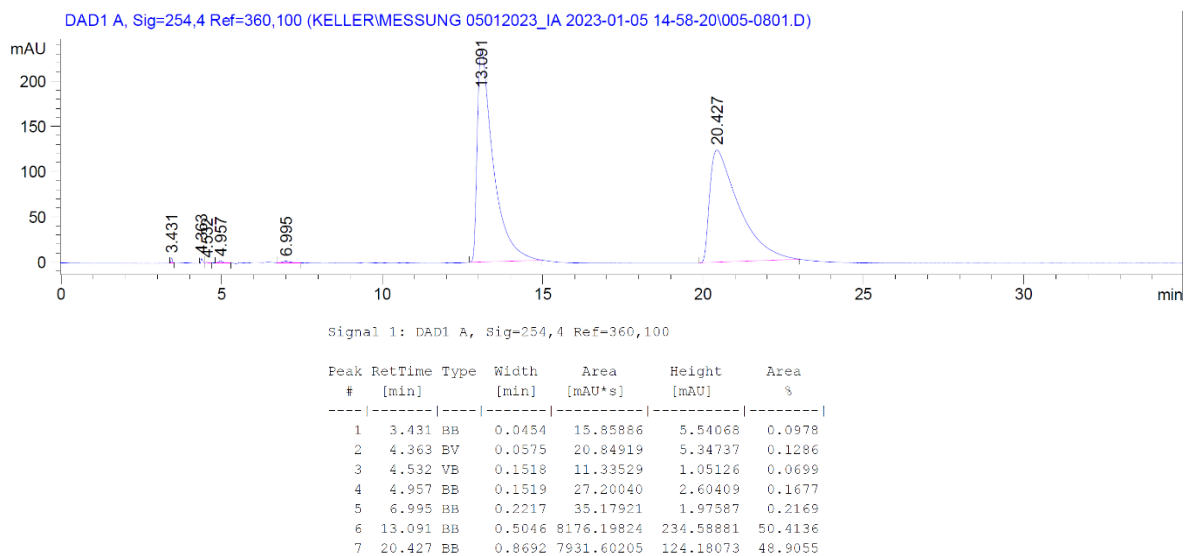


Abbildung 6.287: HPLC-Chromatogramm von Verbindung chiral-167a.

Abbildung 6.288: HPLC-Chromatogramm von Verbindung *rac*-168a.Abbildung 6.289: HPLC-Chromatogramm von Verbindung *chiral*-168a.Abbildung 6.290: HPLC-Chromatogramm von Verbindung *rac*-170a.

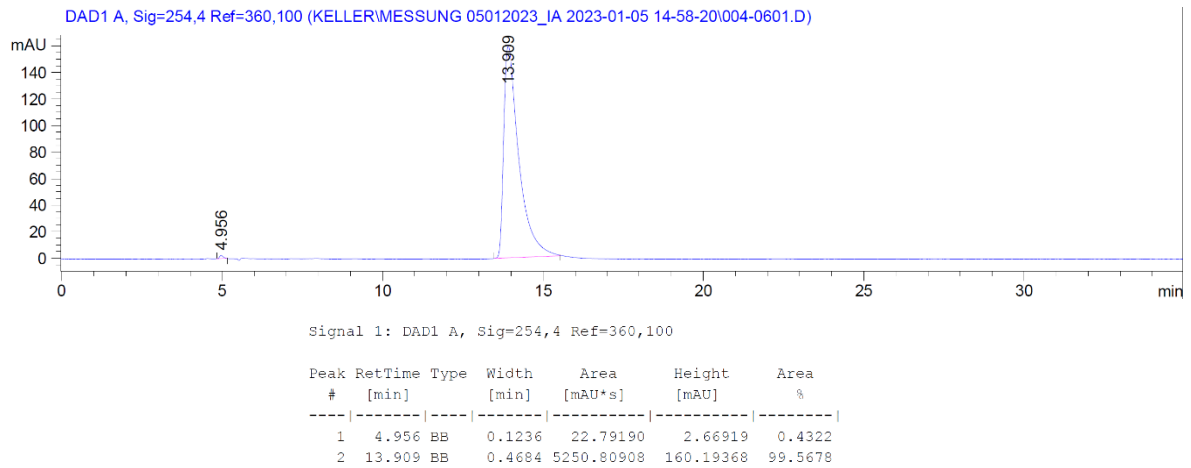


Abbildung 6.291: HPLC-Chromatogramm von Verbindung *chiral-170a*.

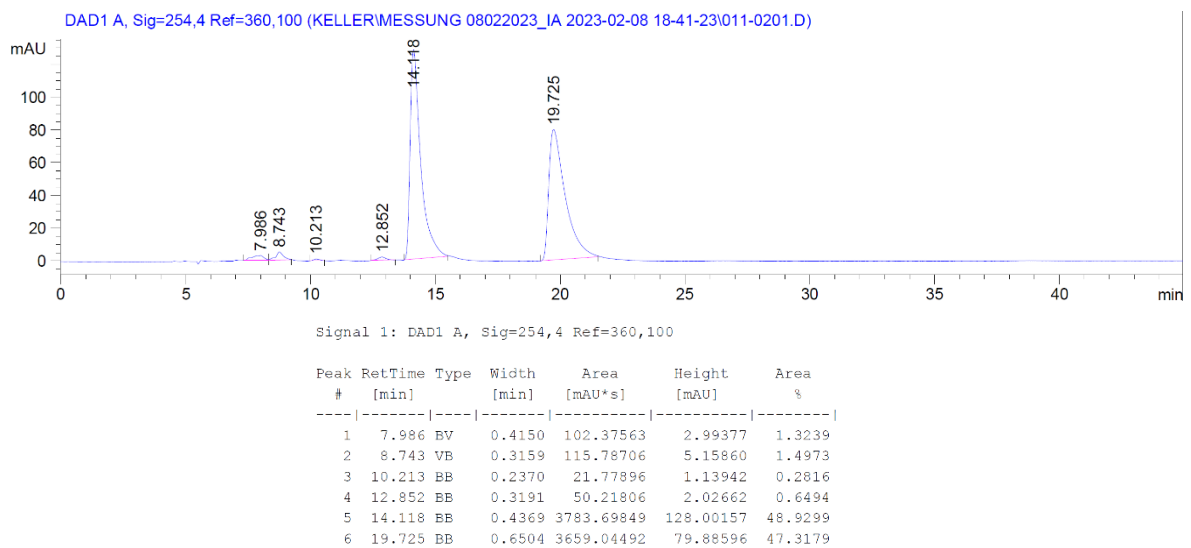


Abbildung 6.292: HPLC-Chromatogramm von Verbindung *rac-171a*.

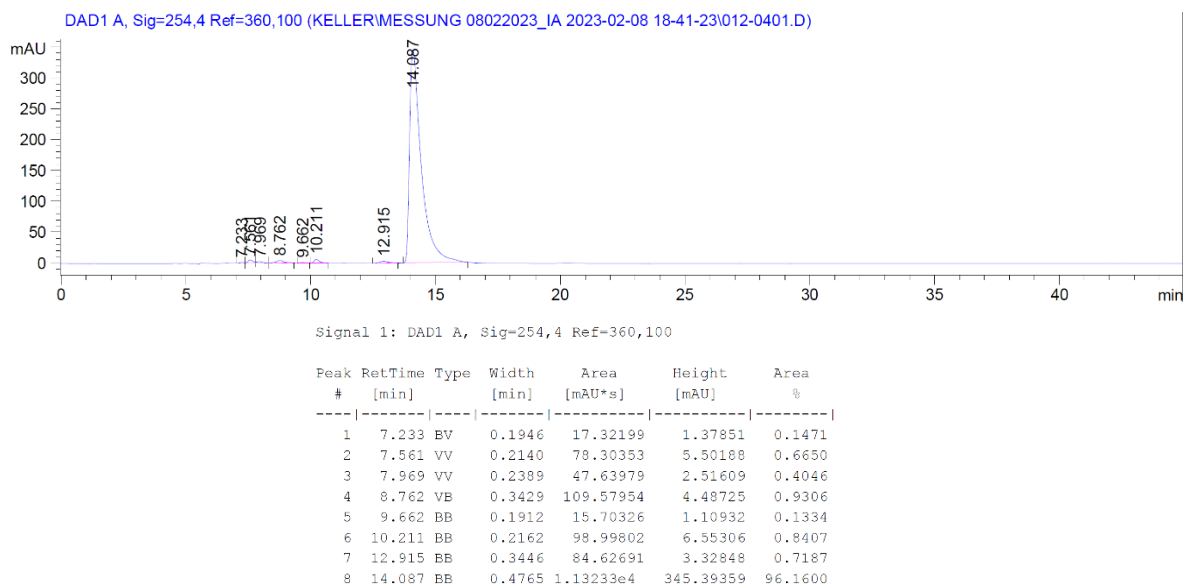
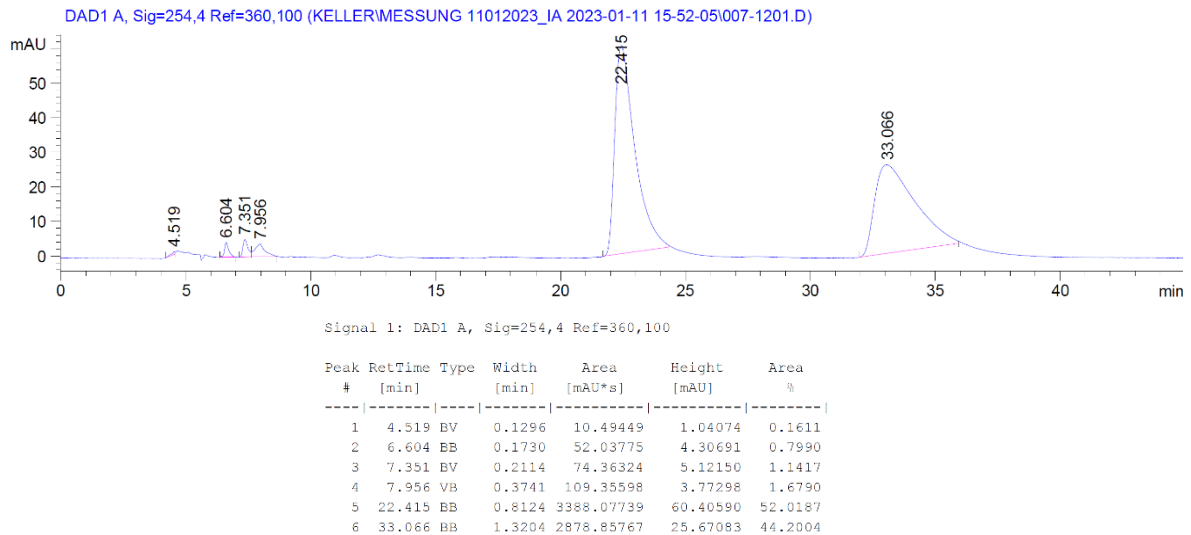
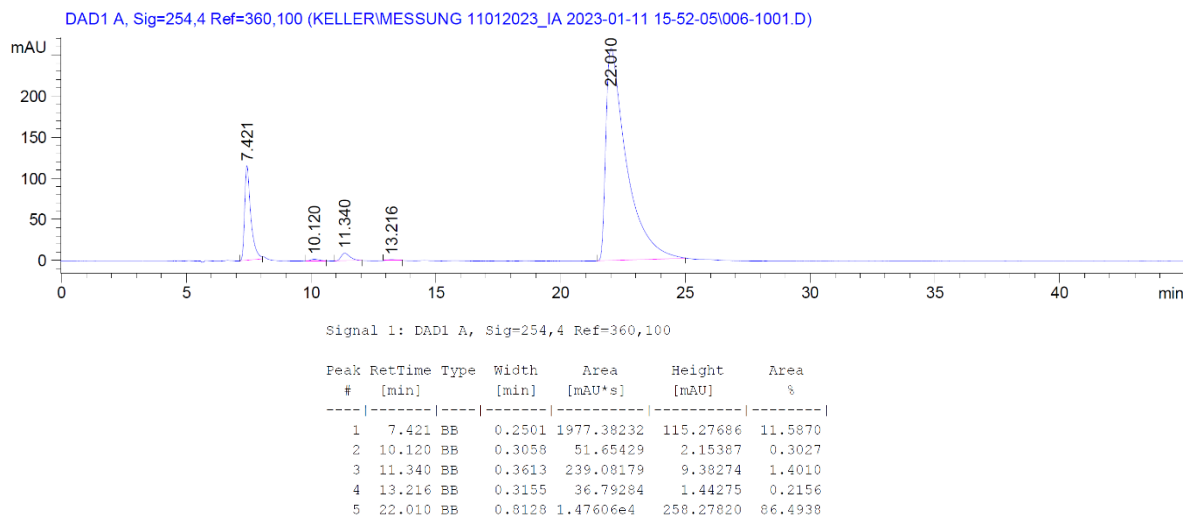
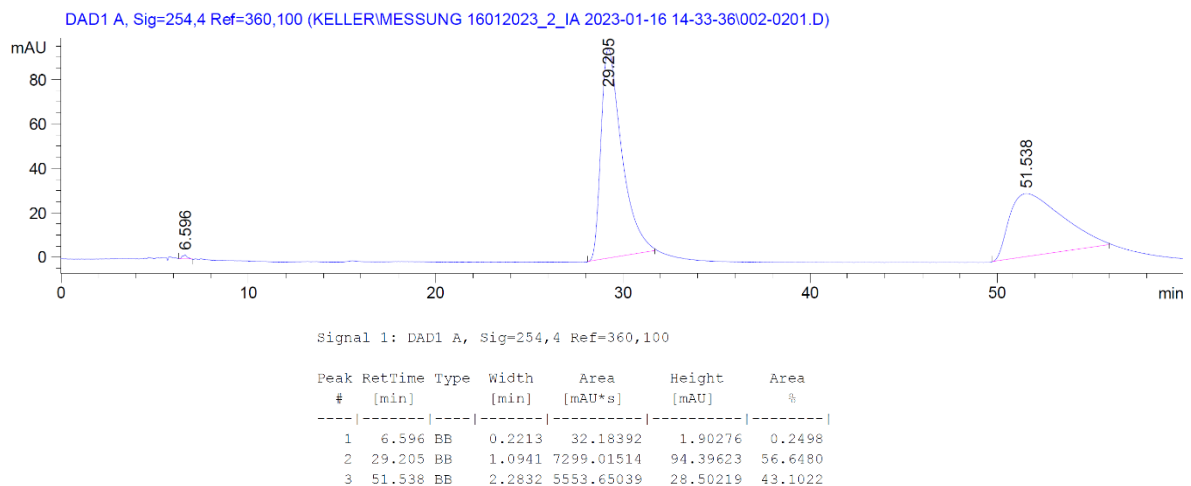


Abbildung 6.293: HPLC-Chromatogramm von Verbindung *chiral-171a*.

Abbildung 6.294: HPLC-Chromatogramm von Verbindung *rac-172a*.Abbildung 6.295: HPLC-Chromatogramm von Verbindung *chiral-172a*.Abbildung 6.296: HPLC-Chromatogramm von Verbindung *rac-201a*.

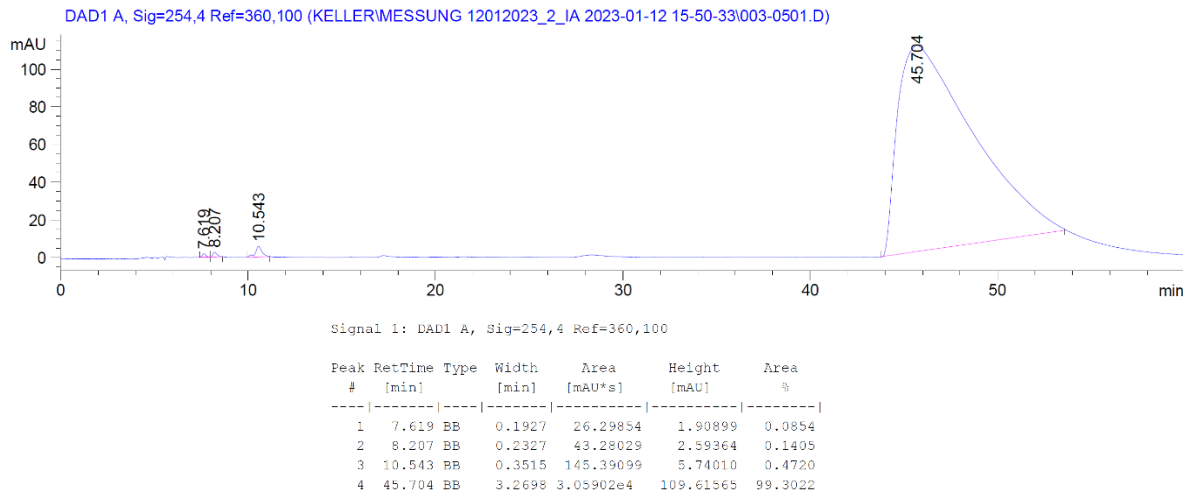


Abbildung 6.297: HPLC-Chromatogramm von Verbindung *chiral-201a*.

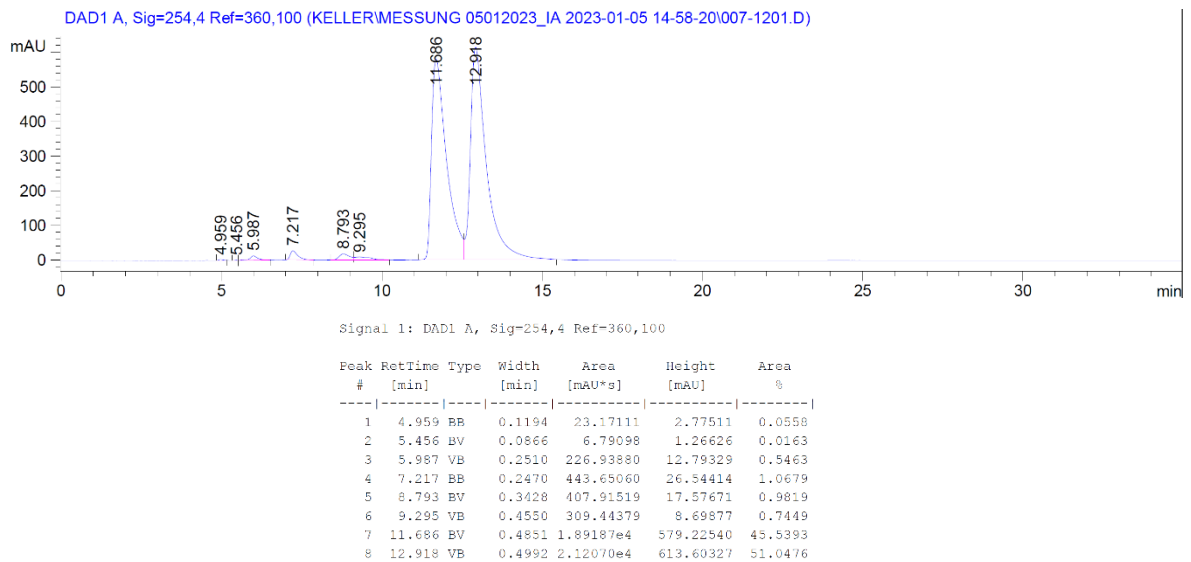


Abbildung 6.298: HPLC-Chromatogramm von Verbindung *rac-204a*.

