

Stereoselektive, Übergangsmetallkatalysierte Michael-Reaktionen

**vorgelegt von
Diplom-Chemiker
Ulrich Rößler
aus Berlin**

**Vom Fachbereich 5 – Chemie –
der Technischen Universität Berlin
zur Erlangung des akademischen Grades**

**Doktor der Naturwissenschaften
– Dr. rer. nat. –**

genehmigte Dissertation

Berlin 2000

D83

Stereoselektive, übergangsmetallkatalysierte Michael-Reaktionen

vorgelegt von
Diplom-Chemiker
Ulrich Rößler
aus Berlin

Vom Fachbereich 5 – Chemie –
der Technischen Universität Berlin
zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Naturwissenschaften
– Dr. rer. nat. –

genehmigte Dissertation

Promotionsausschuß:

Vorsitzender: Prof. Dr. rer. nat. Herbert Schumann

Berichter: Prof. Dr. rer. nat. Siegfried Blechert

Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Jens Christoffers

Tag der mündlichen Prüfung: 4. Oktober 2000

Berlin 2000

D83

Abstract

Rößler, Ulrich

Stereoselektive, Übergangsmetallkatalysierte Michael-Reaktionen

In der vorliegenden Arbeit wird eine neue, asymmetrische, Übergangsmetallkatalysierte *Michael*-Reaktion beschrieben, die es erlaubt, bei der Reaktion von 1,3-Dicarbonylverbindungen als *Michael*-Donor mit Methylvinylketon als *Michael*-Akzeptor quartäre Stereozentren mit Enantiomerenüberschüssen von bis zu 91% *ee* aufzubauen. Die milden Reaktionsbedingungen sind ein Vorteil dieser Methode: Die Reaktion verläuft bei Raumtemperatur ohne Ausschluß von Feuchtigkeit oder Sauerstoff. Diese Methode konnte durch ein kombinatorisches Massenscreening einer großen Anzahl verschiedener, chiraler, mehrzähliger Liganden mit verschiedenen Metallsalzen verwirklicht werden.

Im ersten Teil dieser Arbeit wird die Synthese neuer, chiraler, mehrzähliger Liganden für dieses kombinatorische Massenscreening beschrieben. Ausgehend von α -Hydroxyestern konnten in guten Gesamtausbeuten neue, chirale, C_2 -symmetrische, dreizählige Liganden mit *O,O,O*-, *O,S,O*-, *S,O,S*-, *S,S,S*- und *P,O,P*-Donorsätzen und zweizählige Liganden mit *O,S*- und *O,P*-Donorsätzen synthetisiert werden.

Der zweite Teil dieser Arbeit behandelt das Screening-Programm zur asymmetrischen, Übergangsmetallkatalysierten *Michael*-Reaktion. In einem Primär-Screening wurden zunächst verschiedene neu synthetisierte sowie bekannte Liganden mit verschiedenen Lewis-sauren Metallsalzen auf eine asymmetrische Induktion in der *Michael*-Reaktion anhand einer einheitlichen Testreaktion hin untersucht. Bei positiven Ergebnissen wurden anschließend in einem Sekundär-Screening verschiedene Versuchsparameter wie Reaktionstemperatur, Lösungsmittel, Katalysatormenge und das Metallsalz-Ligand-Verhältnis optimiert. Mit den optimierten Parametern wurde in einem Tertiär-Screening wiederum die asymmetrische Induktion bei der Verwendung diverser *Michael*-Donoren bestimmt.

Auf diese Weise konnte eine durch Nickel(II) und (*R,R*)-1,2-Diaminocyclohexan katalysierte *Michael*-Reaktion entwickelt werden, mit der Enantiomerenüberschüsse von bis zu 91% *ee* erzielt werden können.

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Priv.-Doz. Dr. Jens Christoffers und Herrn Prof. Dr. Siegfried Blechert in der Zeit von Mai 1997 bis Oktober 2000 am Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Berlin angefertigt.

Herrn Priv.-Doz. Dr. Jens Christoffers danke ich für die interessante Aufgabenstellung, die zahl- und hilfreichen Diskussionen, die großen Freiheiten bei der Bearbeitung dieses Themas, die hervorragenden Arbeitsbedingungen und sein Vertrauen in meine Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Siegfried Blechert danke ich für die Übernahme der zweiten Berichterstattung und die hervorragenden Arbeitsbedingungen in seinem Arbeitskreis.

Mein besonderer Dank für das Korrekturlesen dieser Arbeit, die zahlreichen Diskussionen, konstruktive Kritik und vor allem viele heitere Momente inner- und außerhalb des Labors gilt Alexander Mann und Heiko Oertling. Weiterer Dank für die angenehme Zusammenarbeit geht an meine Laborkollegin Monika Ulrich, die restlichen Mitglieder des Arbeitskreises Christoffers: Neclâ Önal, Yvonne Schulze und Thomas Werner, sowie die Mitglieder des Arbeitskreises Blechert, insbesondere Dirk Eisele, Víctor García-Ruiz, Simon Gessler, Harald Kratz und Christian Stapper, alle Mitarbeiter des Instituts für Organische Chemie der Technischen Universität Berlin und alle meine Praktikanten.

Meinen Eltern danke ich für ihr Vertrauen und ihre Unterstützung während meines Studiums und meiner Promotion, ohne die das Zustandekommen dieser Arbeit niemals möglich gewesen wäre. Außerdem danke ich meinen Geschwistern, Freunden, Verwandten und Bekannten für ihr Vertrauen und ihre Unterstützung.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Asymmetrische Katalyse	1
1.2 Chirale Liganden	2
1.3 Die basenkatalysierte <i>Michael</i> -Reaktion	3
1.4 Die metallkatalysierte <i>Michael</i> -Reaktion	5
1.5 Die Eisen(III)-katalysierte <i>Michael</i> -Reaktion	6
1.6 Das Potential der Eisen(III)-katalysierten <i>Michael</i> -Reaktion	8
1.7 Asymmetrische <i>Michael</i> -Reaktionen	10
2. Aufgabenstellung und Zielsetzung	15
2.1 Synthese C_2 -symmetrischer dreizähniger Liganden	15
2.2 Asymmetrische übergangsmetallkatalysierte <i>Michael</i> -Reaktionen	17
3. Synthese C_2-symmetrischer dreizähniger Liganden	19
3.1 Verwendung von Benzyl-Schutzgruppen	20
3.1.1 Benzylierung und Allylierung mit Trichloracetimidaten	21
3.1.2 Synthese der Dibenzylxythioether 33	23
3.1.3 Synthese der Dibenzylxyether 32	24
3.1.4 Abspaltung der Benzyl-Schutzgruppe	26
3.2 Verwendung von Acetal-Schutzgruppen	28
3.2.1 Synthese der Dihydroxythioether 27	28
3.2.2 Synthese der Dihydroxyether 26	30
3.2.3 Synthese von chiralen β -Hydroxyalkylsulfanen und -phosphanen 48	33
3.3 Synthese chiraler dreizähniger Liganden mit <i>S,O,S</i> -, <i>S,S,S</i> -, <i>P,O,P</i> - und <i>P,S,P</i> -Donorsätzen	35
3.3.1 Liganden mit <i>S,O,S</i> - und <i>P,O,P</i> -Donorsätzen	35
3.3.2 Liganden mit <i>S,S,S</i> -Donorsätzen	36
3.3.2.1 Aktivierung der Dihydroxythioether 27	36
3.3.2.2 Synthese der Tristhioether 25d-g	39
3.3.3 Liganden mit <i>P,S,P</i> -Donorsätzen	42

4. Asymmetrische übergangsmetallkatalysierte <i>Michael</i>-Reaktionen	44
4.1 Primär-Screening	44
4.2 Sekundär-Screening	47
4.3 Tertiär-Screening	49
4.3.1 Synthese weiterer <i>Michael</i> -Donoren	49
4.3.2 Asymmetrische <i>Michael</i> -Reaktionen verschiedener Donoren	51
4.3.2.1 Analytik der <i>Michael</i> -Produkte durch Gaschromatographie an chiraler Phase	53
4.3.2.2 Analytik der <i>Michael</i> -Produkte nach Derivatisierung	54
4.3.2.3 Zuordnung der absoluten Konfiguration	55
4.4 Diskussion zum Reaktionsmechanismus der asymmetrischen <i>Michael</i> -Reaktion	55
 5. Zusammenfassung und Ausblick	 58
 6. Experimenteller Teil	 61
6.1 Allgemeines	61
6.1.1 Analytik und Instrumentelles	61
6.1.1.1 ¹ H-NMR-Spektroskopie	61
6.1.1.2 ¹³ C-NMR-Spektroskopie	61
6.1.1.3 ³¹ P-NMR-Spektroskopie	61
6.1.1.4 Infrarotspektroskopie (IR)	61
6.1.1.5 Massenspektrometrie (MS) und Hochauflösungen (HRMS)	62
6.1.1.6 Schmelzpunkte	62
6.1.1.7 Elementaranalysen (EA)	62
6.1.1.8 Drehwerte	62
6.1.2 Chromatographie	63
6.1.2.1 Säulenchromatographie	63
6.1.2.2 Dünnschichtchromatographie (DC)	63
6.1.2.3 Präparative Dünnschichtchromatographie	63
6.1.2.4 Gaschromatographie (GC)	63
6.1.3 Präparatives	64
6.1.3.1 Lösungsmittel	64
6.1.3.2 Chemikalien	64

6.2	Synthesevorschriften zu Kapitel 3.1.1	65
6.2.1	(S)-(-)-2-Benzyl oxypropionsäureethylester (29a)	65
6.2.2	(S)-(+)-2-Benzyl oxy-2-phenyllessigsäureethylester (29b)	66
6.2.3	(S)-(-)-2-Benzyl oxybutandisäuredimethylester (29c)	67
6.2.4	(S)-(-)-2-Allyl oxypropionsäureethylester (29d)	68
6.2.5	(S)-(+)-2-Allyl oxy-2-phenyllessigsäureethylester (29e)	69
6.2.6	(S)-(-)-2-Allyl oxybutandisäuredimethylester (29f)	71
6.3	Synthesevorschriften zu Kapitel 3.1.2	72
6.3.1	(S)-(+)-2-Benzyl oxypropan-1-ol (30a)	72
6.3.2	(S)-(+)-2-Benzyl oxy-2-phenylethan-1-ol (30b)	73
6.3.3	(S)-(-)-2-Benzyl oxy-1-propyl-tosylat (31a)	74
6.3.4	(S)-(+)-2-Benzyl oxy-2-phenyl-1-ethyl-tosylat (31b)	75
6.3.5	(S,S)-(-)-Bis(2-benzyl oxy-1-propyl)-thioether (33a)	76
6.3.6	(S,S)-(+)-Bis(2-benzyl oxy-2-phenyl-1-ethyl)-thioether (33b)	77
6.4	Synthesevorschriften zu Kapitel 3.1.3	78
6.4.1	(S,S)-(-)-Bis(2-benzyl oxy-1-propyl)-ether (32a)	78
6.4.2	(S,S)-Bis(2-benzyl oxy-2-phenylethoxy)methan (38)	79
6.4.3	(S)-Trifluormethansulfonsäure(2-benzyl oxy-2-phenylethyl)ester (39)	80
6.4.4	(S)-(+)-2-Benzyl oxy-1-iod-2-phenylethan (40)	80
6.5	Synthesevorschriften zu Kapitel 3.1.4	81
6.5.1	(S,S)-(+)-Bis(2-hydroxy-1-propyl)-ether (26a)	81
6.5.2	(S,S)-Bis(2-acetoxy-1-propyl)-thioether (41)	82
6.6	Synthesevorschriften zu Kapitel 3.2.1	83
6.6.1	(S)-(-)-2-(1-Ethoxyethoxy)propionsäureethylester (42a)	83
6.6.2	(S)-(+)-2-(1-Ethoxyethoxy)-2-phenyllessigsäureethylester (42b)	84
6.6.3	(S)-(+)-2-(1-Ethoxyethoxy)-1-propanol (43a)	85
6.6.4	(S)-(+)-2-(1-Ethoxyethoxy)-2-phenyl-1-ethanol (43b)	86
6.6.5	(S)-(+)-2-Hydroxy-1-propyl-tosylat (44a)	87
6.6.6	(S)-(+)-2-Hydroxy-2-phenyl-1-ethyl-tosylat (44b)	88
6.6.7	(S,S)-(+)-Bis(2-hydroxy-1-propyl)-thioether (27a)	89
6.6.8	(S,S)-(+)-Bis(2-hydroxy-2-phenyl-1-ethyl)-thioether (27b)	90
6.6.9	(S)-(-)-2-(1-Ethoxyethoxy)-1-propyl-tosylat (45a)	91
6.6.10	(S)-(+)-2-(1-Ethoxyethoxy)-2-phenyl-1-ethyl-tosylat (45b)	92

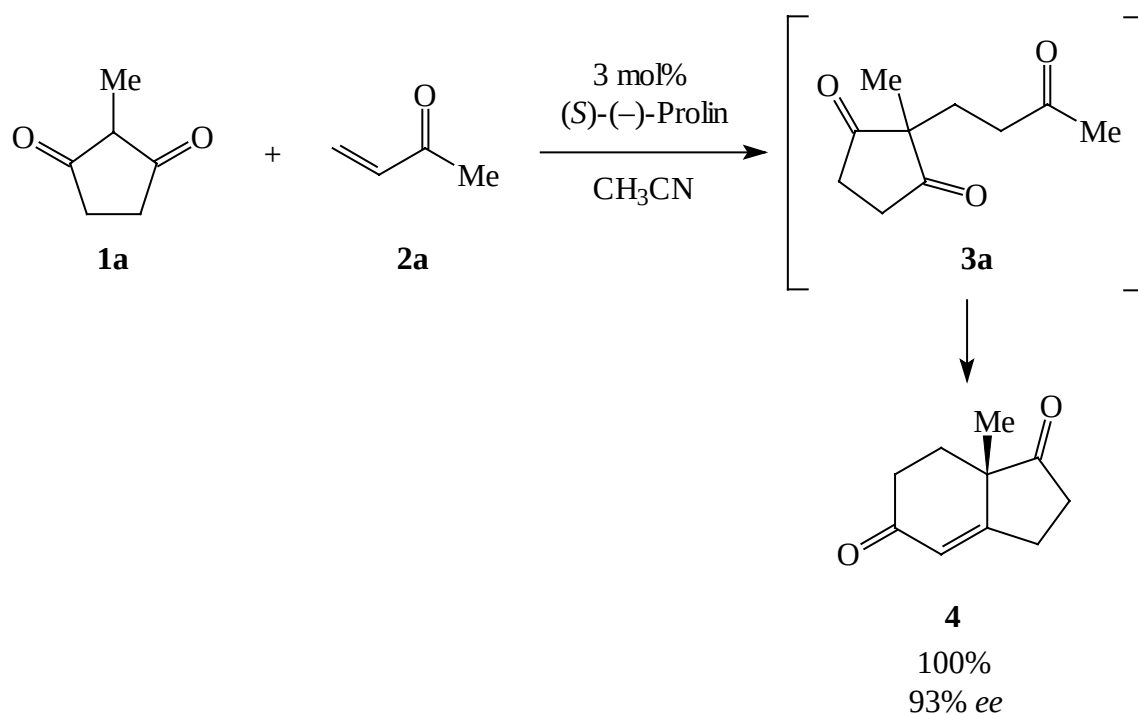
6.7	Synthesevorschriften zu Kapitel 3.2.2	93
6.7.1	(2 <i>S</i> ,2' <i>S</i>)-(-)-Bis[2-(1-ethoxy-ethoxy)-1-propyl]-ether (46a)	93
6.7.2	(<i>S</i> , <i>S</i>)-(+)-Bis(2-hydroxy-1-propyl)-ether (26a)	94
6.7.3	<i>trans</i> -(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-(+)-2-Benzyl-4-phenyl-1,3-dioxolan (47a) und <i>cis</i> -(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-(+)-Isomer 47b	94
6.8	Synthesevorschriften zu Kapitel 3.2.3	97
6.8.1	(<i>S</i>)-(+)-Ethyl-(2-hydroxy-1-propyl)thioether (48a)	97
6.8.2	(<i>S</i>)-(+)-(2-Hydroxy-1-propyl)-phenyl-thioether (48b)	98
6.8.3	(<i>S</i>)-(+)-(2-Hydroxy-1-propyl)-diphenylphosphan (48c)	99
6.8.4	(<i>S</i>)-(+)-Ethyl-(2-hydroxy-2-phenyl-1-ethyl)thioether (48d)	100
6.8.5	(<i>S</i>)-(-)-(2-Hydroxy-2-phenyl-1-ethyl)-phenyl-thioether (48e)	101
6.8.6	(<i>S</i>)-(+)-(2-Hydroxy-2-phenyl-1-ethyl)-diphenylphosphan (48f)	102
6.9	Synthesevorschriften zu Kapitel 3.3.1	104
6.9.1	(<i>S</i> , <i>S</i>)-(-)-Bis[2-(<i>p</i> -tolylsulfonyloxy)propyl]ether (34a)	104
6.9.2	(<i>R</i> , <i>R</i>)-(+)-Bis[2-(ethylsulfanyl)propyl]ether (25a)	105
6.9.3	(<i>R</i> , <i>R</i>)-(+)-Bis[2-(phenylsulfanyl)propyl]ether (25b)	106
6.9.4	(<i>R</i> , <i>R</i>)-(+)-Bis[2-(diphenylphosphanyl)propyl]ether (25c)	107
6.10	Synthesevorschriften zu Kapitel 3.3.2.1	108
6.10.1	(<i>S</i> , <i>S</i>)-(+)-Bis(2-chlor-1-propyl)-thioether (35a)	108
6.10.2	(<i>S</i> , <i>S</i>)-(+)-Bis(2-brom-1-propyl)-thioether (35b)	109
6.10.3	(<i>S</i> , <i>S</i>)-(+)-Bis(2-phenyl-2-chlor-1-ethyl)-thioether (35c)	110
6.10.4	(<i>S</i> , <i>S</i>)-(+)-Bis(2-phenyl-2-brom-1-ethyl)-thioether (35d)	111
6.10.5	(<i>S</i> , <i>S</i>)-(-)-Bis(2-trifluoracetoxy-1-propyl)-thioether (35e)	112
6.10.6	(<i>S</i> , <i>S</i>)-(+)-Bis(2-phenyl-2-trifluoracetoxy-1-ethyl)-thioether (35f)	113
6.11	Synthesevorschriften zu Kapitel 3.3.2.2	114
6.11.1	(<i>R</i> , <i>R</i>)-(+)-Bis(2-ethylsulfanyl-1-propyl)-thioether (25d)	114
6.11.2	(<i>R</i> , <i>R</i>)-(+)-Bis(2-phenylsulfanyl-1-propyl)-thioether (25e)	115
6.11.3	(<i>R</i> , <i>R</i>)-(-)-Bis(2-phenyl-2-ethylsulfanyl-1-ethyl)-thioether (25f)	116
6.11.4	(<i>R</i> , <i>R</i>)-(-)-Bis[2-phenyl-2-(phenylsulfanyl)-1-ethyl]-thioether (25g)	118
6.12	Synthesevorschriften zu Kapitel 4	120
6.12.1	Allgemeine Vorschrift 1 (AV1): FeCl ₃ · 6 H ₂ O-katalysierte <i>Michael</i> -Reaktion	120
6.12.1.1	<i>rac</i> -2-(3-Oxobutyl)cyclohexanon-2-carbonsäureethylester (3d)	120
6.12.1.2	<i>rac</i> -2-(3-Oxobutyl)cyclopentanon-2-carbonsäureethylester (3g)	121
6.12.1.3	<i>rac</i> -2-(3-Oxobutyl)cyclopentanon-2-carbonsäuremethylester (3h)	122
6.12.1.4	<i>rac</i> -2-(3-Oxobutyl)cyclopentanon-2-carbonsäureisopropylester (3i)	122

6.12.1.5	<i>rac</i> -2-(3-Oxobutyl)cyclopentanon-2-carbonsäureisobutylester (3j)	123
6.12.1.6	<i>rac</i> -2-(3-Oxobutyl)cyclopentanon-2-carbonsäurebenzylester (3k)	124
6.12.1.7	<i>rac</i> -2-(3-Oxobutyl)cycloheptanon-2-carbonsäuremethylester (3l)	125
6.12.1.8	<i>rac</i> -2-Acetyl-2-(3-oxobutyl)cyclopentanon (3m)	126
6.12.1.9	<i>rac</i> -2-Acetyl-2-(3-oxobutyl)cyclohexanon (3n)	126
6.12.1.10	<i>rac</i> -3-Benzoyl-3-methyl-2,6-heptandion (3p)	127
6.12.2	Allgemeine Vorschrift 2 (AV2): Vorschrift zum kombinatorischen Massen-Screening	128
6.12.3	Allgemeine Vorschrift 3 (AV3): Asymmetrische <i>Michael</i> -Reaktion katalysiert durch $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$	129
6.12.3.1	(<i>R</i>)-(+)-2-(3-Oxobutyl)cyclohexanon-2-carbonsäureethylester (3d)	129
6.12.3.2	(<i>R</i>)-(-)-2-(3-Oxobutyl)cyclopentanon-2-carbonsäureethylester (3g)	130
6.12.3.3	(<i>R</i>)-(-)-2-(3-Oxobutyl)cyclopentanon-2-carbonsäuremethylester (3h)	130
6.12.3.4	(<i>R</i>)-(+)-2-(3-Oxobutyl)cyclopentanon-2-carbonsäureisopropylester (3i)	131
6.12.3.5	(<i>R</i>)-(-)-2-(3-Oxobutyl)cyclopentanon-2-carbonsäureisobutylester (3j)	131
6.12.3.6	(<i>R</i>)-(-)-2-(3-Oxobutyl)cyclopentanon-2-carbonsäurebenzylester (3k)	132
6.12.3.7	(-)-2-(3-Oxobutyl)cycloheptanon-2-carbonsäuremethylester (3l)	132
6.12.3.8	(-)-2-Acetyl-2-(3-oxobutyl)cyclopentanon (3m)	132
6.12.3.9	(+)-2-Acetyl-2-(3-oxobutyl)cyclohexanon (3n)	133
6.12.4	Allgemeine Vorschrift 4 (AV4): Derivatisierung der <i>Michael</i> -Produkte 3 mit konz. H_2SO_4	133
6.12.4.1	Bicyclo[4.4.0]dec-1-en-3-on-6-carbonsäureethylester (54a)	133
6.12.4.2	Bicyclo[5.4.0]undec-7-en-9-on-1-carbonsäuremethylester (54b)	134
6.12.4.3	4-Methylspiro[5.5]undec-3-en-2,7-dion (55)	135
6.12.4.4	5-Methyl-6-oxabicyclo[3.2.2]nonan-7-on-1-carbonsäureisopropylester (56)	136
6.12.5	Allgemeine Vorschrift 5 (AV5): Umesterung der <i>Michael</i> -Produkte 3 mit DMAP	136
7.	Anhang	137
7.1	Abkürzungen und Symbole	137
7.2	Literaturverzeichnis	139

1. Einleitung

1.1 Asymmetrische Katalyse

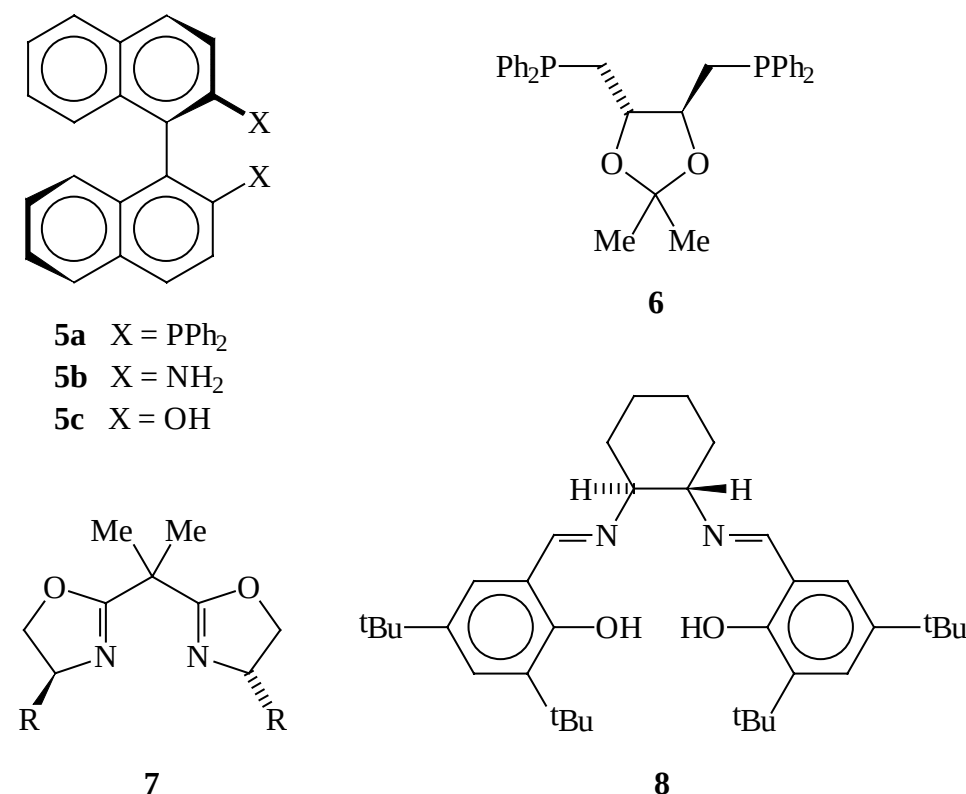
Der modern synthetisch-organisch arbeitende Chemiker kann heutzutage auf ein sehr großes Repertoire an Reaktionen zur Synthese organischer Verbindungen zurückgreifen. Besondere Bedeutung kommt hierbei den C-C-Verknüpfungsreaktionen zu, da diese den Aufbau von komplexen Kohlenstoffgerüsten ermöglichen, wie sie in vielen Naturstoffen aber auch synthetisch zugänglichen Wirkstoffen enthalten sind. Mit zu den wichtigsten C-C-Verknüpfungsreaktionen zählen hierbei die *Michael*-Reaktion,^[1] die *Aldol*-Reaktion,^[2] Cycloadditionen, wie z. B. die *Diels-Alder*-Reaktion,^[3] aber auch neuere übergangsmetallkatalysierte Reaktionen, wie z.B. die *Heck*-Reaktion,^[4] die *Stille*-Kupplung^[5] oder die *Olefin-Metathese*.^[6] Bei vielen dieser Reaktionen werden im Zielmolekül ein oder mehrere neue Stereozentren aufgebaut, und man erhält das Produkt als Racemat bzw. Diastereomeregemisch. Früher wurde diesem Problem in der Organischen Synthese nur wenig Beachtung geschenkt, heutzutage aber ist die gezielte Synthese nur eines Isomers mit definierter Stereochemie eines der Hauptziele in der Organischen Chemie, da die verschiedenen Stereoisomere einer Verbindung – z.B. eines Wirkstoffes – oftmals eine unterschiedliche physiologische Wirkung haben. Aus diesem Grund ist in der Organischen Forschung ein Wandel hin zur Entwicklung asymmetrischer Reaktionen eingetreten. Mittlerweile kann ein großer Teil der klassischen Reaktionen auf verschiedenste Art und Weise mit mehr oder weniger guten Ergebnissen auch stereoselektiv durchgeführt werden. Während in den Anfangstagen der asymmetrischen Synthese oftmals äquimolare Mengen an chiralen Reagenzien oder Auxiliaren eingesetzt wurden,^[7] geht der Trend mittlerweile hin zur enantioselektiven Katalyse.^[8] Eines der ersten erfolgreichen Beispiele einer asymmetrischen Katalyse ist die *Hajos-Eder-Sauer-Wiechert*-Reaktion,^[9] eine durch Prolin katalysierte enantioselektive *Robinson*-Anellierung,^[10] die in der Synthese enantiomerenreiner Steroide eine wichtige Rolle spielt (Schema 1). Hierbei reagiert das 1,3-Diketon **1a** zuerst in einer symmetrischen *Michael*-Reaktion mit Methylvinylketon (**2a**) zu einer prochiralen Zwischenstufe **3a**, die anschließend in einer enantioselektiven, Prolin-katalysierten *Aldol*-Kondensation das Anellierungsprodukt **4** in quantitativer Ausbeute mit hervorragenden 93% *ee* liefert.