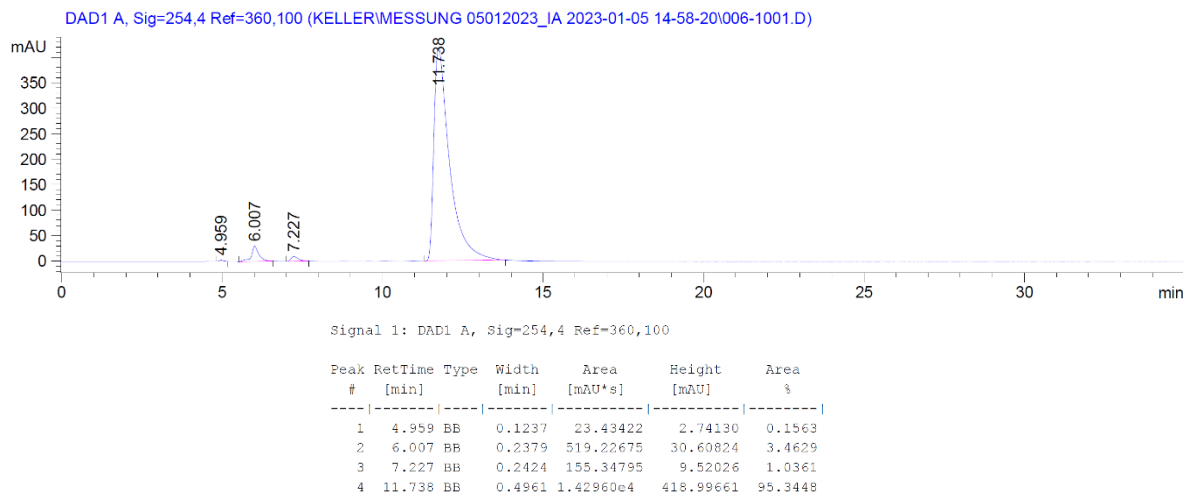
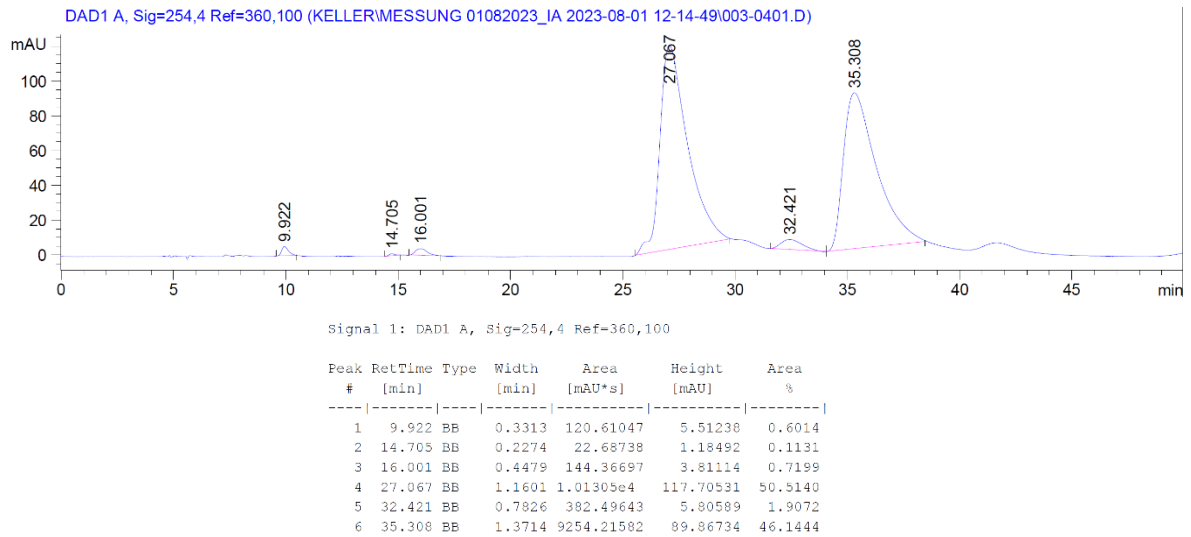
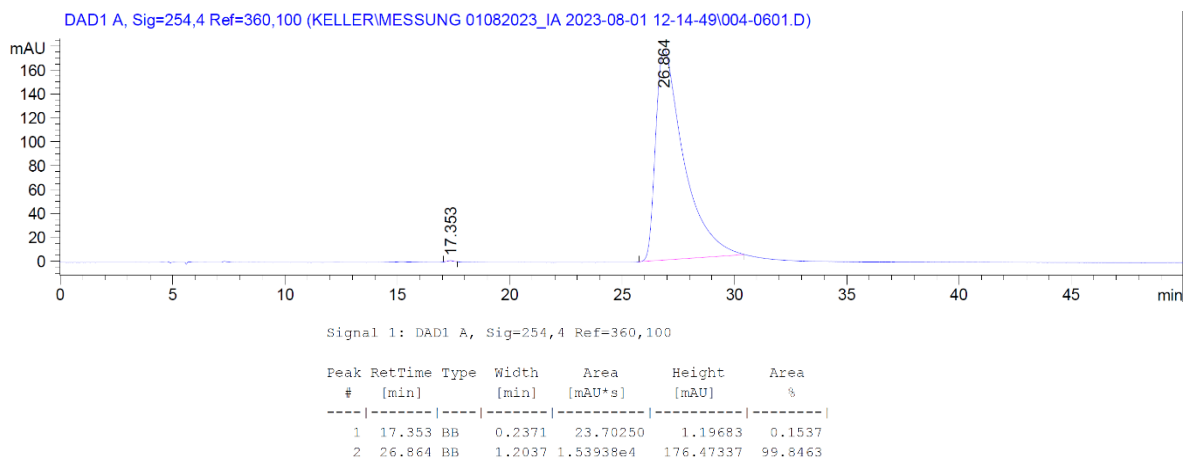
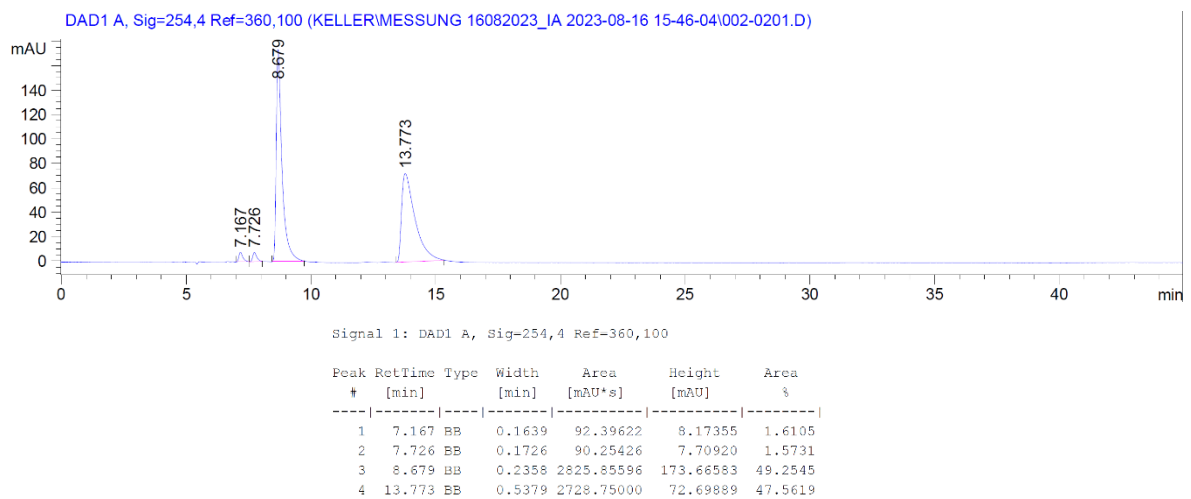


Abbildung 6.299: HPLC-Chromatogramm von Verbindung *chiral-204a*.

Abbildung 6.300: HPLC-Chromatogramm von Verbindung *rac-205a*.Abbildung 6.301: HPLC-Chromatogramm von Verbindung *chiral-205a*.Abbildung 6.302: HPLC-Chromatogramm von Verbindung *rac-208a*.

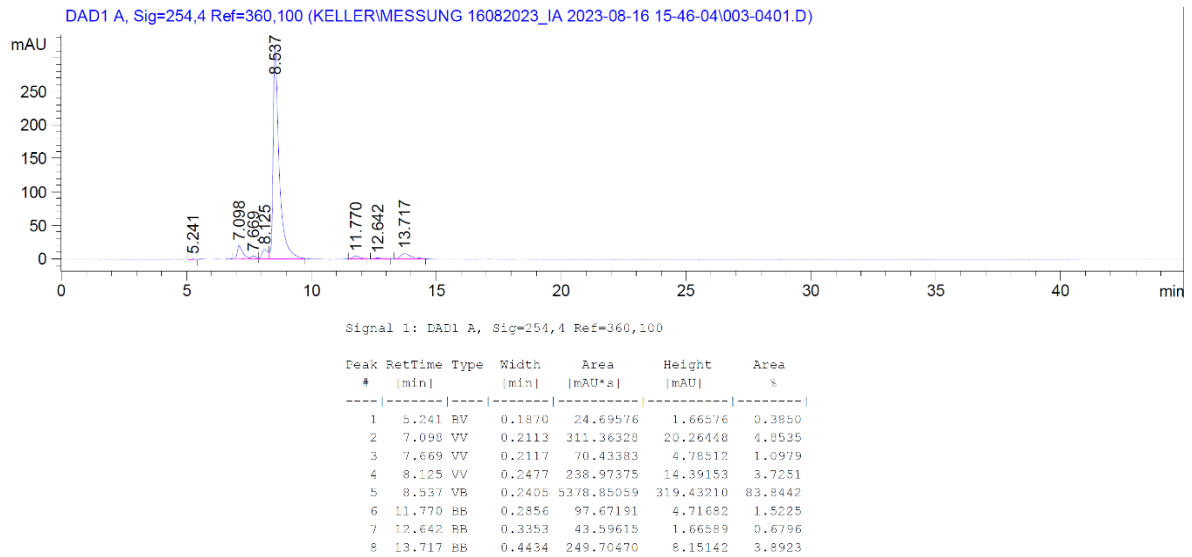


Abbildung 6.303: HPLC-Chromatogramm von Verbindung *chiral-208a*.

## 6.4 IR-Spektren

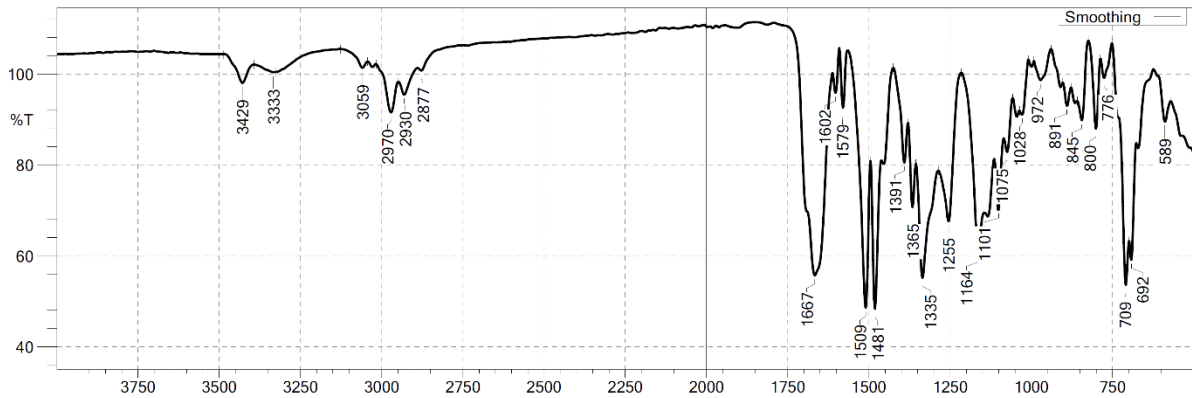


Abbildung 6.304: IR-Spektrum von Verbindung *chiral-102a*.

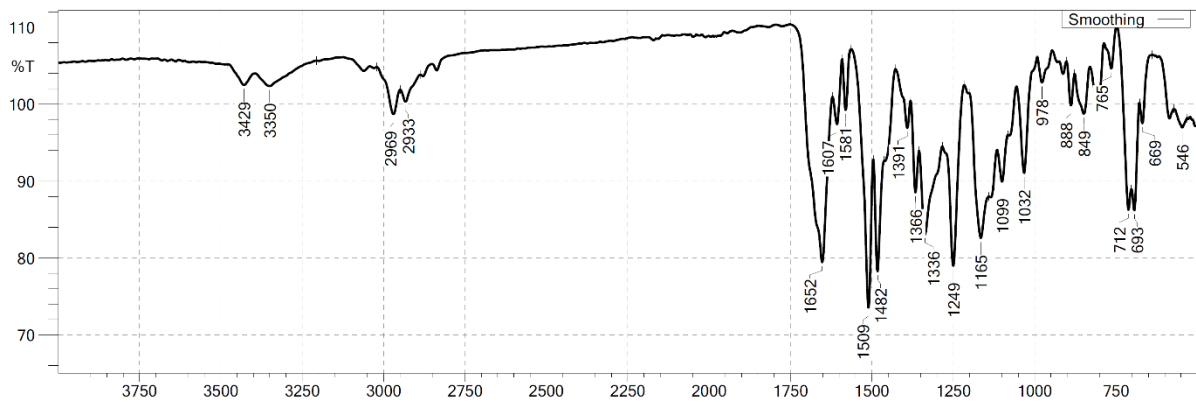


Abbildung 6.305: IR-Spektrum von Verbindung *chiral-160a*.

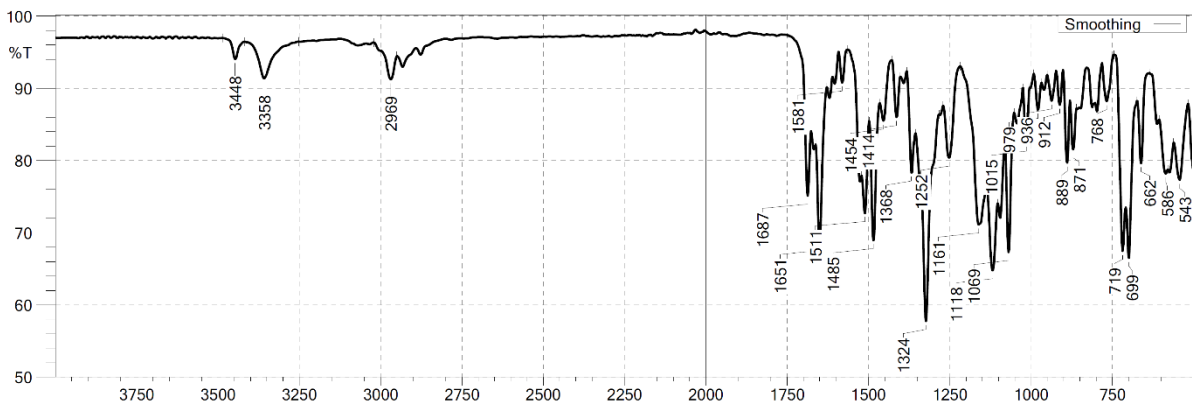


Abbildung 6.306: IR-Spektrum von Verbindung *chiral-161a*.

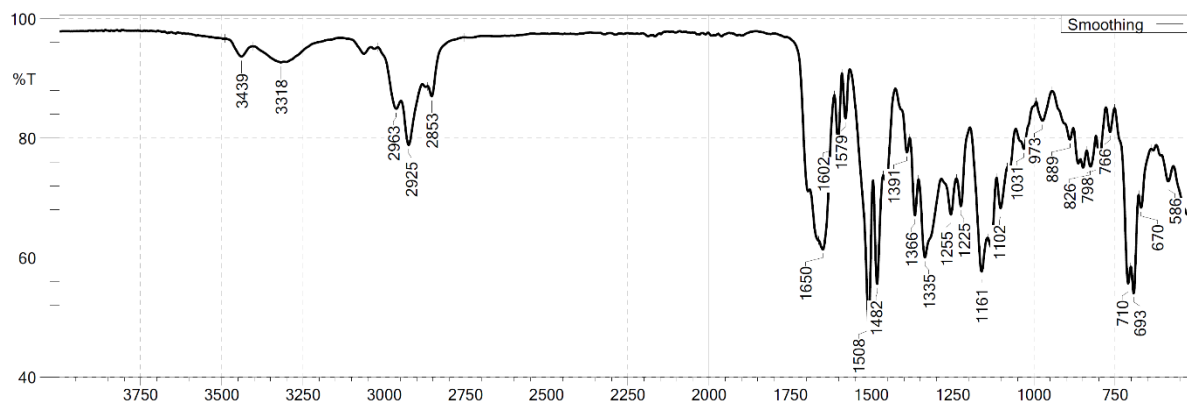


Abbildung 6.307: IR-Spektrum von Verbindung *chiral-162a*.

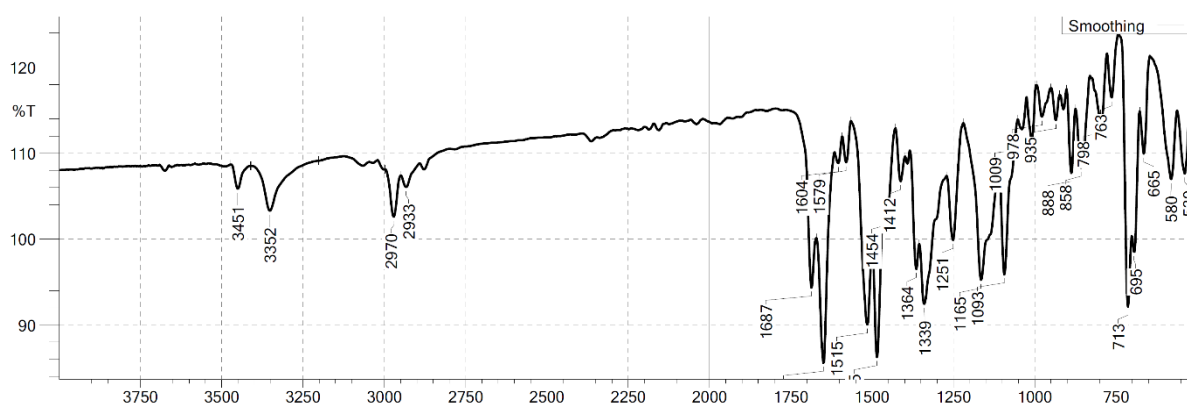


Abbildung 6.308: IR-Spektrum von Verbindung *chiral-163a*.

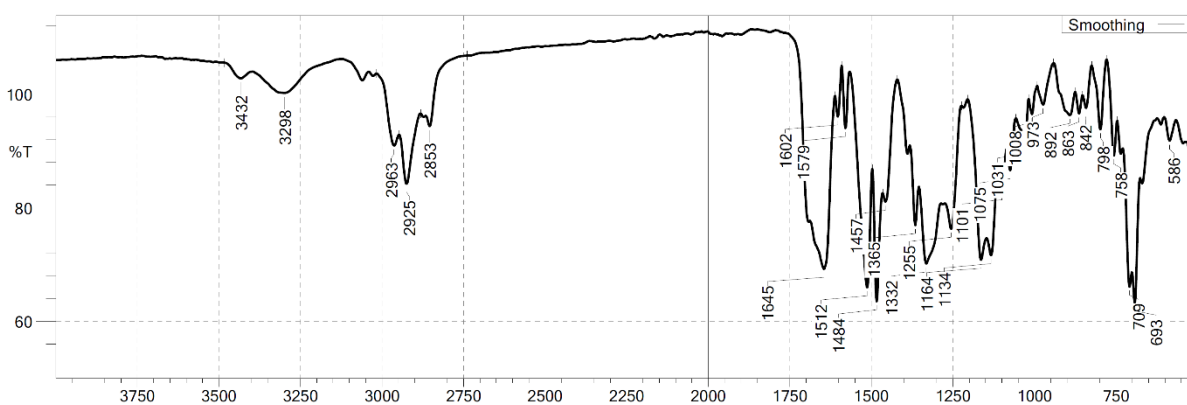


Abbildung 6.309: IR-Spektrum von Verbindung *chiral-164a*.

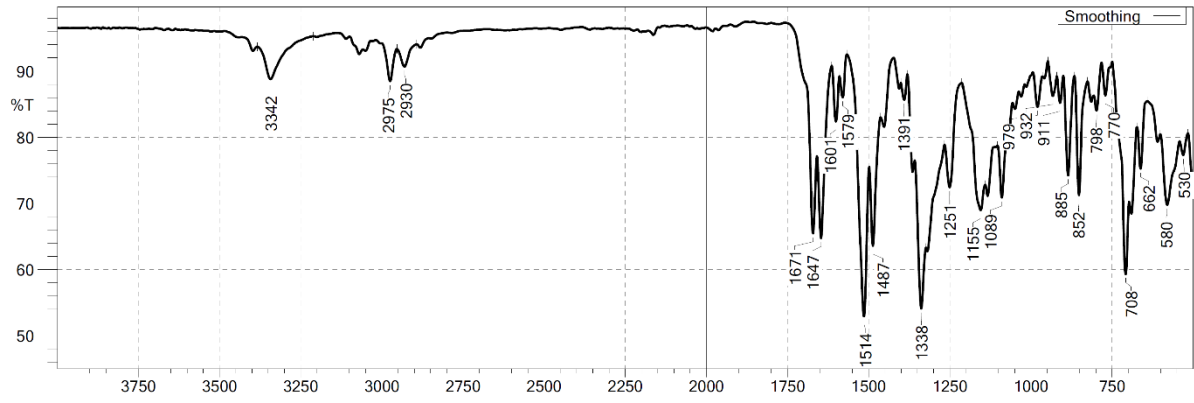


Abbildung 6.310: IR-Spektrum von Verbindung *chiral-165a*.

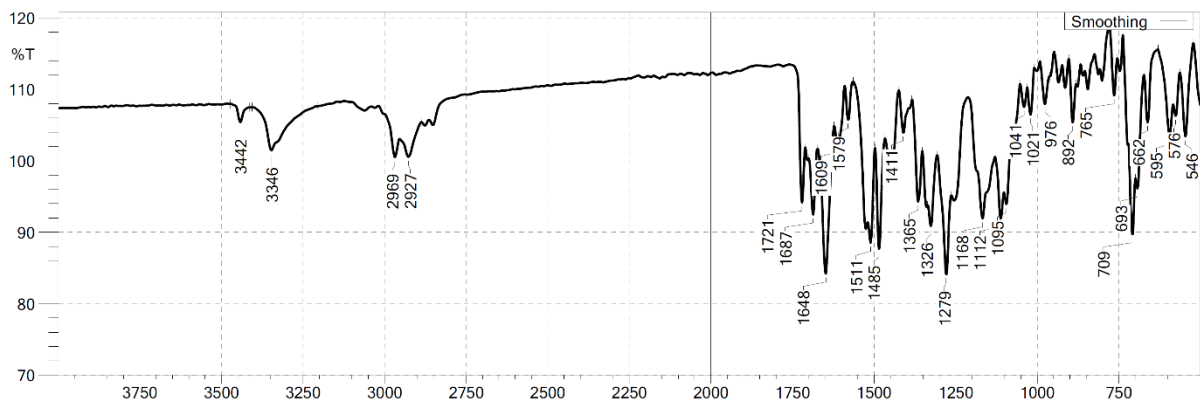


Abbildung 6.311: IR-Spektrum von Verbindung *chiral-166a*.

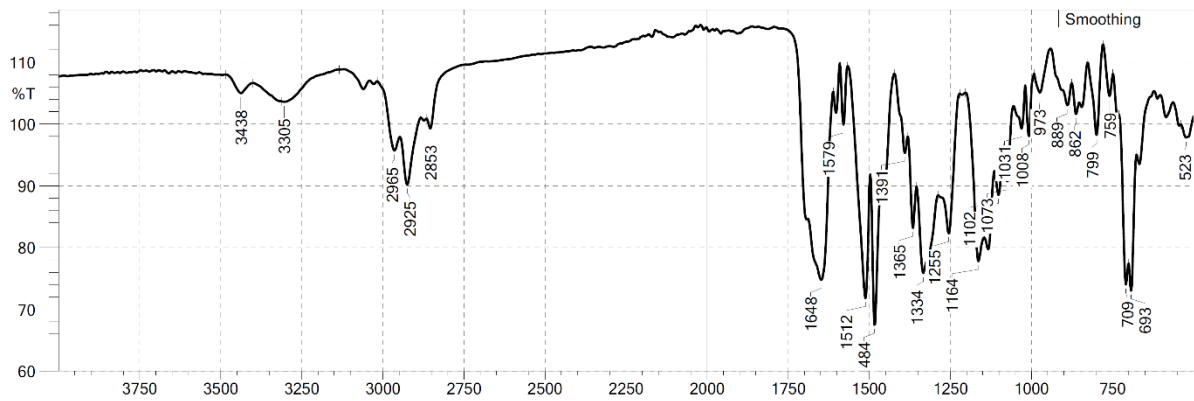


Abbildung 6.312: IR-Spektrum von Verbindung *chiral-167a*.