Schema 1 Die Hajos-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion.

1.2 Chirale Liganden

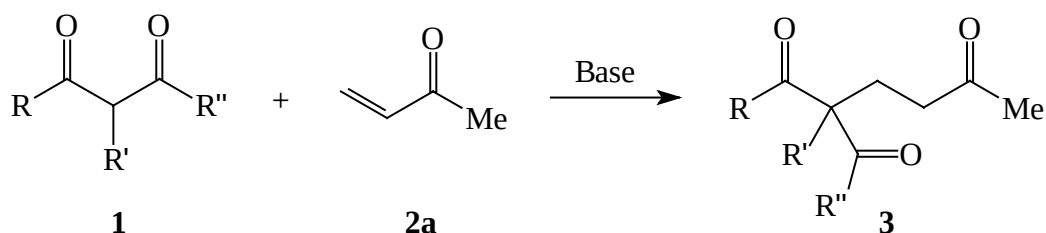
Ein Großteil der enantioselektiven Reaktionen ist übergangsmetallkatalysiert. Hierbei wird die für die asymmetrische Induktion benötigte Information im allgemeinen aus chiralen Liganden bezogen, die an das Übergangsmetall koordinieren. Einige dieser Liganden bzw. Ligandentypen haben sich als besonders vielseitig erwiesen, da sie sich in einer großen Anzahl asymmetrischer Reaktionen einsetzen lassen, und sind zum Teil sogar so weit etabliert, daß sie kommerziell erhältlich sind. Zu den besonders erfolgreichen Liganden zählen insbesondere mehrzählige Liganden,^[11] speziell zweizählige C_2 -symmetrische Liganden (Schema 2). Einige der wichtigsten Vertreter der letzteren Klasse leiten sich hierbei vom Binaphthalin ab, wie z. B. das Bisphosphan BINAP (**5a**), das entsprechende Diamin **5b** oder das Diol BINOL (**5c**). Generell große Bedeutung in der enantioselektiven Katalyse haben Bisphosphane wie z. B. DIOP **6** (aus Weinsäure erhältlich), die leicht aus Aminosäuren zugänglichen Bisoxazoline vom Typ **7**, aber auch komplexere Systeme wie der vierzählige Salen-Ligand **8**.



Schema 2 Beispiele für C₂-symmetrische Liganden - ein kurzer Überblick.

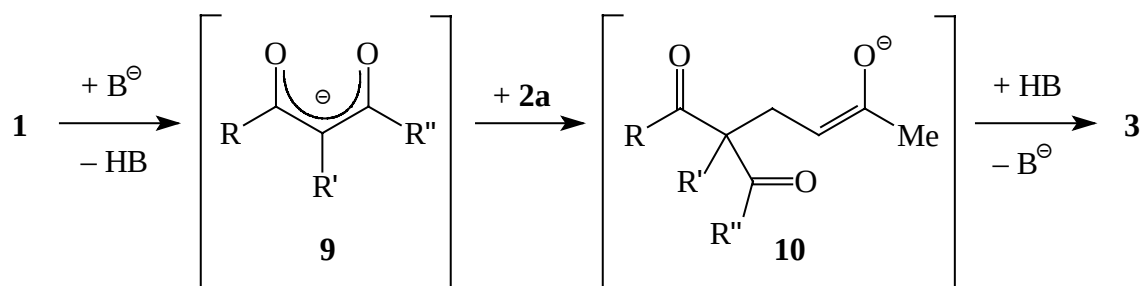
1.3 Die basenkatalysierte *Michael*-Reaktion

Zu den wichtigsten C-C-Verknüpfungsreaktionen gehört – wie schon einleitend erwähnt – die *Michael*-Reaktion.^[1] Hierbei handelt es sich um eine konjugierte, nucleophile Addition einer C-H-aciden Verbindung (*Michael*-Donor **1**) an eine aktivierte C-C-Doppelbindung (*Michael*-Akzeptor **2**) wie Methylvinylketon (**2a**) in Gegenwart katalytischer Mengen Base (Schema 3), die erstmals von *Claisen*^[1b] und *Komnenos*^[1a] beobachtet und von *Arthur Michael*^[1c-e] zu einer präparativen Methode entwickelt wurde.



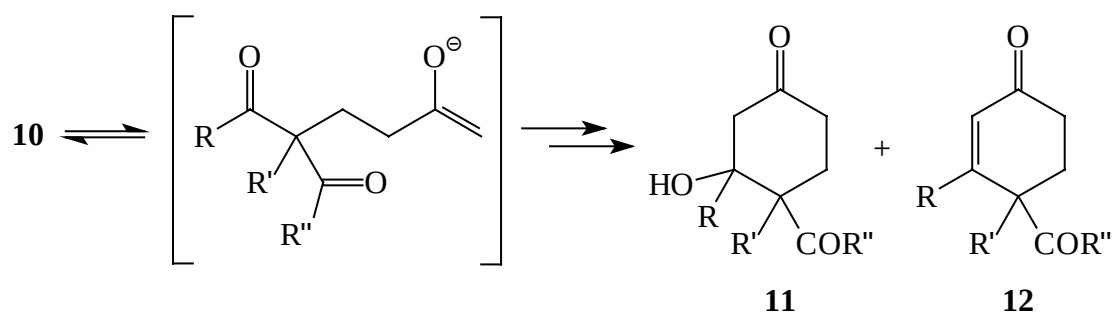
Schema 3 Die basenkatalysierte *Michael*-Reaktion.

Klassische *Michael*-Donoren **1** sind 1,3-Dicarbonylverbindungen wie Malonesterderivate, β -Ketoester und 1,3-Diketone, die sich mit α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen wie Methylvinylketon (**2a**), Acrylsäureestern oder auch Acrylnitril als *Michael*-Akzeptor **2** zu den entsprechenden *Michael*-Produkten **3** umsetzen lassen. Die katalytisch eingesetzte Base $B^\ominus$, wie z. B. tertiäre Amine, Alkalimetallalkoholate und -hydroxide, deprotoniert den Donor **1** unter Ausbildung eines resonanzstabilisierten Enolat-Ions **9**, welches konjugiert an das akzeptorsubstituierte Olefin **2** addiert. Die so entstandene Zwischenstufe **10** kann durch die konjugierte Säure HB des Katalysators reprotoniert werden, und man erhält das 1,5-dioxofunkionalisierte Produkt **3** in üblicherweise hohen Ausbeuten und mit guter Produktselektivität (Schema 4).



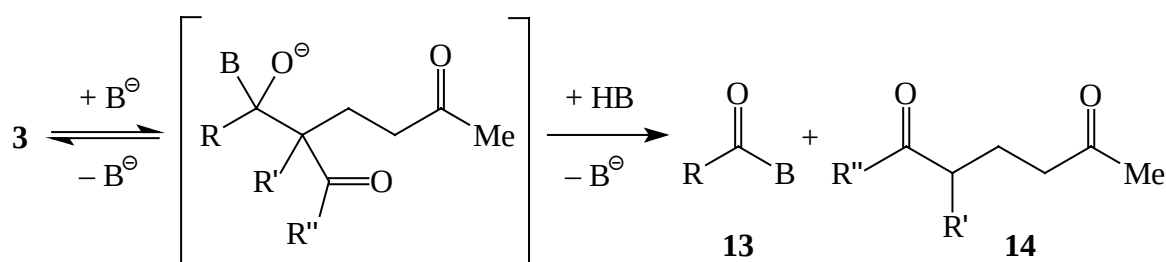
Schema 4 Mechanismus der basenkatalysierten *Michael*-Reaktion.

Allerdings können unter den stark basischen Reaktionsbedingungen eine Reihe von Folge- und Nebenreaktionen auftreten, die zu einer Verminderung der Chemoselektivität und somit der Ausbeute des gewünschten Produktes **3** führen können. So kann es in Gegenwart von Wasser zur Esterhydrolyse von Ketoestern und Malonaten oder bei Anwesenheit von Alkoholen zu deren Umesterung kommen. Sind im Produkt **3** enolisierbare C-H-Funktionalitäten enthalten, kommt es häufig zu *Aldol*-Reaktionen und -Kondensationen, die cyclische Folgeprodukte **11** und **12** liefern (Schema 5), während das eigentliche *Michael*-Produkt nicht mehr isolierbar ist, ein Umstand den man sich bei der *Robinson*-Anellierung zunutze gemacht hat.



Schema 5 Aldol-Folgeprozesse bei der basenkatalysierten *Michael*-Reaktion.

Bei sterisch anspruchsvollen *Michael*-Produkten **3** ($R' \neq H$) beobachtet man zudem oftmals die Zersetzung durch *Retro-Claisen*-Reaktion ("Säurespaltung"): Hierbei addiert ein Nucleophil $B^\ominus$ reversibel an eine Carbonylgruppe der 1,3-Dicarbonyleinheit des Produktes, und es kommt zum C-C-Bindungsbruch unter Bildung der beiden Zersetzungsprodukte **13** und **14** (Schema 6).



Schema 6 *Retro-Claisen*-Zersetzung von *Michael*-Produkten.

Zur Vermeidung dieser Folge- und Nebenreaktionen unter stark basischen Reaktionsbedingungen wurden in den letzten Jahren mehrere Methoden entwickelt, bei denen mit schwachen Brönstedt-Basen – wie $Ba(OH)_2$ ^[12] oder Alkalimetallfluoriden^[13] – oder unter extrem milden Reaktionsbedingungen (z. B. Katalyse durch basische Zeolithe,^[14] Aluminiumoxide,^[15] Phasentransferkatalysatoren^[16] oder immobilisierte Basen)^[17] gearbeitet wird.

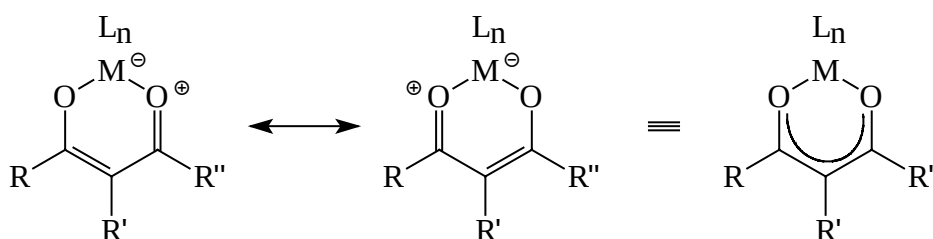
1.4 Die metallkatalysierte *Michael*-Reaktion

Trotz der zuletzt genannten Entwicklungen auf dem Gebiet der basenkatalysierten *Michael*-Reaktion erscheint eine vollständige Vermeidung von basischen Reaktionsbedingungen – z. B. durch den Einsatz von Metall-Katalysatoren – erstrebenswert.^[18] Im Jahre 1972 wurde

erstmals über eine durch $\text{Cu}(\text{acac})_2$ oder Cu_2O katalysierte *Michael*-Reaktion berichtet.^[19] Es folgten 1980 systematische Untersuchungen von *Watanabe* und *Nelson* zur Verwendung von $\text{Co}(\text{OAc})_2$, $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ und $\text{Ni}(\text{acac})_2$ als Katalysatoren.^[20] In den folgenden Jahren wurde über eine ganze Reihe von Übergangsmetallverbindungen berichtet, die die *Michael*-Reaktion katalysieren, meist jedoch bei höheren Temperaturen (50-100°C) und nur selten mit besseren Ergebnissen als bei der Basenkatalyse. Besondere Beachtung finden sollten hierbei die Versuche, die Metallkomplexe an polymeren Trägern zu immobilisieren (1982),^[21] sowie die Arbeiten von *Feringa* (1996),^[22] in denen erstmals quantitative Umsätze bei Raumtemperatur in Wasser als Lösungsmittel erzielt wurden – allerdings bei einem dreifachen Überschuß Akzeptor und mit 10 mol% $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ als Katalysator, der sich jedoch recyceln läßt.

1.5 Die Eisen(III)-katalysierte *Michael*-Reaktion

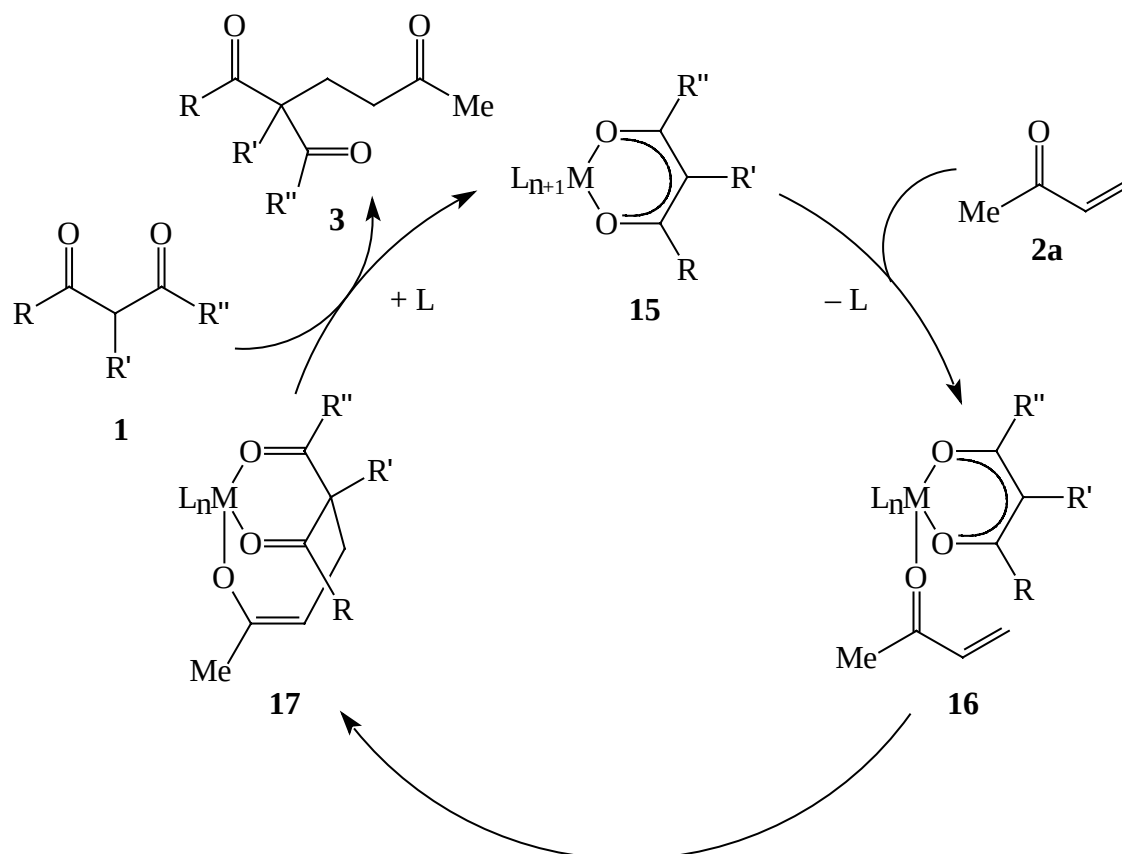
Eine weitere Innovation wurde 1997 mit der Einführung von $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ als Katalysator durch *Christoffers* erzielt.^[23] Eine große Anzahl von Übergangsmetallsalzen ist in der Lage, mit 1,3-Dicarbonylverbindungen 1,3-Dionato-Komplexe zu bilden, die einen nucleophilen Charakter besitzen, was durch einfache Überlegungen zur Valenzisomerie dieser Verbindungen verdeutlicht wird (Schema 7).^[24]



Schema 7 Nucleophilie von 1,3-Dionato-Komplexen.

Bei der Reaktion dieser Komplexe mit neutralen Elektrophilen – wie z. B. *Michael*-Akzeptoren – kommt es formal betrachtet zu einer Insertion des Elektrophils in die zentrale, vom Übergangsmetall aktivierte C-H-Bindung des Komplexes, und man erhält das entsprechende *Michael*-Produkt. Hierbei steht die katalytische Aktivität eines Metalls in direktem Zusammenhang mit der Tendenz des Metalls zur Bildung von 1,3-Dionato-Komplexen. Im Gegensatz zu vielen anderen bilden sich die entsprechenden Eisen(III)-Komplexe auch ohne vorherige Deprotonierung der 1,3-Dicarbonylverbindung, d. h. sowohl

im neutralen als auch im sauren Milieu, wodurch Eisen(III)-Verbindungen geradezu prädestiniert sind für die nicht-basische Katalyse der *Michael*-Reaktion. Zudem sind die Eisen(III)-1,3-Dionato-Komplexe aufgrund der Delokalisierung der π -Elektronen thermodynamisch außerordentlich stabil. Die intensive Färbung dieser Komplexe (blau, rot oder violett) wird in der klassischen naßchemischen Analytik auch als Nachweismethode für 1,3-Diketone und β -Ketoester genutzt. Neben der hohen thermodynamischen Stabilität zeichnen sich diese Spezies auch durch eine große kinetische Labilität aus, da das oktaedrisch koordinierte Eisen(III) nur 17 Valenzelektronen hat. Aus diesen grundsätzlichen Überlegungen heraus läßt sich für die Eisen(III)-Katalyse der *Michael*-Reaktion folgender Katalysecyclus formulieren (Schema 8):



Schema 8 Mechanismusvorschlag für die Eisen(III)-katalysierte *Michael*-Reaktion.

Eisen(III) bildet mit dem *Michael*-Donor **1** einen Dionato-Komplex **15**, der durch raschen Ligandenaustausch den *Michael*-Akzeptor **2a** an das Zentralatom koordinieren kann (Komplex **16**). Hierdurch wird der Akzeptor nicht nur in räumlicher Nähe zum Donor fixiert,

sondern zugleich durch die Lewis-Acidität des Zentralmetalls aktiviert. Es erfolgt nun die Alkylierung des Dionato-Liganden durch den aktivierten Akzeptor, und man erhält die Zwischenstufe **17**. Da die Delokalisierung der π -Elektronen in diesem Komplex aufgehoben ist, läßt sich durch Ligandenaustausch mit einem weiteren Donor-Molekül **1** unter Regenerierung des Komplexes **15** leicht das *Michael*-Produkt **3** freisetzen. Es handelt sich bei dem hier formulierten Mechanismus um eine klassische Einzentren-Templat-Reaktion: Die Edukte werden an dasselbe Metallzentrum koordiniert und gleichzeitig aktiviert. Die Reaktion erfolgt anschließend in der Koordinationssphäre des Metalls. Eine experimentelle Bestätigung für diesen Mechanismusvorschlag stützt sich vor allem auf die Tatsache, daß sich *Michael*-Akzeptoren, die nicht die für diesen Mechanismus notwendige *s-cis*-Konformation aufweisen, wie z. B. cyclische Enone oder Alkinone, ebensowenig mit Eisen(III)chlorid umsetzen lassen, wie auch Akzeptoren, die einen *Z*-Substituenten aufweisen (z. B. Mesityloxid). Zudem läßt sich die Reaktion nicht mit Eisen(III)-Verbindungen katalysieren, bei denen keine freie Koordinationsstelle für den Akzeptor zur Verfügung steht, wie z. B. $\text{Fe}(\text{acac})_3$. In diesem Fall muß zur Aktivierung des Akzeptors eine zusätzliche Lewis-Säure zugesetzt werden.

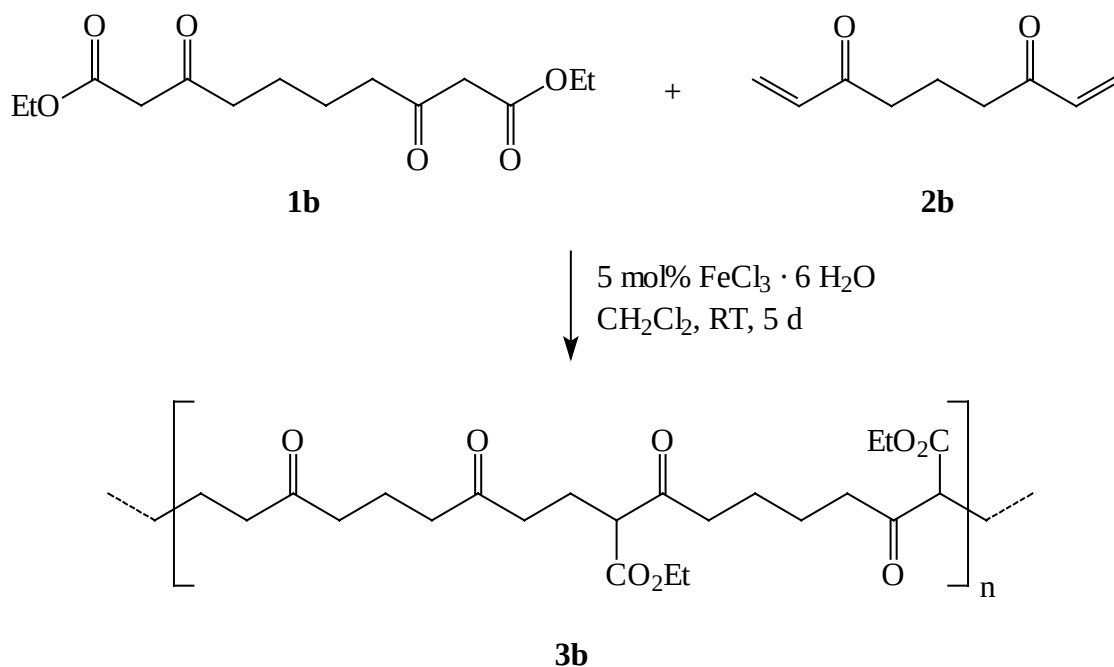
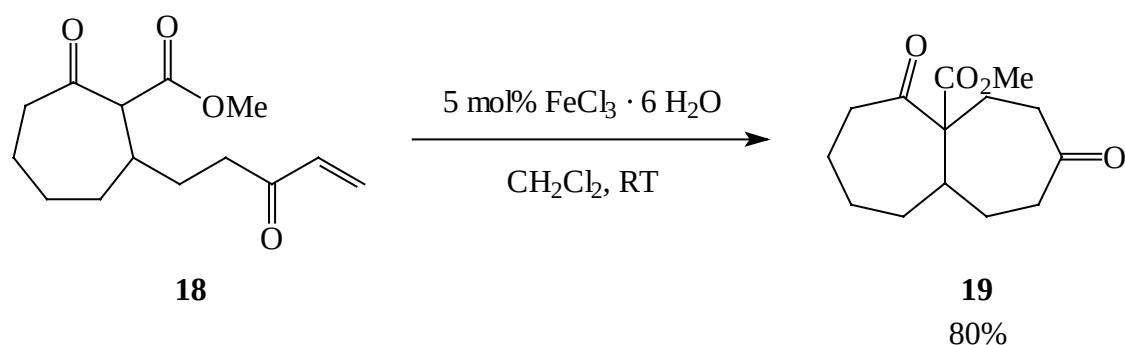
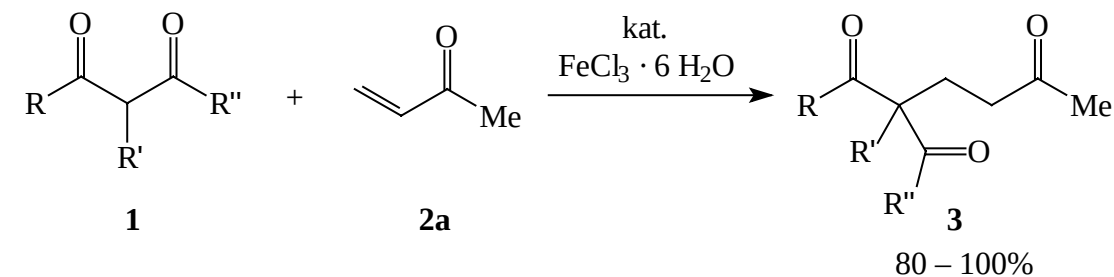
Die Möglichkeit für einen radikalischen Mechanismus läßt sich aufgrund des Redoxpotentials Fe(II)/Fe(III) zwar nicht mit Sicherheit ausschließen, jedoch waren bisher in keinem Fall Produkte nachweisbar, die einen Rückschluß auf Radikalreaktionen zulassen.

1.6 Das Potential der Eisen(III)-katalysierten *Michael*-Reaktion

Das große Potential der Eisen(III)-katalysierten *Michael*-Reaktion zeigt sich in der breiten Anwendbarkeit dieser Reaktion. So lassen sich neben der intermolekularen Umsetzung von 1,3-Diketonen und β -Ketoestern als Donoren **1** mit Akzeptoren wie z. B. Methylvinylketon (**2a**) zu den acyclischen Produkten **3**, die im allgemeinen nahezu quantitativ erhalten werden, auch intramolekulare *Michael*-Reaktionen mit Eisen(III) katalysieren (Schema 9). So liefert die Umsetzung der Donor-Akzeptor-funktionalisierten Verbindung **18** unter den Standardbedingungen in 80% Ausbeute das Siebenring-annellierte *Michael*-Produkt **19**.^[25]

Die Poly-*Michael*-Reaktion des Bis-Donors **1b** mit dem Bis-Akzeptor **2b** verläuft gut und liefert Polymere vom Typ **3b**, bei dem etwa 30 Monomer-Einheiten miteinander verknüpft sind. Ein Umstand der durchaus nachvollziehbar ist, da die Eisen(III)-katalysierte *Michael*-

Reaktion eine Hauptbedingung für Polymerisationsreaktionen erfüllt: Die möglichst quantitative Umsetzung der monomeren Edukte zum Polymerprodukt.^[26]

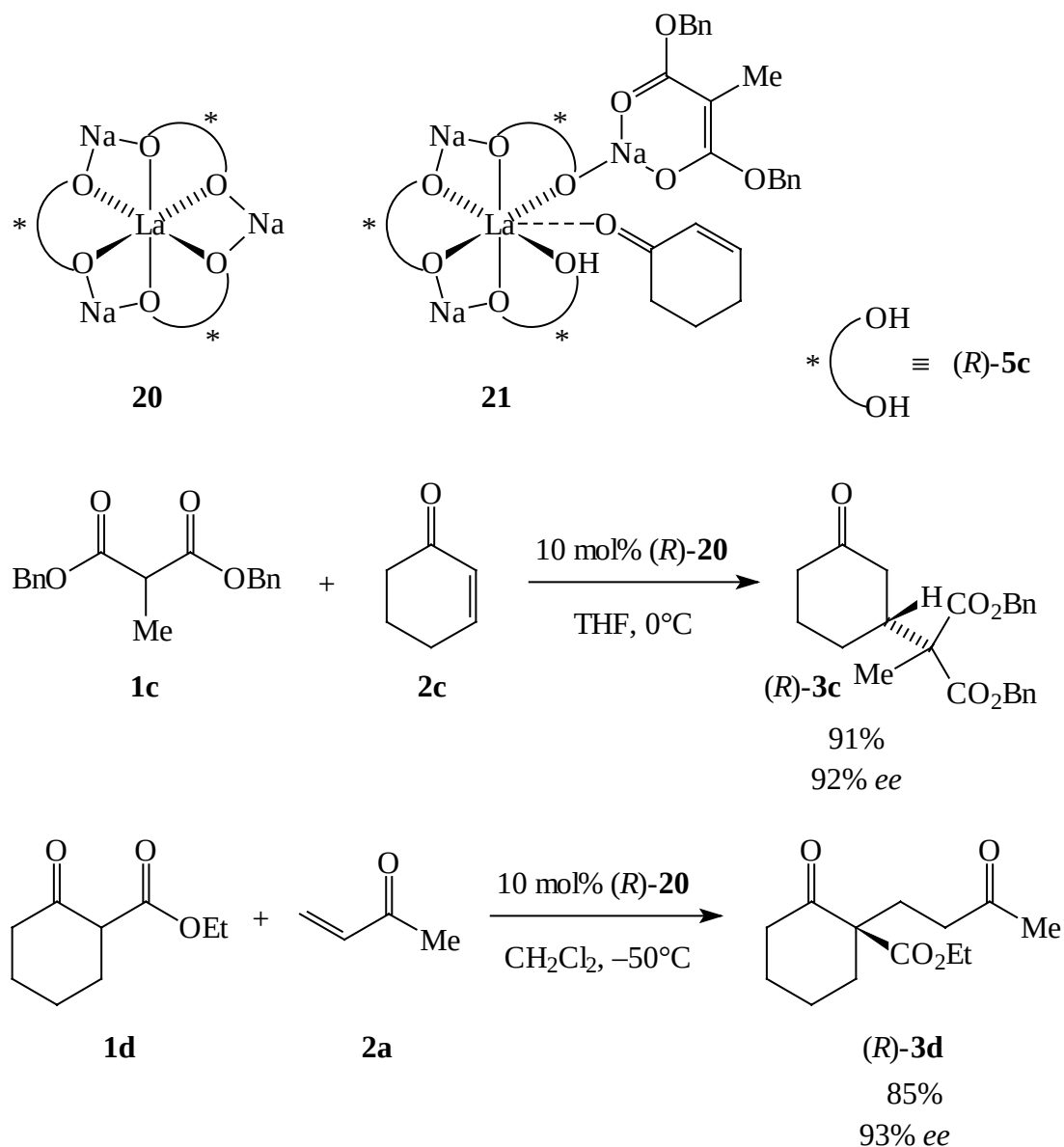


Schema 9 Beispiele für die Eisen(III)-katalysierte *Michael*-Reaktion.

1.7 Asymmetrische *Michael*-Reaktionen

Zu den ersten asymmetrischen *Michael*-Reaktionen^[27] gehören die 1975 von Wynberg durch Chinchona-Alkaloide basisch katalysierten Umsetzungen, in denen Enantioselektivitäten bis zu 68% *ee* erreicht wurden,^[28] und die später noch durch die Fixierung der Alkaloide an polymere Träger vereinfacht wurden.^[29]

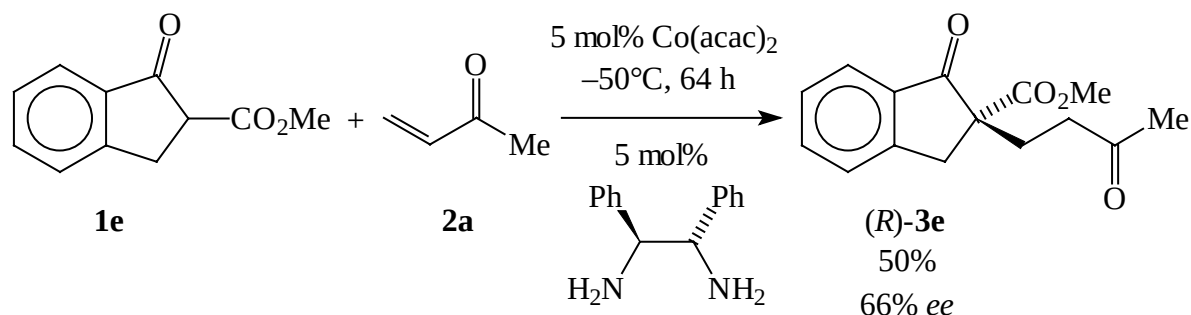
Der entscheidende Durchbruch auf dem Gebiet gelang jedoch erst 1995 in der Arbeitsgruppe von Shibasaki,^[27b, 30] der einen bimetallichen Lanthan-Natrium-Katalysator **20** mit chiralen Binolat-Liganden einsetzte (Schema 10). Hierbei ist das Lanthan von drei Binolat-Liganden oktaedrisch koordiniert, die wiederum jeweils paarweise von Natrium-Ionen verbrückt werden.



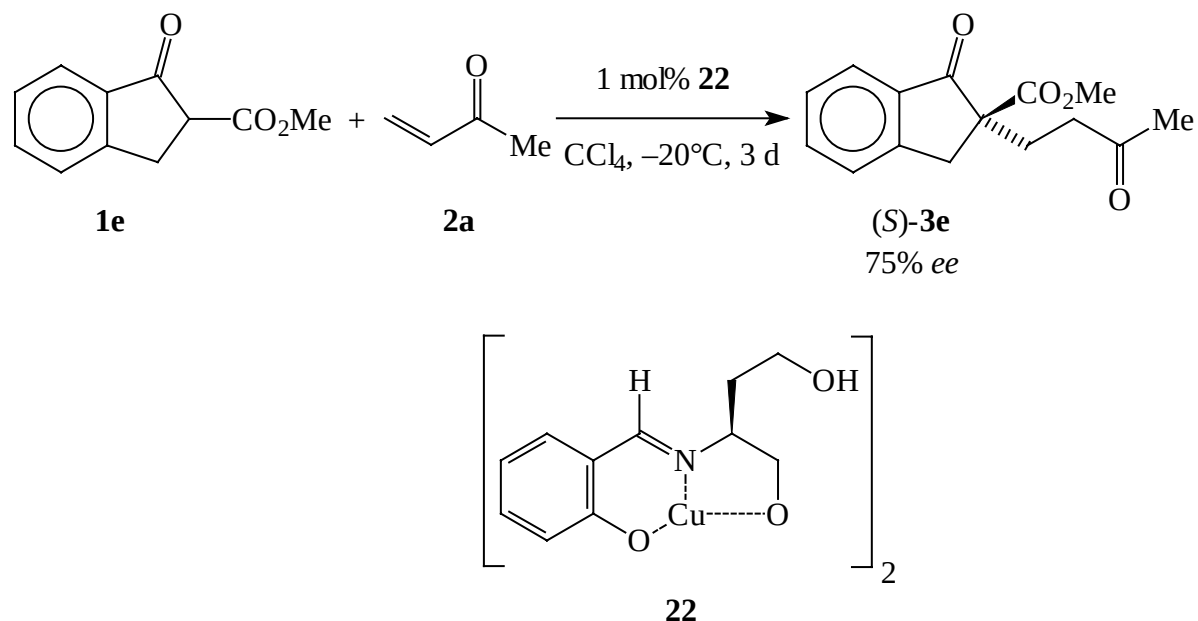
Schema 10 Asymmetrische *Michael*-Reaktion mit Bimetall-Katalysatoren nach Shibasaki.

Bei der *Michael*-Reaktion koordiniert das Enon an eine siebte Koordinationsstelle des Lanthans und wird dadurch aktiviert, während ein Binolat den Donor deprotoniert, der nun als 1,3-Dionato-Ligand an ein Natrium-Zentrum koordiniert (Struktur **21**). Unter Stereokontrolle der chiralen Liganden addiert anschließend der 1,3-Dionato-Ligand an das Enon. Die so erhaltenen *Michael*-Produkte fallen im allgemeinen in sehr hohen Ausbeuten ($> 80\%$) und hervorragenden Enantioselektivitäten ($> 90\%$ *ee*) an, Ergebnisse, die bisher von keiner anderen Methode übertroffen werden konnten. Allerdings verläuft die Reaktion unter basischen Bedingungen und weist somit die in Kapitel 1.3 erwähnten Nachteile auf, und es muß bei dieser Reaktion unter Ausschluß von Feuchtigkeit gearbeitet werden. Zudem muß betont werden, daß sich tertiäre Stereozentren bei 0°C enantioselektiv aufbauen lassen wie z. B. in Verbindung **3c**. Für quartäre Stereozentren wie in **3d** muß hingegen die Temperatur deutlich bis auf -50°C abgesenkt werden, um signifikante Enantioselektivitäten zu erzielen.^[30c] Außerdem ist die benötigte Katalysatormenge mit 10 mol% – was 30 mol% BINOL entspricht – sehr hoch.

Die ersten Versuche zu asymmetrischen, übergangsmetallkatalysierten *Michael*-Reaktionen unter nicht-basischen Reaktionsbedingungen gehen auf *Brunner* (1984)^[31] und *Desimoni* (1990)^[32] zurück. Während *Brunner* eine Kombination aus $\text{Co}(\text{acac})_2$ mit chiralen Diaminen als Katalysator verwendet (Schema 11), setzt *Desimoni* chirale Kupfer(II)-Salicylimin-Komplexe ein (Schema 12), die jedoch beide keine wesentliche Verbesserung der Ergebnisse von *Wynberg* brachten.



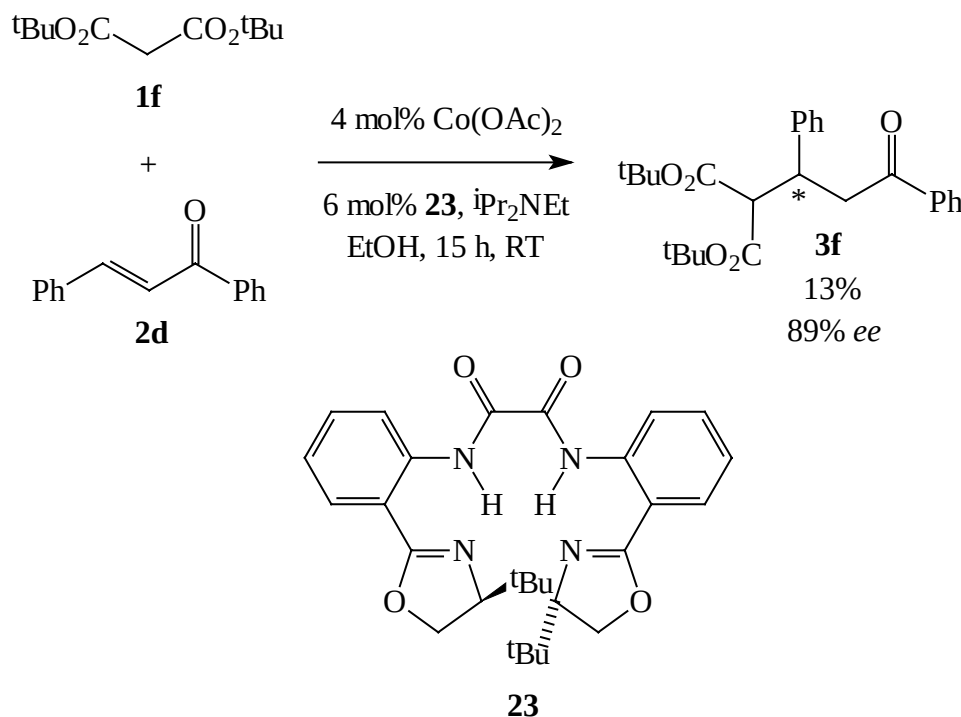
Schema 11 Asymmetrische *Michael*-Reaktion nach *Brunner*.



Schema 12 Asymmetrische *Michael*-Reaktion nach *Desimoni*.

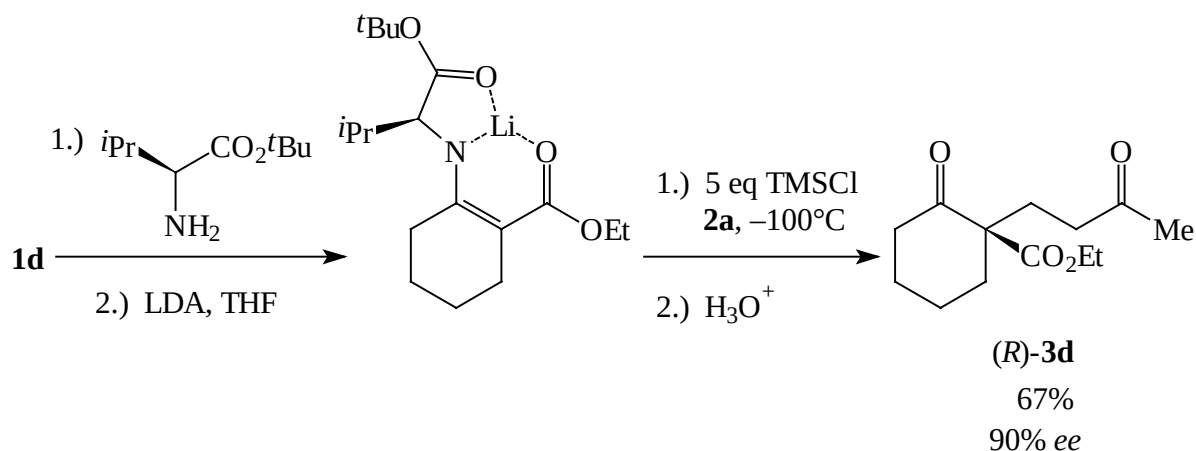
Neben dem Einsatz von chiralen Diaminen, Diphosphanen und Salicyliminen als Liganden ist zudem die Verwendung des chiralen NMR-Shift-Reagenzes $\text{Eu}(\text{tfc})_3$ als Katalysator zu erwähnen, mit dessen Einsatz interessanterweise immerhin Enantioselektivitäten bis 36% *ee* erzielt werden konnten,^[33] sowie der Rhodium(I)-Diphosphan-Katalysator von *Ito*, mit dem sich Enantioselektivitäten von bis zu 89% *ee* erreichen lassen. Dieser Katalysator ist allerdings auf den Einsatz von Cyanessigestern als Donoren beschränkt ist.^[34]

Zu den aktuellsten Ergebnissen zählen die Arbeiten von *Pfaltz*, der mittels eines neuen vierzähligen Liganden **23** Kobalt(II)-katalysiert Malonester **1f** und Chalcon (**2d**) mit ebenfalls bis zu 89% *ee* Selektivität umsetzen kann, allerdings nur mit 13% Ausbeute (Schema 13).^[35]



Schema 13 Asymmetrische *Michael*-Reaktion nach Pfaltz.

Eine weitere Methode, die hier nicht unerwähnt bleiben soll – obwohl es sich nicht um eine übergangsmetallkatalysierte Reaktion handelt – ist die asymmetrische *Michael*-Reaktion nach Koga.^[36] Hierbei wird der *Michael*-Donor **1d** mit (*S*)-Valin-*tert*-butylester als chiraalem Auxiliar modifiziert und mit einer stöchiometrischen Menge LDA deprotoniert. In Gegenwart eines Überschusses Lewis-Säure läuft die *Michael*-Addition mit Methylvinylketon (**2a**) ab und liefert nach saurer Aufarbeitung das *Michael*-Produkt **3d** mit bis zu 90% ee (Schema 14). Allerdings erhält man auch bei dieser Methode zur Generierung quartärer Stereozentren nur bei sehr tiefen Temperaturen (-100°C) hohe Enantioselektivitäten.



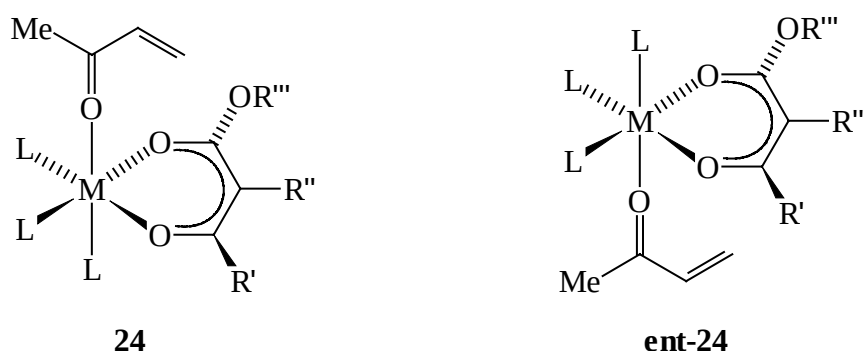
Schema 14 Asymmetrische *Michael*-Reaktion nach Koga.

Zusammenfassend kann man feststellen, daß bis zum jetzigen Zeitpunkt noch kein chiraler Übergangsmetallkatalysator beschrieben wurde, mit dem die *Michael*-Reaktion von 1,3-Dicarbonylverbindungen unter nicht-basischen Bedingungen mit hohen Selektivitäten (> 90% *ee*) bei Raumtemperatur und möglichst unter Tolerierung von Feuchtigkeit und Luftsauerstoff katalysiert werden kann. Zwar gibt es einige vielversprechende Ansätze zur Lösung dieses Problems, dennoch besteht nach wie vor ein enormer Entwicklungsbedarf. Ein Umstand, dem auch in der vorliegenden Arbeit Rechnung getragen wird.

2. Aufgabenstellung und Zielsetzung

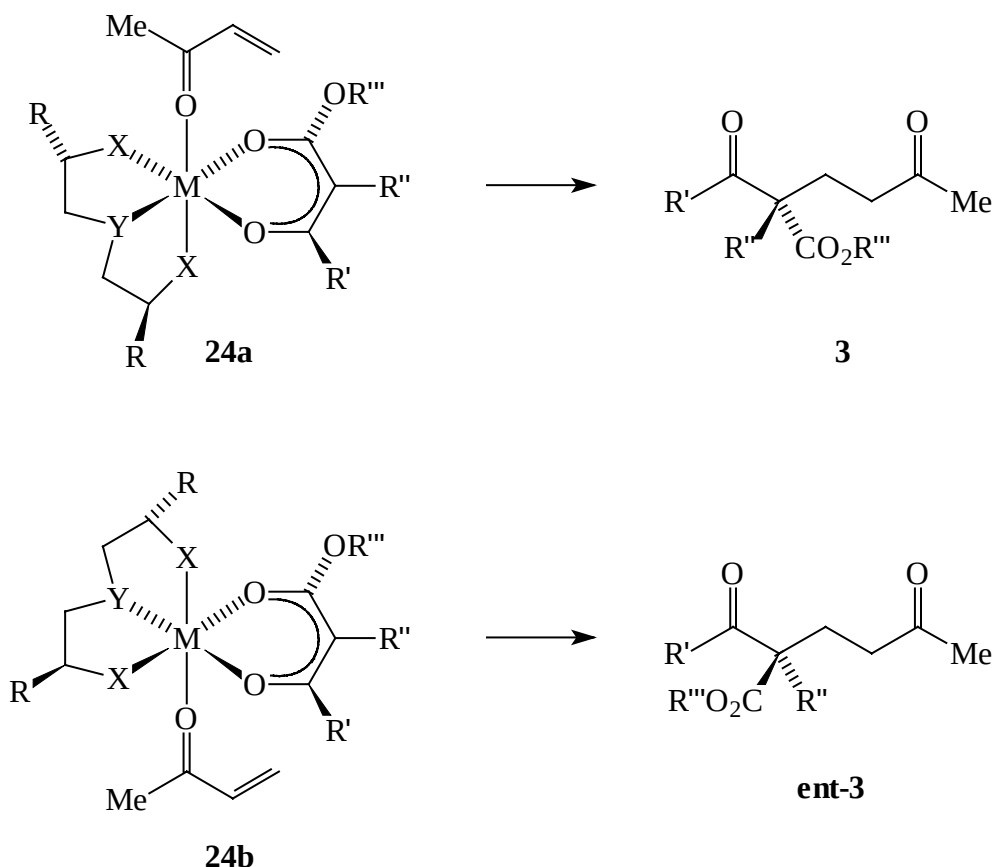
2.1 Synthese C_2 -symmetrischer dreizähniger Liganden

Aufgrund der in Kapitel 1.7 beschriebenen Unzulänglichkeiten der bisher existierenden asymmetrischen Übergangsmetallkatalysierten *Michael*-Reaktionen liegt es nahe, die Vorteile der Eisen(III)-Katalyse (Kapitel 1.5) für eine asymmetrische Variante zu nutzen. Geht man von dem in Schema 8 dargestellten Mechanismus aus, so besetzen Donor und Akzeptor drei faciale Positionen in einem Koordinationsoktaeder. Handelt es sich bei dem Donor um eine prochirale Verbindung, d. h. besitzt dieser C_S -Symmetrie, so ist der Komplex chiral, da der Akzeptor entweder im *Re*- oder *Si*-Halbraum des Komplexes koordinieren kann. Im Falle der racemischen Eisen(III)-Katalyse entstehen die beiden enantiomeren Komplexe **24** und **ent-24** (Schema 15), die gemäß Schema 8 zu den beiden Enantiomeren des *Michael*-Produktes führen.



Schema 15 Enantiomere Komplexe in der racemischen Eisen(III)-katalysierten *Michael*-Reaktion.

Besetzt man nun die restlichen drei facialen Koordinationsstellen am Zentralmetall durch chirale nicht-racemische Liganden, oder besser durch einen einzigen chiralen dreizähnigen Liganden, so erhält man zwei diastereotope Komplexe **24a** und **24b** (Schema 16), die die beiden Produkt-Enantiomere liefern. Im Idealfall einer asymmetrischen Katalyse sollte einer dieser beiden Komplexe thermodynamisch stark bevorzugt sein, so daß man mit hoher Selektivität nur eines der beiden Produkt-Enantiomere erhält.



Schema 16 Asymmetrische Katalyse der *Michael*-Reaktion mit chiralen dreizähnigen Liganden.

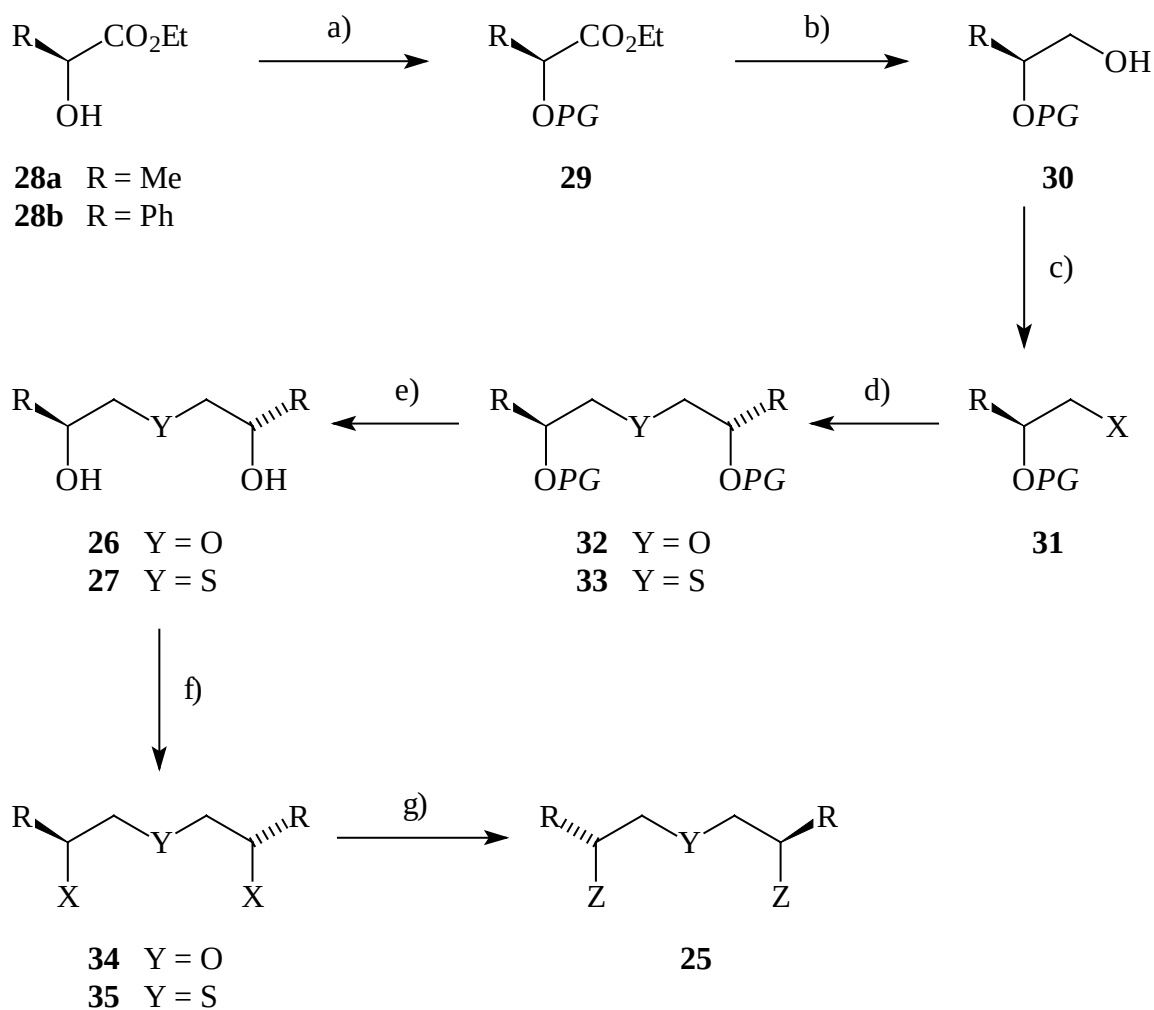
Zwar ist in der Literatur eine ganze Reihe chiraler dreizähniger Liganden, die drei faciale Koordinationsstellen in einem Oktaeder besetzen können, beschrieben,^[11b-e] jedoch ist die Synthese solcher meist C_3 -symmetrischer Verbindungen in der Regel sehr aufwendig.

Eine Zielstellung dieser Arbeit ist deshalb die Synthese von neuen, C_2 -symmetrischen, dreizähnigen Liganden 25 ausgehend von Vorstufen, die leicht aus dem *Chiral Pool* zugänglich sind. Hierbei bieten sich besonders die α -Hydroxysäuren (S)-Milchsäure und (S)-Mandelsäure bzw. deren Ester 28 an. Diese sollten leicht in die Diole 26 bzw. 27, die in racemischer Form zum Teil literaturbekannt sind,^[37] überführbar sein und nach Aktivierung der Hydroxyfunktionen und Substitution^[11b] die gewünschten Liganden 25 liefern (Schema 17).

variiert werden, um möglichst hohe Enantioselektivitäten zu erzielen. Die optimierten Parameter sollen hierbei auch auf andere *Michael*-Donoren als in der Testreaktion des Primär-Screenings angewendet werden. Das Hauptziel der vorliegenden Arbeit ist es also, eine weitestgehend universell einsetzbare Metallsalz-Ligand-Kombination zu finden, die unter vergleichsweise milden und einfachen Bedingungen hohe Enantioselektivitäten in der übergangsmetallkatalysierten *Michael*-Reaktion liefert.

3. Synthese C₂-symmetrischer dreizähliger Liganden

Wie in der Aufgabenstellung beschrieben, soll die Synthese der neuen dreizähligen Liganden von leicht zugänglichen und preiswerten Edukten ausgehen, im speziellen Fall von den aus dem *Chiral Pool* erhältlichen Estern **28** der α -Hydroxysäuren (S)-Milchsäure und (S)-Mandelsäure, die zuerst in die Diole **26** und **27** überführt und anschließend weiter zu den Liganden **25** umgesetzt werden sollen. Ein allgemeines Konzept für diese Synthese ist in Schema 18 dargestellt:



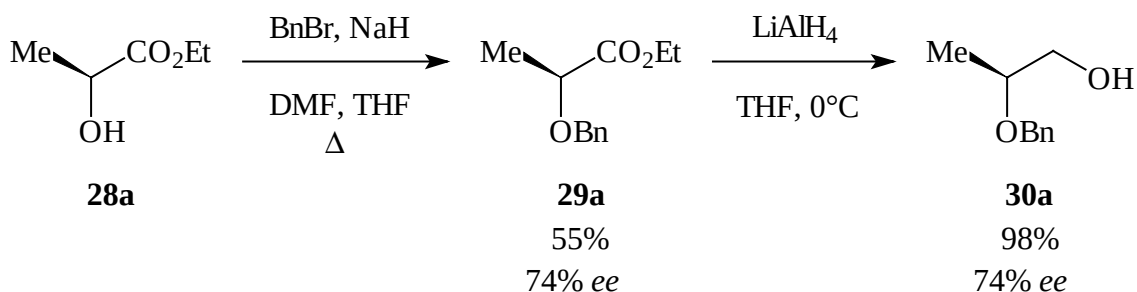
Schema 18 Allgemeines Konzept zur Synthese neuer, C₂-symmetrischer, dreizähliger Liganden; a) Schützen; b) Reduktion; c) Aktivieren des Alkohols; d) Nucleophile Substitution; e) Entschützen; f) Aktivieren des Alkohols; g) Nucleophile Substitution.

So ist es notwendig, im ersten Reaktionsschritt die sekundäre Alkoholfunktion der Ester **28** zu schützen, um nach der Reduktion der Zwischenprodukte **29** von den primären Alkoholfunktionen in den Produkten **30** differenzieren zu können. Diese primären Alkoholfunktionen in **30** können nun als Abgangsgruppen aktiviert werden (Verbindungen **31**). Eine nucleophile Substitution mit deprotoniertem Alkohol **30** oder Natriumsulfid sollte die geschützten Diole **32** bzw. **33** liefern. Durch Entschützen dieser Verbindungen erhält man direkt die gewünschten Diole vom Typ **26** und **27**, die nach einer weiteren Aktivierung durch nucleophile Substitution mit z. B. Phosphor- oder Schwefel-Nucleophilen in die gewünschten Liganden **25** überführt werden können.