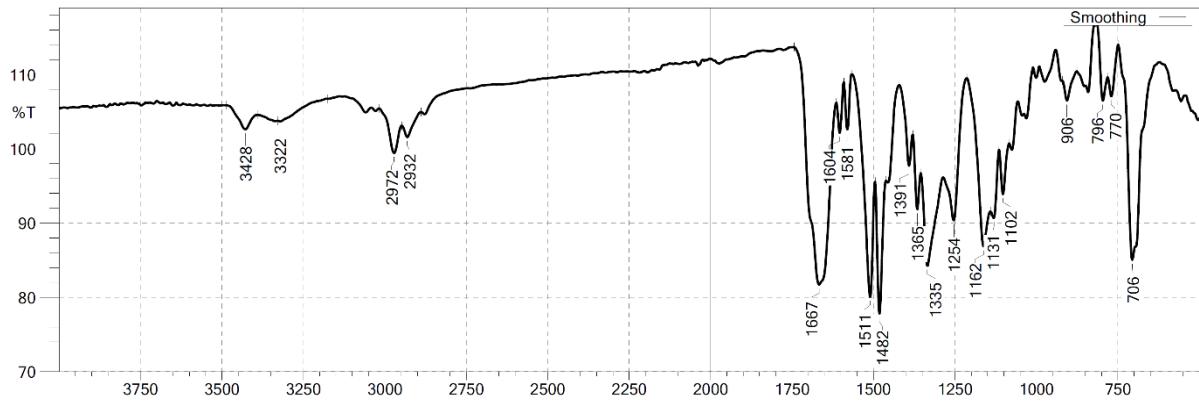


Abbildung 6.313: IR-Spektrum von Verbindung *chiral-168a*.

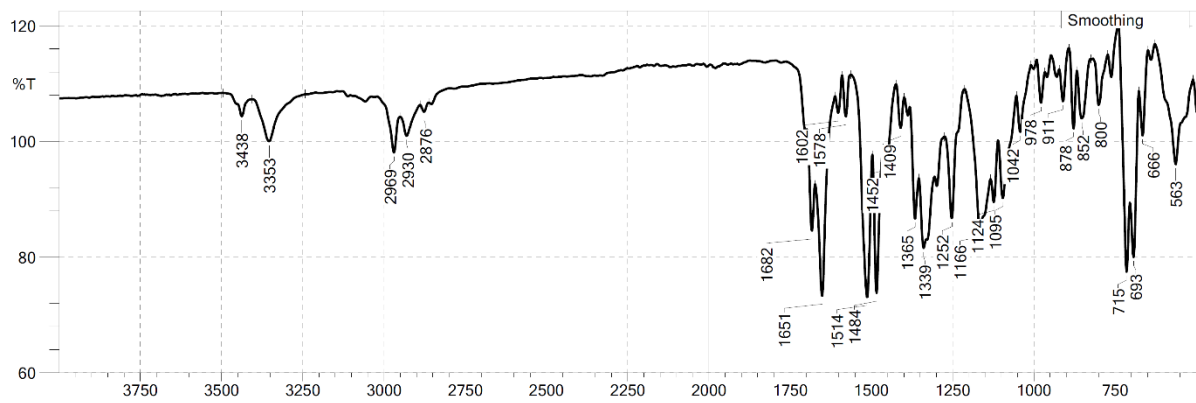


Abbildung 6.314: IR-Spektrum von Verbindung *chiral-170a*.

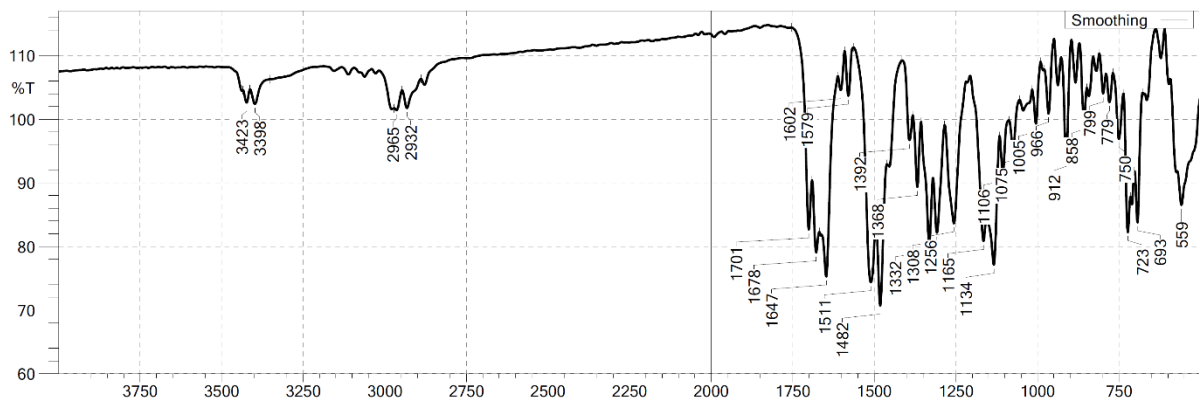


Abbildung 6.315: IR-Spektrum von Verbindung *chiral-171a*.

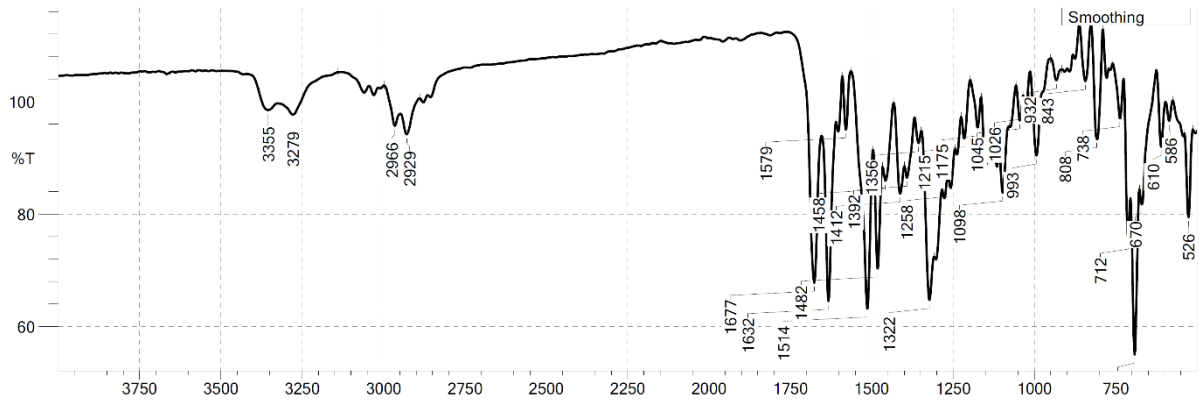


Abbildung 6.316: IR-Spektrum von Verbindung *chiral-172a*.

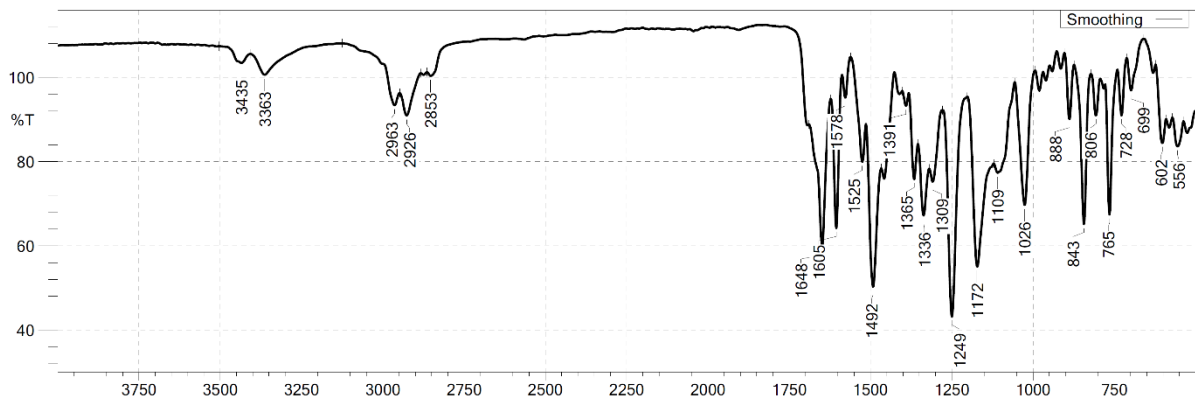


Abbildung 6.317: IR-Spektrum von Verbindung *chiral-201a*.

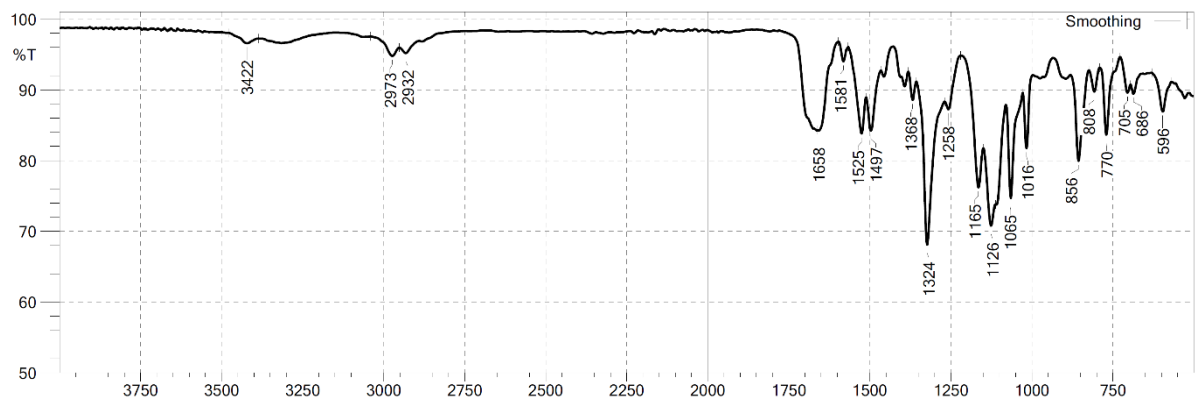


Abbildung 6.318: IR-Spektrum von Verbindung *chiral-202a*.

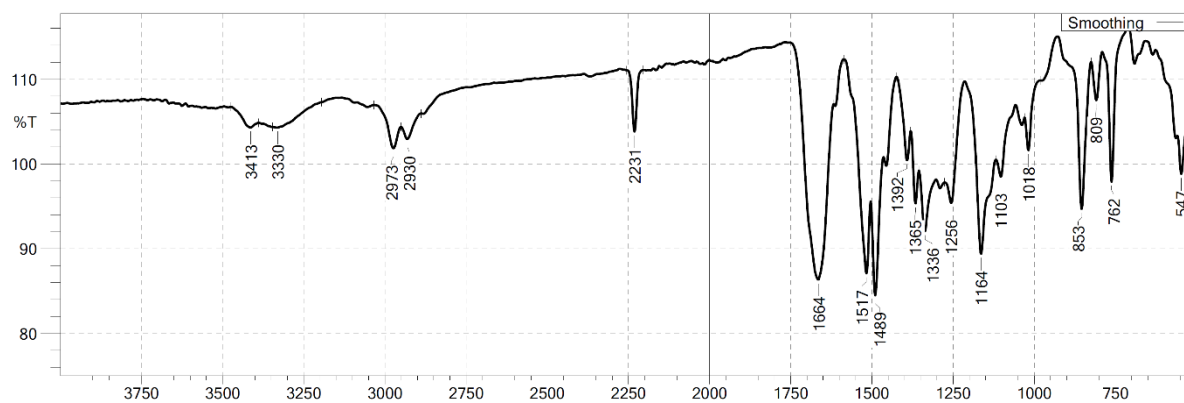


Abbildung 6.319: IR-Spektrum von Verbindung *chiral-203a*.

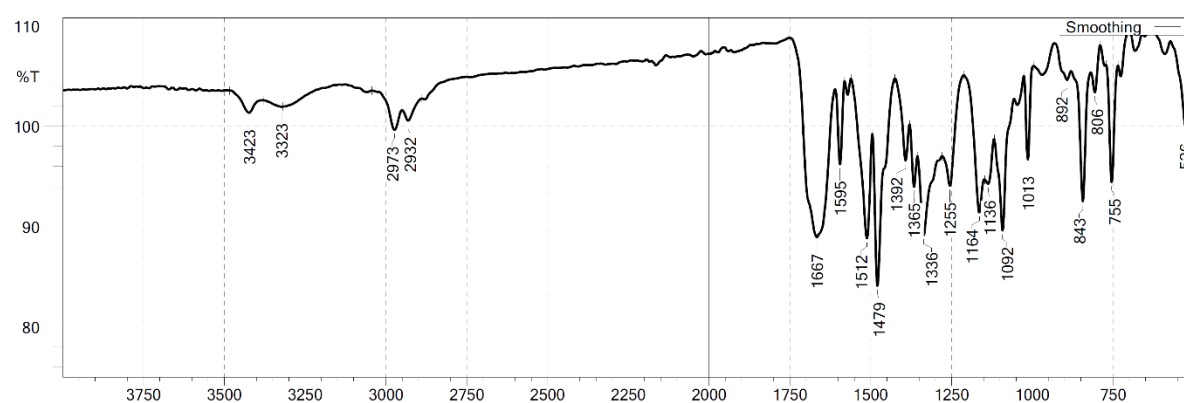


Abbildung 6.320: IR-Spektrum von Verbindung *chiral-204a*.

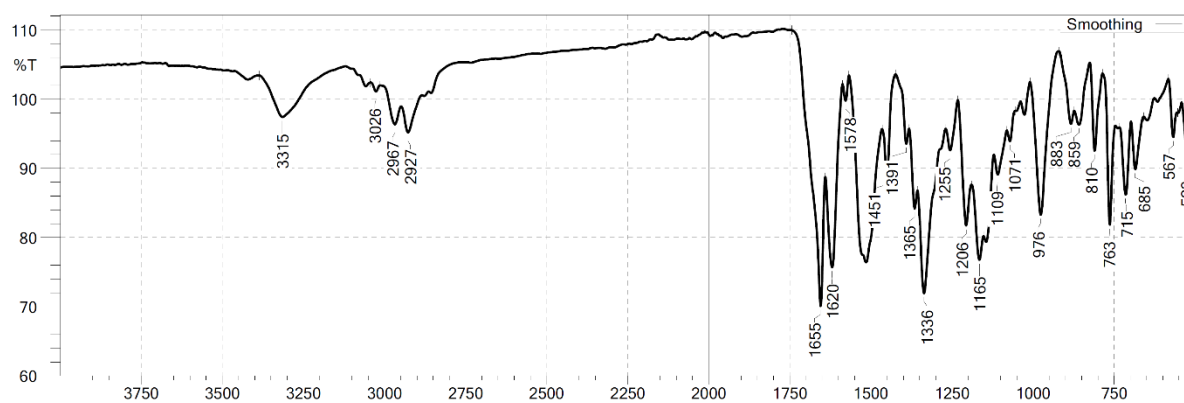


Abbildung 6.321: IR-Spektrum von Verbindung *chiral-205a*.

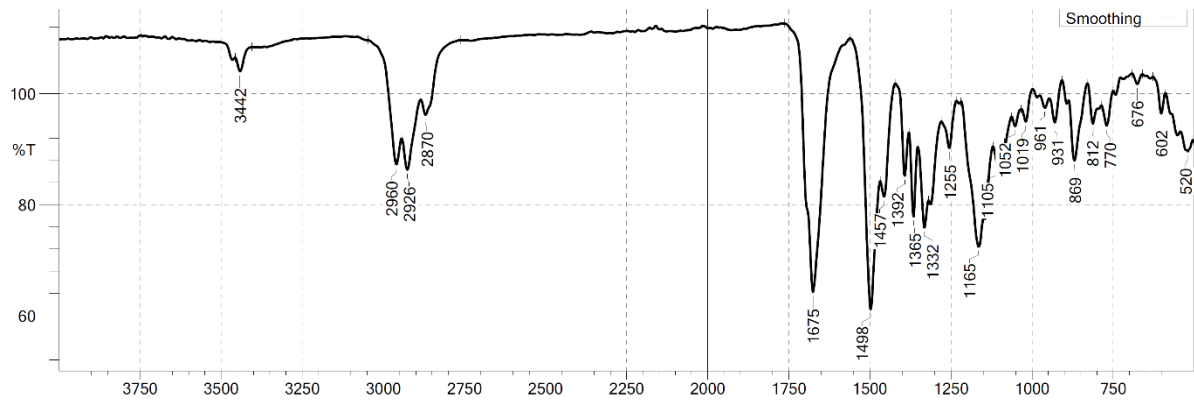


Abbildung 6.322: IR-Spektrum von Verbindung *chiral-206a*.

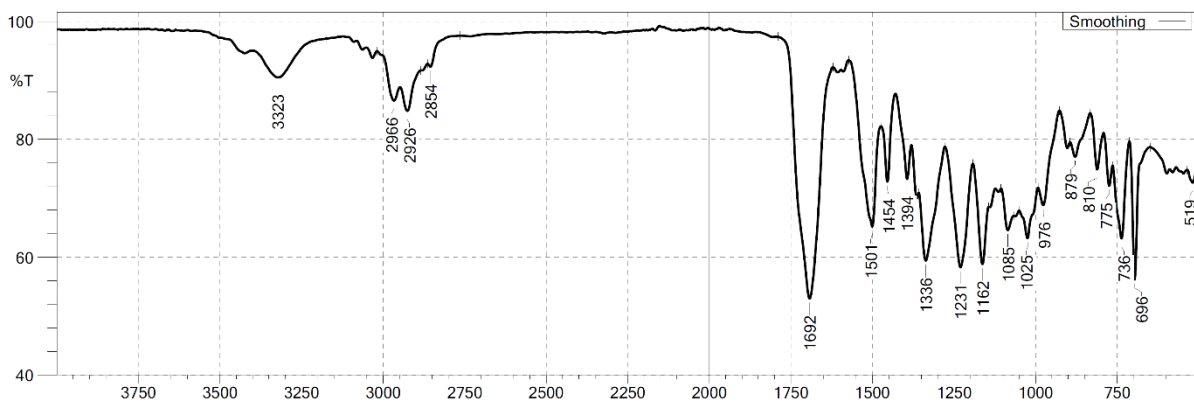


Abbildung 6.323: IR-Spektrum von Verbindung *chiral-207a*.

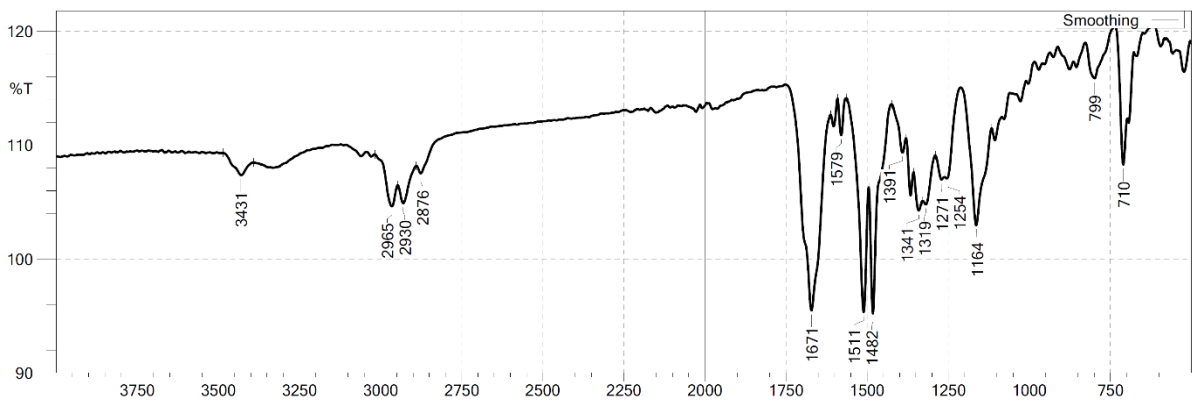


Abbildung 6.324: IR-Spektrum von Verbindung *chiral-208a*.

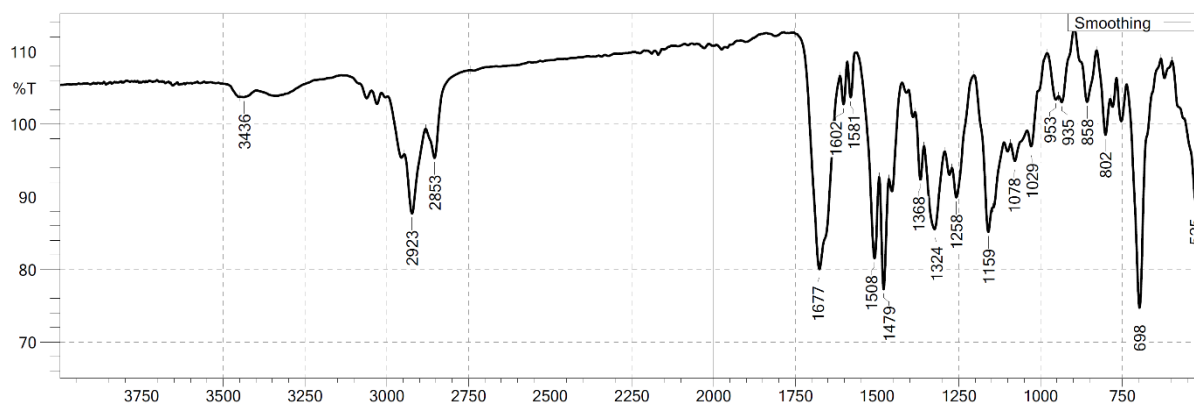


Abbildung 6.325: IR-Spektrum von Verbindung *chiral-209a*.

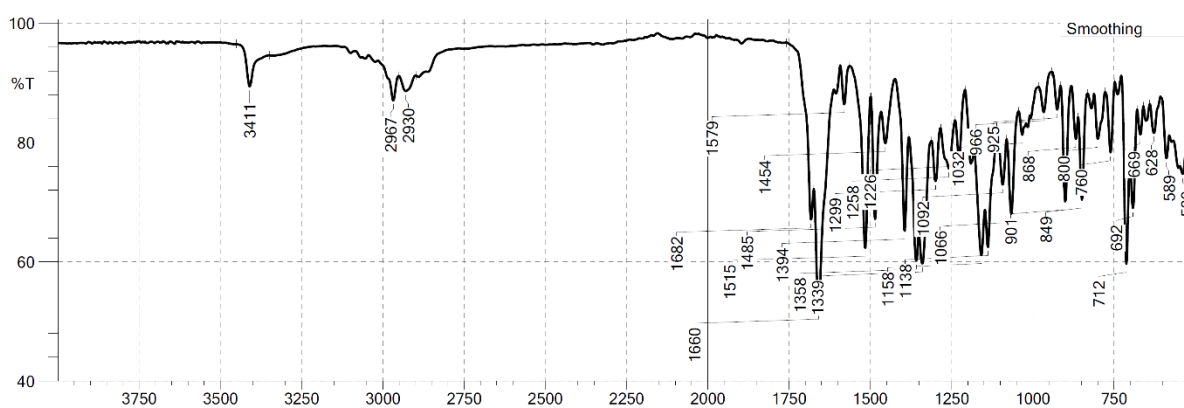


Abbildung 6.326: IR-Spektrum von Verbindung *chiral-213*.