3.1 Verwendung von Benzyl-Schutzgruppen

Für die ersten synthetischen Versuche zur Darstellung der Diole **26** und **27** wurde die Benzyl-Schutzgruppe gewählt, da diese sowohl unter sauren als auch basischen Reaktionsbedingungen äußerst stabil ist und sich zudem leicht durch Hydrierung abspalten lassen sollte.^[39]

Die Deprotonierung der α -Hydroxyester **28** und Umsetzung mit Benzylbromid ist eine in der Literatur beschriebene Möglichkeit, um zu **29** zu gelangen.^[40] So lieferte die Umsetzung von (S)-(-)-Milchsäureethylester (**28a**) mit Benzylbromid und Natriumhydrid in DMF/THF zwar das gewünschte Produkt **29a** in 55% Ausbeute, allerdings nur mit 74% ee (ermittelt durch Vergleich mit Literaturdrehwerten), ein Umstand, der auf die stark basischen Reaktionsbedingungen zurückzuführen ist, unter denen Deprotonierung der aciden α -Protonen und somit Racemisierung eintreten kann (Schema 19).



Schema 19 Synthese des primären Alkohols **30a** durch basische Umsetzung mit Benzylbromid und anschließende Reduktion.

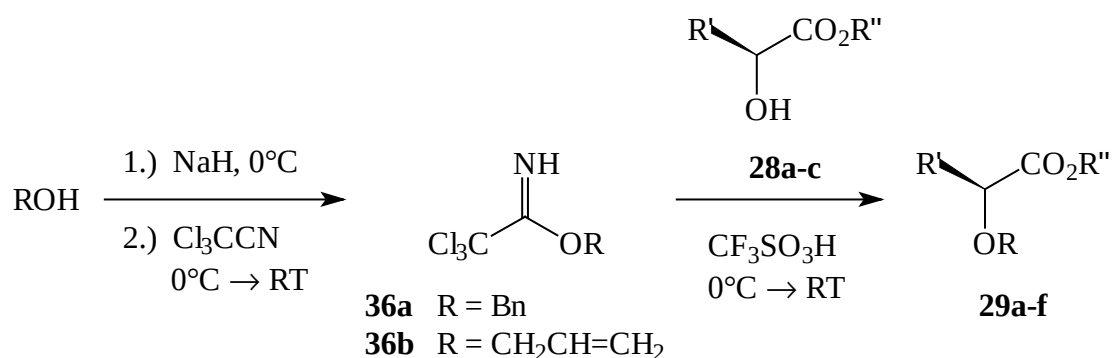
Die Reduktion zum primären Alkohol hingegen verläuft unter Erhalt der Stereochemie und liefert das Produkt **30a** in nahezu quantitativer Ausbeute.

Aufgrund der Racemisierung im ersten Reaktionsschritt mußte daher eine möglichst nicht basische Alternative für die Einführung der Benzylgruppe gefunden werden, die unter Erhalt des Stereozentrums abläuft. So wurde versucht, die Hydroxygruppe des Esters **28a** mit einer schwächeren Base (K_2CO_3) zu deprotonieren oder das Benzylbromid mit Lewis-Säuren ($AlCl_3$ und $BF_3 \cdot Et_2O$) zu aktivieren. Allerdings lieferten alle diese Bemühungen kein Produkt **29a**, sondern im allgemeinen wurden die Edukte quantitativ reisoliert.

Eine weitere literaturbeschriebene Variante zur Benzylierung ist die Umsetzung eines Alkohols mit Benzylbromid und äquimolaren Mengen Silberoxid.^[41] Diese Methode ist jedoch aufgrund der hohen Kosten für eine Synthese von **29** im großen Maßstab äußerst unökonomisch und wurde daher von vornherein ausgeschlossen.

3.1.1 Benzylierung und Allylierung mit Trichloracetimidaten

Eine Alternative zur basenvermittelten Benzylierung ist die Umsetzung der Ester **28** mit Benzyltrichloracetimidat (**36a**),^[42] eine Methode, die im allgemeinen säurekatalysiert durchgeführt wird und somit nicht zur Racemisierung des Produktes führen sollte.^[43] Da Benzyltrichloracetimidat zwar kommerziell erhältlich, aber recht teuer ist, wurde es für die Umsetzungen durch basenkatalysierte Addition von Benzylalkohol an Trichloracetonitril hergestellt und *in situ* mit den Estern **28** mit Trifluormethansulfonsäure als Katalysator zu den *O*-benzylierten Produkten **29** unter komplettem Erhalt der Stereochemie umgesetzt. Auf die gleiche Weise läßt sich auch eine *O*-Allylierung unter Verwendung von Allylalkohol durchführen. Um die breite Anwendbarkeit dieser Methode zu demonstrieren, wurde neben den für diese Arbeit wichtigen Estern **28a** und **28b** auch der (*S*)-(-)-Äpfelsäuredimethylester (**28c**) exemplarisch geschützt (Schema 20).



Schema 20 Benzylierung und Allylierung mit Trichloracetimidaten **36**.

In allen Fällen liefert die Reaktion das gewünschte O-geschützte Produkt in guter bis befriedigender Ausbeute (Tabelle 1).

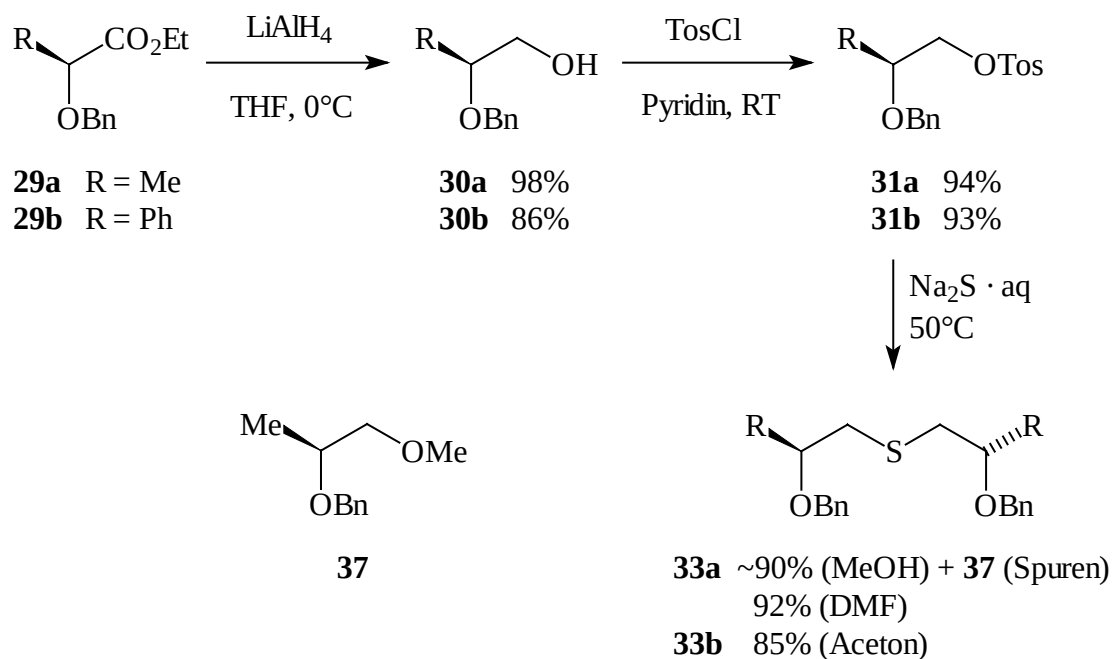
Edukte	Produkt	R	R'	R''	Lösungsmittel	Ausbeute
28a + 36a	29a	Bn	Me	Et	THF	59%
28b + 36a	29b	Bn	Ph	Et	Et ₂ O	71%
28c + 36a	29c	Bn	CH ₂ CO ₂ Me	Me	Et ₂ O	65%
28a + 36b	29d	CH ₂ CH=CH ₂	Me	Et	Et ₂ O	43%
28b + 36b	29e	CH ₂ CH=CH ₂	Ph	Et	Et ₂ O	45%
28c + 36b	29f	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ CO ₂ Me	Me	Et ₂ O	30%

Tabelle 1 Benzylierung und Allylierung mit Trichloracetimidaten: Ausbeuten und Lösungsmittel.

Die bei diesen *in-situ*-Umsetzungen erzielten Ausbeuten liegen im Bereich der Literaturausbeuten für die Umsetzung mit in Substanz eingesetzten Trichloracetimidaten **36** (69-70% für **29a**,^[44] 60-68% für **29c**).^[43a, 45] Eine Racemisierung konnte durch den Vergleich mit Literaturdrehwerten ausgeschlossen werden. Zudem bietet die *in-situ*-Methode den Vorteil, daß die feuchtigkeitsempfindlichen Trichloracetimide **36** nicht umständlich isoliert und unter Inertbedingungen gelagert werden müssen. Es wird jeweils nur die für die jeweilige Alkylierung benötigte Menge an **36** generiert.

3.1.2 Synthese der Dibenzylthioether 33

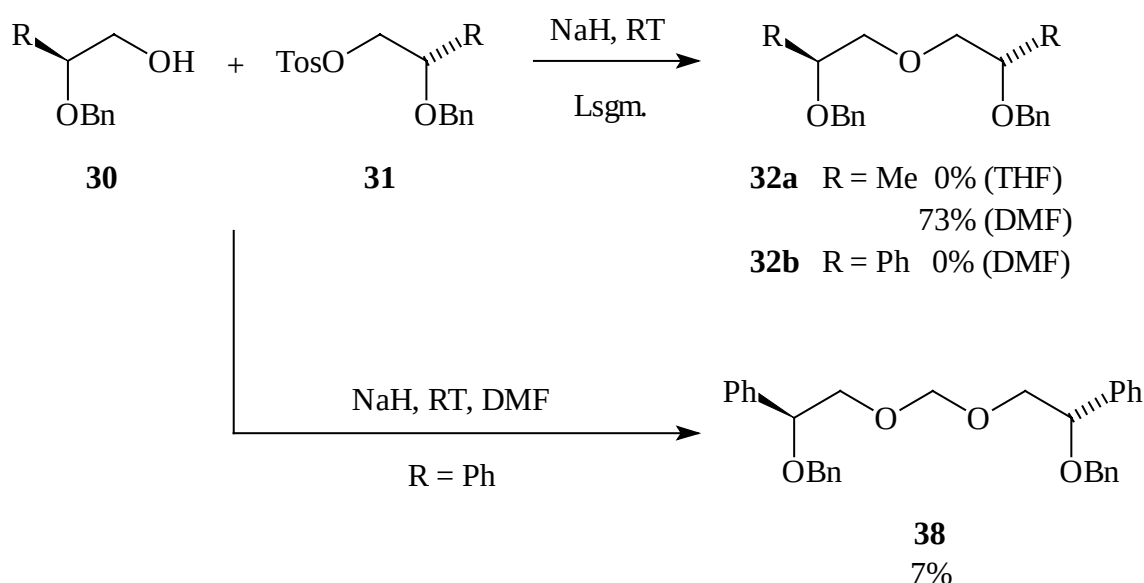
Die Reduktion der für die Synthese der dreizähligen Liganden wichtigen Zwischenstufen **29a** und **29b** mit Lithiumaluminiumhydrid lieferte in sehr guten Ausbeuten die primären Alkohole **30**. Diese wurden im folgenden Schritt mit Tosylchlorid in Pyridin nahezu quantitativ als Tosylate **31** aktiviert. Die anschließende nucleophile Substitution der Tosylate **31** mit Natriumsulfid mußte bei 50°C in einem fest verschlossenen Gefäß durchgeführt werden, da bei Raumtemperatur kein Umsatz stattfand und nur die Edukte **31** quantitativ reisoliert wurden. Einen weiteren wichtigen Einfluß auf die Reaktion hat das Lösungsmittel: Bei 50°C in Methanol liefert Tosylat **31a** den gewünschten Thioether **33a** in ca. 90% Ausbeute, allerdings enthielt das Produkt stets eine säulenchromatographisch nicht abtrennbare Verunreinigung, die mittels GC/MS als Verbindung **37** – das Substitutionsprodukt des Tosylats **31a** mit dem Lösungsmittel Methanol – identifiziert wurde. Bei der Verwendung von DMF oder Aceton als polaren, nicht nucleophilen Lösungsmitteln wurden dagegen nur die gewünschten sauberen Produkte **33** in sehr guten Ausbeuten erhalten (Schema 21).



Schema 21 Synthese der Dibenzylthioether **33**.

3.1.3 Synthese der Dibenzylxyether **32**

Analog zu den in Kapitel 3.1.2 vorgestellten Thioethern **33** sollten die entsprechenden Ether **32** durch nucleophile Substitution der Tosylate **31** mit dem deprotonierten Alkohol **30** dargestellt werden.

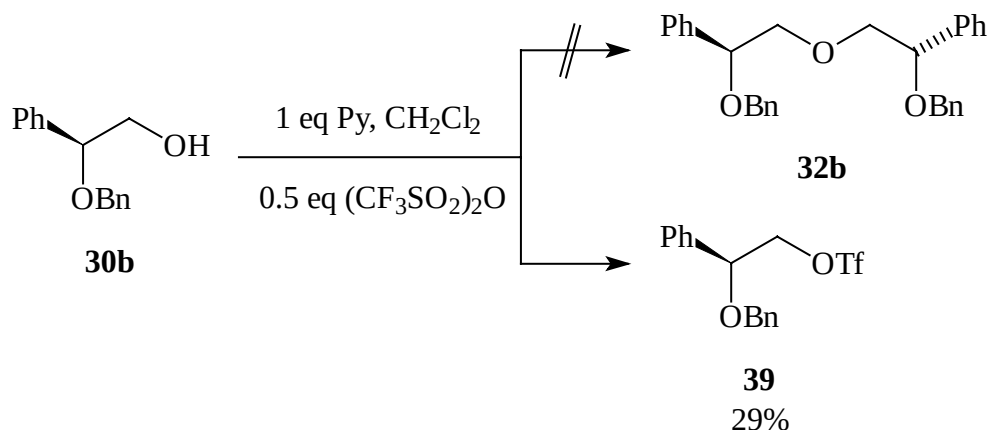


Schema 22 Versuche zur Synthese der Dibenzylxyether **32**.

Für den aus dem (S)-(-)-Milchsäureethylester **28a** abgeleiteten Ether **32a** verlief die geplante Substitution ohne Probleme: Nach Deprotonierung des Alkohols **30a** mit Natriumhydrid als Base verläuft die Substitution des Tosylats **31a** bei Raumtemperatur in DMF mit guten 73% Ausbeute (Schema 22). Bei dieser Reaktion ist jedoch eine starke Lösungsmittelabhängigkeit zu beobachten: So läuft die Umsetzung unter den gleichen Bedingungen bei Verwendung von THF als Lösungsmittel nicht ab. Sowohl bei Raumtemperatur als auch bei 100°C (mit Kaliumcarbonat als Base in einem fest verschlossenen Reaktionsgefäß) reisoliert man die Edukte nahezu quantitativ.

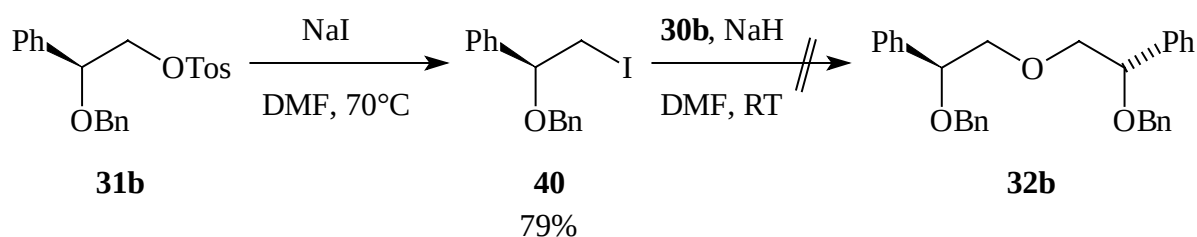
Versuche den Ether **32b** aus dem Alkohol **30b** und Tosylat **31b** auf die gleiche Weise wie **32a** zu synthetisieren, schlugen jedoch fehl (Schema 22). Stattdessen wurden Spuren einer Substanz isoliert, die als Verbindung **38** identifiziert werden konnte. Weder eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 70°C noch ein Wechsel des Lösungsmittels (THF statt DMF) oder der Base (Kaliumhydrid oder Pyridin statt Natriumhydrid) bewirkten die Bildung des gewünschten Produktes **32b**.

Alternativ zu dieser Methode wurde deshalb versucht, den Alkohol **30b** in Gegenwart von Pyridin mit einem halben Äquivalent Trifluormethansulfonsäureanhydrid teilweise *in situ* zu aktivieren und mit dem überschüssigen Alkoholat eine nucleophile Substitution einzuleiten (Schema 23).^[46]



Schema 23 Versuch zur Synthese von **32b** durch *in-situ*-Aktivierung von **30b**.

Anstelle des gewünschten Ethers **32b** wurde bei dieser Reaktion jedoch der Trifluormethansulfonsäureester **39** des Alkohols **30b** in 29% Ausbeute (bezogen auf das eingesetzte Sulfonsäureanhydrid) isoliert. Verbindung **39** ist äußerst instabil und zersetzt sich innerhalb von kurzer Zeit auch bei tiefen Temperaturen. Versuche **39** gezielt zu synthetisieren, schlugen aufgrund dieser Instabilität ebenfalls fehl, so daß weitere Untersuchungen zur nucleophilen Substitution an **39** sowie eine vollständige Charakterisierung der Verbindung unmöglich waren.

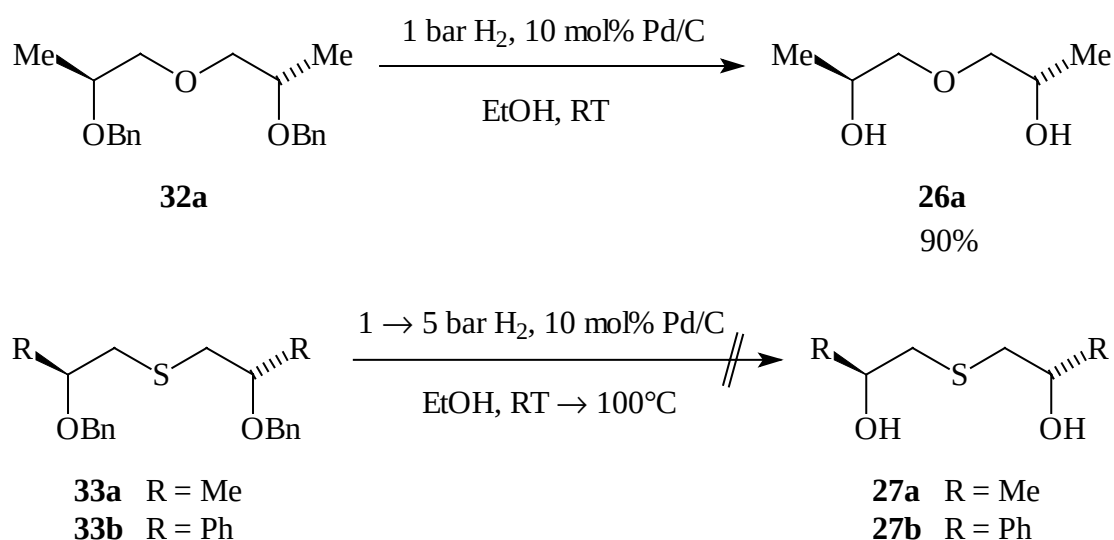


Schema 24 Versuch zur Synthese von **32b** über das Iodid **40**.

Auch das Iodid **40**, welches durch eine *Finkelstein*-analoge Reaktion des Tosylats **31b** mit Natriumiodid in DMF in guten 79% Ausbeute erhalten wurde, konnte nicht mit dem durch Natriumhydrid deprotonierten Alkohol **30b** bei Raumtemperatur in DMF zum Ether **32b** umgesetzt werden.

3.1.4 Abspaltung der Benzyl-Schutzgruppe

Wie in Kapitel 3.1 erwähnt, sollten sich die Benzyl-Schutzgruppen durch eine katalytische Hydrierung abspalten lassen. Im Falle des Ethers **32a** gelang dies auch ohne Probleme: Die Hydrierung von **32a** mit einer katalytischen Menge Palladium auf Aktivkohle in Ethanol bei Normaldruck und Raumtemperatur liefert nach Filtration über Kieselgel den gewünschten Dihydroxyether **26a** in 90% Ausbeute (Schema 25).

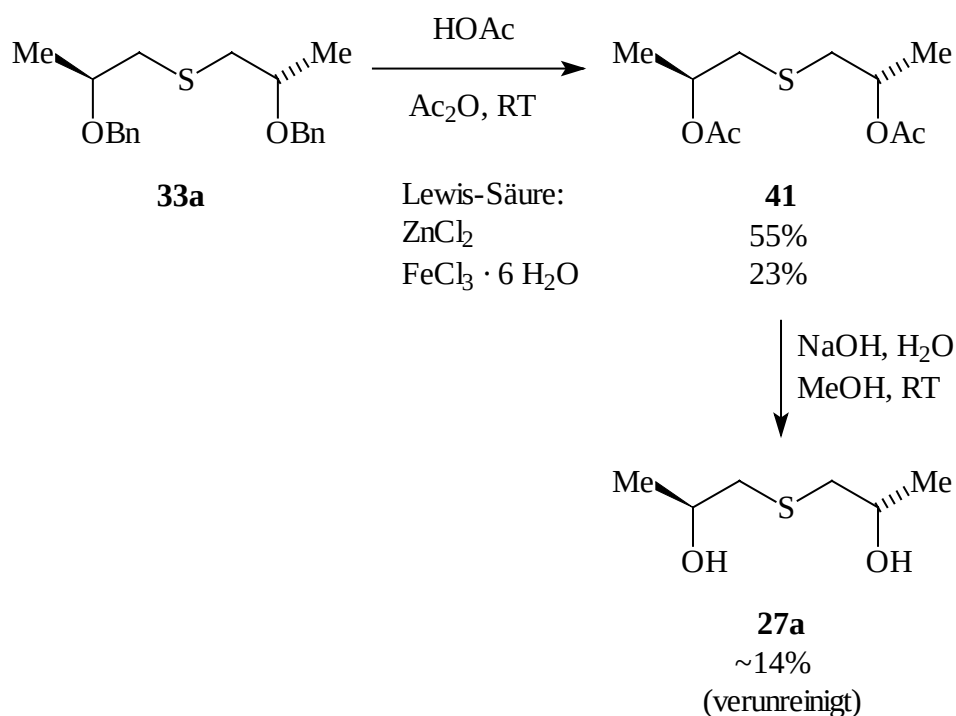


Schema 25 Versuche zur Abspaltung der Benzyl-Schutzgruppen durch katalytische Hydrierung.

Die Hydrierung der Thioether **33** hingegen führte nicht zur Bildung der gewünschten Diol **27**. Auch eine Erhöhung der Temperatur auf 100°C und des Wasserstoffdruckes auf 5 bar bewirkte keine Produktbildung. Stattdessen wurde in allen Fällen das Edukt nahezu quantitativ reisoliert (Schema 25). Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, daß die Thioetherfunktionalität des Eduktes **33** den Palladium-Katalysator komplexiert und somit deaktiviert.

Alternativ zur Hydrierung ist es auch möglich, Benzylether mit Lewis-Säuren unter sauren Bedingungen in Gegenwart von Essigsäureanhydrid in die entsprechenden Acetate zu überführen.^[47] Deshalb wurde Verbindung **33a** exemplarisch sowohl mit Zinkchlorid als auch Eisen(III)chlorid-Hexahydrat als Lewis-Säure in Gegenwart von Essigsäure und Essigsäureanhydrid umgesetzt. In beiden Fällen konnte das gewünschte Bisacetat **41** isoliert

werden. Eine weitergehende Optimierung der Zinkchlorid-vermittelten Abspaltung der Benzylgruppe lieferte **41** schließlich in bis zu 55% Ausbeute (Schema 26).



Schema 26 Lewis-Säure-vermittelte saure Abspaltung der Benzyl-Schutzgruppen.

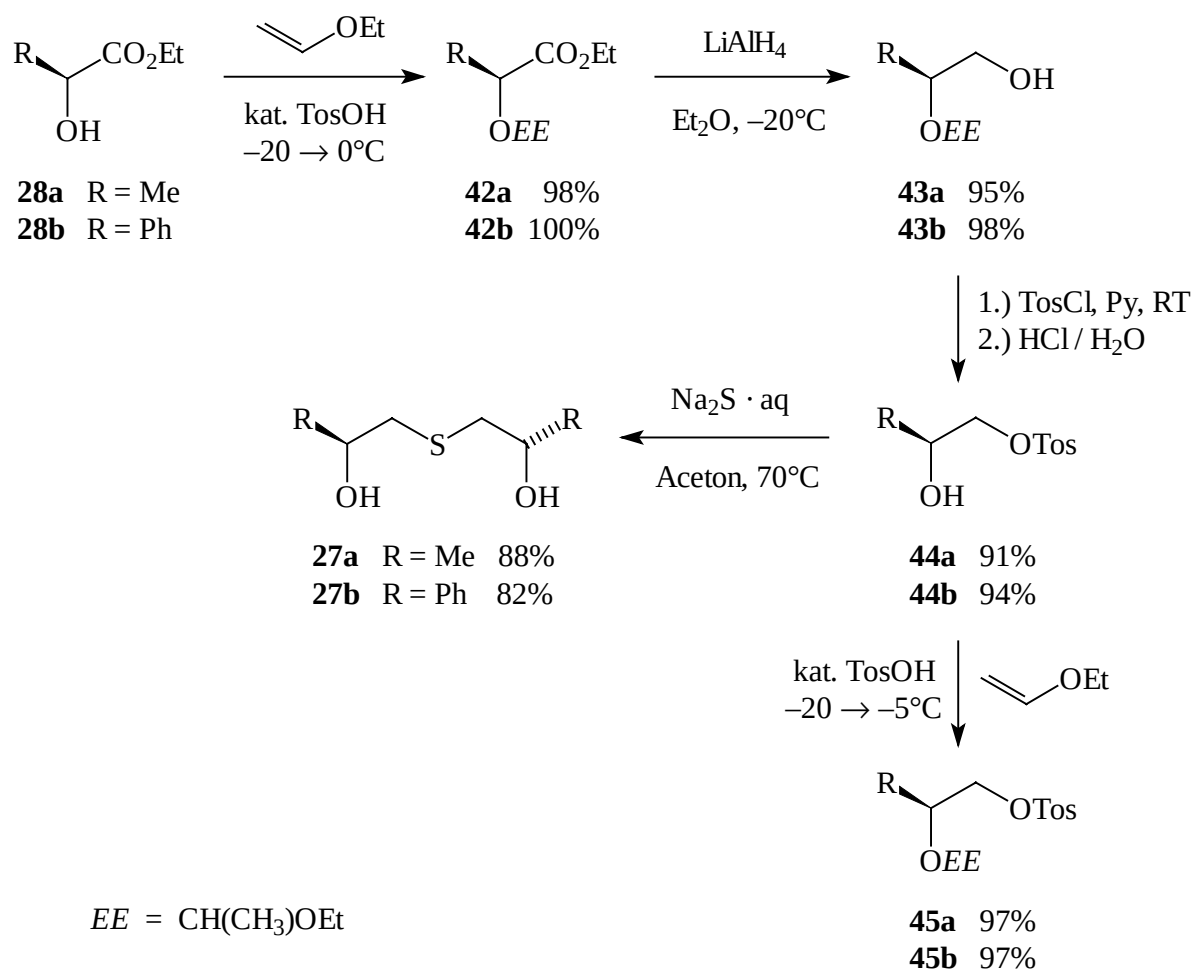
Die Verseifung der Estergruppen von **41** mit wässrig-methanolischer Natronlauge lieferte nach Extraktion mit Dichlormethan in etwa 14% eine verunreinigte Substanz, deren ¹H-NMR-Spektrum auf Verbindung **27a** hindeutet. Die äußerst geringe Ausbeute dieser Reaktion lässt sich auf die starke Hydrophilie des Diols **27a** zurückführen, welches auch durch mehrfache Extraktion mit Dichlormethan nur in geringen Mengen aus der wässrigen Phase isoliert werden konnte. Aufgrund der insgesamt doch eher enttäuschenden Ausbeuten bei der Abspaltung der Benzyl-Schutzgruppen wurde von weiteren Versuchen zur Synthese der dreizähligen Liganden auf diesem Wege abgesehen und stattdessen eine andere Schutzgruppen-Strategie angewendet.

3.2 Verwendung von Acetal-Schutzgruppen

Aufgrund der Unzulänglichkeiten der Benzyl-Schutzgruppe, insbesondere bei der Synthese der Dihydroxythioether **27**, wurde alternativ zu dieser Route ein Konzept zur Synthese der Dihydroxyverbindungen **26** und **27** unter Verwendung einer Acetal-Schutzgruppe ausgearbeitet.

3.2.1 Synthese der Dihydroxythioether **27**

Die Synthese der Dihydroxythioether **27** ließ sich problemlos unter Verwendung einer Acetal-Schutzgruppe durchführen (Schema 27).

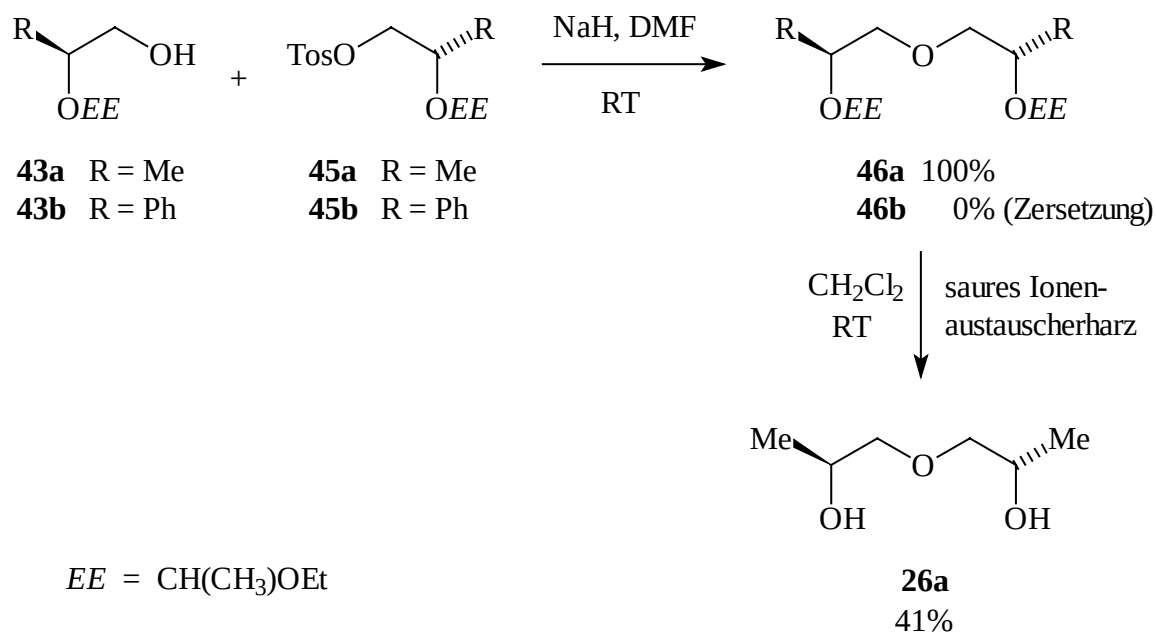


Schema 27 Synthese der Dihydroxythioether **27** unter Verwendung einer Acetal-Schutzgruppe.

Die Acetal-Schutzgruppe Ethoxyethyl (*EE*) läßt sich bei beiden eingesetzten α -Hydroxyestern **28** durch einfaches Rühren im dreifachen Überschuß Ethylvinylether als Lösungsmittel in Gegenwart einer katalytischen Menge *p*-Toluolsulfonsäure nahezu quantitativ einführen,^[48] was schon einen ersten Vorteil gegenüber der Benzyl-Schutzgruppe darstellt. Die Reaktion verläuft stark exotherm und muß deshalb gut gekühlt werden, wodurch auch eine Polymerisation des Ethylvinylethers unter den sauren Bedingungen weitestgehend vermieden wird. Die LiAlH₄-Reduktion der so erhaltenen basenstabilen Verbindungen **42** liefert ebenfalls in exzellenten Ausbeuten die Alkohole **43**,^[49] welche durch Tosylierung mit Tosylchlorid in Pyridin^[50] und anschließender stark saurer Aufarbeitung^[51] in Ausbeuten von 91% bzw. 94% zu den beiden α -Hydroxy-Tosylaten **44**^[52] umgesetzt werden können. Die nucleophile Substitution der Tosylate **44** mit Natriumsulfid in Aceton bei 70°C liefert die gewünschten Thioether **27** in Ausbeuten von 88% bzw. 82%. Ausgehend von den α -Hydroxyestern **28** erhält man so das (*S*)-Milchsäurederivat **27a** in einer ausgezeichneten Gesamtausbeute von 75% über fünf Stufen, bzw. das (*S*)-Mandelsäurederivat **27b** in 76% Gesamtausbeute.

Auch das erneute Schützen der α -Hydroxy-Tosylate **44** als Acetal verläuft mit einer Ausbeute von 97% nahezu quantitativ und liefert die Verbindungen **45**,^[53] die als Vorstufen für die Synthese der Dihydroxyether **26** dienen sollen.

3.2.2 Synthese der Dihydroxyether 26



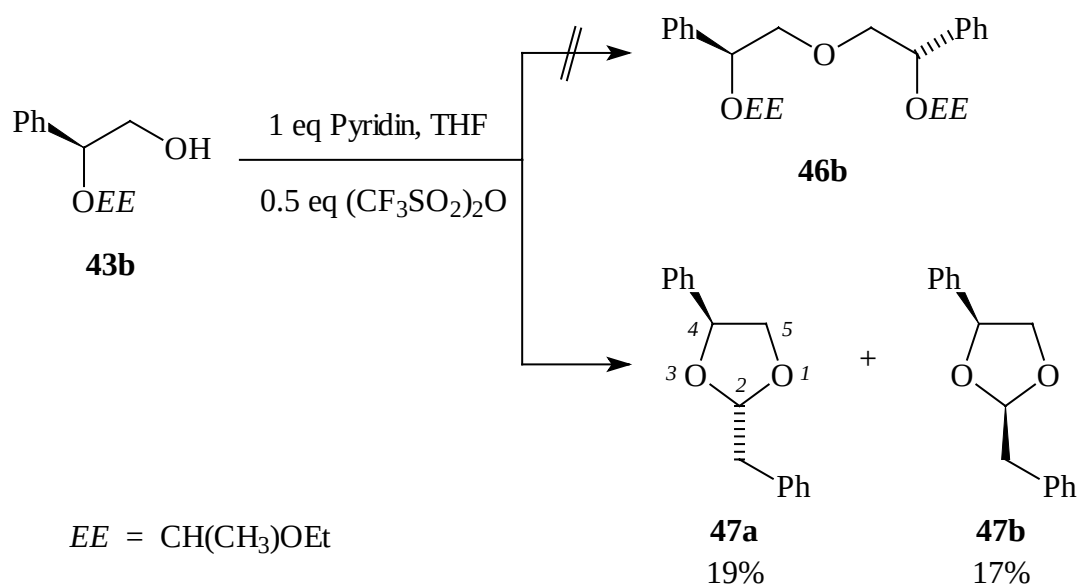
Schema 28 Versuche zur Synthese der Dihydroxyether 26.

Die Synthese der Dihydroxyether sollte über die Zwischenstufen **46** durchgeführt werden, die leicht durch nucleophile Substitution der Tosylate **45** mit den deprotonierten Alkoholen **43** zugänglich sein sollten. Die Umsetzung des Tosylats **45a** mit **43a** lieferte quantitativ als Rohprodukt das Bis-Acetal-geschützte Diol **46a**. Die nucleophile Substitution verläuft jedoch nur in einem sehr polaren Lösungsmittel wie DMF, führt man die Reaktion hingegen z. B. in THF durch, so kommt es zu keiner Bildung von **46a**. Verbindung **46a** sollte unter Säureeinwirkung den Dihydroxyether **26a** freisetzen. Ein saures Ausschütteln wie bei der Abspaltung der Acetal-Schutzgruppen bei der Aufarbeitung der Tosylierung in Kapitel 3.2.1 muß hierbei allerdings aufgrund der hohen Wasserlöslichkeit des Diols **26a** von vornherein ausgeschlossen werden (siehe auch Kapitel 3.1.4). Stattdessen erhält man **26a** durch einfaches Rühren von **46a** in Dichlormethan über einem sauren Ionenaustauscherharz wie z. B. Amberlyst 15 und anschließende Filtration in 41% Ausbeute.

Analog zur Synthese von **26a** sollte das entsprechende (S)-Mandelsäurederivat **26b** synthetisiert werden, welches über die Benzyl-Schutzgruppen-Route nicht zugänglich war. Setzt man nun Alkohol **43b** mit dem Tosylat **45b** in Gegenwart von Natriumhydrid in DMF um, kommt es jedoch zu keiner Bildung eines Substitutionsproduktes. Stattdessen findet eine

Zersetzung des Tosylates **45b** statt (Schema 28). Setzt man **45b** mit Natriumhydrid in DMF um, so kommt es zur Zersetzung, die man per Dünnschichtchromatographie verfolgen und durch ^1H -NMR-Spektroskopie nach Aufarbeitung belegen man. Verbindung **43b** hingegen wird unter diesen Bedingungen nur deprotoniert, zersetzt sich aber nicht. Versuche, die beiden Reaktionspartner in Gegenwart von schwächeren Basen oder ohne Base aber bei erhöhter Temperatur zur Reaktion zu bringen, lieferten ebenfalls entweder Zersetzungsprodukte oder die nicht umgesetzten Edukte zurück.

Analog zu den Umsetzungen mit den Benzyl-geschützten (S)-Mandelsäurederivaten (Kapitel 3.1.3, Schema 23) wurde deshalb versucht, den Alkohol **43b** *in situ* mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid zu aktivieren, um so das gewünschte Substitutionsprodukt **46b** zu erhalten (Schema 29).^[46]



Schema 29 Versuch zur Synthese von **46b** über *in-situ*-Aktivierung von **43b**.

Auch diese Umsetzung lieferte nicht den gewünschten Ether **46b**, stattdessen konnten zwei zueinander diastereomere Produkte isoliert werden, die als die beiden 1,3-Dioxolane **47a** und **47b** identifiziert werden konnten. Da beide Produkte optisch aktiv sind und aus je zwei Molekülen **43b** entstanden sein müssen, kann man davon ausgehen, daß die Stereochemie an C4 der des Eduktes entspricht und somit Schema 29 die absolute Stereochemie der beiden Produkte angibt. Beide Produkte sind als durch Säurekatalyse racemisch zugängliche Dimere von Styroloxid literaturbekannt,^[54] wurden allerdings in diesen Fällen nicht getrennt und

komplett charakterisiert. Eine Zuordnung der relativen Stereochemie in den beiden Produkten konnte deshalb nicht durch Vergleich mit Literaturdaten erhalten werden, sondern wurde durch NOE-Messungen vorgenommen. Dabei wurde **47a** eindeutig als die *trans*-Verbindung identifiziert, während **47b** eindeutig als *cis*-Produkt charakterisiert wurde. Bei den NOE-Messungen wurde nacheinander getrennt auf alle vier Ringprotonen eingestrahlt und die Intensitätsänderungen der drei verbleibenden Ringprotonen beobachtet. Tabelle 2 gibt exemplarisch die Intensitätsänderungen von H¹, H² und H³ bei Einstrahlung auf H⁴ in den beiden Verbindungen wieder.

	46a (trans)		46b (cis)	
	Differenz-NOE		Differenz-NOE	
	Einstrahlung auf		Einstrahlung auf	
	H ¹	H ⁴	H ¹	H ⁴
H ¹	---	-35%	---	+100%
H ²	+17%	+100%	+5%	+33%
H ³	+100%	-22%	+100%	+94%
H ⁴	-21%	---	+15%	---

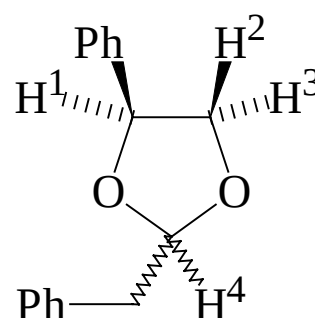
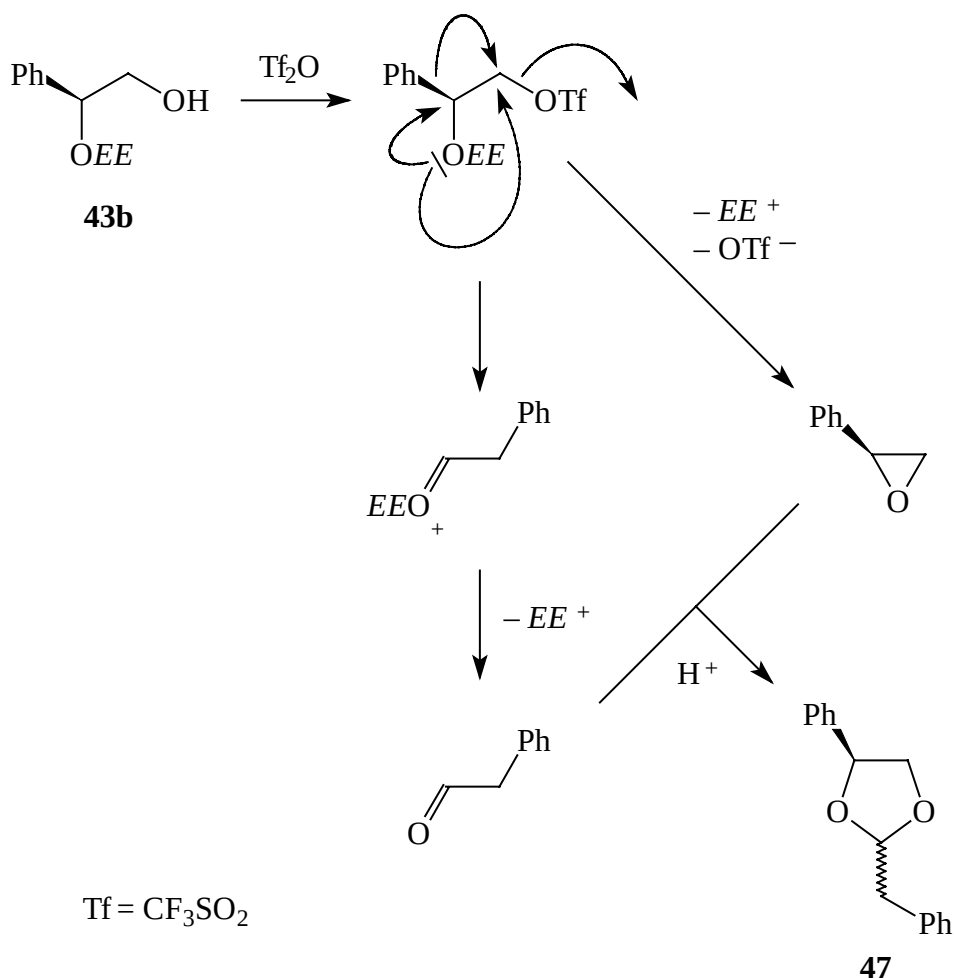


Tabelle 2 Relative Intensitätsänderungen der Ringprotonen bei Einstrahlung auf H¹ bzw. H⁴ (Die jeweils größte Intensitätsänderung bei einem Einstrahlungsexperiment wurde gleich 100% gesetzt.)

Die Bildung der 1,3-Dioxolane **47** lässt sich hierbei wie folgt erklären (Schema 30): Nach der Aktivierung des Alkohols **43b** als Trifluormethansulfonsäureester kann es zu einer nucleophilen Substitution des Triflats entweder durch den Acetal-geschützten Sauerstoff oder den Aromatenkern kommen.^[55] Auf diese Weise kommt es zur Bildung von Styroloxid und Phenylacetaldehyd, die sich wie in der Literatur beschrieben säurekatalysiert zu den 1,3-Dioxolanen **47** umsetzen. Da nach dem vorgeschlagenen Mechanismus bei der Bildung des Styroloxids das Stereozentrum erhalten bleibt, kann man davon ausgehen, daß das Stereozentrum an C4 im Produkt ebenfalls die gleiche Konfiguration aufweist.

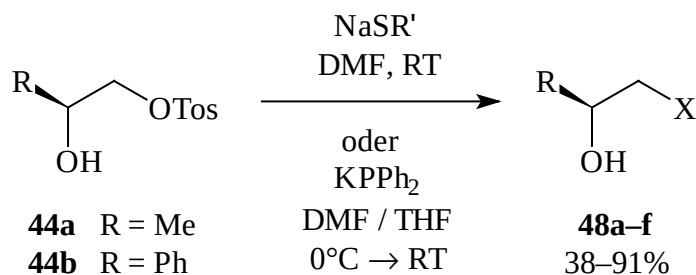


Schema 30 Mechanismusvorschlag zur Bildung von **47**.

3.2.3 Synthese von chiralen β -Hydroxyalkylsulfanen und -phosphanen **48**

Die bei der Synthese der Dihydroxyverbindungen **26** und **27** durchlaufenen Zwischenprodukte **44** lassen sich in nucleophilen Substitutionsreaktionen z. B. mit Schwefel- und Phosphor-Nucleophilen leicht zu den entsprechenden chiralen β -Hydroxyalkylsulfanen bzw. -phosphanen **48**^[56] umsetzen (Schema 31), die für den Einsatz als hemilabile Liganden von Interesse sind. Die Reaktionen verlaufen in DMF als polarem Lösungsmittel mit sehr guten bis befriedigenden Ausbeuten (Tabelle 3). Hierbei ist zusätzlich die hohe Luftstabilität der beiden Phosphane **48c** und **48f** zu erwähnen, bei denen selbst nach einigen Monaten Lagerung keine Oxidation des Phosphors eintrat, was durch ³¹P-NMR-Messungen belegt werden konnte. Die so erhaltenen Verbindungen **48a–f** wurden als chirale zweizählige Liganden

ebenfalls in das Screening-Programm zur asymmetrischen übergangsmetallkatalysierten *Michael*-Reaktion eingesetzt.



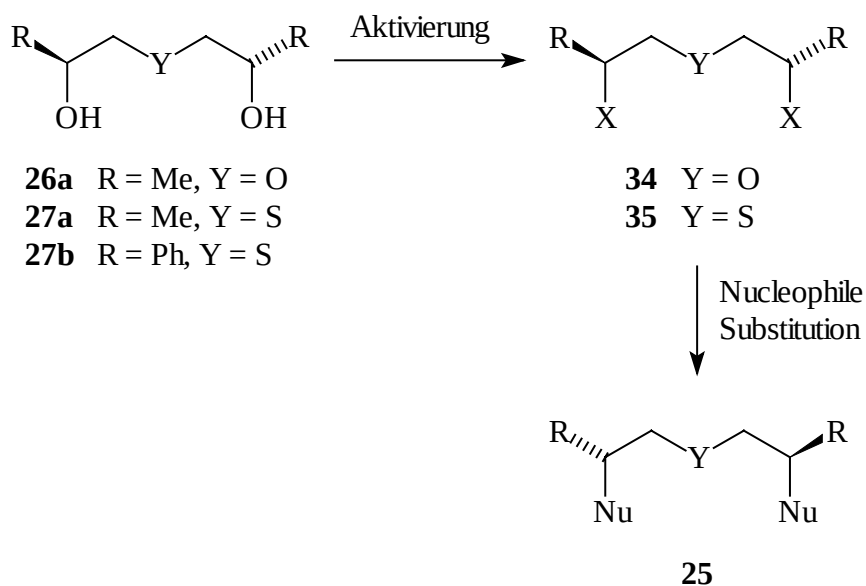
Schema 31 Synthese von chiralen zweizähligen Liganden **48**, Reaktionsbedingungen und Ausbeuten siehe Tabelle 3.

Edukt	Nucleophil	Produkt	R	X	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
44a	NaSEt	48a	Me	SEt	DMF, RT	81%
44a	NaSPh	48b	Me	SPh	DMF, RT	90%
44a	KPPh ₂	48c	Me	PPh ₂	DMF / THF, 0°C → RT	38%
44b	NaSEt	48d	Ph	SEt	DMF, RT	86%
44b	NaSPh	48e	Ph	SPh	DMF, RT	91%
44b	KPPh ₂	48f	Ph	PPh ₂	DMF / THF, 0°C → RT	44%

Tabelle 3 Reaktionsbedingungen und Ausbeuten bei der Synthese zweizähliger Liganden **48**.

3.3 Synthese chiraler dreizähliger Liganden mit *S,O,S*-, *S,S,S*-, *P,O,P*- und *P,S,P*-Donorsätzen

Ausgehend von den Diolen **26** und **27** sollten gemäß der Aufgabenstellung durch Aktivierung der Hydroxyfunktionen und anschließende nucleophile Substitution die Donor-Sätze der chiralen dreizähligen Liganden **25** variiert werden (Schema 32).



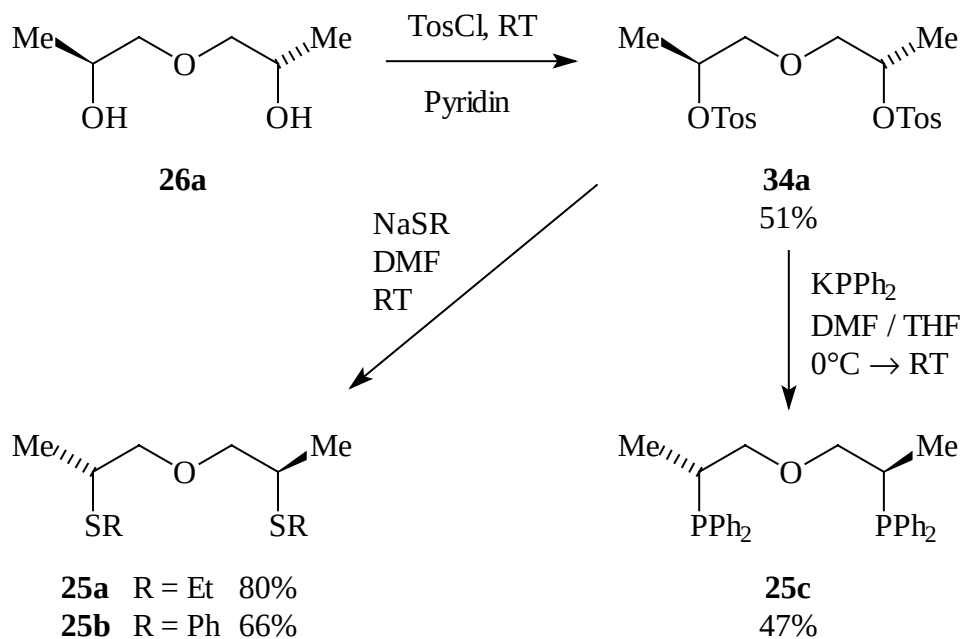
Schema 32 Allgemeines Prinzip zur Synthese chiraler dreizähliger Liganden **25** aus den Diolen **26** und **27**.

3.3.1 Liganden mit *S,O,S*- und *P,O,P*-Donorsätzen

Auch hier bot sich wie in der Synthese der Vorstufen eine Aktivierung der Hydroxygruppen als Sulfonsäureester, beispielsweise als Tosylat an.

So konnte der Dihydroxyether **26a** in 51% Ausbeute mit Tosylchlorid in Pyridin zum Bistosylat **34a** umgesetzt werden, welches wiederum durch nucleophile Substitutionen in guten Ausbeuten von 80% bzw. 66% zu den beiden Bissulfanen **25a** und **25b** sowie in 47% Ausbeute zum Bisphosphan **25c** umgesetzt werden konnte (Schema 33). Letztere Verbindung weist ebenfalls eine hohe Luftstabilität auf und läßt sich über einen Zeitraum von mehreren Wochen lagern ohne zu oxidieren. Alle drei Liganden wurden jeweils als ein einzelnes

Diastereomer isoliert, d. h. eine Racemisierung während der Substitutionsreaktion kann ausgeschlossen werden. Die Reaktion verläuft dementsprechend also strikt nach S_N2 , was eine Umkehr der Konfiguration bei den Liganden zur Folge hat.

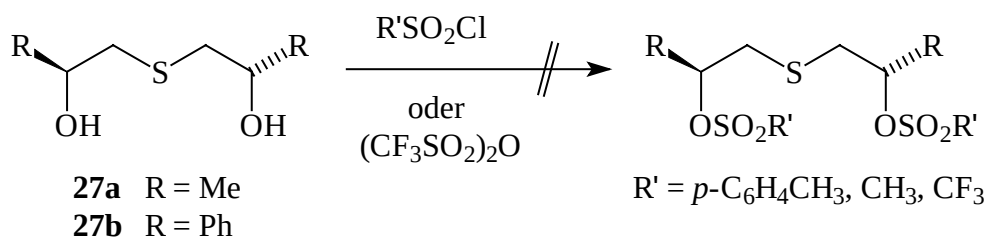


Schema 33 Synthese der Liganden mit S,O,S - und P,O,P -Donorsätzen.

3.3.2 Liganden mit S,S,S -Donorsätzen

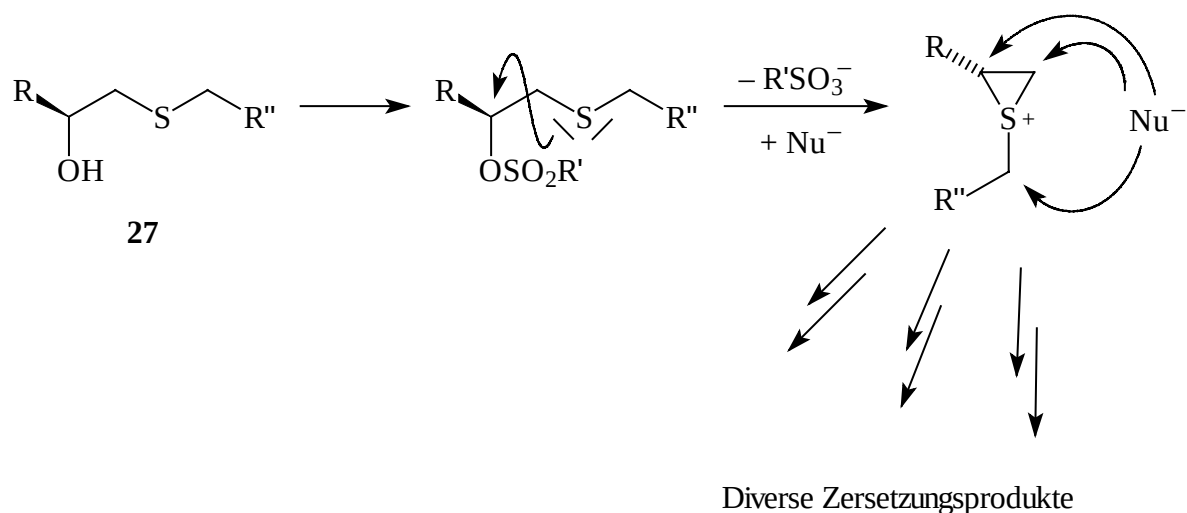
3.3.2.1 Aktivierung der Dihydroxythioether **27**

Eine Aktivierung der Dihydroxythioether **27** auf die gleiche Weise schlug hingegen fehl. Weder durch Umsetzung mit Tosyl- bzw. Mesylchlorid noch mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid konnten die entsprechenden Bissulfonate der Diole **27** dargestellt werden, stattdessen kam es in allen Fällen zur Zersetzung der Edukte (Schema 34).



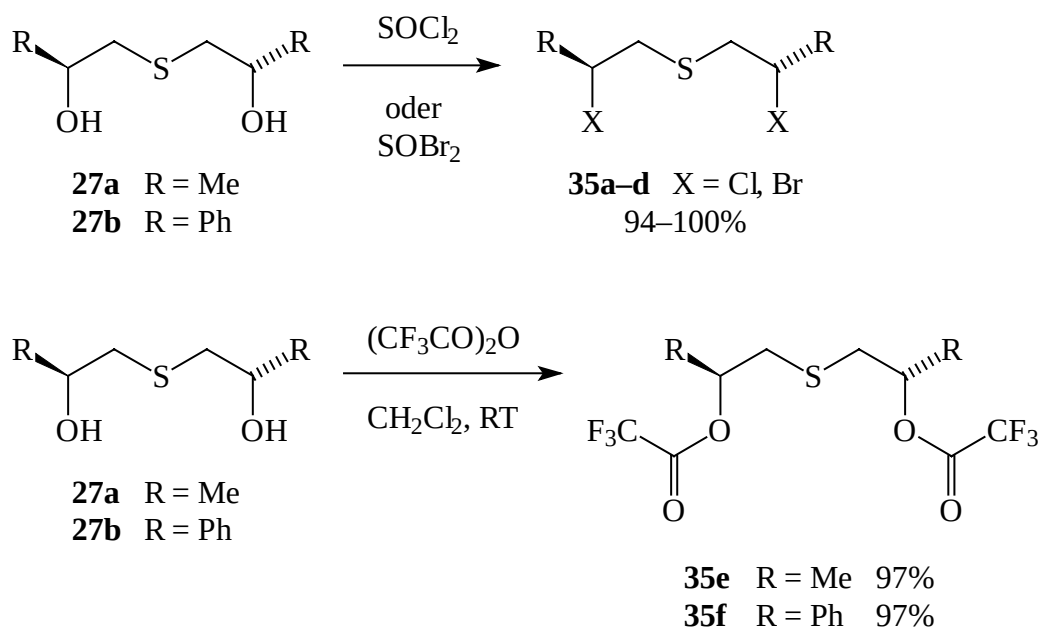
Schema 34 Versuche zur Aktivierung der Dihydroxythioether **27** als Sulfonsäureester.