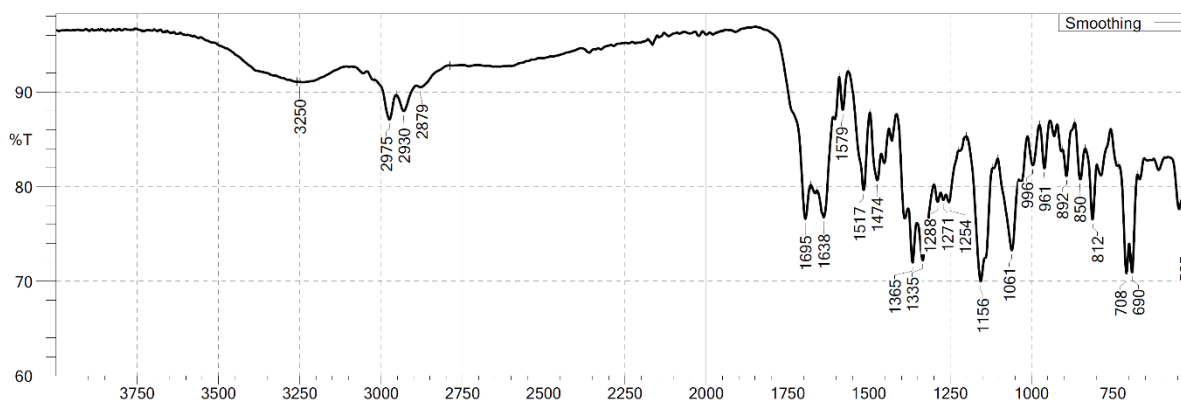


Abbildung 6.327: IR-Spektrum von Verbindung *rac-216a*.

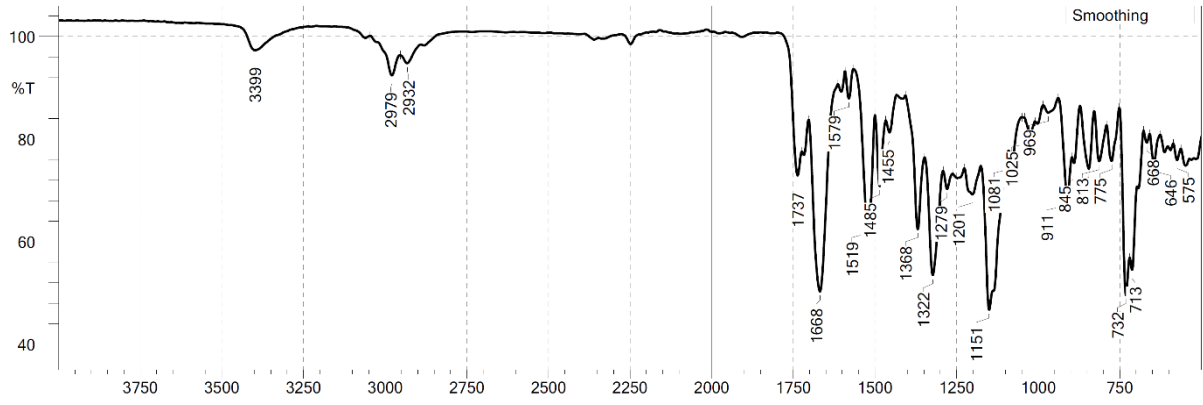


Abbildung 6.328: IR-Spektrum von Verbindung *rac*-218.

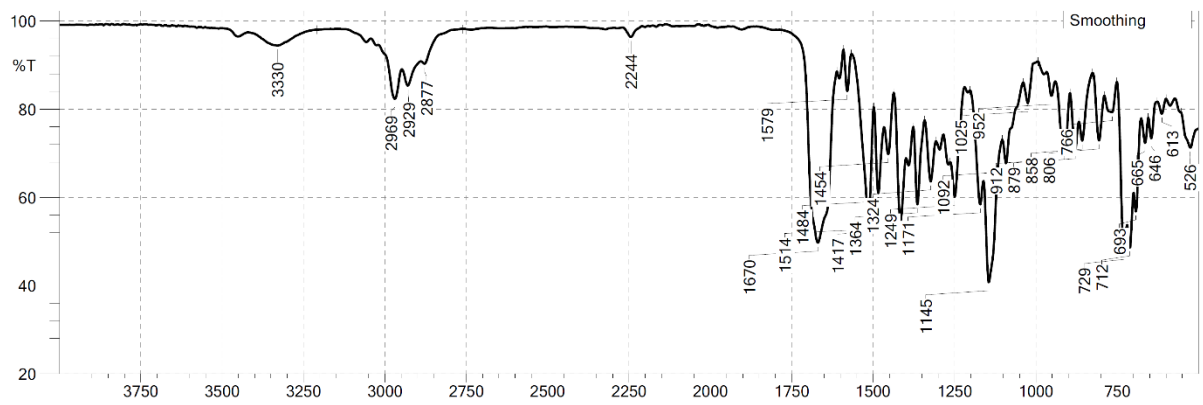


Abbildung 6.329: IR-Spektrum von Verbindung *rac*-219a.

## 6.5 Massenspektren

Spectrum RT 6:15 - 6:47 (38 scans)  
2024\_7\_18\_KEL\_2\_Scan1\_is1;  
ESI +

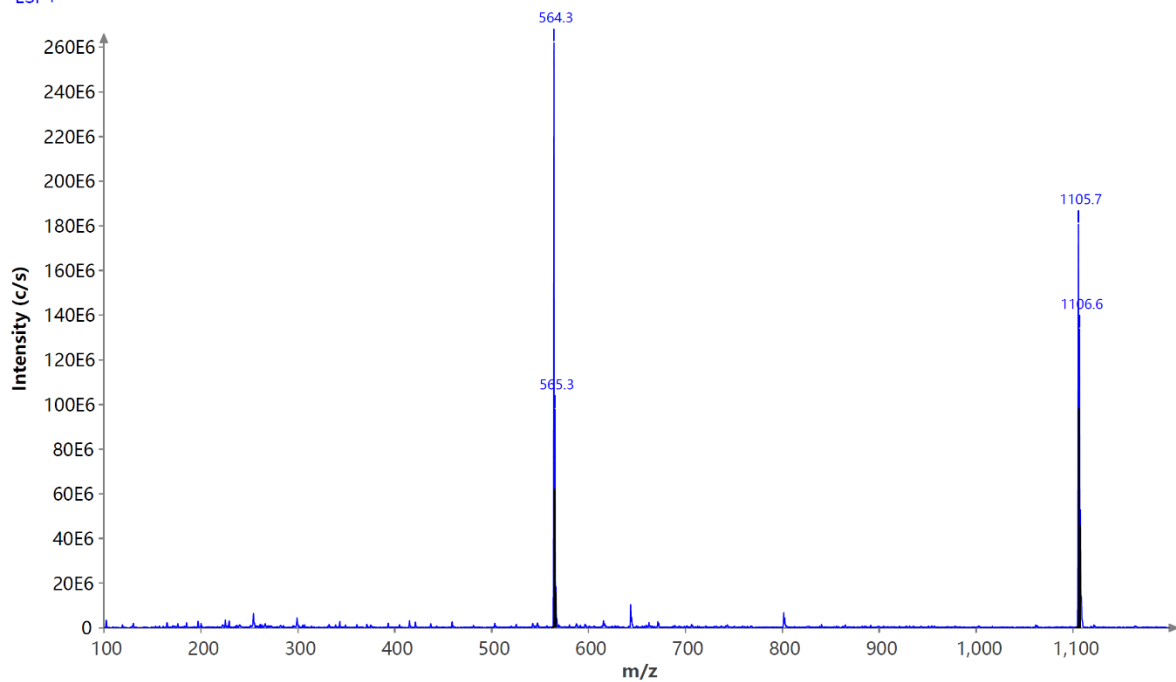


Abbildung 6.330: ESI-Massenspektrum (positiv) von Verbindung *chiral-102a*.

Spectrum RT 1:50 - 2:02 (15 scans) - Background Subtracted 1 - 1:28  
2024\_7\_12\_KEL\_ESI-Massen\_1\_Scan1\_is1;  
ESI +

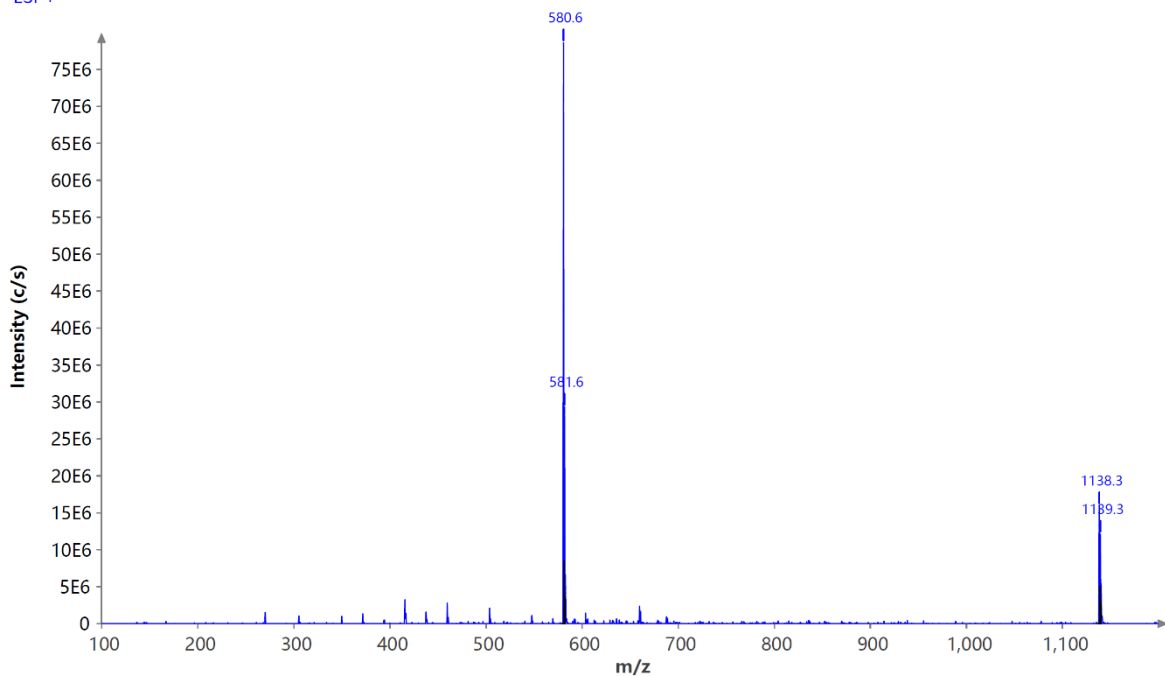


Abbildung 6.331: ESI-Massenspektrum (positiv) von Verbindung *chiral-160a*.

Spectrum RT 4:27 - 4:50 (28 scans) - Background Subtracted 3:05 - 4:06  
2024\_7\_12\_KEL\_ESI-Massen\_1\_Scan1\_is1;  
ESI +

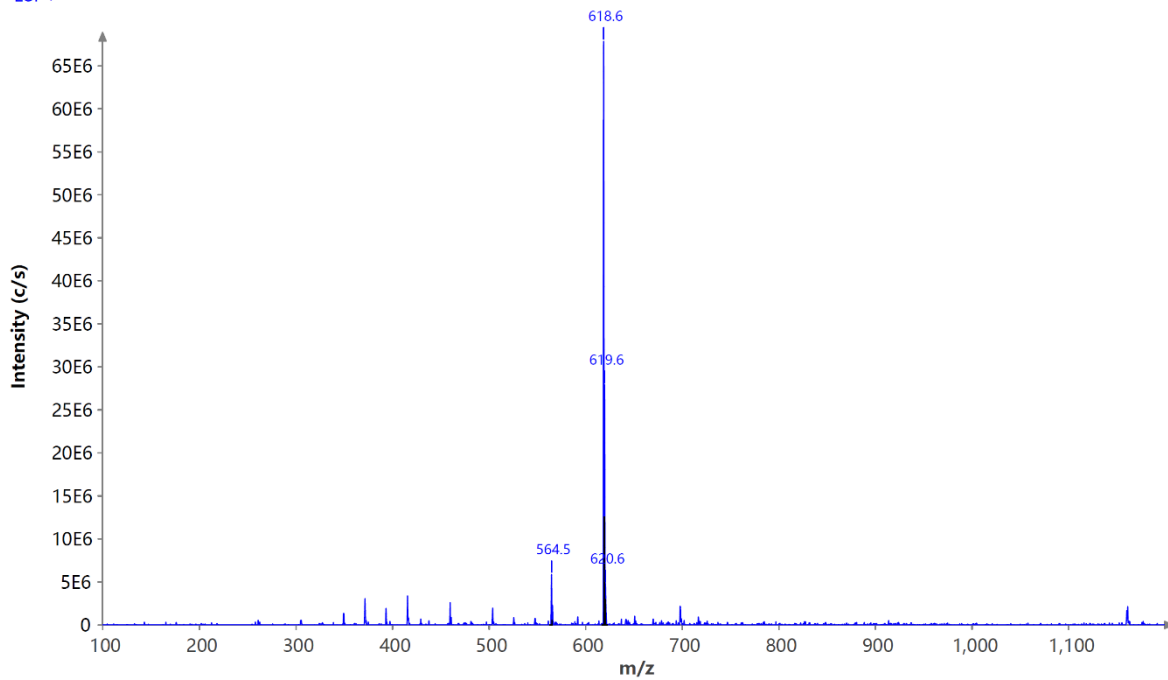


Abbildung 6.332: ESI-Massenspektrum (positiv) von Verbindung *chiral-161a*.

Spectrum RT 10:46 - 11:11 (30 scans)  
2024\_7\_18\_KEL\_2\_Scan1\_is1;  
ESI +

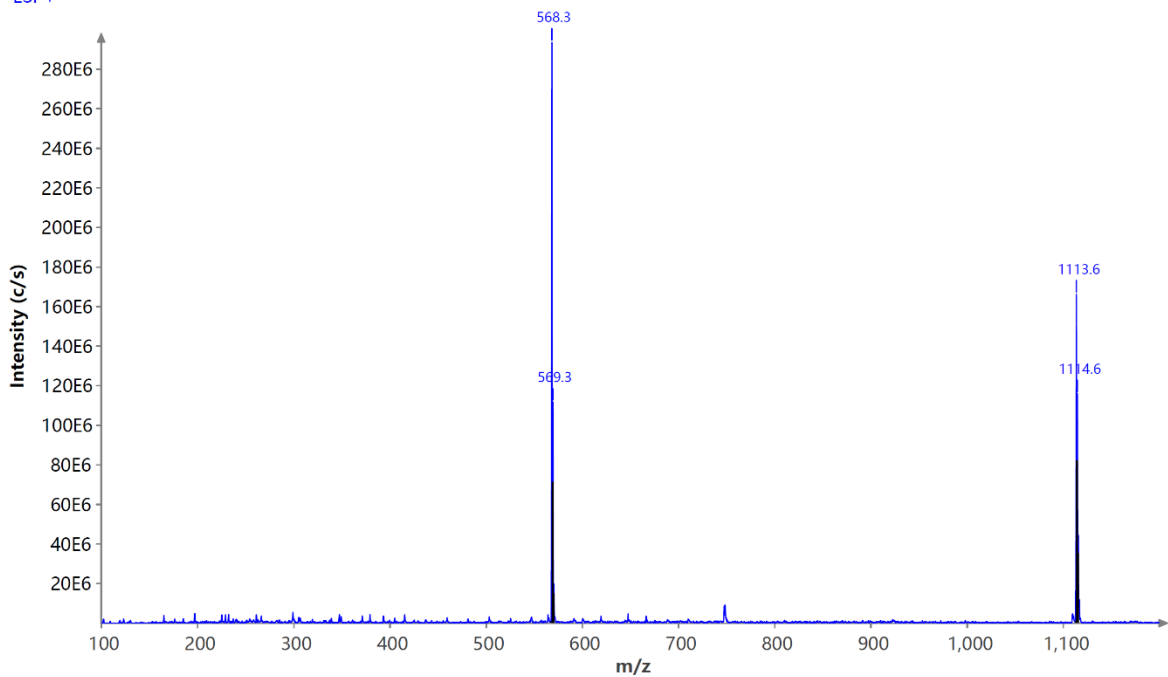


Abbildung 6.333: ESI-Massenspektrum (positiv) von Verbindung *chiral-162a*.

Spectrum RT 7:28 - 8:02 (41 scans) - Background Subtracted 5:59 - 6:53  
2024\_7\_12\_KEL\_ESI-Massen\_1\_Scan1\_is1;  
ESI +

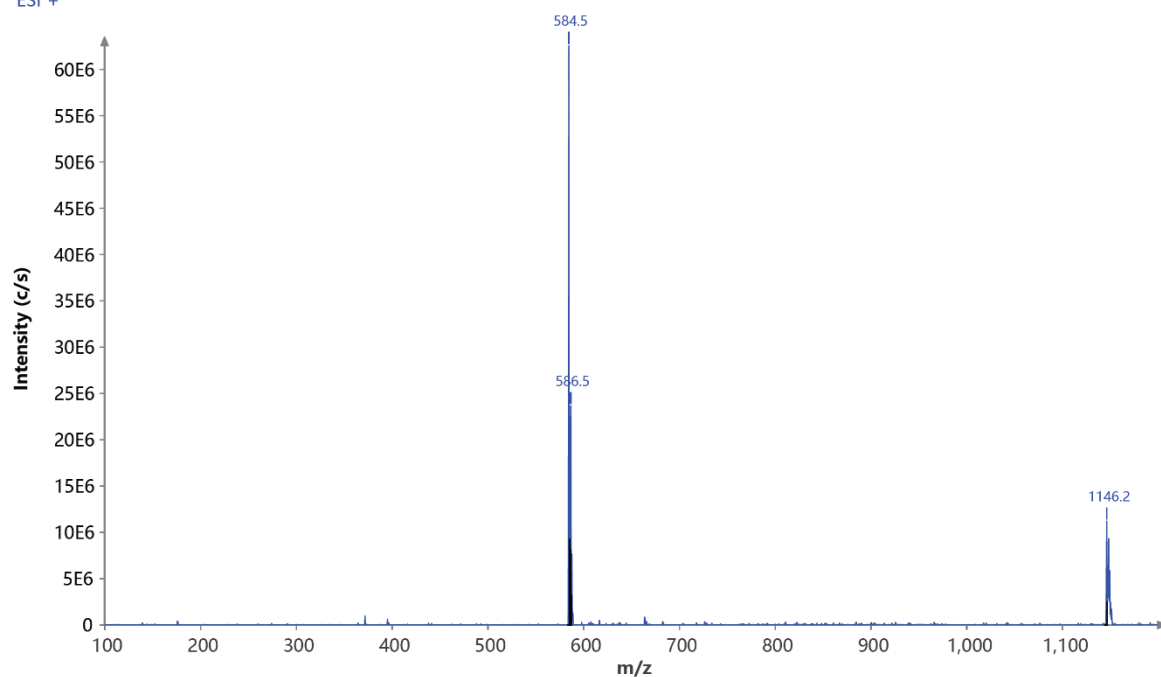


Abbildung 6.334: ESI-Massenspektrum (positiv) von Verbindung *chiral-163a*.

Spectrum RT 8:24 - 8:56 (38 scans)  
2024\_7\_18\_KEL\_2\_Scan1\_is1.datx;  
ESI +

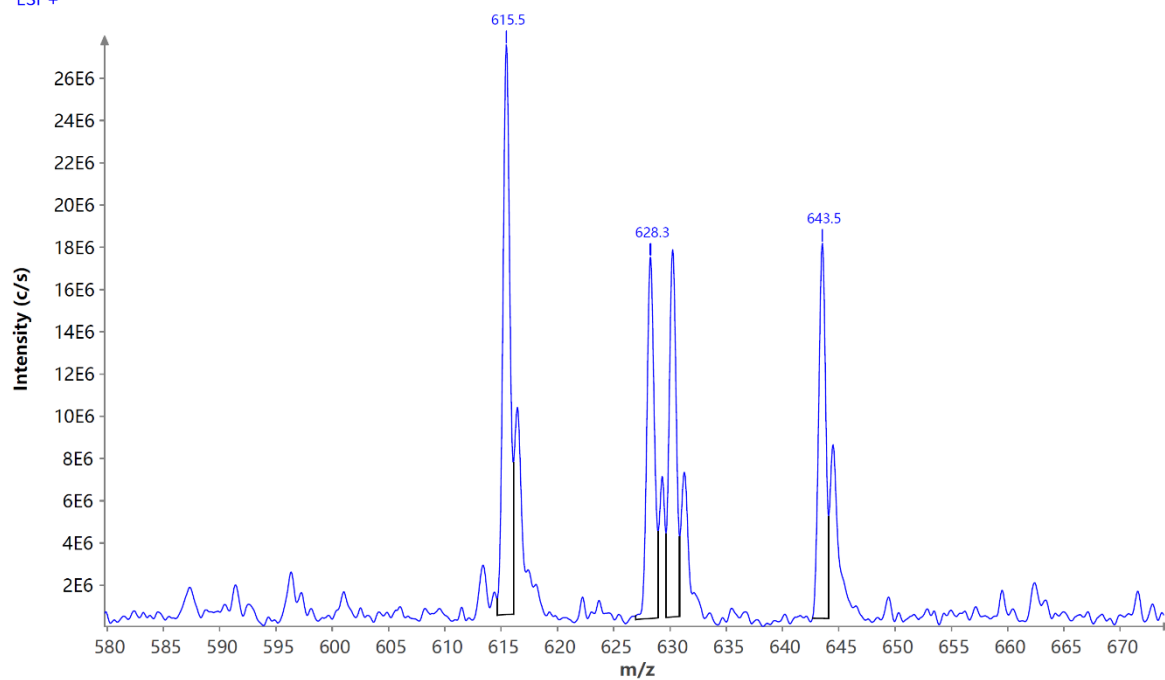


Abbildung 6.335: ESI-Massenspektrum (positiv) von Verbindung *chiral-164a*.

Spectrum RT 16:41 - 17:10 (35 scans) - Background Subtracted 15:44 - 16:06  
2024\_7\_18\_KEL\_2\_Scan1\_is1;  
ESI +

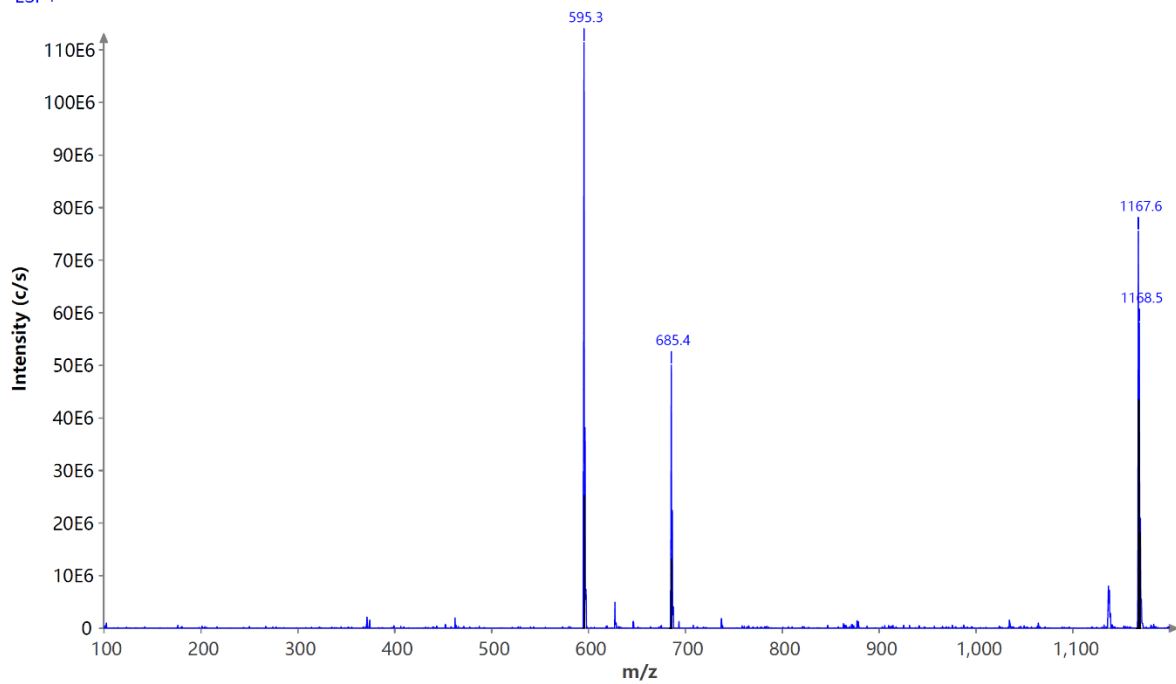


Abbildung 6.336: ESI-Massenspektrum (positiv) von Verbindung *chiral-165a*.

Spectrum RT 12:44 - 13:10 (32 scans) - Background Subtracted 11:40 - 12:07  
2024\_7\_18\_KEL\_2\_Scan1\_is1;  
ESI +

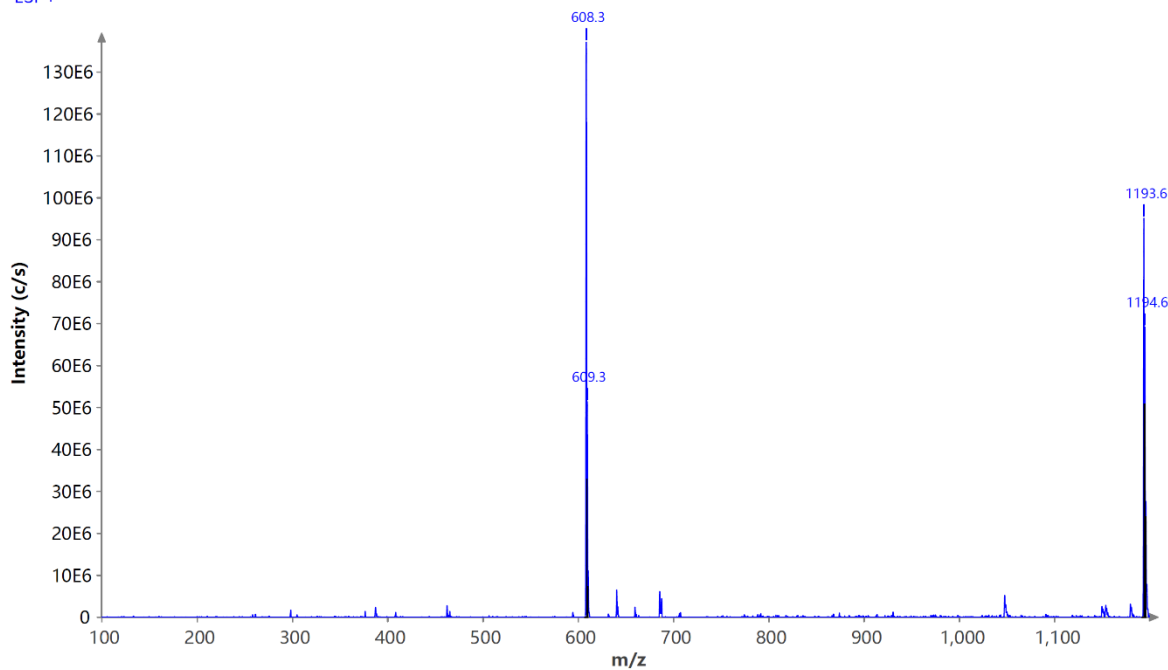


Abbildung 6.337: ESI-Massenspektrum (positiv) von Verbindung *chiral-166a*.

Spectrum RT 9:52 - 10:32 (47 scans)  
2024\_7\_12\_KEL\_ESI-Massen\_1\_Scan1\_is1;  
ESI +

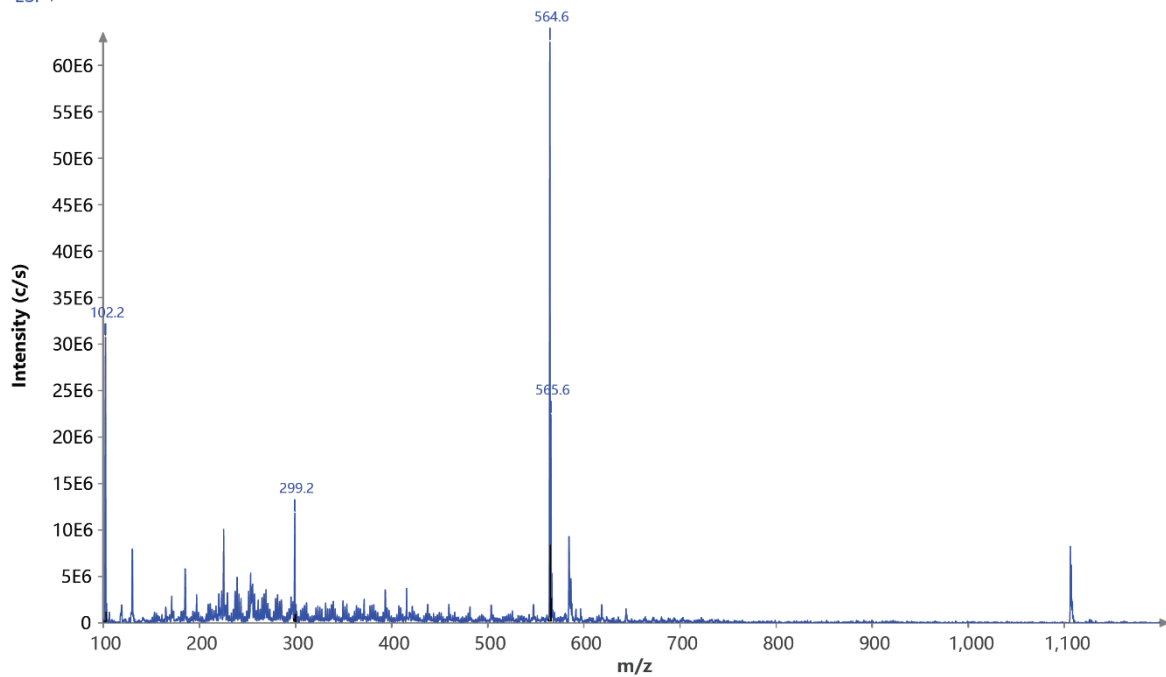


Abbildung 6.338: ESI-Massenspektrum (positiv) von Verbindung *chiral-167a*.

Spectrum RT 14:52 - 15:14 (27 scans) - Background Subtracted 13:41 - 14:08  
2024\_7\_18\_KEL\_2\_Scan1\_is1;  
ESI +

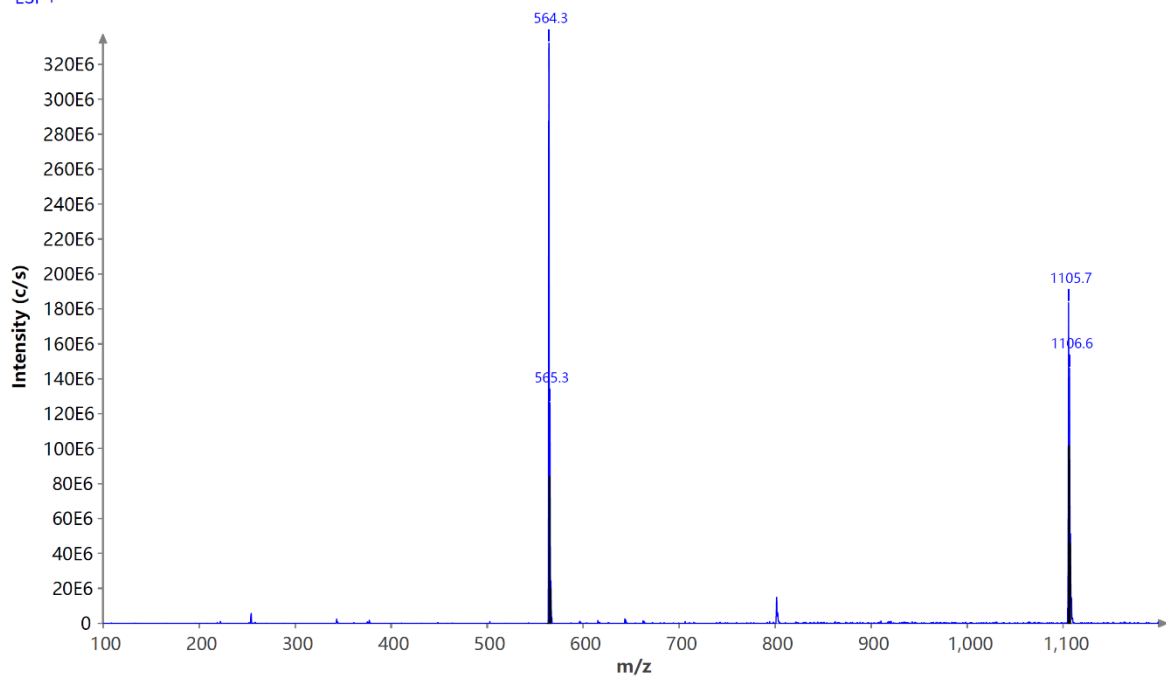


Abbildung 6.339: ESI-Massenspektrum (positiv) von Verbindung *chiral-168a*.

Spectrum RT 12:23 - 12:59 (43 scans)  
2024\_7\_12\_KEL\_ESI-Massen\_1\_Scan1\_is1;  
ESI +

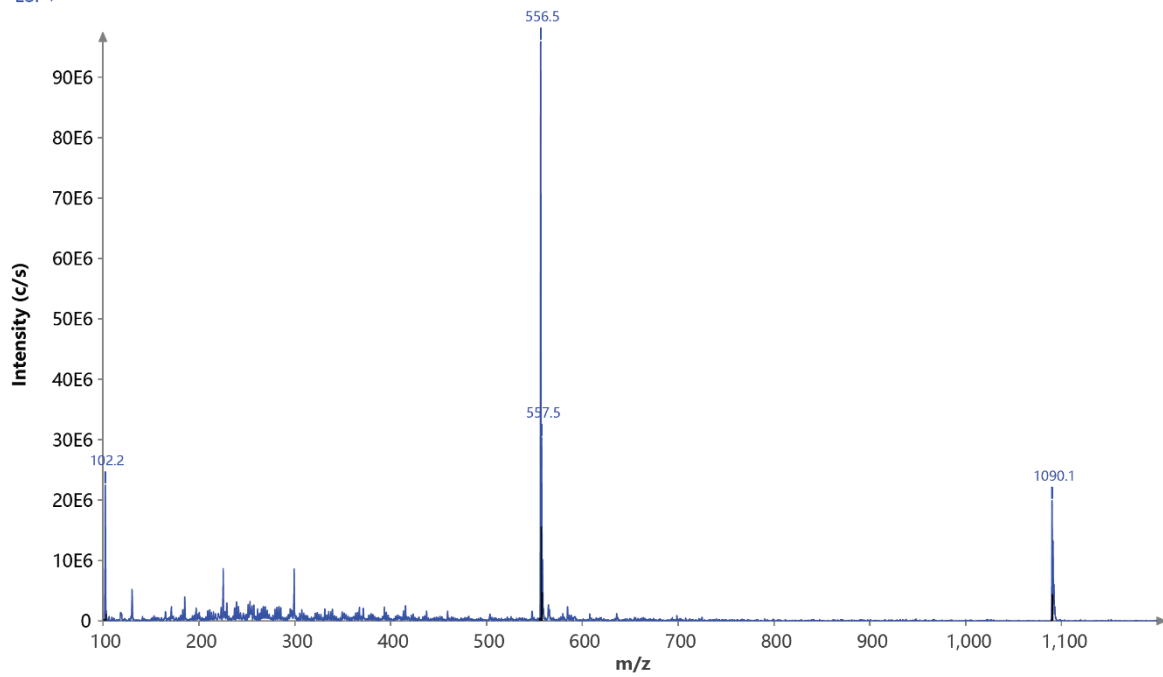


Abbildung 6.340: ESI-Massenspektrum (positiv) von Verbindung *chiral-170a*.

Spectrum RT 18:52 - 19:20 (33 scans) - Background Subtracted 17:51 - 18:13  
2024\_7\_18\_KEL\_2\_Scan1\_is1;  
ESI +

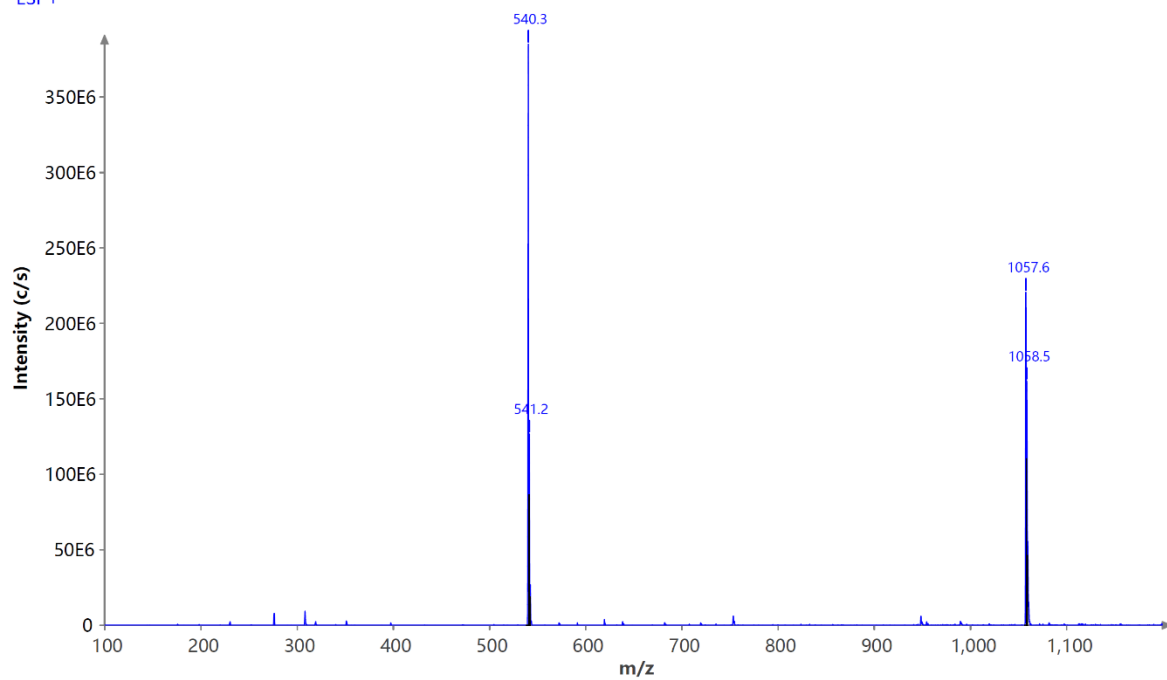


Abbildung 6.341: ESI-Massenspektrum (positiv) von Verbindung *chiral-171a*.

Spectrum RT 16:45 - 17:21 (43 scans) - Background Subtracted 13:52 - 14:21  
2024\_7\_12\_KEL\_ESI-Massen\_1\_Scan1\_is1;  
ESI +

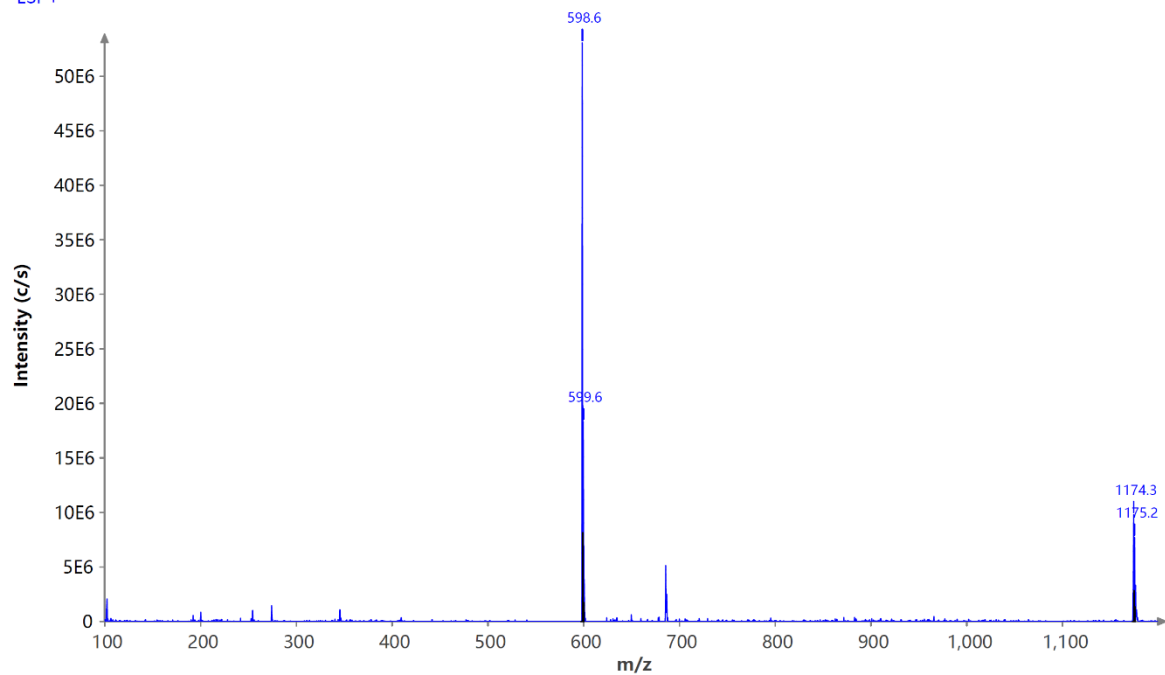


Abbildung 6.342: ESI-Massenspektrum (positiv) von Verbindung *chiral-172a*.

Spectrum RT 18:46 - 19:21 (41 scans) - Background Subtracted 13:52 - 14:21  
2024\_7\_12\_KEL\_ESI-Massen\_1\_Scan1\_is1;  
ESI +

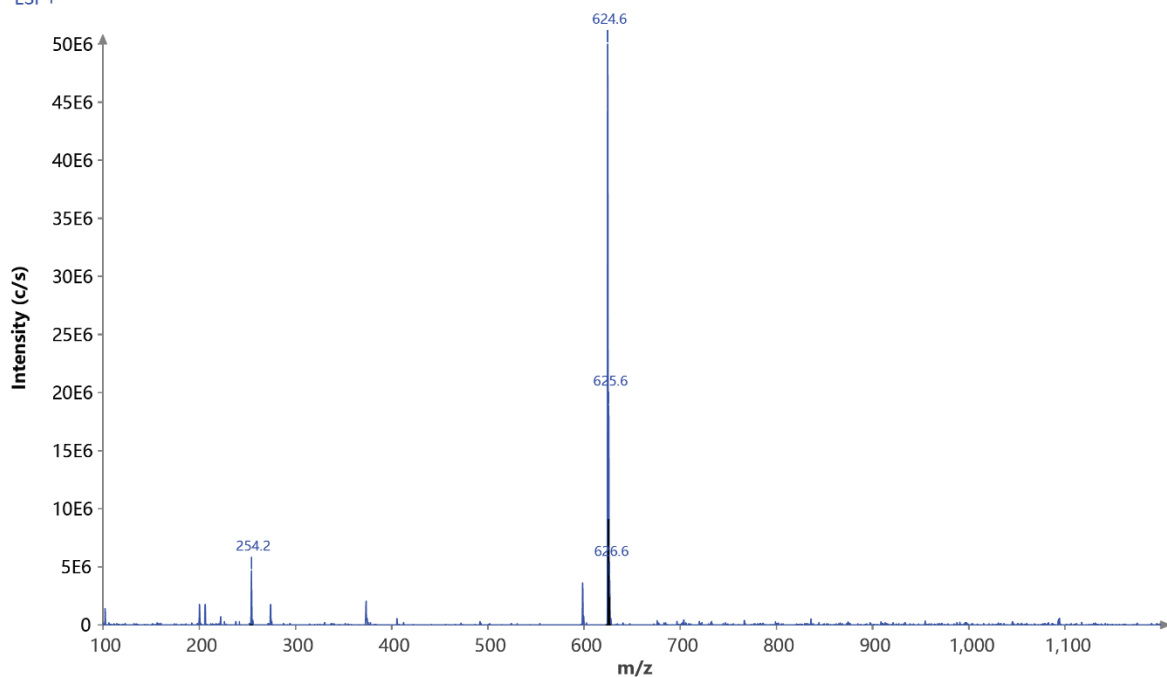


Abbildung 6.343: ESI-Massenspektrum (positiv) von Verbindung *chiral-201a*.