Die Zersetzungen lassen sich durch einen Nachbargruppeneffekt erklären.^[57] Sobald eine der Hydroxyfunktionen des Diols zum Sulfonat umgesetzt wird, kann es zur Interaktion mit dem im 1,2-Abstand zum aktivierten Alkohol stehenden Thioether kommen. Die freien Elektronenpaare des Schwefels können das Sulfonat nucleophil angreifen und substituieren. Die so entstehende Sulfonium-Spezies ist äußerst reaktiv und kann leicht durch die im Reaktionsgemisch enthaltenen Nucleophile wie z. B. Tosylate, Chloride etc. angegriffen werden. Die so entstehenden primären Zersetzungsprodukte können – sofern sie weiterhin eine Hydroxy- und eine Thioetherfunktion enthalten – einen zweiten analogen Zersetzungprozeß durchlaufen, was zu einem komplexen Produktgemisch führt (Schema 35).



Schema 35 Zersetzung der Dihydroxythioether **27** bei Aktivierung als Sulfonsäureester.

Alternativ wurde deshalb eine Aktivierung der Diole mit Thionylchlorid bzw. -bromid als Dihalogenide **35a-d**, die zum Teil in racemischer Form literaturbekannt sind (**35a**^[37a, 58a], **35b**^[58b]), vorgenommen (Schema 36).



Schema 36 Aktivierung der Dihydroxythioether **27** als Dihalogenide und Bistrifluoroacetate, Reaktionsbedingungen und Ausbeuten siehe Tabelle 4.

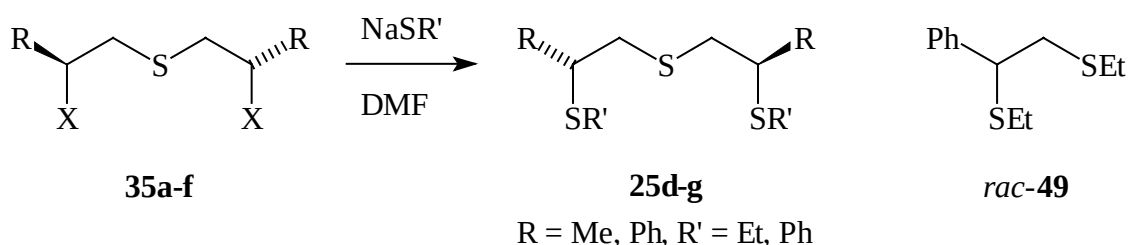
Das Diol **27a** setzt sich hierbei allerdings nur bei erhöhter Temperatur vollständig um, bei Raumtemperatur sind in den Rohprodukt-Spektren Reste von **27a** erkennbar. Führt man die Reaktion hingegen bei 50°C durch, so erhält man ein Rohprodukt dessen Spektren eindeutig die Dihalogenide als Hauptprodukte zeigen, allerdings auch noch Spuren von Verunreinigungen aufweisen. Die Umsetzung von **27b** hingegen verläuft problemlos bei Raumtemperatur. Während das Dibromid **35d** ebenfalls leichte Verunreinigungen aufweist, erhält man das Dichlorid **35c** nach wässriger Aufarbeitung in analysenreiner Form (Tabelle 4). Eine chromatographische Reinigung der Dihalogenide war erfolglos, da diese sich an Kieselgel analog zu dem in Schema 35 aufgezeigten Prozeß zersetzen. Eine Lagerung dieser Substanzen – mit Ausnahme der verhältnismäßig stabilen Verbindung **35c** – sowohl bei Raumtemperatur als auch bei tiefen Temperaturen über einen längeren Zeitraum ist aufgrund der Analogie zu Senfgas [Di(2-chlorethyl)thioether] und der daraus resultierenden Instabilität (vergleiche auch Schema 35) ebenfalls unmöglich: Eine Zersetzung der Substanzen erfolgt innerhalb weniger Tage. Daher wurden in der Folge die leicht verunreinigten Rohprodukte direkt weiter umgesetzt.

Edukt	Reaktionsbedingungen	Produkt	R	X	Ausbeute
27a	SOCl ₂ , 50°C	35a	Me	Cl	94% ^{a)}
27a	SOBr ₂ , CH ₂ Cl ₂ , Rückfluß	35b	Me	Br	100% ^{a)}
27b	SOCl ₂ , RT	35c	Ph	Cl	94% ^{b)}
27b	SOBr ₂ , CH ₂ Cl ₂ , RT	35d	Ph	Br	100% ^{a)}
27a	(CF ₃ CO) ₂ O, CH ₂ Cl ₂ , RT	35e	Me	CF ₃ CO ₂	97% ^{b)}
27b	(CF ₃ CO) ₂ O, CH ₂ Cl ₂ , RT	35f	Ph	CF ₃ CO ₂	97% ^{b)}

Tabelle 4 Aktivierung der Dihydroxythioether **27** als Dihalogenide und Bistrifluoracetate; a) Rohprodukt, enthält Verunreinigungen; b) analysenrein.

Zusätzlich zur Aktivierung als Dihalogenide wurden die Diole **27** mit Trifluoressigsäureanhydrid in die Bistrifluoracetate **35e** und **35f** überführt (Schema 36, Tabelle 4). Die so erhaltenen Bistrifluoracetate zersetzen sich ebenfalls an Kieselgel, fallen aber wie **35c** nach wässriger Aufarbeitung in nahezu quantitativer Ausbeute analysenrein an, so daß auf eine chromatographische Reinigung verzichtet werden kann. Vorteil der Bistrifluoracetate sollte eine einfachere Reinigung der Produkte nach einer nucleophilen Substitution sein, da im Gegensatz zu den verunreinigten Dihalogeniden diese Verunreinigungen nicht mit entfernt werden müssen.

3.3.2.2 Synthese der Tristhioether **25d-g**



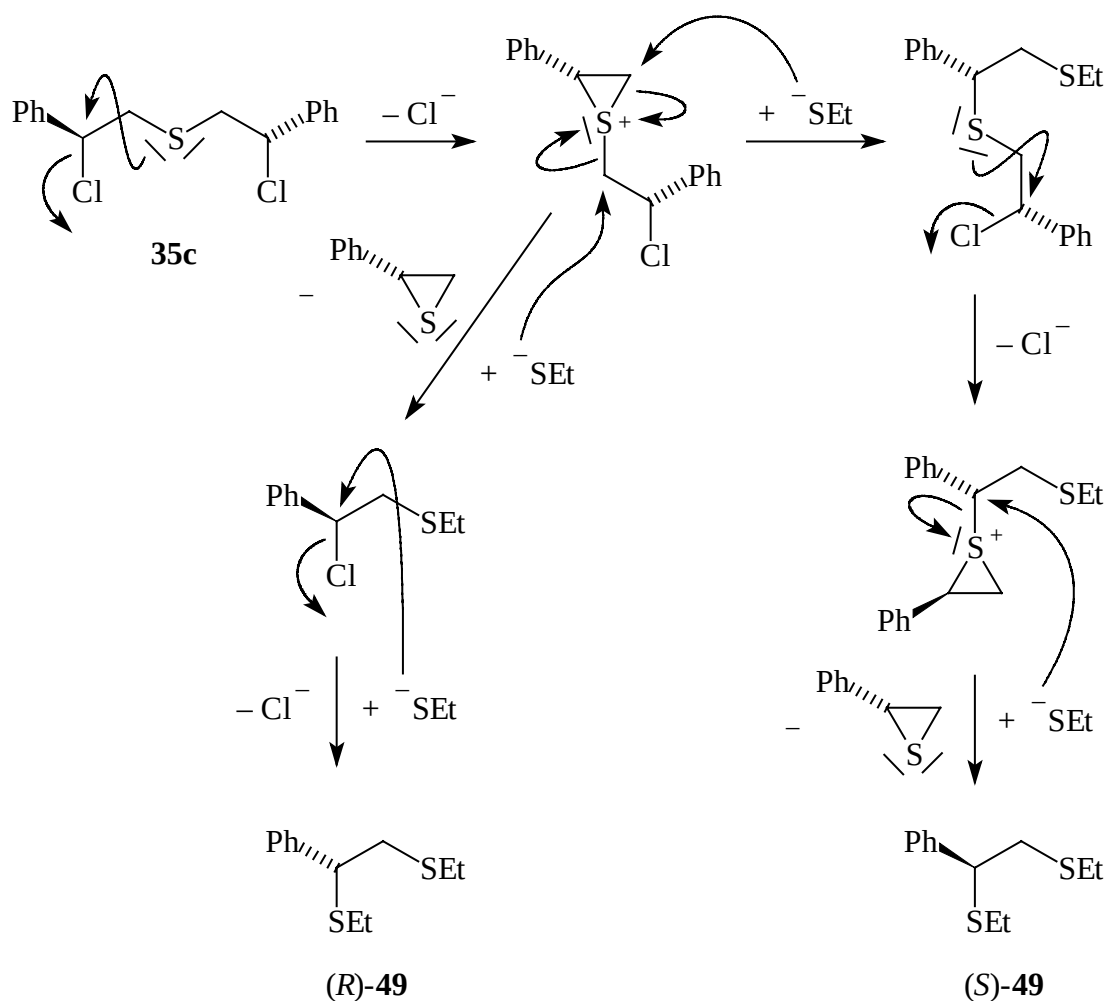
Schema 37 Synthese der Tristhioether **25d-g**, Reaktionsbedingungen und Ausbeuten siehe Tabelle 5.

Die so aktivierten Dihydroxythioether lassen sich leicht in nucleophilen Substitutionsreaktionen mit Schwefel-Nucleophilen zu den entsprechenden Tristhioethern **25d–g** umsetzen (Schema 37, Tabelle 5). Alle Tristhioether wurden als einzelnes Diastereomer isoliert, eine Racemisierung kann daher ausgeschlossen werden. Zudem wird unabhängig vom eingesetzten Edukt (Dichlorid oder Bistrifluoracetat) jeweils das gleiche Enantiomer gebildet, wie durch Vergleich der Drehwerte nachgewiesen werden konnte. Aufgrund dieser Fakten kann man auch im Falle der Tristhioether von einem S_N2-Mechanismus bei der Substitutionsreaktion ausgehen. Die Ausbeuten hängen hierbei jedoch stark von der verwendeten Abgangsgruppe ab: Während die Dichloride Ausbeuten um 60% liefern, erhält man bei Einsatz der Bistrifluoracetate nur etwa 20% des gewünschten Tristhioethers. Die Reinigung der Tristhioether erfolgt durch mehrfache Chromatographie, wobei nur bei Einsatz des Dichlorids **35c** und der Bistrifluoracetate **35e** und **35f** analysenreine Produkte erhalten werden. Bei Verwendung der verunreinigten Dihalogenide enthalten die Tristhioether auch nach mehrmaliger Chromatographie stets spektroskopisch nachweisbare Verunreinigungen, die sich zum einen auf die bei der nucleophilen Substitution entstehenden Neben- und Zersetzungsprodukte zum anderen auf die in den Edukten enthaltenen Verunreinigungen zurückführen lassen.

Edukt	Reaktionsbedingungen	Produkt	R	R'	Ausbeute
35a	NaSEt, DMF, RT	25d	Me	Et	61% ^{a)}
35e	NaSEt, DMF, 60°C	25d	Me	Et	8% ^{b)}
35a	NaSPh, DMF, RT	25e	Me	Ph	60% ^{a)}
35e	NaSPh, DMF, 70°C	25e	Me	Ph	24% ^{b)}
35c	NaSEt, DMF, RT	25f	Ph	Et	50% ^{b)}
35c	NaSEt, DMF, 70°C	<i>rac</i> - 49	---	---	78% ^{b)}
35f	NaSEt, DMF, 60°C	25f	Ph	Et	21% ^{b)}
35c	NaSPh, DMF, RT	25g	Ph	Ph	33% ^{b)}
35c	NaSPh, DMF, 70°C	25g	Ph	Ph	39% ^{b)}
35f	NaSPh, DMF, 70°C	25g	Ph	Ph	17% ^{b)}

Tabelle 5 Synthese der Tristhioether **25d–g**, Reaktionsbedingungen und Ausbeuten; a) enthält auch nach mehrmaliger Chromatographie Verunreinigungen; b) analysenrein.

Die schlechteren Ausbeuten bei der Verwendung der Bistrifluoracetate lassen sich auf die vergleichsweise schlechten Eigenschaften von Trifluoracetat als Abgangsgruppe zurückführen. Beim Einsatz des Dichlorids **35c** ist hingegen eine Abhängigkeit der Ausbeute von der Reaktionstemperatur und dem verwendeten Nucleophil zu beobachten: So steigt bei der Umsetzung von **35c** mit Natriumthiophenolat die Ausbeute an **25g** von 33% auf 39% an, wenn man die Reaktionstemperatur auf 70°C erhöht. Verbindung **25f**, welche bei Raumtemperatur in 50% Ausbeute erhalten wird, entsteht bei 70°C überhaupt nicht mehr. Stattdessen wird in 78% Ausbeute Verbindung *rac*-**49**^[59] isoliert (Schema 37, Tabelle 5).

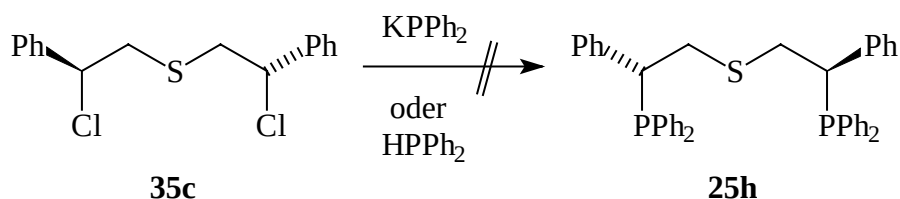


Schema 38 Mögliche Mechanismen zur Bildung des Nebenproduktes *rac*-**49**.

Interessant bei der Bildung des Produktes **49** ist die Tatsache, daß die Verbindung keinerlei optische Aktivität aufweist, also racemisch anfällt. Aufgrund der Konstitution von **49** kann man davon ausgehen, daß eine Erhöhung der Reaktionstemperatur verstärkt intramolekulare

Reaktionen wie in Schema 35 dargestellt bewirkt. Die entstehenden Sulfoniumionen können dabei leicht von den in der Reaktionslösung vorhandenen Thioethanolationen nucleophil angegriffen werden und so letztendlich zu Produkt **49** führen. In Schema 38 sind exemplarisch zwei Reaktionswege aufgezeigt, die zu den beiden Enantiomeren von **49** führen. Auf beiden Routen wird jeweils nach Angriff eines Thioenolations einmal ein Thiacyclopropanderivat und einmal ein Chloridion substituiert, allerdings in unterschiedlicher Reihenfolge. Trotzdem kann man davon ausgehen, daß beide Reaktionswege in der Summe etwa gleich schnell ablaufen. Aufgrund der hohen Reaktivität der in Schema 38 dargestellten Spezies, der hohen Reaktionstemperatur und der hohen Konzentration im Reaktionsgemisch kann man außerdem annehmen, daß die beiden dargestellten Prozesse und weitere denkbare Reaktionspfade zu **49** alle mit hohen Reaktionsgeschwindigkeiten ablaufen, und es somit nicht zu einer Bevorzugung eines Reaktionsweges und somit eines Enantiomers von **49** kommt.

3.3.3 Liganden mit *P,S,P*-Donorsätzen



Schema 39 Versuche zur Synthese eines Liganden mit *P,S,P*-Donorsatz.

Ausgehend von dem Dichlorid **35c** sollten nun durch Reaktion mit Phosphor-Nucleophilen auch der entsprechende dreizählige Ligand **25h** mit *P,S,P*-Donorsatz synthetisiert werden, da sich die entsprechenden Bistrifluoracetate **35e** und **35f** bei der Synthese der Trithioether **25d-g** als weniger reaktiv erwiesen hatten. Allerdings führte auch die Verwendung des reaktiveren Eduktes **35c** nicht zu Verbindung **25h** (Schema 39), stattdessen kam es je nach Reaktionsbedingungen entweder zur Zersetzung bzw. Reisolierung des Eduktes **35c** (Tabelle 6). Setzt man **35c** mit Kaliumdiphenylphosphid um, kommt es unabhängig von Lösungsmittel und Reaktionstemperatur in allen Fällen zur Zersetzung des Eduktes nach den in Schema 35 dargestellten Prozessen. Das eingesetzte Phosphor-Nucleophil – sofern es nicht in die Zersetzungsprozesse einbezogen wird – hingegen oxidiert bei der Aufarbeitung und kann im

Rohprodukt als Diphenylphosphanoxid im ^{31}P -NMR-Spektrum nachgewiesen werden. Die phosphorhaltigen Zersetzungsprodukte oxidieren ebenfalls komplett unter den jeweiligen Reaktionsbedingungen. Bei Verwendung von Diphenylphosphan als weniger reaktives Nucleophil kommt bei einer Reaktion bei 70°C kommt es zu einer analogen Zersetzung von **35c** und zur Oxidation des Nucleophils. Führt man die Reaktion jedoch bei Raumtemperatur durch, so kommt es nur zur Oxidation des Nucleophils, das Edukt **35c** bleibt erhalten: In den ^1H - und ^{31}P -NMR-Rohspektren nach wäßriger Aufarbeitung sind nur **35c** und Diphenylphosphanoxid zu erkennen. In keinem Fall konnte das gewünschte Produkt **25h** oder ein entsprechendes teilweise oder vollständig oxidiertes Derivat auch nur in Spuren isoliert werden. Alle beschriebenen Versuche wurden unter Schutzgasatmosphäre durchgeführt. Die Aufarbeitung – bei der die Oxidation des nicht umgesetzten Nucleophils stattfindet – fand allerdings ohne Ausschluß von Sauerstoff statt, da in Analogie zur Synthese von **25c** sowie **48c** und **48f** vermutet wurde, daß das Produkt **25h** luftstabil sein sollte.

Edukt	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
35c	KPPh ₂ , DMF / THF, RT	Zersetzung / Oxidation
35c	KPPh ₂ , DMF / THF, 70°C	Zersetzung / Oxidation
35c	KPPh ₂ , THF, Rückfluß (70°C)	Zersetzung / Oxidation
35c	HPPh ₂ , DMF, RT	keine Zersetzung von 35c
35c	HPPh ₂ , DMF, 70°C	Zersetzung / Oxidation

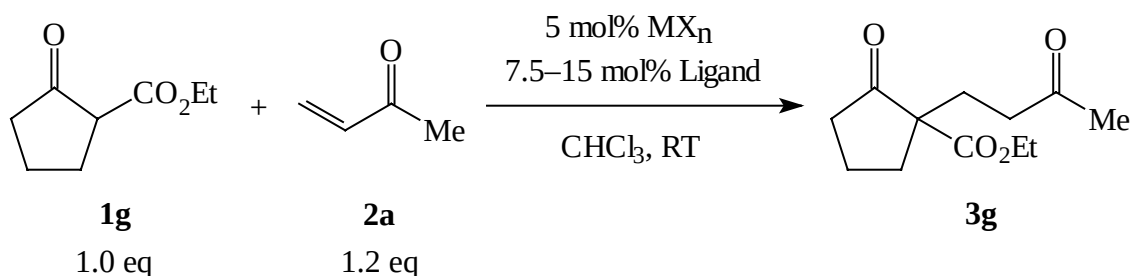
Tabelle 6 Versuche zur Synthese eines Liganden mit *P,S,P*-Donorsatz.

4. Asymmetrische übergangsmetallkatalysierte *Michael*-Reaktionen

Die in Kapitel 3 beschriebenen zwei- und dreizähligen Liganden sollten nun gemäß der Aufgabenstellung ebenso wie verschiedene kommerziell erhältliche oder leicht synthetisch zugängliche literaturbekannte Liganden auf eine asymmetrische Induktion in der übergangsmetallkatalysierten *Michael*-Reaktion untersucht werden. Um die große Anzahl an Testansätzen zu bewältigen, wurde auf das Konzept der kombinatorischen Katalyseforschung zurückgegriffen.^[38] Dabei wurden die Liganden mit verschiedenen Metallsalzen in Parallelansätzen in der übergangsmetallkatalysierten *Michael*-Reaktion eingesetzt, um den Zeitaufwand möglichst gering zu halten. Aus dem gleichen Grund wurde auf eine vollständige Aufarbeitung und Reinigung der Ansätze verzichtet, sondern nach einer kurzen Filtration über Kieselgel, um die metallhaltigen Bestandteile abzutrennen, das Filtrat gaschromatographisch an einer chiralen stationären Phase auf eine asymmetrische Induktion hin untersucht.

4.1 Primär-Screening

Um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse bei der Untersuchung der unterschiedlichen Liganden zu gewährleisten, wurden für das Primär-Screening für alle Umsetzungen die gleichen – vergleichsweise einfachen – Versuchsbedingungen gewählt: Die Umsetzung des *Michael*-Donors **1g** mit Methylvinylketon (**2a**) als *Michael*-Akzeptor unter einheitlichen Bedingungen (Schema 40). Das entsprechende *Michael*-Produkt **3g** besitzt nur ein einziges Stereozentrum, so daß eine komplexe Mischung von diastereomeren Produkten vermieden wird, und somit auch die möglichen Reaktionspfade zum Produkt minimiert werden.

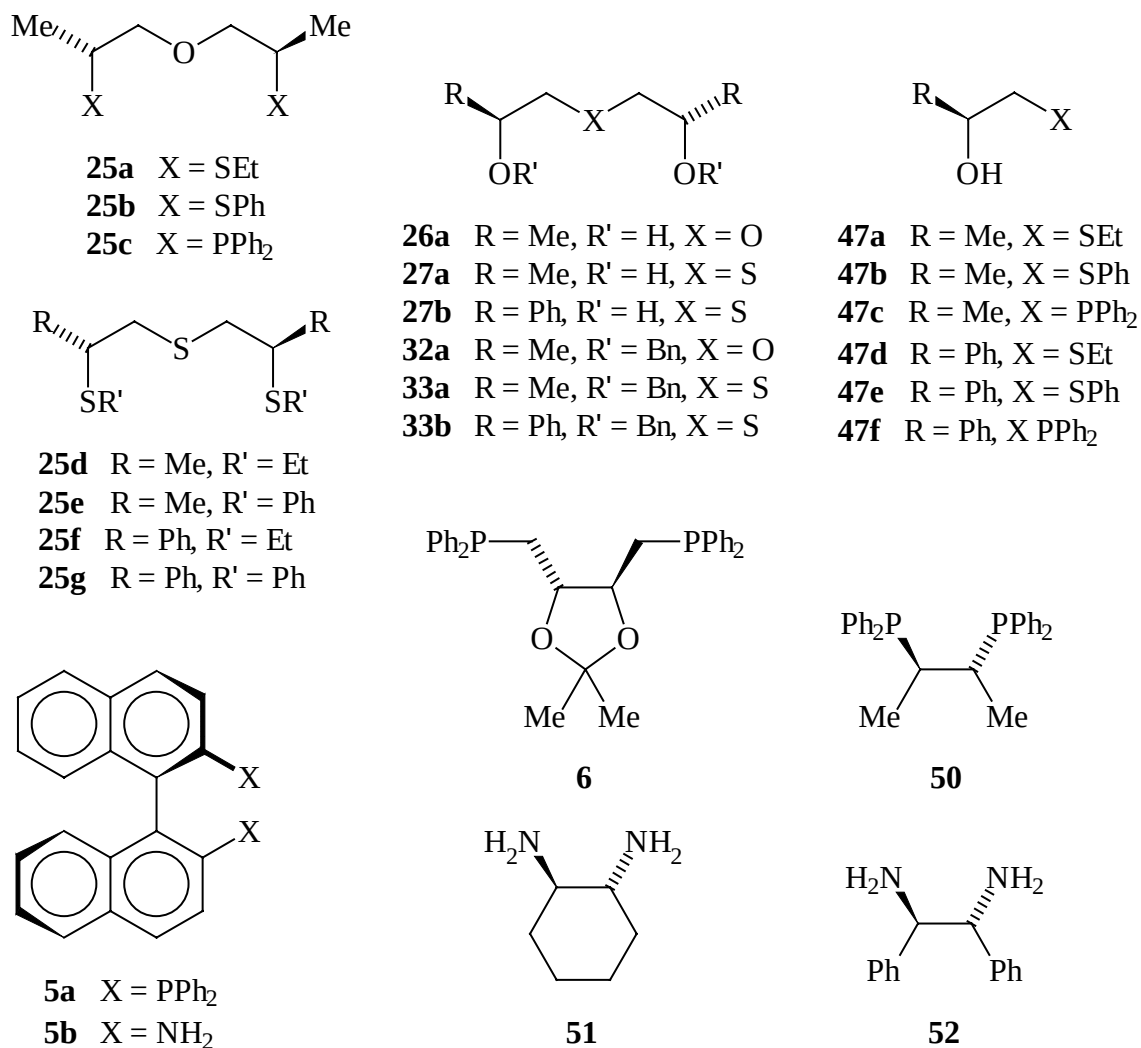


Schema 40 Testreaktion für das Primär-Screening.

Um die Reaktionsbedingungen möglichst einfach zu halten – ein weiteres Ziel war schließlich die Suche nach einer leicht durchführbaren aber dennoch effektiven asymmetrischen *Michael*-Reaktion – wurden alle Reaktionen ohne Sauerstoff- oder Feuchtigkeitsausschluß bei Raumtemperatur in Chloroform als Lösungsmittel durchgeführt. Der Akzeptor **2a** wurde aufgrund seiner Flüchtigkeit im leichten Überschuß eingesetzt, um einen möglichst hohen Umsatz des Donors **1g** zu gewährleisten. Als Katalysatoren wurden je 5 mol% bezüglich des Donors **1g** verschiedener Lewis-saurer Übergangsmetallsalze aber auch einige Hauptgruppenmetallsalze getestet, die alle die in Schema 40 dargestellte *Michael*-Reaktion katalysieren. Diese Metallsalze MX_n wurden in Parallelansätzen mit den Liganden in der Testreaktion eingesetzt. Von den Liganden wurden je nach ihrer Zähnigkeit zwischen 7.5 und 15 mol% bezüglich des *Michael*-Donors **1g** verwendet. Die Aufarbeitung erfolgte durch eine einfache Filtration über Kieselgel, die Analytik des *Michael*-Produktes **3g** durch Gaschromatographie des Filtrates an einer chiralen stationären Phase, um direkt mögliche Enantioselektivitäten zu detektieren. In einem weiteren Parallelansatz wurde die Testreaktion in Gegenwart des Liganden aber ohne Metallsalz durchgeführt, um eine asymmetrische Katalyse durch den Liganden selbst ausschließen zu können. Die in dem Screening-Programm eingesetzten Metallsalze MX_n sind in Tabelle 7 aufgelistet, die getesteten Liganden in Schema 41 dargestellt.

Metallsalz MX_n			
$\text{CrCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$	$\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$	$\text{CoCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$	$\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$
$\text{Cr}_3(\text{OH})_2(\text{OAc})_7$	$\text{RuCl}_3 \cdot \text{aq}$ (40% Ru)	$\text{RhCl}_3 \cdot \text{aq}$ (40% Rh)	$\text{NiCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$
$\text{Mn}(\text{OAc})_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$	AgOAc	ZnCl_2	SnCl_2
$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$			$\text{Pb}(\text{OAc})_2 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$

Tabelle 7 Metallsalze MX_n für das Screening-Programm.



Schema 41 Liganden für das Screening-Programm.

Wie bei einer Anzahl von über 350 Testansätzen leicht vorhersehbar war, lieferte die überwiegende Anzahl der durchgeführten Ansätze negative Ergebnisse, d. h. Enantioselektivitäten von 0% oder zumindest weniger als 5%. Nur die Kombination von $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ mit dem chiralen Diamin (*R,R*)-**51**, welches leicht durch Racematspaltung mit (*R,R*)-Weinsäure aus kommerziell erhältlichem *rac*-**51** zugänglich ist,^[60] zeigte eine deutliche asymmetrische Induktion von 16% *ee* bei einem Ligand-Metallsalz-Verhältnis von 2 zu 1.

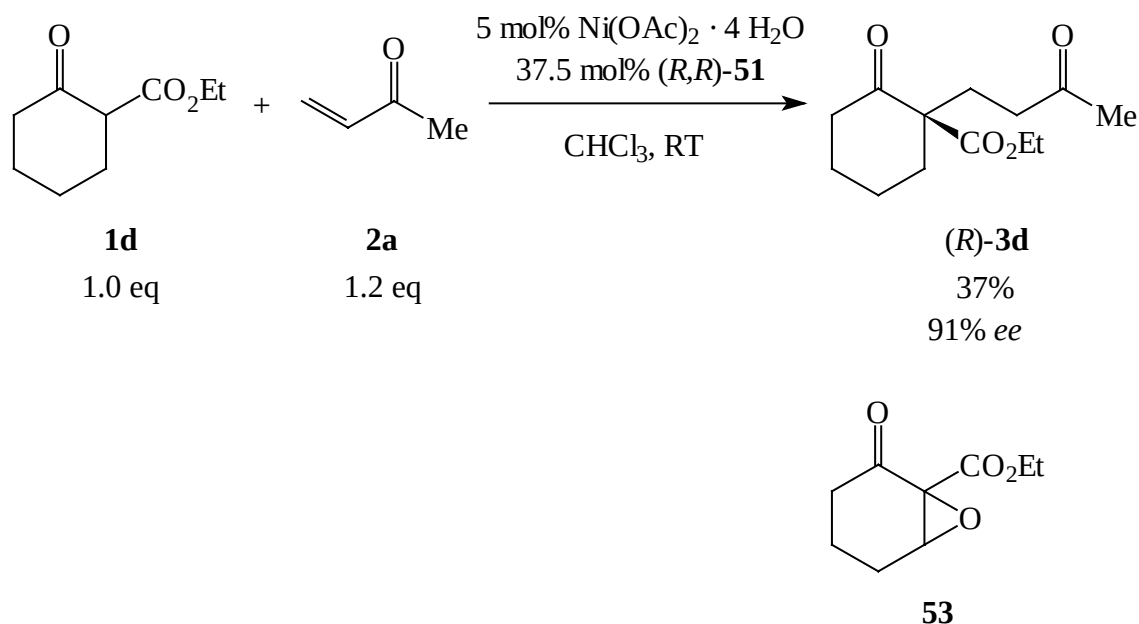
4.2 Sekundär-Screening

Aufgrund der positiven Effekte bezüglich einer asymmetrischen Induktion in der *Michael*-Reaktion beim Einsatz eines Gemisches von $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ und dem Diamin (*R,R*)-**51** als chiralen Katalysator wurde ein Sekundär-Screening mit dieser Metallsalz-Ligand-Kombination durchgeführt, in welchem weitere Reaktionsparameter wie Temperatur, Lösungsmittel und Ligand-Metallsalz-Verhältnis variiert und auch andere *Michael*-Donoren eingesetzt wurden.

Hierbei stellte sich ein Verhältnis von Ligand zu Metallsalz von 7.5 : 1 als optimal heraus (Tabelle 8).

(<i>R,R</i>)- 51 / $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$	<i>ee</i> / %
1.0	12
1.5	16
2.0	16
3.3	11
5.2	24
5.75	29
7.25	31
7.5	40
8.25	38
9.0	30
10.5	37
10.6	28
16.4	25
20.1	10

Tabelle 8 Optimierung des Ligand-Metallsalz-Verhältnisses für das *Michael*-Produkt **3g**.



Schema 42 Asymmetrische *Michael*-Reaktion unter optimierten Bedingungen.

Beim Übertragen dieses Ergebnisses auf andere *Michael*-Donoren zeigte sich schnell, daß der β -Ketoester **1d** als *Michael*-Donor deutlich bessere Enantioselektivitäten liefert als **1g**. So konnte mit dem für **3g** optimierten Ligand-Metallsalz-Verhältnis das *Michael*-Produkt (*R*)-**3d** in 37% Ausbeute mit hervorragenden 91% *ee* erhalten werden (Schema 42). Als Nebenprodukt läßt sich bei dieser Reaktion das Epoxid **53** isolieren, dessen Bildung durch eine Erhöhung des Überschusses an Akzeptor **2a** jedoch unterdrückt werden kann. Die absolute Konfiguration konnte durch Vergleich des Drehwertes mit Literaturdaten (siehe Kapitel 4.3.2.3) ermittelt werden. Es ist hervorzuheben, daß das quartäre Stereozentrum bei Raumtemperatur in Gegenwart von Feuchtigkeit und Luftsauerstoff generiert wird. Vergleichbare Ergebnisse für Verbindung **3d** erhält nach den Methoden von Shibasaki *et al.* (93% *ee*, -50°C)^[30c] und Koga *et al.* (90% *ee*, -100°C)^[36] nur bei tiefen Temperaturen und unter Inert-Bedingungen. Bei der in dieser Arbeit vorgestellten Reaktion ist deshalb die Toleranz gegenüber Luft und Wasser deutlich hervorzuheben: So beeinflusst der gezielte Zusatz von Wasser die Selektivitäten der Reaktion nicht.

Weitere Optimierungen wurden deshalb an der in Schema 42 dargestellten Reaktion vorgenommen. Allerdings erwies sich auch für **1d** ein Ligand-Metall-Verhältnis von 7.5 : 1 als optimal. Ein Wechsel des Lösungsmittels oder eine Temperaturänderung bewirkten ebenfalls keine Erhöhung der Enantioselektivität (Tabelle 9). Desweiteren ist anzumerken, daß bei Temperaturen unter 0°C die Umsatzrate der Reaktion zudem sehr gering ist.

(<i>R,R</i>)- 51 / Ni	Lösungsmittel	Temperatur	<i>ee</i> / %
7.5	CHCl ₃	23°C	91
1.0	CHCl ₃	23°C	82
20.0	CHCl ₃	23°C	70
7.5	MTB	23°C	81
7.5	CH ₂ Cl ₂	23°C	88
7.5	CHCl ₃	0°C	88
7.5	CHCl ₃	40°C	89

Tabelle 9 Optimierung der Reaktionsbedingungen für das *Michael*-Produkt **3d**.

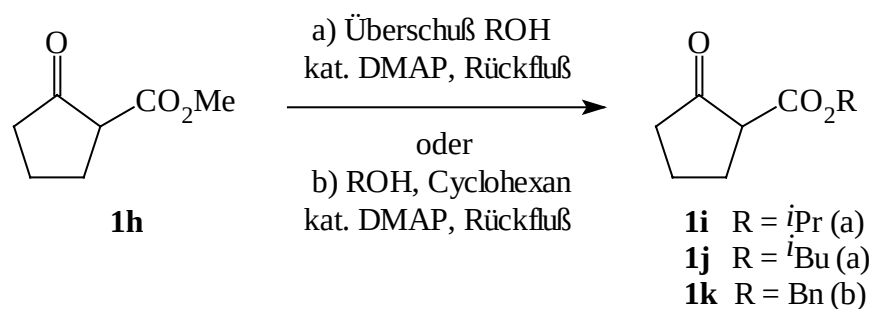
Führt man die Reaktionen mit (*S,S*)-**51** statt dem (*R,R*)-Enantiomer durch, so erhält man in allen Fällen das (*S*)-konfigurierte *Michael*-Produkt **3d** mit den entsprechenden Enantioselektivitäten.

4.3 Tertiär-Screening

Unter den so optimierten Reaktionsbedingungen sollten analog weitere *Michael*-Donoren **1** mit Methylvinylketon (**2a**) umgesetzt und die Enantioselektivitäten bestimmt werden.

4.3.1 Synthese weiterer *Michael*-Donoren

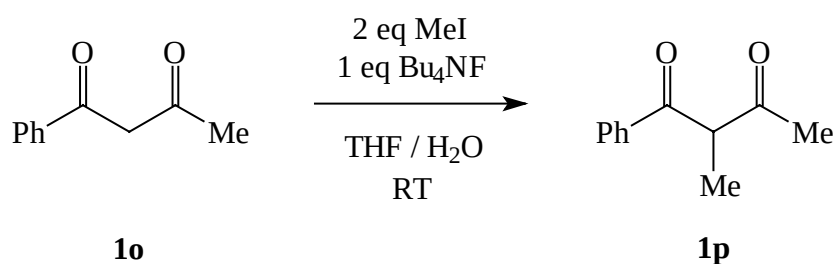
Neben kommerziell erhältlichen *Michael*-Donoren **1** sollten auch weitere Donoren in das Tertiär-Screening einbezogen werden. So sind viele β -Ketoester zwar als Methyl- oder Ethylester käuflich erwerbbar, Ester mit anderen Alkoholresten hingegen nicht. Speziell im Fall des Fünfring-Ethylesters **1g** – der unter optimierten Bedingungen das *Michael*-Produkt nur mit 40% *ee* liefert – wäre eine Untersuchung anderer Fünfring-Ester interessant. Aus diesem Grund wurden ausgehend von dem kommerziell erhältlichen Methylester **1h** nach einer im Arbeitskreis entwickelten Methode durch DMAP-katalysierte azeotrope Umesterung weitere Fünfring- β -Ketoester synthetisiert (Schema 43).^[61]



Schema 43 DMAP-Katalysierte Umesterung von Methylestern.

Hierbei macht man sich zunutze, daß das verwendete Lösungsmittel Cyclohexan und das aus dem Ester entfernte Methanol ein Azeotrop bilden. Deshalb kann man das Methanol leicht am Wasserabscheider entfernen und erhält die Umesterungsprodukte (z. B. **1k**) im allgemeinen in sehr guten Ausbeuten. Alternativ kann man auch den Methylester **1h** in einem Überschuß des Alkohols ROH in Gegenwart einer katalytischen Menge DMAP erhitzen und so das Gleichgewicht auf die Seite des gewünschten Esters verschieben (z. B. **1i** und **1j**).

Neben cyclischen 1,3-Dicarbonylverbindungen sollten auch acyclische Verbindungen in der asymmetrischen *Michael*-Reaktion eingesetzt werden. Aus diesem Grund wurde das 1,3-Diketon **1p** ausgehend von Benzoylacetone **1o** nach einer Literaturvorschrift durch Methylierung mit Methyljodid synthetisiert (Schema 44).^[62]



Schema 44 Synthese des acyclischen *Michael*-Donors **1p**.

4.3.2 Asymmetrische *Michael*-Reaktionen verschiedener Donoren

Die in Kapitel 4.3.1 vorgestellten Donoren wurden unter den für **1d** und **1g** optimierten Bedingungen mit Methylvinylketon umgesetzt und die Enantioselektivitäten bestimmt. In Tabelle 10 sind die erhaltenen Ergebnisse aufgeführt.

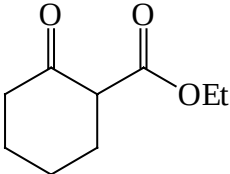
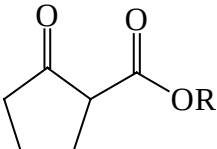
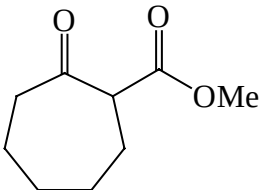
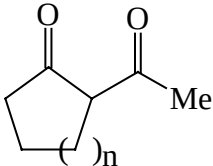
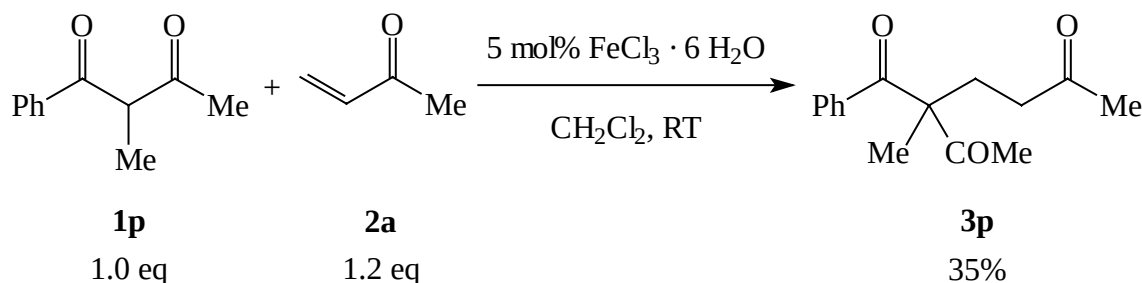
<i>Michael</i> -Donor 1	<i>Michael</i> -Produkt 3	<i>ee</i> / %
 1d	(R)-3d	91
 1g R = Et 1h R = Me 1i R = <i>i</i>Pr 1j R = <i>i</i>Bu 1k R = Bn	(R)-3g (R)-3h (R)-3i (R)-3j (R)-3k	40 31 6 74 21
 1l	3l	2
 1m n = 1 1n n = 2	3m 3n	7 41

Tabelle 10 Asymmetrische *Michael*-Reaktion verschiedener Donoren **1**.

Die Enantioselektivitäten der *Michael*-Produkte **3** wurden entweder direkt, nach Umesterung oder nach Derivatisierung durch chirale Gaschromatographie bestimmt. Die absoluten

Konfigurationen der Produkte wurden durch Vergleich mit Literaturdrehwerten – teilweise nach Umesterung – ermittelt.

Hierbei ist erkennbar, daß die eingesetzten Sechsring-Verbindungen im allgemeinen höhere Enantioselektivitäten als vergleichbare Fünfring-Verbindungen geben, der Siebenring **1l** gibt mit 2% *ee* die geringste Enantioselektivität der getesteten cyclischen 1,3-Dicarbonylverbindungen. Der acyclische Donor **1p** liefert unter den Reaktionsbedingungen ausschließlich Racemat. Zudem läßt sich **1p** mit Methylvinylketon (**2a**) auch unter den Standardbedingungen der racemischen Eisen(III)-Katalyse nur in 35% Ausbeute zum *Michael*-Produkt **3p** umsetzen (Schema 45), 61% des Donors **1p** können allerdings reisoliert werden.



Schema 45 *Michael*-Reaktion des acyclischen Donors **1p**.

Aufgrund der mit **51** als chiralem Liganden erzielten Ergebnisse wurden weitere kommerziell erhältliche C_2 -symmetrische Diamine in der $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ -katalysierten *Michael*-Reaktion als Liganden eingesetzt. Die erzielten Ergebnisse blieben jedoch deutlich unter denen mit dem Diamin **51** erzielten. Während bei Einsatz von Diaminobinaphthalin **5b** (Schema 41) maximal Spuren des gewünschten *Michael*-Produktes in racemischer Form entstanden, lieferte (*R,R*)-1,2-Diamino-1,2-diphenylethan (**52**, Schema 41) zwar Ausbeuten im kleineren zweistelligen Bereich, die Enantioselektivitäten lagen aber in allen Fällen deutlich unter denen mit **51** erzielten (Tabelle 11). Auch beim Einsatz weiterer *Michael*-Donoren (vergleiche auch Kapitel 4.3) liefert der Einsatz von **51** in allen getesteten Fällen die besten Ergebnisse.

<i>Michael</i> -Donor 1	Verwendung von 51 : <i>ee</i> (3) / %	Verwendung von 52 : <i>ee</i> (3) / %	Verwendung von 5b : <i>ee</i> (3) / % ^{b)}
1d	91	12	1
1g	40	7	---
1h	31	6	---
1i	6	3	---
1j	74	--- ^{a)}	---
1k	21	--- ^{a)}	---
1l	2	0	---
1m	7	5	---
1n	41	7	---

Tabelle 11 Kommerziell erhältliche C_2 -symmetrische Diamine im Vergleich in der asymmetrischen *Michael*-Reaktion; a) aufgrund der geringen Mengen an entstandenem *Michael*-Produkt konnte eine Umesterung zu **3h** zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses nicht durchgeführt werden; b) wegen des äußerst geringen Umsatzes (< 5%) und dem niedrigen Enantiomerenüberschuß bei der Synthese von **3d** wurde auf ein Screening weiterer Donoren verzichtet.

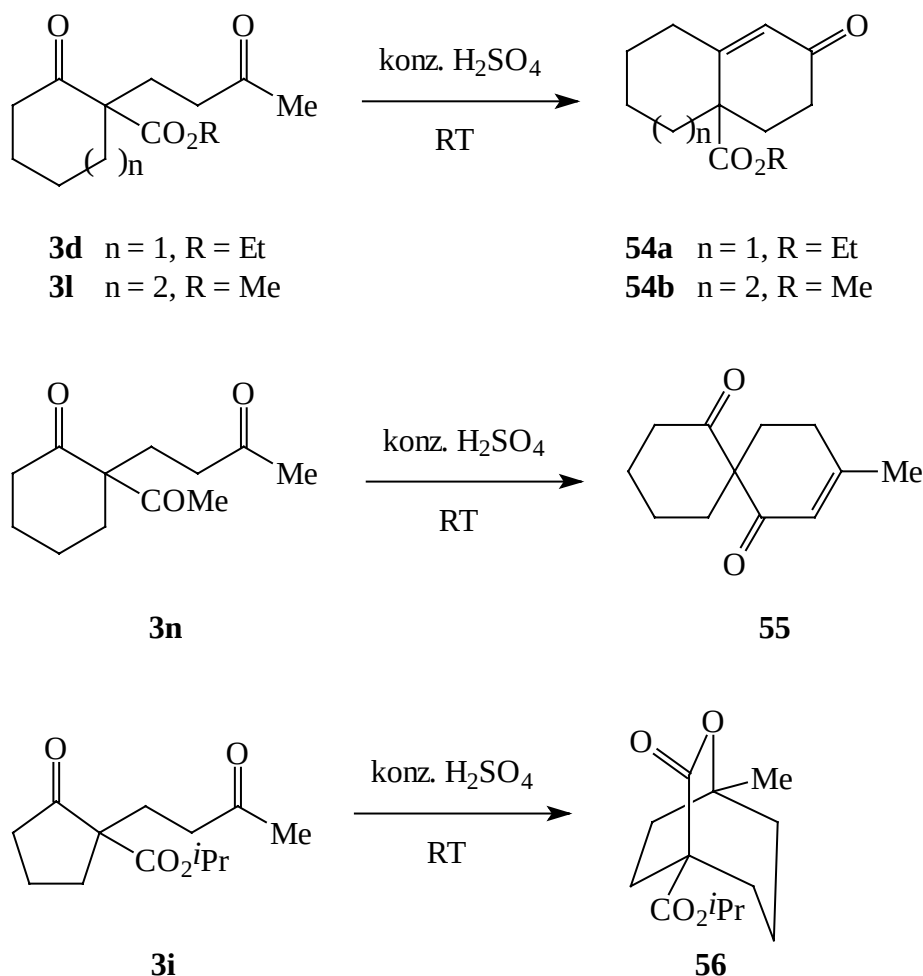
4.3.2.1 Analytik der *Michael*-Produkte durch Gaschromatographie an chiraler Phase

Die *Michael*-Produkte **3d**, **3g**, **3h** und **3m** konnten direkt durch Gaschromatographie an der chiralen stationären Phase der verwendeten GC-Säule (Macherey-Nagel FS-LIPODEX E) in ihre Enantiomere aufgetrennt und somit die Enantiomerenüberschüsse bestimmt werden.

4.3.2.2 Analytik der *Michael*-Produkte nach Derivatisierung

Um die Enantioselektivitäten der *Michael*-Produkte zu bestimmen, die sich auf der GC-Säule nicht komplett in ihre Enantiomeren auftrennen, wurden zwei verschiedene Derivatisierungsmethoden angewendet.

So konnten die Enantiomerenüberschüsse der *Michael*-Produkte **3j** und **3k** nach Umesterung zum Methylester **3h** wie in Kapitel 4.3.2.1 durch entsprechende chirale GC bestimmt werden. Hierzu wurde das entsprechende *Michael*-Produkt **3** in einem Überschuß Methanol mit einer katalytischen Menge DMAP über Nacht in einem fest verschlossenen Gefäß auf 70°C erhitzt und nach Filtration über Kieselgel das Filtrat, das ein Gemisch aus dem eingesetzten Ester und dem Methylester **3g** enthält, direkt gaschromatographisch analysiert.



Schema 46 Derivatisierung der *Michael*-Produkte mit konzentrierter Schwefelsäure.

Die *Michael*-Produkte **3d**, **3i**, **3l** und **3n** wurden durch Reaktion mit konzentrierter Schwefelsäure derivatisiert (Schema 46). Die Verbindungen **3d**, **3l** und **3n** liefern dabei die Aldolkondensations-Produkte **54a**,^[63a] **54b**^[63b] und **55**,^[63c] während bei der Reaktion von **3i**

eine Verbindung entsteht, die nach Literaturrecherche als Lacton **56**^[63d] identifiziert werden konnte. Die so erhaltenen Derivate wurden nach wäßriger Aufarbeitung und Chromatographie der Rohprodukte ebenfalls mittels chiraler GC analysiert. In allen vier Fällen trennen sich die Verbindungen vollständig in ihre Enantiomere auf, so daß die Enantiomerenüberschüsse problemlos bestimmt werden konnten.

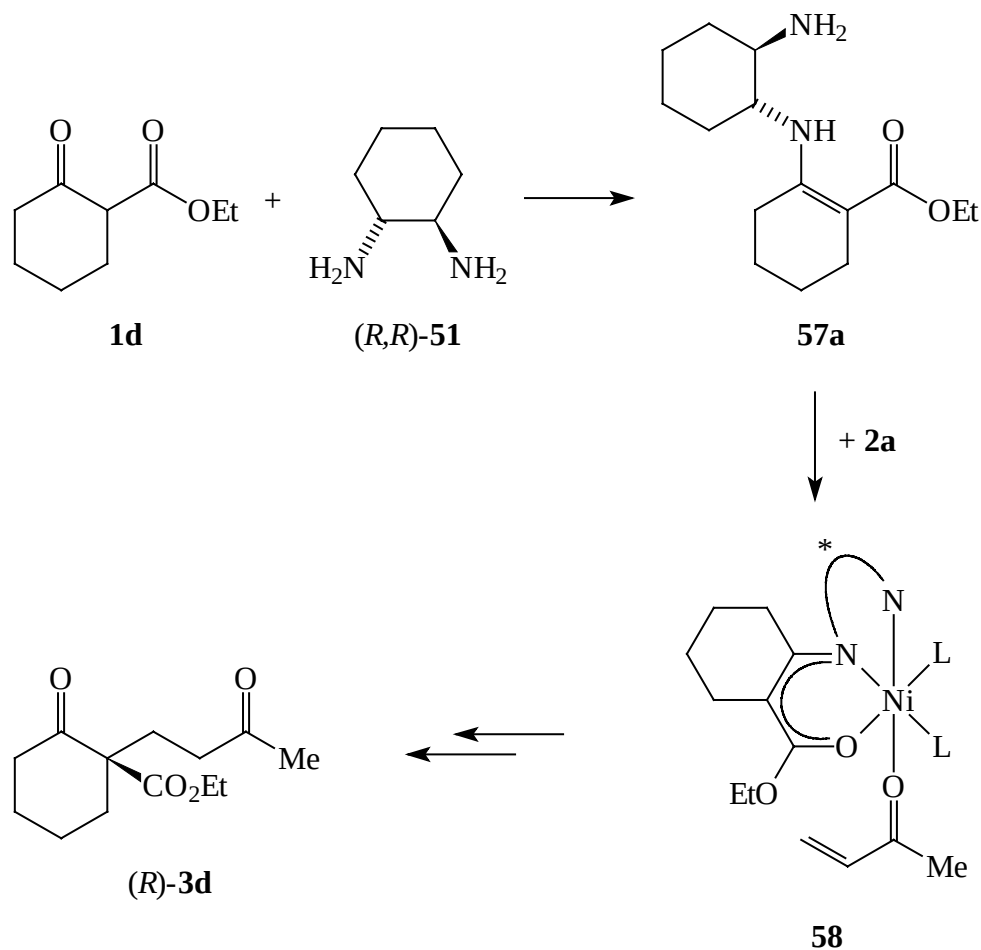
4.3.2.3 Zuordnung der absoluten Konfiguration

Die absoluten Konfigurationen der Ethylester **3d**^[28b] und **3g**^[64] sind literaturbekannt, so daß durch Vergleich der Drehwerte für diese beiden *Michael*-Produkte die entstandene Konfiguration bestimmt werden konnte. Für die weiteren Fünfring-Ester **3h-k** konnten die absoluten Konfigurationen nach Umesterung zum Ethylester **3g** oder Methylester **3h** mit Ethanol bzw. Methanol und DMAP (vergleiche auch Kapitel 4.3.2.2) ebenfalls über die Drehwerte oder durch Vergleich der Retentionszeiten der beiden Enantiomere mit denen von **3g** bzw. **3h**, welche durch asymmetrische *Michael*-Reaktion hergestellt wurde, ermittelt werden. Hierbei ist es auch aus mechanistischer Sicht interessant, daß bei Verwendung von (*R,R*)-**51** als Ligand, alle *Michael*-Produkte von denen die Konfiguration bestimmt werden konnte (*R*)-konfiguriert sind.

Für die restlichen drei *Michael*-Produkte **3l-n** gibt es keine Literaturreferenz, so daß die absoluten Konfigurationen für diese Verbindungen nicht bestimmt werden konnten.

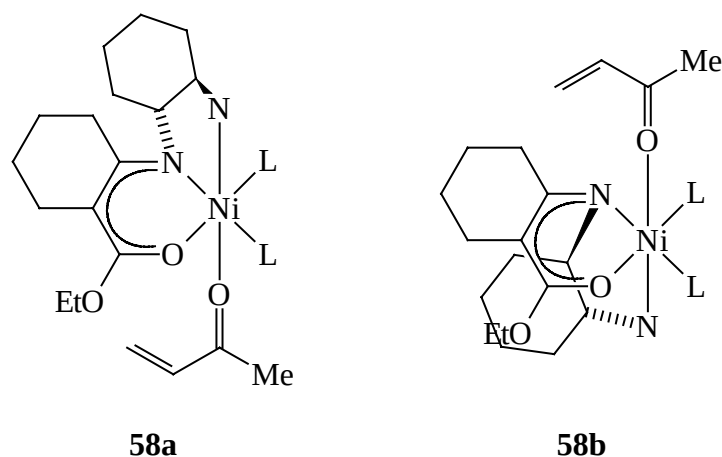
4.4 Diskussion zum Reaktionsmechanismus der asymmetrischen *Michael*-Reaktion

Das beste Ergebnisse der Testreihe – die Synthese von (*R*)-**3d** mit 91% *ee* – läßt darauf schließen, daß das eingesetzte chirale Diamin (*R,R*)-**51** nicht als Ligand, sondern als Auxiliar fungiert, da die erzielte Ausbeute des *Michael*-Produktes **3d** exakt der eingesetzten Menge an Diamin entspricht.



Schema 47 Mechanismusvorschlag zur Ni(II)/Diamin-katalysierten asymmetrischen *Michael*-Reaktion.

Man kann daher einen Reaktionsmechanismus postulieren, nach dem Donor **1d** und (R,R)-**51** in Gegenwart einer katalytischen Menge Nickel(II) zuerst ein Enamin **57a** bilden.^[65] Dieser Enaminoester **57**, der aufgrund der Wasserstoffbrückenbindung zur Carbonylgruppe des Esters gegenüber dem tautomeren Imin thermodynamisch begünstigt ist, kann nun als chiraler dreizähniger Ligand an ein Nickel-Zentrum koordinieren und nach Koordination eines Akzeptor-Moleküls **2a** – welche aufgrund der diastereofacialen Differenzierung durch den dreizähligen Ligand bevorzugt von einer der beiden diastereotopen Seiten erfolgen sollte – den Komplex **58** bilden. Aufgrund der asymmetrischen 1,2-Cyclohexylenbrücke sind die beiden diastereomeren Komplexe **58a** und **58b** denkbar (Schema 48).