Spectrum RT 1:51 - 2:01 (13 scans) - Background Subtracted 0:02 - 1:21  
2024\_8\_23\_KEL-PS4\_2\_Scan1\_is1;  
ESI +

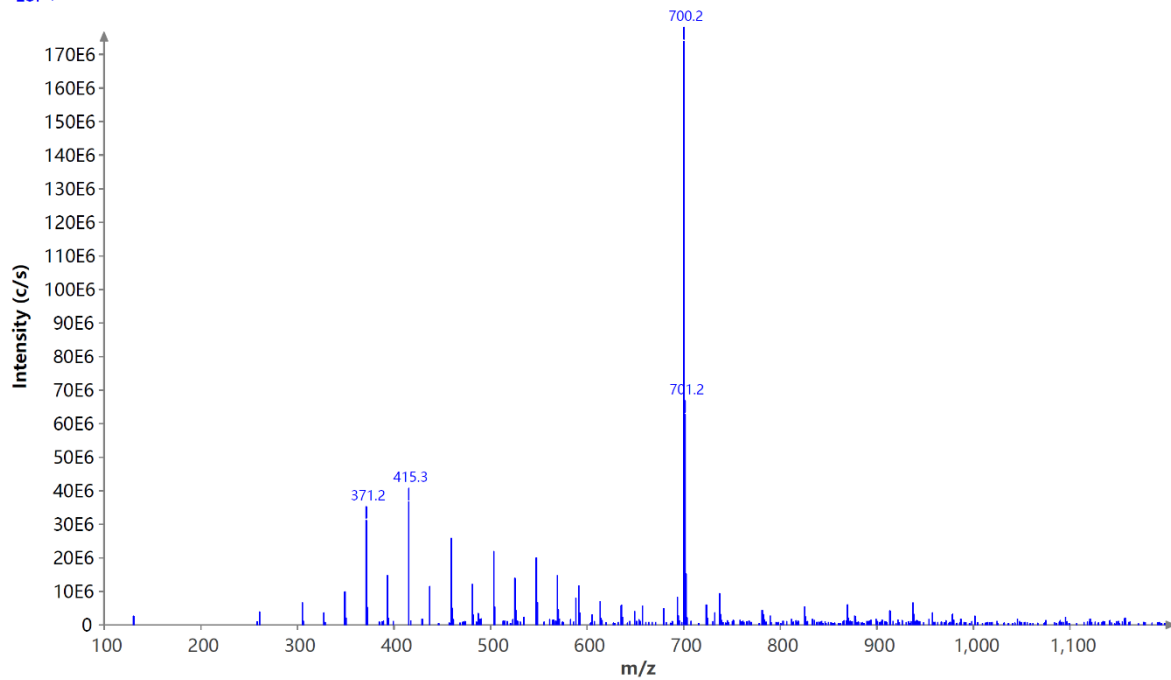


Abbildung 6.344: ESI-Massenspektrum (positiv) von Verbindung *chiral-202a*.

Spectrum RT 3:58 - 4:22 (29 scans) - Background Subtracted 2:48 - 3:23  
2024\_7\_18\_KEL\_2\_Scan1\_is1;  
ESI +

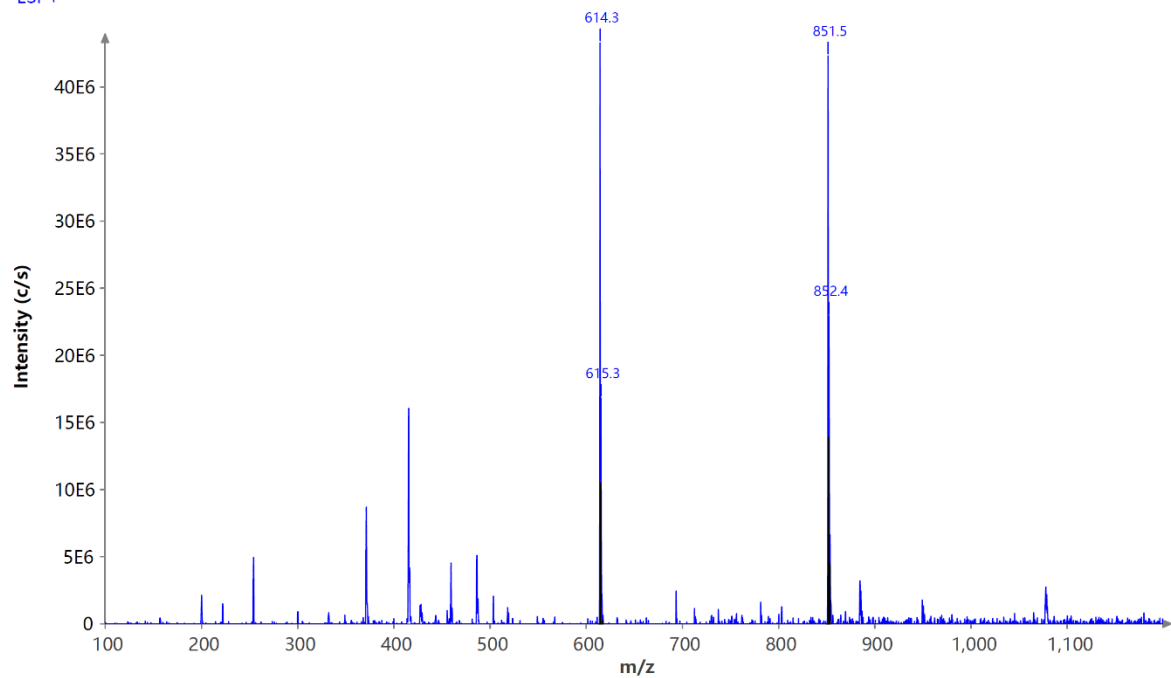


Abbildung 6.345: ESI-Massenspektrum (positiv) von Verbindung *chiral-203a*.

Spectrum RT 14:46 - 15:23 (44 scans) - Background Subtracted 13:52 - 14:21  
2024\_7\_12\_KEL\_ESI-Massen\_1\_Scan1\_is1;  
ESI +

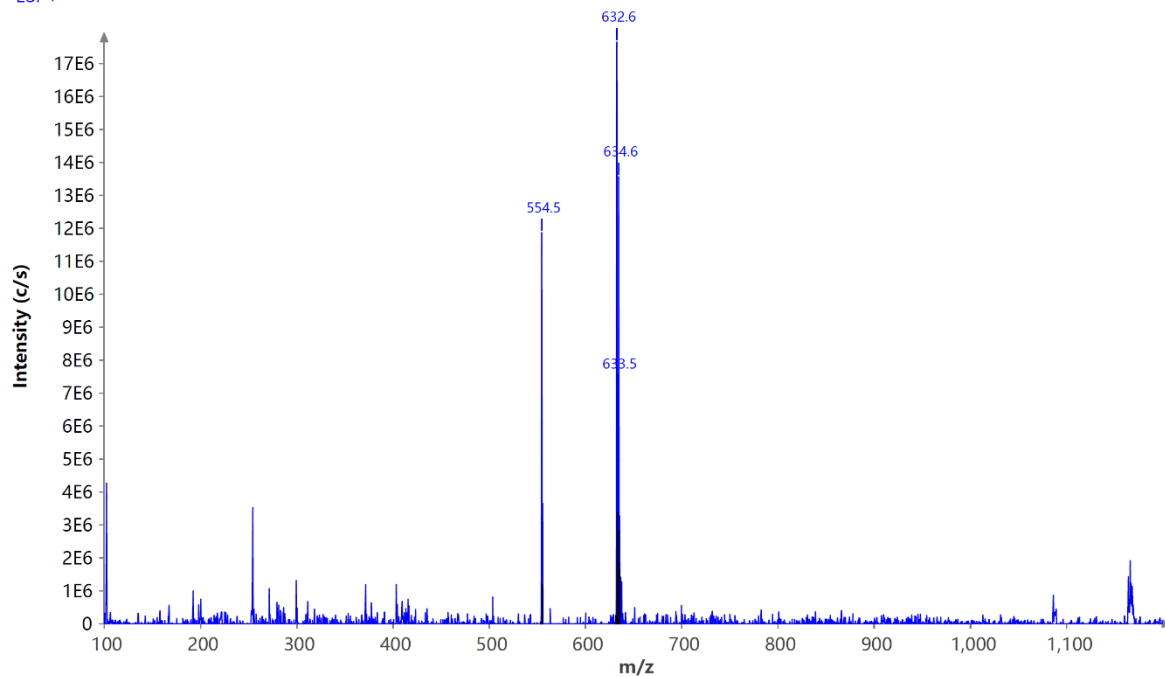


Abbildung 6.346: ESI-Massenspektrum (positiv) von Verbindung *chiral-204a*.

Spectrum RT 20:54 - 21:28 (41 scans) - Background Subtracted 19:50 - 20:22  
2024\_7\_18\_KEL\_2\_Scan1\_is1;  
ESI +

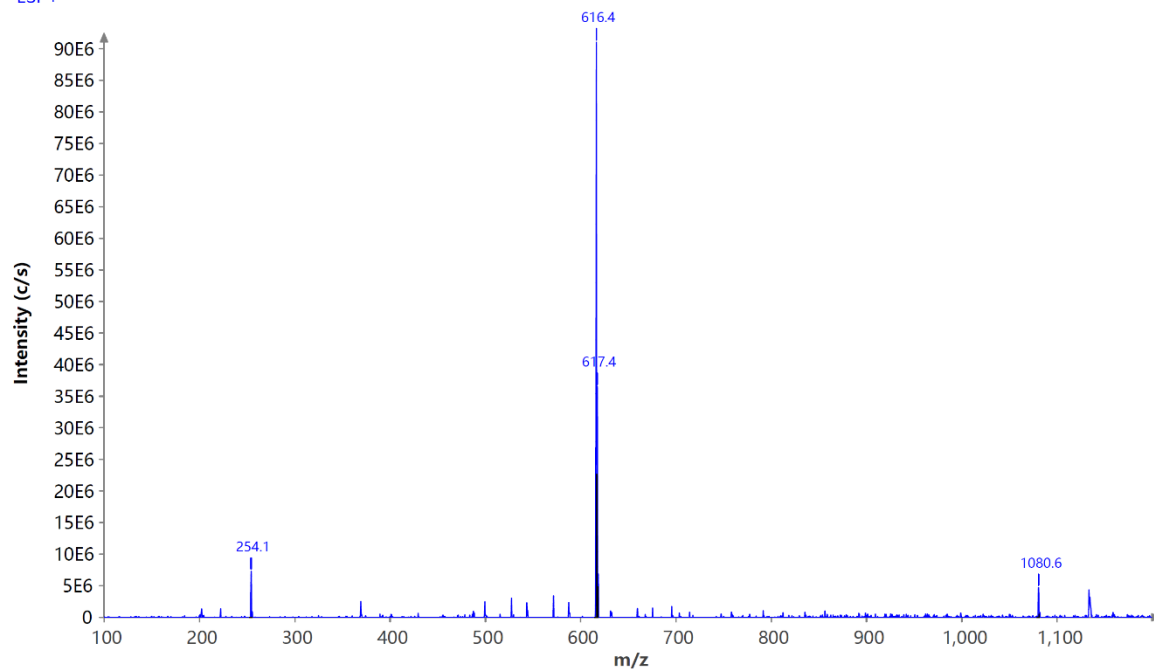


Abbildung 6.347: ESI-Massenspektrum (positiv) von Verbindung *chiral-205a*.

Spectrum RT 22:01 - 22:37 (43 scans) - Background Subtracted 13:52 - 14:21  
2024\_7\_12\_KEL\_ESI-Massen\_1\_Scan1\_is1;  
ESI +

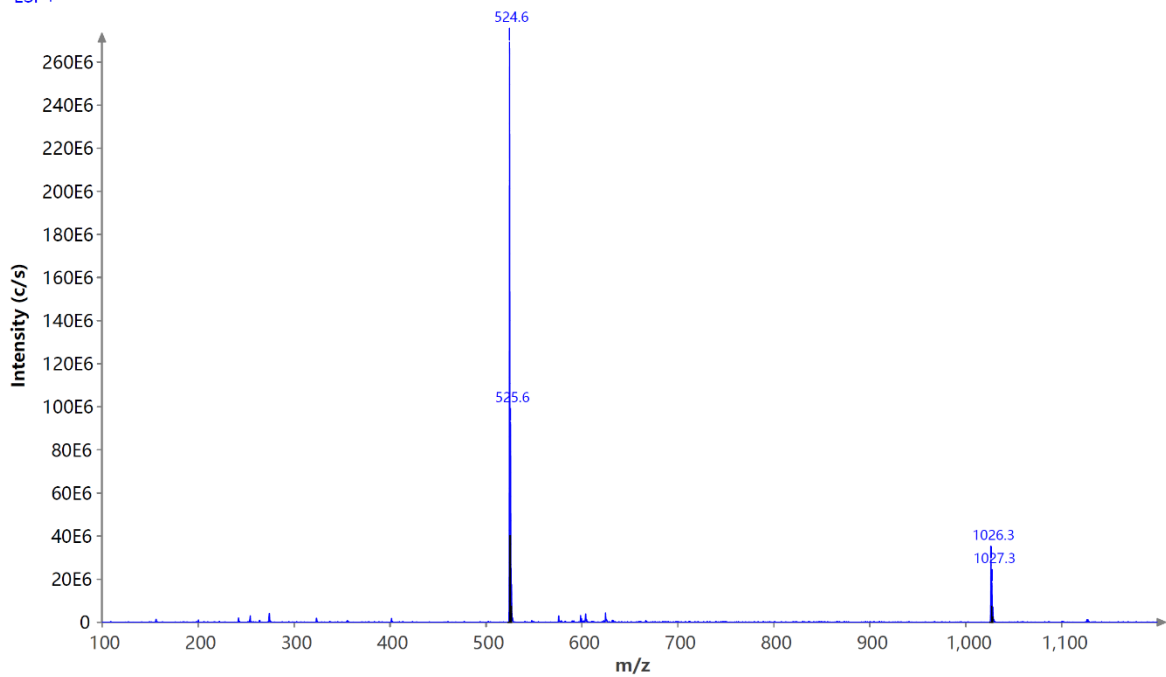


Abbildung 6.348: ESI-Massenspektrum (positiv) von Verbindung *chiral-206a*.

Spectrum RT 2:21 - 2:30 (11 scans) - Background Subtracted 1 - 0:36  
2024\_6\_28\_Kel-PS2, KEL-PS3, KEL-PS13\_Scan1\_is1;  
APCI +

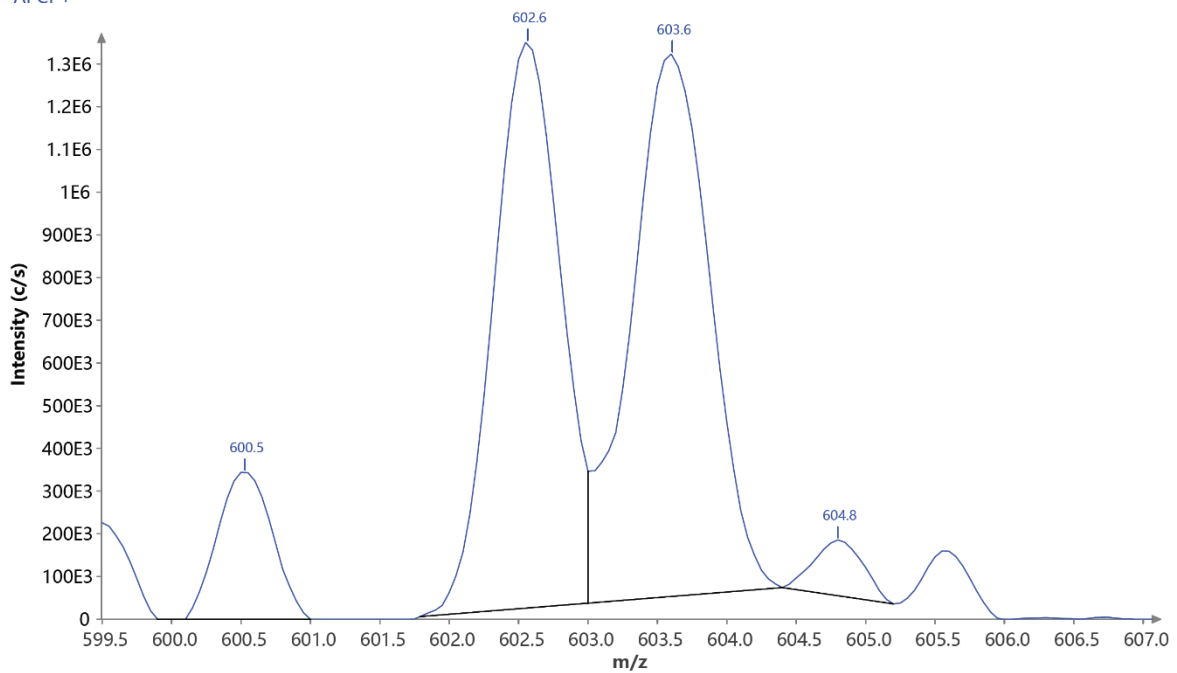


Abbildung 6.349: APCI-Massenspektrum (positiv) von Verbindung *chiral-207a*.

Spectrum RT 23:26 - 23:54 (34 scans) - Background Subtracted 22:20 - 22:45  
2024\_7\_18\_KEL\_2\_Scan1\_is1;  
ESI +

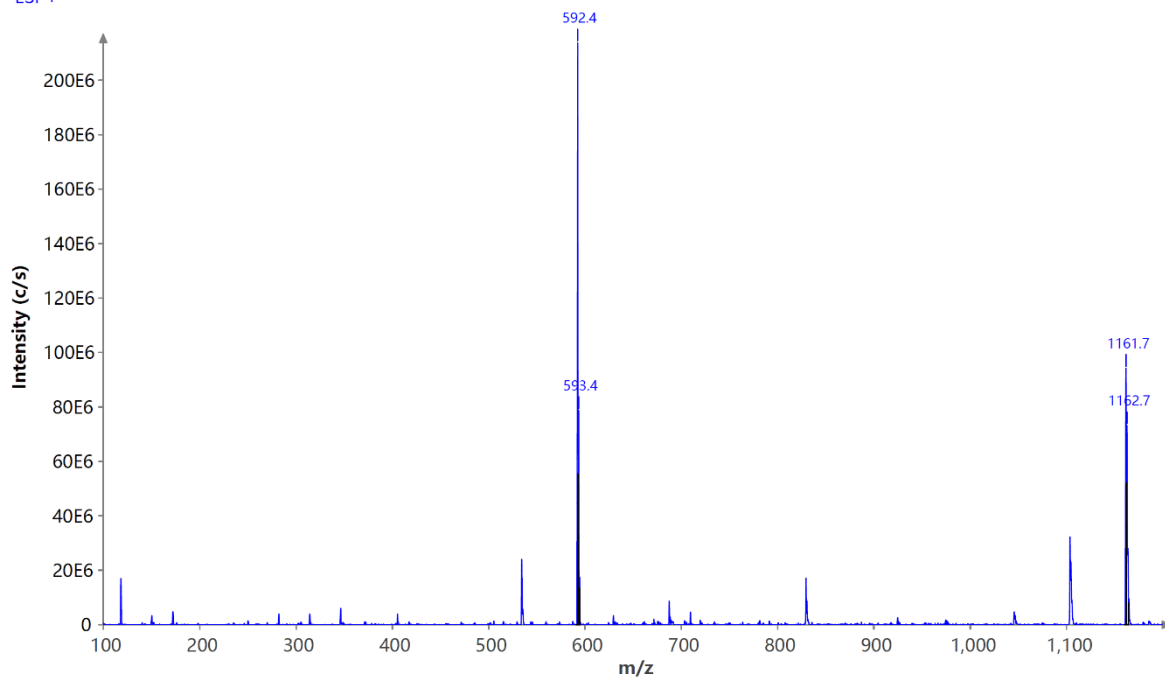


Abbildung 6.350: ESI-Massenspektrum (positiv) von Verbindung *chiral-208a*.

Spectrum RT 1:49 - 2:19 (36 scans) - Background Subtracted 0:02 - 1:24  
2024\_7\_18\_KEL\_2\_Scan1\_is1;  
ESI +

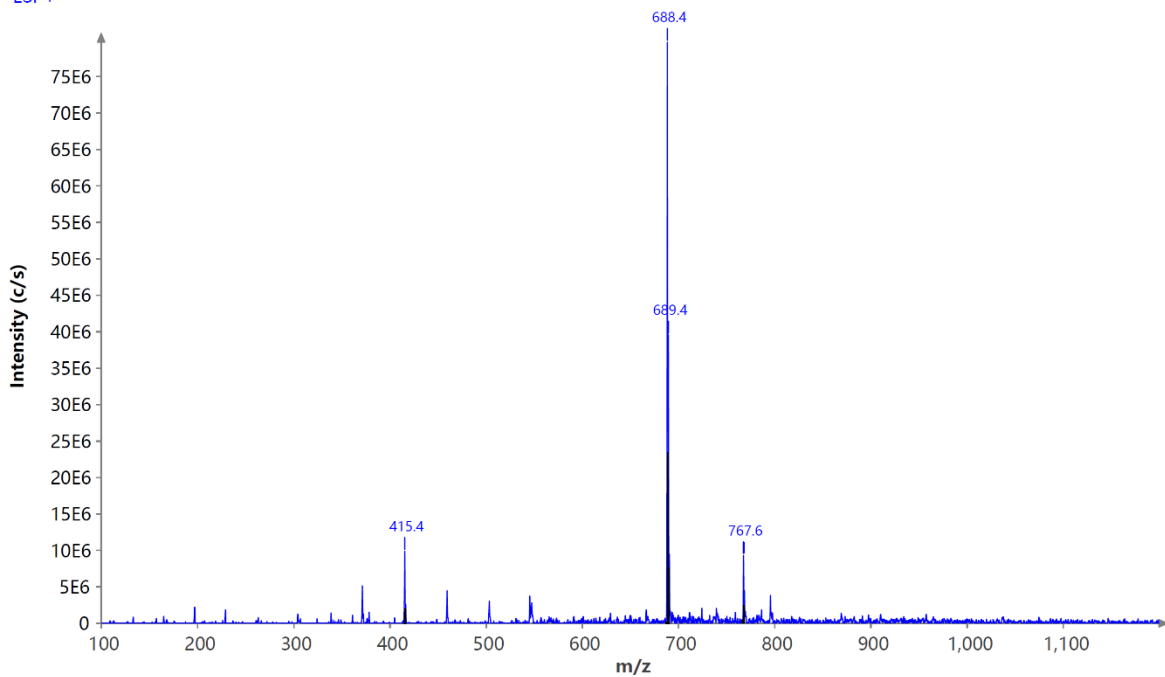


Abbildung 6.351: ESI-Massenspektrum (positiv) von Verbindung *chiral-209a*.

Spectrum RT 25:42 - 26:12 (36 scans) - Background Subtracted 24:35 - 25:05  
2024\_7\_18\_KEL\_2\_Scan1\_is1;  
ESI +

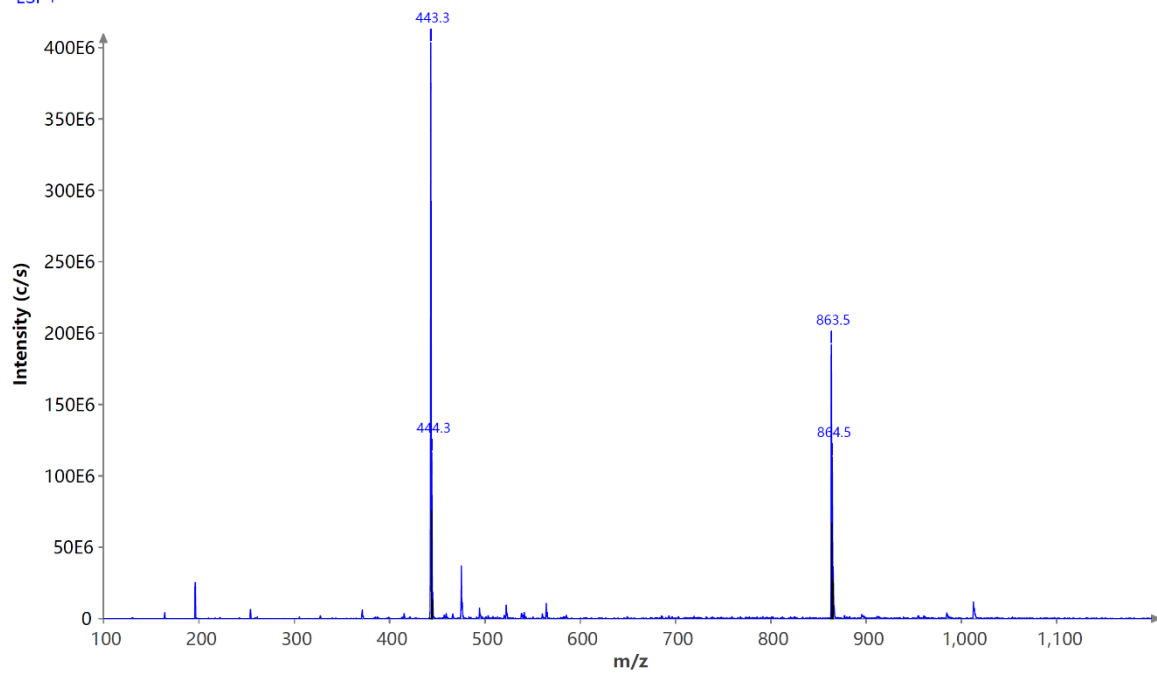


Abbildung 6.352: ESI-Massenspektrum (positiv) von Verbindung *chiral-213*.

Spectrum RT 2:56 - 3:27 (37 scans) - Background Subtracted 0:03 - 1:34  
2024\_10\_9\_12\_59\_15\_Scan1\_is1;  
ESI +

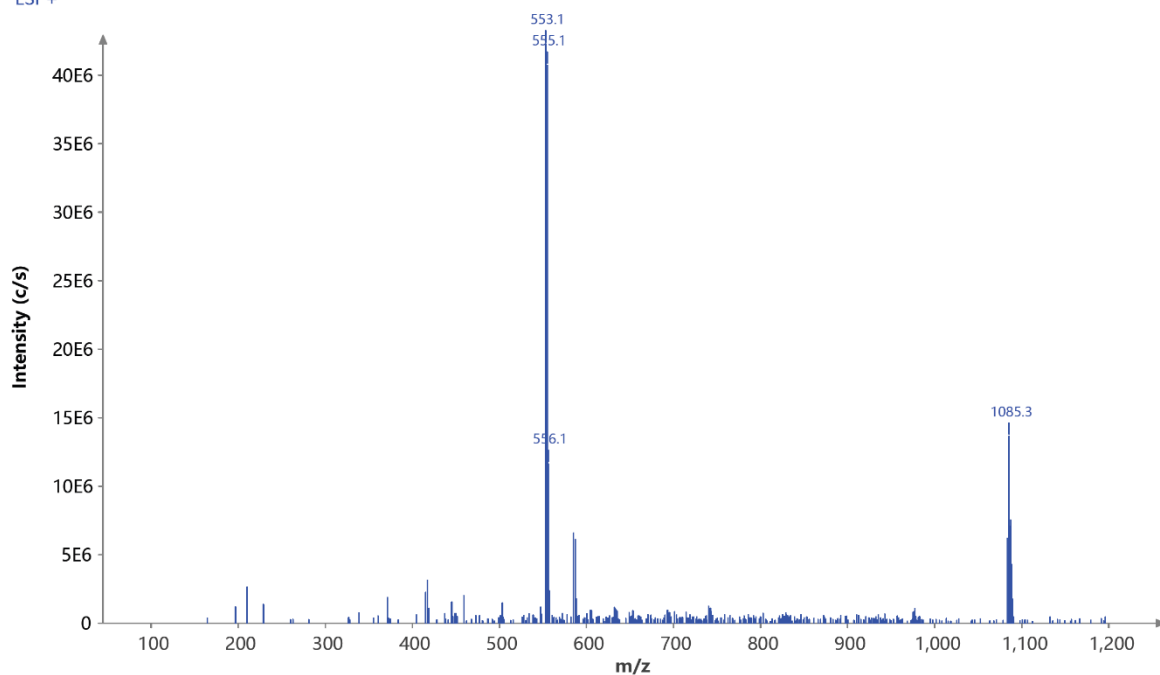


Abbildung 6.353: ESI-Massenspektrum (positiv) von Verbindung *rac-216a*.

Spectrum RT 3:37 - 4:09 (38 scans) - Background Subtracted 0:05 - 2:32  
2024\_9\_11\_KEL-349\_Scan1\_is1.datx;  
ESI +

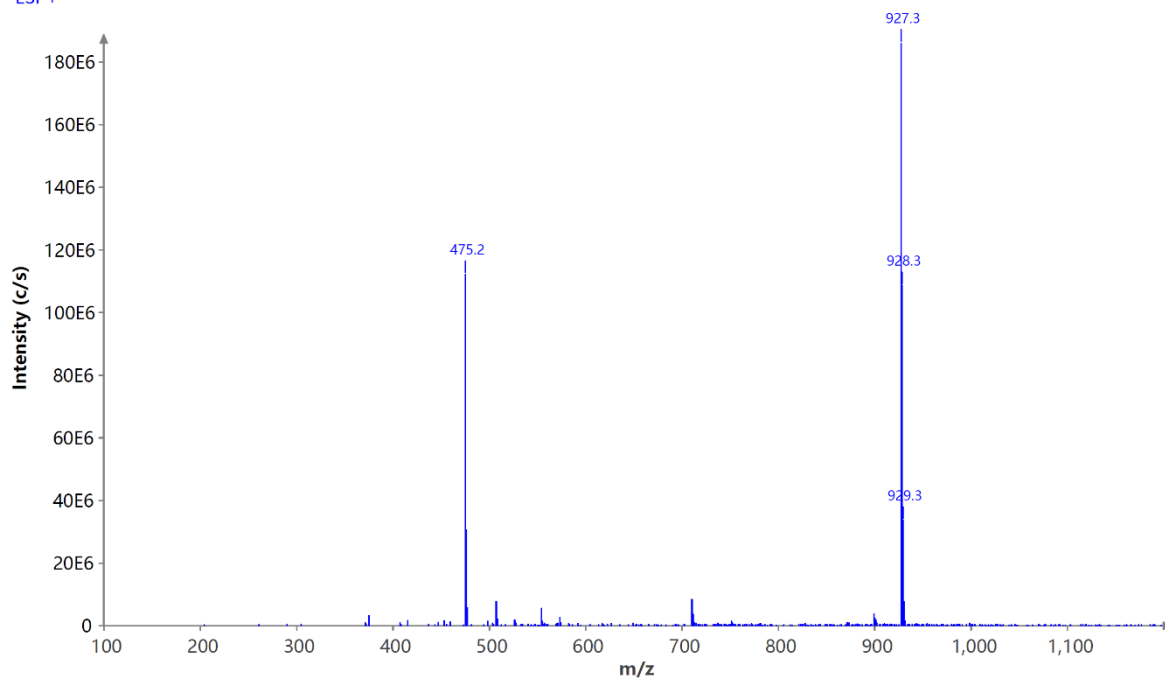


Abbildung 6.354: ESI-Massenspektrum (positiv) von Verbindung *rac*-218.

Spectrum RT 1:53 - 2:11 (22 scans) - Background Subtracted 0:03 - 1:34  
2024\_10\_9\_12\_59\_15\_Scan1\_is1;  
ESI +

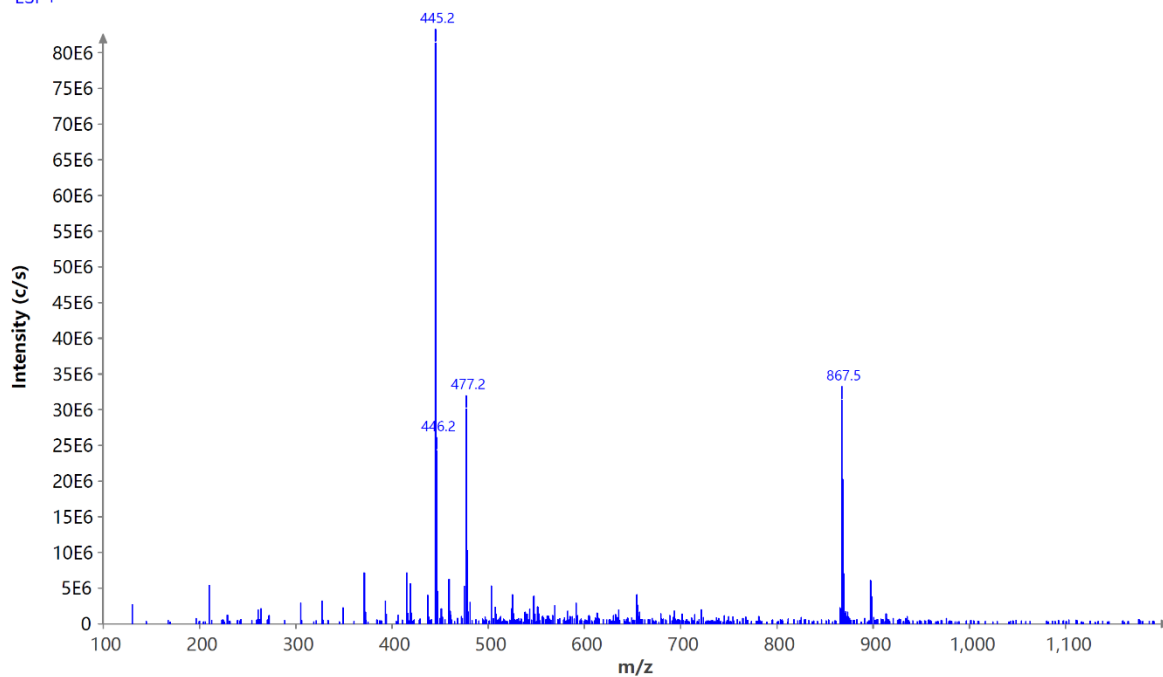


Abbildung 6.355: ESI-Massenspektrum (positiv) von Verbindung *rac*-219a.

## 6.6 Literaturverzeichnis

- [1] A. Walji, D. MacMillan, *Synlett* **2007**, 2007, 1477.
- [2] F. Wöhler, *Ann. Phys.* **1828**, 88, 253.
- [3] J. J. Berzelius, G. Sigwart, *Uebersicht der Fortschritte und des gegenwärtigen Zustandes der thierischen Chemie*, Johann Leonhard Schrag, **1815**.
- [4] K.-H. Hellwich, *Stereochemie. Grundbegriffe*, 2. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, **2007**.
- [5] T. Schmiermund, *Einführung in die Stereochemie. Eine Hilfe für Studierende und Auszubildende*, Springer Spektrum, Wiesbaden, Heidelberg, **2019**.
- [6] E. Breitmaier, G. Jung, *Organische Chemie. Grundlagen, Verbindungsklassen, Reaktionen, Konzepte, Molekülstruktur, Naturstoffe, Syntheseplanung, Nachhaltigkeit*, 7. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, **2012**.
- [7] H. P. Latscha, U. Kazmaier, H. Klein, *Organische Chemie. Chemie-Basiswissen II*, 7. Aufl., Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2016**.
- [8] M. B. Smith, J. March, *March's advanced organic chemistry. Reactions, mechanisms, and structure*, 6. Aufl., Wiley, New York, Weinheim, **2007**.
- [9] J. McConathy, M. J. Owens, *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry* **2003**, 5, 70.
- [10] I. A. Jaffe, K. Altman, P. Merryman, *J. Clin. Invest.* **1964**, 43, 1869.
- [11] J. M. Berg, J. L. Tymoczko, G. J. Gatto, L. Stryer, *Stryer Biochemie*, 8. Aufl., Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2018**.
- [12] H. C. Kimko, J. T. Cross, D. R. Abernethy, *Clin. Pharmacokinet.* **1999**, 37, 457.
- [13] D. Coury, *Expert Opin. Pharmacother.* **2009**, 10, 2679.
- [14] D. J. Heal, D. M. Pierce, *CNS Drugs* **2006**, 20, 713.
- [15] G. Franckowiak, M. Bechem, M. Schramm, G. Thomas, *Eur. J. Pharmacol.* **1985**, 114, 223.
- [16] K. Roth, *Chem. Unserer Zeit* **2005**, 39, 212.
- [17] G. Blaschke, H. P. Kraft, K. Fickentscher, F. Köhler, *Arzneim.-Forsch.* **1979**, 29, 1640.
- [18] W. H. de Camp, *Chirality* **1989**, 1, 2.
- [19] H. J. Roth, C. E. Müller, G. Folkers, *Stereochemie & Arzneistoffe. Grundlagen - Betrachtungen - Auswirkungen; mit 27 Tabellen*, Wiss. Verl.-Ges., Stuttgart, **1998**.
- [20] R. E. Gawley, *Principles of asymmetric synthesis*, 2. Aufl., Elsevier, Amsterdam, Boston, **2012**.
- [21] M. Christmann, S. Bräse (Hrsg.) *Asymmetric Synthesis - The Essentials*, WILEY-VCH, Weinheim, **2008**.
- [22] F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Structure and mechanisms*, 5. Aufl., Springer, New York, NY, **2007**.

- [23] J. Clayden, N. Greeves, S. G. Warren, P. Wothers, *Organic chemistry*, Oxford University Press, Oxford, **2001**.
- [24] D. S. Glueck, *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 1099.
- [25] I. P. Beletskaya, C. Nájera, M. Yus, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 5080.
- [26] D. Enders, M. R. M. Hüttl, C. Grondal, G. Raabe, *Nature* **2006**, *441*, 861.
- [27] X.-K. Kuang, J. Zhu, L. Zhou, L. Wang, S. R. Wang, Y. Tang, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 4991.
- [28] R. Vabre, B. Island, C. J. Diehl, P. R. Schreiner, I. Marek, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 9996.
- [29] S. H. Bertz, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3599.
- [30] T. Böttcher, *J. Chem. Inf. Model.* **2016**, *56*, 462.
- [31] J. R. Proudfoot, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 6968.
- [32] Y. A. Ivanenkov, B. A. Zagribelnyy, V. A. Aladinskiy, *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 10026.
- [33] S. Caille, S. Cui, M. M. Faul, S. M. Mennen, J. S. Tedrow, S. D. Walker, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 4583.
- [34] D. G. Brown, J. Boström, *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 9442.
- [35] A. Schuffenhauer, N. Brown, P. Selzer, P. Ertl, E. Jacoby, *J. Chem. Inf. Model.* **2006**, *46*, 525.
- [36] W. P. Walters, J. Green, J. R. Weiss, M. A. Murcko, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 6405.
- [37] O. Méndez-Lucio, J. L. Medina-Franco, *Drug Discov. Today* **2017**, *22*, 120.
- [38] F. Lovering, J. Bikker, C. Humblet, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6752.
- [39] M. Ishikawa, Y. Hashimoto, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1539.
- [40] P. A. Clemons, N. E. Bodycombe, H. A. Carrinski, J. A. Wilson, A. F. Shamji, B. K. Wagner, A. N. Koehler, S. L. Schreiber, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 18787.
- [41] J. Li, M. D. Eastgate, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 7164.
- [42] T. Gaich, P. S. Baran, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4657.
- [43] P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green chemistry. Theory and practice*, 1. Aufl., Oxford University Press, Oxford, **2000**.
- [44] P. T. Anastas, M. M. Kirchhoff, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 686.
- [45] I. T. Horváth, P. T. Anastas, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2167.
- [46] I. T. Horváth, P. T. Anastas, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2169.
- [47] P. Anastas, N. Eghbali, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 301.
- [48] R. A. Sheldon, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1437.
- [49] T. Hudlicky, D. A. Frey, L. Koroniak, C. D. Claeboe, L. E. Brammer Jr., *Green Chem.* **1999**, *1*, 57.

- [50] A. D. Curzons, D. N. Mortimer, D. J. C. Constable, V. L. Cunningham, *Green Chem.* **2001**, *3*, 1.
- [51] R. A. Sheldon, *Green Chem.* **2007**, *9*, 1273.
- [52] K. Alfonsi, J. Colberg, P. J. Dunn, T. Fevig, S. Jennings, T. A. Johnson, H. P. Kleine, C. Knight, M. A. Nagy, D. A. Perry et al., *Green Chem.* **2008**, *10*, 31.
- [53] C. Jiménez-González, D. J. C. Constable, C. S. Ponder, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1485.
- [54] C. Fadel, K. Tarabieh, *Resources* **2019**, *8*, 115.
- [55] R. A. Sheldon, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2018**, *6*, 32.
- [56] J. Martínez, J. F. Cortés, R. Miranda, *Processes* **2022**, *10*, 1274.
- [57] B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471.
- [58] B. M. Trost, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 259.
- [59] P. A. Wender, V. A. Verma, T. J. Paxton, T. H. Pillow, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 40.
- [60] P. A. Wender, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 433.
- [61] N. Z. Burns, P. S. Baran, R. W. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2854.
- [62] P. A. Clarke, S. Santos, W. H. C. Martin, *Green Chem.* **2007**, *9*, 438.
- [63] Y. Hayashi, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 866.
- [64] Y. Hayashi, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 1.
- [65] Y. Hayashi, *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54*, 1385.
- [66] J. B. Hendrickson, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5784.
- [67] G. Bernadat, G. Masson, *Synlett* **2014**, *25*, 2842.
- [68] G. Bélanger, M. Doré, F. Ménard, V. Darsigny, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7481.
- [69] F. Beltran, L. Miesch, *Synthesis* **2020**, *52*, 2497.
- [70] a) G. Stork, R. Terrell, J. Szmuszkowicz, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2029; b) G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkowicz, R. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 207; c) G. Stork, S. R. Dowd, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2178.
- [71] T. Courant, G. Dagousset, G. Masson, *Synthesis* **2015**, *47*, 1799.
- [72] K. Gopalaiah, H. B. Kagan, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4599.
- [73] B. Kempf, N. Hampel, A. R. Ofial, H. Mayr, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2209.
- [74] P. Y. Sollenberger, R. B. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 4261.
- [75] D. R. Carbery, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3455.
- [76] R. Matsubara, S. Kobayashi, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 292.
- [77] B. Maji, S. Lakhdar, H. Mayr, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5732.
- [78] R. Appel, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8240.
- [79] B. E. Maryanoff, H.-C. Zhang, J. H. Cohen, I. J. Turchi, C. A. Maryanoff, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1431.
- [80] P. Wu, T. E. Nielsen, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 7811.
- [81] M. Petrini, E. Torregiani, *Synthesis* **2007**, *2007*, 159.

- [82] T. Varlet, G. Masson, *Chem. Commun.* **2021**, 57, 4089.
- [83] R. Brettle, A. J. Mosedale, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 2185.
- [84] R. Shen, J. A. Porco, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1333.
- [85] X. Wang, J. A. Porco, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8215.
- [86] T. Kuranaga, Y. Sesoko, K. Sakata, N. Maeda, A. Hayata, M. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 5467.
- [87] M. Friedman, *J. Agric. Food Chem.* **1999**, 47, 1295.
- [88] A. D. de Bruijn, G. Roelfes, *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 12728.
- [89] R. Petracca, K. A. Bowen, L. McSweeney, S. O'Flaherty, V. Genna, B. Twamley, M. Devocelle, E. M. Scanlan, *Org. Lett.* **2019**, 21, 3281.
- [90] S. D. Nielsen, L. J. Knudsen, L. T. Bækgaard, V. Rauh, L. B. Larsen, *Foods* **2022**, 11, 897.
- [91] M. Li, M. Li, H. Geng, L. Chen, L. Xu, X. Li, C. Liu, *Org. Lett.* **2024**, 26, 8329.
- [92] R. M. de Figueiredo, J.-S. Suppo, J.-M. Campagne, *Chem. Rev.* **2016**, 116, 12029.
- [93] V. R. Pattabiraman, J. W. Bode, *Nature* **2011**, 480, 471.
- [94] G. Erker, M. Riedel, S. Koch, T. Joedicke, E.-U. Wuerthwein, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5284.
- [95] T. Kuranaga, Y. Sesoko, M. Inoue, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, 31, 514.
- [96] a) R. K. Boeckman, S. W. Goldstein, M. A. Walters, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 8250; b) W. Speckamp, M. J. Moolenaar, *Tetrahedron* **2000**, 56, 3817; c) C. G. Savarin, G. N. Boice, J. A. Murry, E. Corley, L. DiMichele, D. Hughes, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3903; d) R. B. Boar, J. F. McGhie, M. Robinson, D. H. R. Barton, D. C. Horwell, R. V. Stick, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1237; e) M. J. Burk, G. Casy, N. B. Johnson, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6084; f) H. Zhao, C. P. Vandebossche, S. G. Koenig, S. P. Singh, R. P. Bakale, *Org. Lett.* **2008**, 10, 505; g) W. Tang, N. D. Patel, A. G. Capacci, *Org. Synth.* **2013**, 90, 62; h) K. Murugan, D. Huang, Y.-T. Chien, S.-T. Liu, *Tetrahedron* **2013**, 69, 268; i) J. T. Reeves, Z. Tan, Z. S. Han, G. Li, Y. Zhang, Y. Xu, D. C. Reeves, N. C. Gonnella, S. Ma, H. Lee et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 1400; j) H. K. Pak, J. Han, M. Jeon, Y. Kim, Y. Kwon, J. Y. Park, Y. H. Rhee, J. Park, *ChemCatChem* **2015**, 7, 4030.
- [97] S. Sergeev, M. Hesse, *Synlett* **2002**, 1313.
- [98] L. Jiang, G. E. Job, A. Klapars, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3667.
- [99] P. Y. Lam, G. Vincent, D. Bonne, C. G. Clark, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 4927.
- [100] a) T. Mecozzi, M. Petrini, *Synlett* **2000**, 2000, 73; b) A. Fürstner, C. Brehm, Y. Cancho-Grande, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3955.
- [101] a) L. Yet, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 4283; b) G. Evano, N. Blanchard, M. Toumi, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3054.

- [102] a) M. V. J. Villa, S. M. Targett, J. C. Barnes, W. G. Whittingham, R. Marquez, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1631; b) J. E. Mathieson, J. J. Crawford, M. Schmidtman, R. Marquez, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2170; c) A. E. Pasqua, J. J. Crawford, D.-L. Long, R. Marquez, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2149.
- [103] S.-L. Shi, Z. L. Wong, S. L. Buchwald, *Nature* **2016**, *532*, 353.
- [104] P. Maity, D. Kundu, B. C. Ranu, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3617.
- [105] T. Ghosh, P. Maity, B. C. Ranu, *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 4406.
- [106] J. L. Brice, J. E. Meerdink, S. S. Stahl, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1845.
- [107] Y. Bolshan, R. A. Batey, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5283.
- [108] C. Feng, T.-P. Loh, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3444.
- [109] M. C. Willis, G. N. Brace, I. P. Holmes, *Synthesis* **2005**, 3229.
- [110] D. J. Wallace, D. J. Klauber, C. Chen, R. P. Volante, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4749.
- [111] A. Klapars, K. R. Campos, C. Chen, R. P. Volante, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1185.
- [112] N. Panda, R. Mothkuri, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9407.
- [113] S. Yudha S, Y. Kuninobu, K. Takai, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5609.
- [114] a) L. J. Gooßen, J. E. Rauhaus, G. Deng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4042; b) L. J. Gooßen, M. Arndt, M. Blanchot, F. Rudolphi, F. Menges, G. Niedner-Schatteburg, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2701; c) L. J. Gooßen, K. S. M. Salih, M. Blanchot, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8492; d) L. J. Gooßen, M. Blanchot, K. Salih, K. Gooßen, *Synthesis* **2009**, *2009*, 2283; e) A. E. Buba, M. Arndt, L. J. Gooßen, *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 170.
- [115] B. M. Trost, J. J. Cregg, N. Quach, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 5133.
- [116] J. Halli, P. Kramer, M. Bechthold, G. Manolikakes, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3321.
- [117] J. K. Stille, Y. Becker, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2139.
- [118] F. Weber, P. Steinlandt, M. Ballmann, G. Hilt, *Synthesis* **2017**, *49*, 440.
- [119] H. Yamada, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4569.
- [120] S. Krompiec, M. Pigulla, W. Szczepankiewicz, T. Bieg, N. Kuznik, K. Leszczynska-Sejda, M. Kubicki, T. Borowiak, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7095.
- [121] V. A. Ershova, A. V. Golovin, V. M. Pogrebnyak, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *658*, 147.
- [122] L. Wang, C. Liu, R. Bai, Y. Pan, A. Lei, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7923.
- [123] J. Chatt, B. L. Shaw, *J. Chem. Soc.* **1960**, 1718.
- [124] P. Ribéreau, M. Delamare, S. Célanire, G. Quéguiner, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3571.
- [125] a) T. P. Dang, H. B. Kagan, *J. Chem. Soc. D* **1971**, 481; b) H. B. Kagan, T.-P. Dang, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6429; c) H. B. Kagan, N. Langlois, T. Phat Dang, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *90*, 353; d) H. B. Kagan, *Pure Appl. Chem.* **1975**, *43*, 401.

- [126] W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 10.
- [127] B. D. Vineyard, W. S. Knowles, M. J. Sabacky, G. L. Bachman, D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5946.
- [128] W. S. Knowles, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 106.
- [129] W. S. Knowles, *J. Chem. Educ.* **1986**, *63*, 222.
- [130] W. S. Knowles, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998.
- [131] a) M. Birch, S. Challenger, J.-P. Crochard, D. Fradet, H. Jackman, A. Luan, E. Madigan, N. McDowall, K. Meldrum, C. M. Gordon et al., *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 1172; b) J. Deerberg, S. J. Prasad, C. Sfougataki, M. D. Eastgate, Y. Fan, R. Chidambaram, P. Sharma, L. Li, R. Schild, J. Müslehiddinoğlu et al., *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 1949.
- [132] D. Geier, P. Schmitz, J. Walkowiak, W. Leitner, G. Franciò, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 3297.
- [133] J. L. Renaud, P. Dupau, A.-E. Hay, M. Guingouain, P. H. Dixneuf, C. Bruneau, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 230.
- [134] M. R. Friedfeld, H. Zhong, R. T. Ruck, M. Shevlin, P. J. Chirik, *Science* **2018**, *360*, 888.
- [135] Y. Ge, Z. Han, Z. Wang, K. Ding, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 8981.
- [136] Y.-Q. Guan, Z. Han, X. Li, C. You, X. Tan, H. Lv, X. Zhang, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 252.
- [137] B. J. Marsh, E. L. Heath, D. R. Carbery, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 280.
- [138] D. Bouchet, T. Varlet, G. Masson, *Acc. Chem. Res.* **2022**, *55*, 3265.
- [139] a) R. Matsubara, Y. Nakamura, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1679; b) M. Terada, K. Machioka, K. Sorimachi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2254; c) M. Terada, K. Soga, N. Momiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4122.
- [140] N. Gigant, L. Chausset-Boissarie, I. Gillaizeau, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 7548.
- [141] R. Matsubara, N. Kawai, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3814.
- [142] a) X.-M. Xu, L. Zhao, J. Zhu, M.-X. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 3799; b) S. Saha, C. Schneider, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 648; c) K. Bera, C. Schneider, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5660.
- [143] J. Halli, M. Bolte, J. Bats, G. Manolikakes, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 674.
- [144] M. Terada, K. Machioka, K. Sorimachi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2553.
- [145] M. A. Schafroth, G. Zuccarello, S. Krautwald, D. Sarlah, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13898.
- [146] P. Kramer, J. Grimmer, M. Bolte, G. Manolikakes, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 13056.
- [147] S. Chen, J. J. Wong, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 3806.

- [148] a) D. Kampen, C. M. Reisinger, B. List, *Top. Curr. Chem.* **2010**, 291, 395; b) N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7894; c) K. Welter, *Chem. Unserer Zeit* **2021**, 55, 370.
- [149] S. J. Connon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3909.
- [150] D. Parmar, E. Sugiono, S. Raja, M. Rueping, *Chem. Rev.* **2014**, 114, 9047.
- [151] M. Terada, *Synthesis* **2010**, 2010, 1929.
- [152] N. Momiyama, H. Okamoto, M. Shimizu, M. Terada, *Chirality* **2015**, 27, 464.
- [153] E. P. Kyba, G. W. Gokel, F. de Jong, K. Koga, L. R. Sousa, M. G. Siegel, L. Kaplan, G. D. Y. Sogah, D. J. Cram, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 4173.
- [154] L. Meca, D. Reha, Z. Havlas, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5677.
- [155] J. S. J. Tan, R. S. Paton, *Chem. Sci.* **2019**, 10, 2285.
- [156] O. Shaashua, D. Pollok, A. Dyadyuk, A. I. Shames, S. R. Waldvogel, D. Pappo, *Org. Lett.* **2024**, 26, 2129.
- [157] K. Kaupmees, N. Tolstoluzhsky, S. Raja, M. Rueping, I. Leito, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 11569.
- [158] K. Rothermel, M. Melikian, J. Hioe, J. Greindl, J. Gramüller, M. Žabka, N. Sorgenfrei, T. Hausler, F. Morana, R. M. Gschwind, *Chem. Sci.* **2019**, 10, 10025.
- [159] a) T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1566; b) D. Uraguchi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5356.
- [160] J.-F. Yang, R.-H. Wang, Y.-X. Wang, W.-W. Yao, Q.-S. Liu, M. Ye, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 14116.
- [161] P. J. Cox, W. Wang, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2253.
- [162] K. B. Simonsen, K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7536.
- [163] J. Jacques, C. Fouquey, *Org. Synth.* **1989**, 67, 1.
- [164] M. Fleischmann, D. Drettwan, E. Sugiono, M. Rueping, R. M. Gschwind, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6364.
- [165] R. Appel, S. Chelli, T. Tokuyasu, K. Troshin, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 6579.
- [166] M. Rueping, A. Kuenkel, I. Atodiresei, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 4539.
- [167] L. Simón, J. M. Goodman, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 1775.
- [168] T. Sandmeier, E. M. Carreira in *Synthetic Approaches to Nonaromatic Nitrogen Heterocycles* (Hrsg.: A. M. M. M. Faisca Phillips), Wiley, **2020**, S. 249–271.
- [169] E. Vitaku, D. T. Smith, J. T. Njardarson, *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 10257.
- [170] R. D. Taylor, M. MacCoss, A. D. G. Lawson, *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 5845.
- [171] S. van Rootselaar, E. Peterse, D. Blanco-Ania, F. P. J. T. Rutjes, *Eur. J. Org. Chem.* **2023**, 26, e202300053.
- [172] N. Kandepedu, I. Abrunhosa-Thomas, Y. Troin, *Org. Chem. Front.* **2017**, 4, 1655.

- [173] T. J. Ritchie, S. J. F. Macdonald, S. Peace, S. D. Pickett, C. N. Luscombe, *Med. Chem. Commun.* **2012**, 3, 1062.
- [174] P. W. Kenny, C. A. Montanari, *J. Comput. Aided Mol. Des.* **2013**, 27, 1.
- [175] a) P. D. Bailey, P. A. Millwood, P. D. Smith, *Chem. Commun.* **1998**, 633; b) M. G. Buffat, *Tetrahedron* **2004**, 60, 1701.
- [176] M.-E. Ragoussi, S. M. Walker, A. Piccanello, B. M. Kariuki, P. N. Horton, N. Spencer, J. S. Snaith, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 7347.
- [177] F. Li, X. Wang, Y. M. Liu, J. Zhang, J. Yang, *Synth. Commun.* **2020**, 50, 56.
- [178] T. K. Beng, R. E. Gawley, *Org. Lett.* **2011**, 13, 394.
- [179] J. Ding, D. G. Hall, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 8069.
- [180] B. Qu, H. P. R. Mangunuru, X. Wei, K. R. Fandrick, J.-N. Desrosiers, J. D. Sieber, D. Kurouski, N. Haddad, L. P. Samankumara, H. Lee et al., *Org. Lett.* **2016**, 18, 4920.
- [181] Z. Sun, S. Yu, Z. Ding, D. Ma, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 9300.
- [182] S. Číhalová, G. Valero, J. Schimer, M. Humpl, M. Dračinský, A. Moyano, R. Rios, J. Vesely, *Tetrahedron* **2011**, 67, 8942.
- [183] Y. Yamashita, Y. Mizuki, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1803.
- [184] M. A. Schafroth, S. M. Rummelt, D. Sarlah, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2017**, 19, 3235.
- [185] J.-D. Liu, Y.-C. Chen, G.-B. Zhang, Z.-Q. Li, P. Chen, J.-Y. Du, Y.-Q. Tu, C.-A. Fan, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 2721.
- [186] A. Younai, B.-S. Zeng, H. Y. Meltzer, K. A. Scheidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 6900.
- [187] M. Terada, K. Machioka, K. Sorimachi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 10336.
- [188] L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115.
- [189] L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, 32, 131.
- [190] a) R. W. Armstrong, A. P. Combs, P. A. Tempest, S. D. Brown, T. A. Keating, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 123; b) A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3168.
- [191] P. Prediger, L. F. Barbosa, Y. Génisson, C. R. D. Correia, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 7737.
- [192] X.-H. Fan, L.-M. Yang, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2010, 2457.
- [193] X.-H. Fan, L.-M. Yang, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2011, 1467.
- [194] E. A. Standley, S. J. Smith, P. Müller, T. F. Jamison, *Organometallics* **2014**, 33, 2012.
- [195] M. Genov, G. Scherer, M. Studer, A. Pfaltz, *Synthesis* **2002**, 2002, 2037.
- [196] S. Tu, C. Zhang, *Org. Process Res. Dev.* **2015**, 19, 2045.
- [197] T. C. Malig, D. Yu, J. E. Hein, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 9167.

- [198] L. S. Povarov, *Russ. Chem. Rev.* **1967**, *36*, 656.
- [199] S. M. Weinreb, R. K. Orr, *Synthesis* **2005**, 1205.
- [200] S. Liang, K. Hofman, M. Friedrich, G. Manolikakes, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 4664.
- [201] J. Sisko, M. Mellinger, P. W. Sheldrake, N. H. Baine, *Org. Synth.* **2000**, *77*, 198.
- [202] J.-N. Desrosiers, A. Côté, A. A. Boezio, A. B. Charette, *Org. Synth.* **2006**, *83*, 5.
- [203] Y. Huang, Y. Shen, C. Chen, *Synthesis* **1985**, *1985*, 651.
- [204] L. C. Vishwakarma, O. D. Stringer, F. A. Davis, *Org. Synth.* **1988**, *66*, 203.
- [205] X.-S. Zhang, Y. Li, H. Li, K. Chen, Z.-Q. Lei, Z.-J. Shi, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 16214.
- [206] K. Schwetlick, E. Fanghänel, R. Beckert, W. D. Habicher, H.-J. Knölker, P. Metz, *Organikum. Organisch-chemisches Grundpraktikum*, 23. Aufl., Wiley VCH, Weinheim, **2009**.
- [207] A. G. Wenzel, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964.
- [208] A. M. Kanazawa, J.-N. Denis, A. E. Greene, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1238.
- [209] F. Scharinger, Á. Márk Pálvölgyi, V. Zeindlhofer, M. Schnürch, C. Schröder, K. Bica-Schröder, *ChemCatChem* **2020**, *12*, 3776.
- [210] M. Karplus, *J. Chem. Phys.* **1959**, *30*, 11.
- [211] M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2870.
- [212] C. A. G. Haasnoot, F. A. A. M. de Leeuw, C. Altona, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2783.
- [213] E. W. Garbisch, M. G. Griffith, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6543.
- [214] Z. Zeng, G. Kociok-Köhn, T. J. Woodman, M. G. Rowan, I. S. Blagbrough, *ACS Omega* **2021**, *6*, 12769.
- [215] a) M. Terada, K. Sorimachi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 292; b) Y.-X. Jia, J. Zhong, S.-F. Zhu, C.-M. Zhang, Q.-L. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5565; c) T. Niu, L. Huang, T. Wu, Y. Zhang, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 273.
- [216] G. M. Loudon, *Organic chemistry*, 5. Aufl., Roberts and Company Publishers, Greenwood Village, Colorado, USA, **2009**.
- [217] T. Kano, T. Yurino, D. Asakawa, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5532.
- [218] T. Kano, T. Yurino, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11509.
- [219] V. J. Lillo, J. Mansilla, J. M. Saá, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 4527.
- [220] a) D. Prat, J. Hayler, A. Wells, *Green Chem.* **2014**, *16*, 4546; b) A. Jordan, P. Stoy, H. F. Sneddon, *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 1582.
- [221] J. Scholz, *Bachelorarbeit*, Technische Universität Kaiserslautern, Kaiserslautern, **2022**.

- [222] G. Helmchen, *Stereoselective Synthesis. Nomenclature, Principles, Analytic, Axially Chiral Compounds, Bond Disconnection, Alkylation Reaction, Insertion into C-H Bonds*, 4. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1995**.
- [223] S. Parsons, *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, *28*, 1304.
- [224] M. Bartoszek, M. Beller, J. Deutsch, M. Klawonn, A. Köckritz, N. Nemati, A. Pews-Davtyan, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1316.
- [225] M. Rueping, B. J. Nachtsheim, R. M. Koenigs, W. Ieawsuwan, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13116.
- [226] G. Dagousset, F. Drouet, G. Masson, J. Zhu, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5546.
- [227] H. E. Zimmerman, M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920.
- [228] F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Reactions and synthesis*, 5. Aufl., Springer, New York, NY, **2007**.
- [229] R. Sahnoun, S. Koseki, Y. Fujimura, *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 2440.
- [230] T. Arnold, *Bachelorarbeit*, Technische Universität Kaiserslautern, Kaiserslautern, **2022**.
- [231] L. Pietrek, *Bachelorarbeit*, Rheinland-Pfälzische Technische Universität Kaiserslautern-Landau, Kaiserslautern, **2023**.
- [232] A. Haber, *Bachelorarbeit*, Rheinland-Pfälzische Technische Universität Kaiserslautern-Landau, Kaiserslautern, **2023**.
- [233] R. Pedrosa, J. M. Andrés, D. P. Ávila, M. Ceballos, R. Pindado, *Green Chem.* **2015**, *17*, 2217.
- [234] D. Best, S. Kujawa, H. W. Lam, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18193.
- [235] A. S. Tsai, M. E. Tauchert, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1248.
- [236] T. Ollevier, Z. Li, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3251.
- [237] J. Li, R. Oost, B. Maryasin, L. González, N. Maulide, *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 2327.
- [238] S. Makai, E. Falk, B. Morandi, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 21548.
- [239] H. Teller, M. Corbet, L. Mantilli, G. Gopakumar, R. Goddard, W. Thiel, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15331.
- [240] L. Vyklický, H. Dvořáková, D. Dvořák, *Organometallics* **2001**, *20*, 5419.
- [241] C. W. Cheung, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7526.
- [242] A. E. Schneider, G. Manolikakes, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6193.
- [243] A. R. Kielbassa, *Masterarbeit*, Technische Universität Kaiserslautern, Kaiserslautern, **2022**.
- [244] P. Kramer, *Dissertation*, Goethe-Universität Frankfurt am Main, Frankfurt am Main, **2020**.

- [245] J. L. Hubbard, G. Dake in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, **2001**.
- [246] H.-J. Wang, *Synlett* **2009**, 2009, 2037.
- [247] T. Shono, Y. Matsumura, O. Onomura, Y. Yamada, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4073.
- [248] Y. Matsumura, J. Terauchi, T. Yamamoto, T. Konno, T. Shono, *Tetrahedron* **1993**, 49, 8503.
- [249] C. Aciro, S. G. Davies, A. C. Garner, Y. Ishii, M.-S. Key, K. B. Ling, R. S. Prasad, P. M. Roberts, H. Rodriguez-Solla, C. O'Leary-Steele et al., *Tetrahedron* **2008**, 64, 9320.
- [250] R. Li, Y. Dong, S. N. Khan, M. K. Zaman, J. Zhou, P. Miao, L. Hu, Z. Sun, *Nat. Commun.* **2022**, 13, 7061.
- [251] G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, 29, 2176.
- [252] S. Ponra, B. Boudet, P. Phansavath, V. Ratovelomanana-Vidal, *Synthesis* **2021**, 53, 193.
- [253] J. A. Osborn, F. H. Jardine, J. F. Young, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc., A* **1966**, 1711.
- [254] B. D. Vineyard, W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *J. Mol. Catal.* **1983**, 19, 159.
- [255] N. Derrien, C. B. Dousson, S. M. Roberts, U. Berens, M. J. Burk, M. Ohff, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 3341.
- [256] G. P. Aguado, A. G. Moglioni, E. García-Expósito, V. Branchadell, R. M. Ortuño, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7971.
- [257] L. Schiaffino, G. Ercolani, *J. Phys. Org. Chem.* **2011**, 24, 257.
- [258] M. Biosca, P. de La Cruz-Sánchez, O. Pàmies, M. Diéguez, *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 4730.
- [259] J. M. Hopkins, S. A. Dalrymple, M. Parvez, B. A. Keay, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3765.
- [260] D.-H. Liu, P. M. Pflüger, A. Outlaw, L. Lückemeier, F. Zhang, C. Regan, H. Rashidi Nodeh, T. Cernak, J. Ma, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, 146, 11866.
- [261] A. M. Kazerouni, D. S. Brandes, C. C. Davies, L. F. Cotter, J. M. Mayer, S. Chen, J. A. Ellman, *ACS Catal.* **2022**, 12, 7798.
- [262] M. Harmata, R. Brückner, *Organic mechanisms. Reactions, stereochemistry and synthesis*, Springer, Berlin, Heidelberg, **2010**.
- [263] H. Xiong, R. P. Hsung, L. Shen, J. M. Hahn, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4449.
- [264] a) S.-C. Krieg, J. Grimmer, P. Kramer, M. Bolte, H. Kelm, G. Manolikakes, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 23667; b) S.-C. Krieg, J. Grimmer, A. M. Pick, H. Kelm, M. Breugst, G. Manolikakes, *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, 2022.
- [265] G. M. Sheldrick, *Acta Cryst. A* **2008**, 64, 112.
- [266] R. Cano, D. J. Ramón, M. Yus, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 5547.

- [267] D. Huang, X. Wang, X. Wang, W. Chen, X. Wang, Y. Hu, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 604.
- [268] L. Huang, W. D. Wulff, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8892.
- [269] W. L. F. Armarego, C. Chai Li Lin, *Purification of laboratory chemicals*, 6. Aufl., Butterworth-Heinemann, Amsterdam, Heidelberg, **2009**.
- [270] C. F. Heinrich, D. Durand, J. Starck, V. Michelet, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7064.
- [271] C. T. Mbofana, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3285.
- [272] A. Alhalib, S. Kamouka, W. J. Moran, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1453.
- [273] H. Abdellaoui, X. Chen, J. Xu, *Synthesis* **2017**, *49*, 2250.
- [274] A. R. Katritzky, A. V. Ignatchenko, H. Lang, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4002.
- [275] J. Matsuo, T. Kozai, H. Ishibashi, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6095.
- [276] W. Kuchen, H. F. Mahler, *Phosphorus, Sulfur Relat. Elem.* **1980**, *8*, 139.
- [277] D. J. Cram, R. C. Helgeson, S. C. Peacock, L. J. Kaplan, L. A. Domeier, P. Moreau, K. Koga, J. M. Mayer, Y. Chao, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1930.

## Lebenslauf



### *Persönliche Daten*

Name Julian Keller

---

### *Ausbildung*

2021 – Chemie (Promotion), Rheinland-Pfälzische Technische Universität Kaiserslautern-Landau, Betreuer: Prof. Dr. Georg Manolikakes  
Stipendium: Evangelisches Studienwerk e.V. Villigst

2017 – 2020 Chemie (M. Sc.), Technische Universität Kaiserslautern

2014 – 2017 Chemie (B. Sc.), Technische Universität Kaiserslautern

2005 – 2014 Paul-von-Denis-Gymnasium Schifferstadt

2001 – 2005 Grundschule Süd Schifferstadt

---

### *Auszeichnungen*

Steinhofer-Preis 2020 Für einen herausragenden Abschluss im Masterstudiengang Chemie, verliehen von der Professor Dr. Drs. h.c. Adolf Steinhofer-Stiftung

---