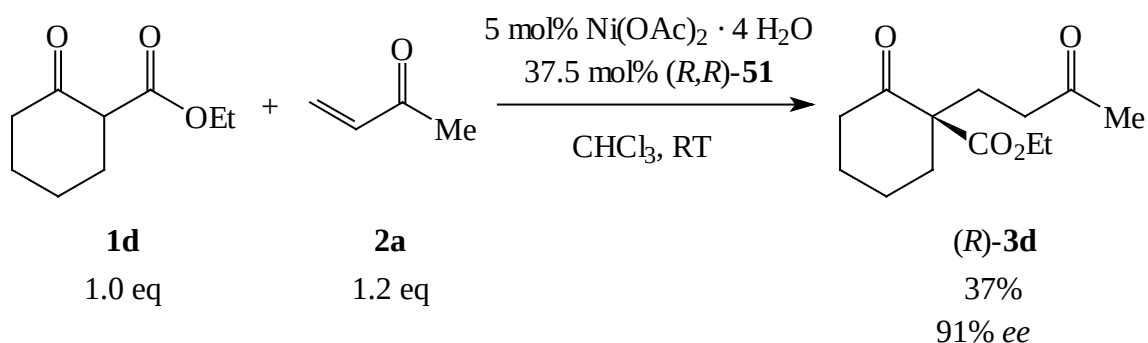


Schema 48 Diastereomere Komplexe **58a** und **58b**.

Durch die Koordination der freien Aminofunktion von der *Si*-Seite (Komplex **58a**) ergibt sich eine bis-äquatoriale Konformation der Alkylreste im Cyclohexanring, während bei einer Koordination von der *Re*-Seite (Komplex **58b**) eine thermodynamisch ungünstigere bis-axiale Konformation entsteht. Im bevorzugten Komplex **58a** wird nun die *Si*-Seite selektiv durch die Aminogruppe blockiert, so daß der Akzeptor **2a** von der *Re*-Seite koordinieren muß und durch das Lewis-acide Metallzentrum zusätzlich aktiviert wird. Aufgrund der räumlichen Nähe zum *Michael*-Donor kann es nun zur eigentlichen *Michael*-Reaktion kommen, die wegen der Koordination des Akzeptors **2a** von der *Re*-Seite im (*R*)-konfigurierten *Michael*-Produkt **3d** resultiert. Unter den Reaktionsbedingungen kann die zweite primäre Aminofunktion allerdings auch mit dem Akzeptor **2a** in einer reversiblen *Aza-Michael*-Reaktion reagieren, wobei in Lösung das Gleichgewicht fast vollständig auf der Seite des Additionsproduktes liegen sollte. Dies kann sich störend auf die *Michael*-Reaktion auswirken, wenn nach erfolgreicher Nickel(II)-katalysierter Addition von **57a** an **2a** das chirale Amin freigesetzt wird (eine cyclische Delokalisierung von Elektronendichte zur Stabilisierung des Imins ist aufgrund des neu gebildeten quartären Zentrums nicht mehr möglich). Ein an eine primäre Aminofunktion von **51** addiertes Molekül **2a** würde nun eine Bildung des Enamins **57a** und somit die Schließung des Katalysecyclus durch sterische Effekte behindern.

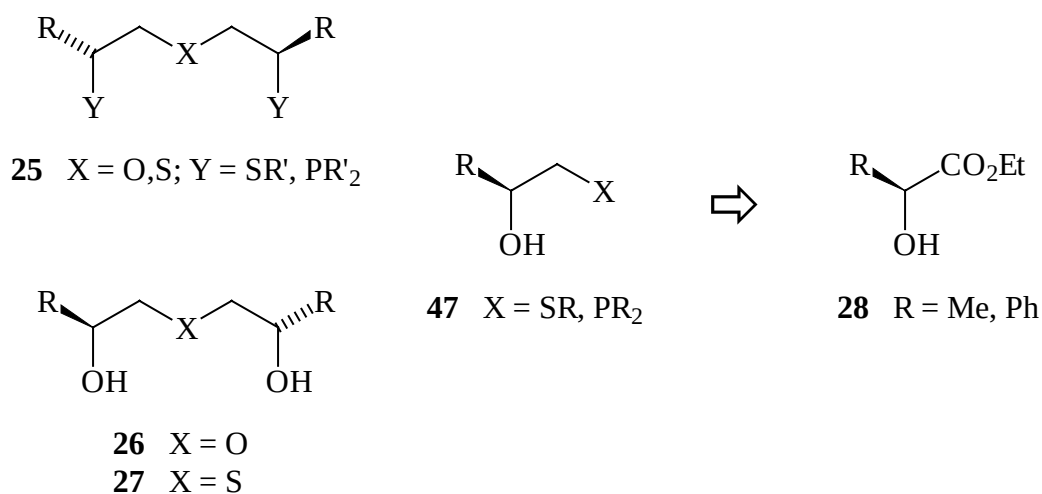
5. Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit konnte eine asymmetrische Nickel(II)-katalysierte *Michael*-Reaktion entwickelt werden, die es ermöglicht, *Michael*-Produkte mit Enantiomerenüberschüssen von bis zu 91% *ee* bei Raumtemperatur ohne Ausschluß von Feuchtigkeit oder Sauerstoff zu synthetisieren (Schema 49).



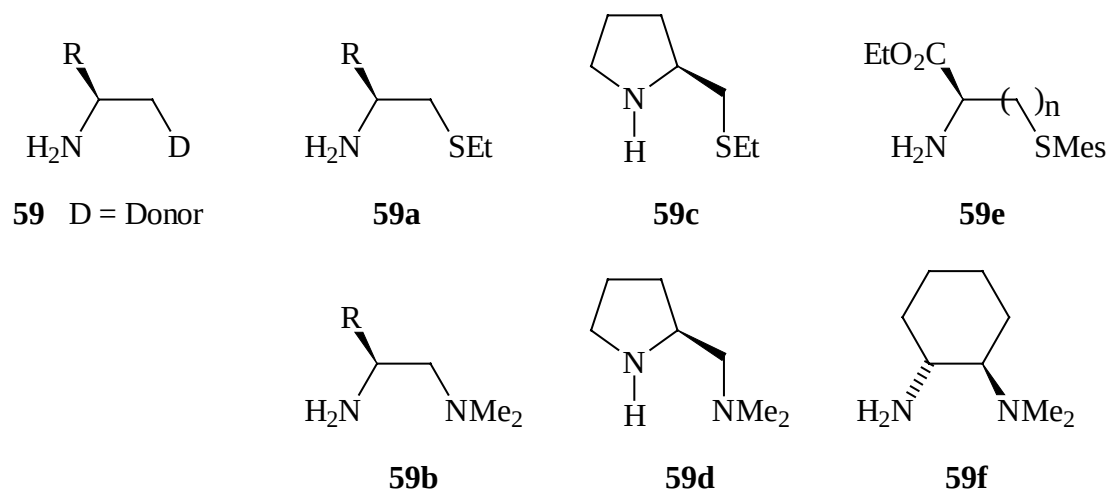
Schema 49 Asymmetrische Nickel(II)-katalysierte *Michael*-Reaktion.

Dies wurde durch ein umfangreiches kombinatorisches Massenscreening vieler verschiedener bekannter und auch neuer Liganden erreicht. Zu diesem Zweck wurden ausgehend von den α -Hydroxyestern **28** neue, C_2 -symmetrische, dreizählige Liganden **25**, **26** und **27** mit *O,O,O*-, *O,S,O*-, *S,O,S*-, *P,O,P*- und *S,S,S*-Donorsätzen sowie hemilabile, chirale, zweizählige Liganden **47** mit *O,S*- und *O,P*-Donorsätzen dargestellt (Schema 50).



Schema 50 Neue chirale Liganden aus α -Hydroxyestern **28**.

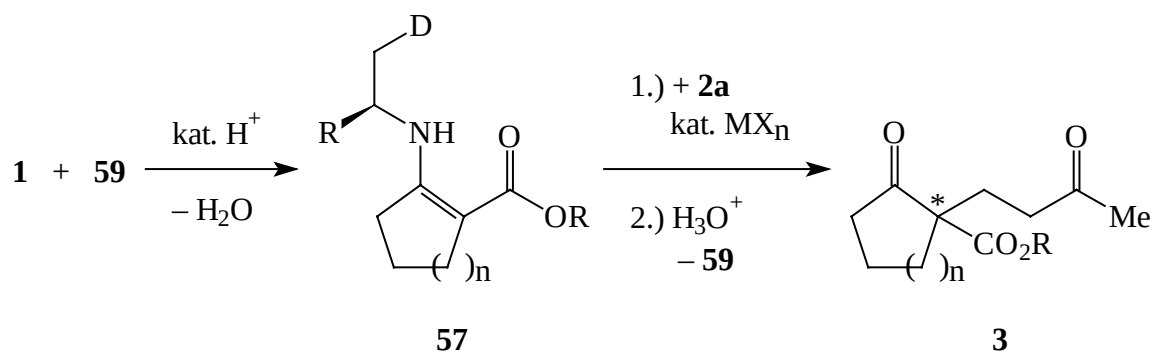
Die in Schema 49 dargestellte *Michael*-Reaktion stellt hierbei jedoch einen Einzelfall dar. Andere Donoren geben in der Regel kleinere Enantiomerenüberschüsse, zudem sind oftmals die Ausbeuten sehr gering. Abhilfe könnte durch Variation des chiralen Liganden geleistet werden. So sind auch weitere chirale Moleküle **59** mit Donorfunktionen im 1,2-Abstand denkbar, die gemäß dem in Kapitel 4.4 postulierten Mechanismus eine Enaminbildung und schließlich eine asymmetrische Induktion bewirken können (Schema 51).



Schema 51 Denkbare Liganden für die asymmetrische *Michael*-Reaktion.

Diese Liganden besitzen neben der für die Enaminbildung wichtigen Aminofunktion einen weiteren Donor, der zwar an ein Metallzentrum koordinieren kann, aber kein gutes Nucleophil für die Addition an einen *Michael*-Akzeptor darstellt. Zudem sollten die Liganden **59a-e** leicht aus den entsprechenden α -Aminosäuren zugänglich sein, **59f** sollte durch Öffnung eines Aziridins mit Dimethylamin und anschließende Racematspaltung synthetisiert werden können.

Eine weitere Möglichkeit besteht darin, diese Verbindungen **59** nicht als Liganden zu verwenden, sondern sie vorher stöchiometrisch als Auxiliar an den *Michael*-Donor zu binden und diese Enamine **57** in der übergangsmetallkatalysierten *Michael*-Reaktion einzusetzen (Schema 52).



Schema 52 1,2-Donor-funktionalisierte Moleküle als chirale Auxiliare.

Weitere Untersuchungen zu asymmetrischen übergangsmetallkatalysierten *Michael*-Reaktionen – auch unter den in Schema 51 und 52 dargestellten Gesichtspunkten – werden momentan im Arbeitskreis im Rahmen anderer Doktor- und Examensarbeiten durchgeführt.

6. Experimenteller Teil

6.1 Allgemeines

6.1.1 Analytik und Instrumentelles

6.1.1.1 ^1H -NMR-Spektroskopie

^1H -NMR-Spektren wurden auf den Geräten AC 200 (200 MHz) und AM 400 (400 MHz) der Firma Bruker aufgenommen. Die δ -Werte sind in ppm angegeben und beziehen sich auf das Restprotonensignal des Lösungsmittels CDCl_3 bei 7.26 ppm. Die Kopplungskonstanten (J) sind in Hertz (Hz) angegeben. Die Signalmultiplizitäten wurden wie folgt abgekürzt: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplet, q = Quartett und m = Multiplett. Breite Signale wurden durch ein br gekennzeichnet.

6.1.1.2 ^{13}C -NMR-Spektroskopie

^{13}C -NMR-Spektren wurden auf den Geräten Bruker AC 200 (50 MHz, ^1H -entkoppelt) und Bruker AM 400 (100 MHz, ^1H -entkoppelt) aufgenommen. Die δ -Werte sind in ppm angegeben und beziehen sich auf das Triplet des Lösungsmittels CDCl_3 bei 77.0 ppm. Zuordnungen wurden mittels DEPT-Experimenten vorgenommen.

6.1.1.3 ^{31}P -NMR-Spektroskopie

^{31}P -NMR-Spektren wurden auf einem Bruker AC 200 (80 MHz) mit PPh_3 (−6 ppm) in CDCl_3 als externem Standard aufgenommen.

6.1.1.4 Infrarotspektroskopie (IR)

IR-Spektren wurden auf einem Nicolet Magna IR 750 in CCl_4 als Lösungsmittel im ATR-Verfahren (Attenuated Total Reflection) aufgenommen. Die Lage der Banden wurde als

Wellenzahl ($\tilde{\nu}$) in cm^{-1} angegeben, ihre Intensitäten wie folgt abgekürzt: vs = sehr stark, s = stark, m = mittel, w = schwach.

6.1.1.5 Massenspektrometrie (MS) und Hochauflösungen (HRMS)

Massenspektren wurden auf den Geräten Varian MAT 711 und MAT 955Q (HRMS) bei einem Ionisierungspotential von 70 eV aufgenommen. Die Messungen erfolgten im Direkteinlaß (DI). Es wurden jeweils die relativen Massen ausgewählter Molekülfragmentationen in m/z-Verhältnissen angegeben. GC/MS-Spektren wurden auf einem Hewlett-Packard HP 5890 II (Glaskapillarsäule Cp Sil 5, l = 25 m, $\varnothing$ = 0.25 mm, Trägergas: Helium) mit nachgeschaltetem Hewlett-Packard MSD 5971A als Massenspektrometer aufgenommen.

6.1.1.6 Schmelzpunkte

Schmelzpunkte wurden auf einem Leica Galen III mit Leica-Polarisationsmikroskop und einer Steuereinheit von Wagner und Munz gemessen.

6.1.1.7 Elementaranalysen (EA)

Elementaranalysen wurden mit einem Analytik Jena Elementar Vario EL durchgeführt.

6.1.1.8 Drehwerte

Drehwerte α wurden mit einem Perkin Elmer Polarimeter 341 bei Raumtemperatur gemessen. Sofern nicht anders angegeben, wurden die Messungen in CHCl_3 als Lösungsmittel bei Licht der Wellenlänge λ = 589 nm (Natrium-D-Linie) durchgeführt. Die Konzentrationen (c) sind in $\text{mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ angegeben. Die verwendete Küvettenlänge beträgt d = 10 cm.

6.1.2 Chromatographie

6.1.2.1 Säulenchromatographie

Säulenchromatographien wurden mit Merck Kieselgel (Typ 60, 0.040–0.063 mm) bei 0.5 bar Überdruck durchgeführt (Flashchromatographie).

6.1.2.2 Dünnschichtchromatographie (DC)

Es wurden Aluminium-DC-Folien der Firma Merck (Kieselgel 60 F 254) mit Fluoreszenzindikator 254 nm und einer Schichtdicke von 0.2 mm verwendet. Zur qualitativen Analyse wurden die DC-Folien unter UV-Licht ($\lambda = 254$ nm und 366 nm) betrachtet sowie mit Molybdatophosphorsäure in der Hitze oder Iod behandelt.

6.1.2.3 Präparative Dünnschichtchromatographie

Präparative Dünnschichtchromatographien wurden mit ICN Silica-Platten F 254 20×20 cm² durchgeführt.

6.1.2.4 Gaschromatographie (GC)

Zur GC-Analytik an chiraler stationärer Phase wurde ein Packard 437A mit Flammenionisations-Detektor (FI), einem Shimadzu C-R6A Integrator und einer Macherey-Nagel Säule FS-LIPODEX E ($l = 25$ m, $\varnothing = 0.25$ mm, Trägergas: N₂) verwendet.

6.1.3 Präparatives

6.1.3.1 Lösungsmittel

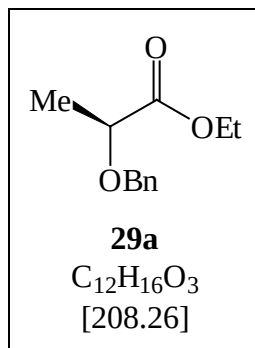
Alle Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert. THF wurde über Kalium mit Benzophenon als Indikator destilliert. Et₂O wurde über Natrium destilliert. DMF (HPLC Qualität) wurde von der Firma Aldrich bezogen und direkt eingesetzt.

6.1.3.2 Chemikalien

Für die nukleophilen Substitutionen wurden NaSEt (90% technische Qualität), NaSPh (90% technische Qualität) und KPPH₂ (0.5 M Lösung in THF) der Firma Aldrich verwendet. (S)-(+)-Mandelsäureethylester wurde durch saure Veresterung aus (S)-(+)-Mandelsäure hergestellt.^[65] Die *Michael*-Donoren **1d**, **1g**, **1h**, **1l**, **1m** und **1n** wurden kommerziell erworben. Die Donoren **1i**, **1j** und **1k** wurden durch Umesterung aus **1h** synthetisiert.^[61] Donor **1p** wurden nach einer Literaturvorschrift hergestellt.^[62] Beide Enantiomere des Diamins **51** wurden durch Racematspaltung aus *rac*-**51** in enantiomerenreiner Form dargestellt.^[60]

6.2 Synthesevorschriften zu Kapitel 3.1.1

6.2.1 (S)-(-)-2-Benzoyloxypropionsäureethylester (29a)



Eine Lösung von Benzylalkohol (4.54 g, 42.0 mmol) in THF (5 ml) wurde zu einer Suspension von NaH (126 mg einer 80%igen Dispersion in Mineralöl, 4.20 mmol) in THF (5 ml) unter Wasserkühlung und Argonatmosphäre getropft, die Reaktionslösung bis zur vollständigen Lösung aller festen Bestandteile gerührt und auf 0°C abgekühlt. Man tropfte Trichloracetonitril (5.78 g, 40.0 mmol) zu, rührte 90 min während die Lösung auf Raumtemperatur erwärmte und versetzte mit MeOH (135 mg, 4.20 mmol). Nach 15 min säuerte man bei 0°C mit Trifluormethansulfonsäure (900 mg, 6.00 mmol) an. (S)-(-)-Milchsäureethylester (**28a**) (2.36 g, 20.0 mmol) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde mit MTB (200 ml) verdünnt, zweimal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (je 100 ml) und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung (100 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde in Cyclohexan (100 ml) aufgenommen, die Feststoffe abfiltriert und das Filtrat eingengt. Chromatographische Reinigung des Rückstandes (SiO₂, MTB/Hexan 1 : 5, R_f = 0.33) lieferte Ester **29a** (2.46 g, 11.8 mmol, 59%) als farbloses Öl.

$[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = -81.2$ (c 10.6, CHCl₃), Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = -83$ (c 2.52, CHCl₃)^[41d], $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = -74.5$ (c 2.94, CHCl₃).^[44]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.30 (t, H = 7.1 Hz, 3H), 1.44 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 4.05 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.15–4.30 (m, 2H), 4.45 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.24–7.44 (m, 5H) ppm.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 14.00 (CH₃), 18.46 (CH₃), 60.64 (CH₂), 71.72 (CH₂), 73.83 (CH), 127.56 (CH), 127.71 (2 CH), 128.16 (2 CH), 137.43 (C), 172.95 (C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3089 (w), 3065 (w), 3032 (w), 2984 (m), 2938 (w), 2904 (w), 2873 (w), 1745 (vs), 1732 (vs), 1604 (w), 1587 (w), 1497 (m), 1454 (s), 1391 (m), 1372 (s), 1301 (m), 1270

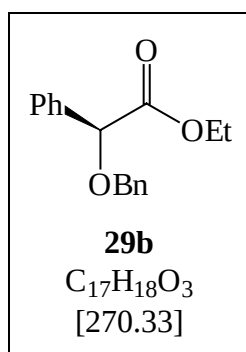
(s), 1197 (vs), 1142 (vs), 1118 (vs), 1065 (vs), 1026 (vs), 907 (m), 860 (m), 737 (s), 698 (s) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 208 (1) [M^+], 135 (8), 107 (4), 102 (66), 91 (100) [C_7H_7^+].

HRMS: Molmasse berechnet 208.1099 (für $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$), gefunden 208.1103 (M^+).

Analyse für $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (208.26): berechnet C 69.21, H 7.74, gefunden C 68.93, H 7.70.

6.2.2 (S)-(+)-2-Benzoyloxy-2-phenyllessigsäureethylester (**29b**)



Eine Lösung von Benzylalkohol (2.27 g, 21.0 mmol) in Et_2O (5 ml) wurde bei 0°C zu einer Suspension von NaH (84.0 mg einer 60%igen Dispersion in Mineralöl, 2.10 mmol) in Et_2O (5 ml) unter Stickstoffatmosphäre getropft, die Reaktionslösung bis zur vollständigen Lösung aller festen Bestandteile gerührt und auf 0°C abgekühlt. Man tropfte Trichloracetonitril (2.89 g, 20.0 mmol) zu, rührte 90 min während die Lösung auf Raumtemperatur erwärmte und versetzte mit MeOH (68.0

mg, 2.10 mmol). Nach 15 min säuerte man bei 0°C mit Trifluormethansulfonsäure (450 mg, 3.00 mmol) an. Eine Lösung von (S)-(+)-Mandelsäureethylester (**28b**) (1.80 g, 10.0 mmol) in Et_2O (5 ml) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde mit MTB (100 ml) verdünnt, zweimal mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (je 50 ml) und einmal mit gesättigter NaCl -Lösung (50 ml) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde in Cyclohexan (100 ml) aufgenommen, die Feststoffe abfiltriert und das Filtrat eingengt. Chromatographische Reinigung des Rückstandes (SiO_2 , MTB/Hexan 1 : 5, $R_f = 0.25$) lieferte Ester **29b** (1.93 g, 7.14 mmol, 71%) als farbloses Öl.

$[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = +78.8$ (c 20.0, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 4.10–4.26 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.92 (s, 1H), 7.22–7.52 (m, 10H) ppm.

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ = 13.84 (CH_3), 60.91 (CH_2), 70.93 (CH_2), 79.53 (CH), 127.12 (2 CH), 127.65 (CH), 127.79 (2 CH), 128.20 (2 CH), 128.35 (2 CH), 128.40 (CH), 136.26 (C), 137.04 (C), 170.50 (C) ppm.

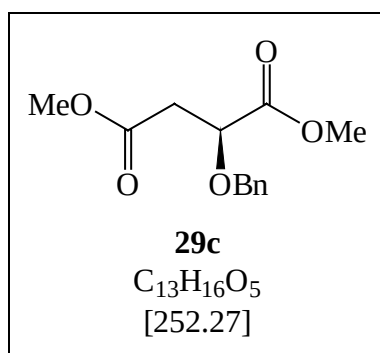
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3089 (w), 3063 (w), 3031 (w), 2981 (m), 2936 (w), 2900 (w), 2869 (w), 1746 (vs), 1731 (s), 1496 (m), 1454 (s), 1391 (w), 1367 (w), 1311 (w), 1299 (w), 1256 (s), 1203 (s), 1177 (vs), 1096 (vs), 1071 (s), 1027 (vs), 913 (w), 851 (w), 733 (s), 696 (vs) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 197 (12), 164 (6), 105 (3), 91 (100) [C_7H_7^+].

HRMS: Molmasse berechnet 197.0966 (für $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}$), gefunden 197.0962 ($\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{Et}$).

Analyse für $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (270.33): berechnet C 75.53, H 6.71, gefunden C 75.03, H 6.68.

6.2.3 (S)-(-)-2-Benzoyloxybutandisäuredimethylester (**29c**)



Eine Lösung von Benzylalkohol (2.27 g, 21.0 mmol) in Et_2O (5 ml) wurde bei 0°C zu einer Suspension von NaH (84.0 mg einer 60%igen Dispersion in Mineralöl, 2.10 mmol) in Et_2O (5 ml) unter Stickstoffatmosphäre getropft, die Reaktionslösung bis zur vollständigen Lösung aller festen Bestandteile gerührt und auf 0°C abgekühlt. Man tropfte Trichloracetonitril (2.89 g, 20.0 mmol) zu, rührte 90 min während die Lösung auf Raumtemperatur erwärmte und versetzte mit MeOH (68.0 mg, 2.10 mmol). Nach 15 min säuerte man bei 0°C mit Trifluormethansulfonsäure (450 mg, 3.00 mmol) an. Eine Lösung von (S)-(-)-Äpfelsäuredimethylester (**28c**) (1.62 g, 10.0 mmol) in Et_2O (5 ml) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde mit MTB (100 ml) verdünnt, zweimal mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (je 50 ml) und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung (50 ml) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde in Cyclohexan (100 ml) aufgenommen, die Feststoffe abfiltriert und das Filtrat eingengt. Chromatographische Reinigung des Rückstandes (SiO_2 , MTB/Hexan 1 : 2, R_f = 0.30) lieferte Ester **29c** (1.63 g, 6.47 mmol, 65%) als gelbliches Öl.

$[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = -71.8$ (c 11.1, CHCl_3), Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = -68.5$ (c 11.4, CHCl_3).^[45]

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.78$ (dd, $J = 16.1$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.84 (dd, $J = 16.1$ Hz, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.40 (dd, $J = 7.6$ Hz, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 7.22–7.40 (m, 5H) ppm.

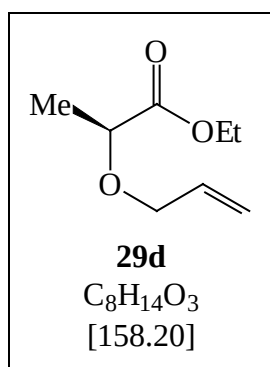
^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 37.58$ (CH_2), 51.73 (CH_3), 52.01 (CH_3), 72.87 (CH_2), 74.26 (CH), 127.77 (CH), 127.88 (2 CH), 128.19 (2 CH), 136.99 (C), 170.25 (C), 171.60 (C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3090$ (w), 3064 (w), 3031 (w), 3003 (w), 2953 (m), 2873 (w), 2848 (w), 1739 (vs), 1624 (w), 1497 (w), 1455 (m), 1437(s), 1402 (w), 1365 (m), 1279 (s), 1208 (s), 1194 (s), 1168 (s), 1122 (s), 1073 (m), 1028 (m), 915 (w), 870 (w), 849 (w), 826 (w), 781 (w), 741 (m), 699 (s), 675 (w) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 253 (1) [$\text{M}^+ + \text{H}$], 193 (8), 146 (82), 114 (89), 91 (100) [C_7H_7^+], 65 (25).

HRMS: Molmasse berechnet 253.1076 (für $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_5$), gefunden 253.1077 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

6.2.4 (S)-(-)-2-Allyloxypropionsäureethylester (29d)



Eine Lösung von Allylalkohol (1.22 g, 21.0 mmol) in Et_2O (5 ml) wurde bei 0°C zu einer Suspension von NaH (84.0 mg einer 60%igen Dispersion in Mineralöl, 2.10 mmol) in Et_2O (5 ml) unter Stickstoffatmosphäre getropft, die Reaktionslösung bis zur vollständigen Lösung aller festen Bestandteile gerührt und auf 0°C abgekühlt. Man tropfte Trichloracetonitril (2.89 g, 20.0 mmol) zu, rührte 1 h während die Lösung auf Raumtemperatur erwärmte und versetzte mit MeOH (68.0 mg, 2.10 mmol). Nach 15 min säuerte man bei 0°C mit Trifluormethansulfonsäure (450 mg, 3.00 mmol) an. Eine Lösung von (S)-(-)-Milchsäureethylester (**28a**) (1.18 g, 10.0 mmol) in Et_2O (5 ml) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde mit MTB (100 ml) verdünnt, zweimal mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (je 50 ml) und einmal mit

gesättigter NaCl-Lösung (50 ml) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde in Cyclohexan (100 ml) aufgenommen, die Feststoffe abfiltriert und das Filtrat eingengt. Chromatographische Reinigung des Rückstandes (SiO_2 , MTB/Hexan 1 : 3, $R_f = 0.39$) lieferte Ester **29d** (675 mg, 4.27 mmol, 43%) als gelbliches Öl.

$[\alpha]_D^{RT} = -64.2$ (c 11.9, CHCl_3), $[\alpha]_D^{RT} = -69.7$ (c 10.6, EtOH), Lit.: $[\alpha]_D^{RT} = -73.6$ (EtOH).^[41b]

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.29$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.41 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 3.90–3.98 (m, 1H), 4.01 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.10–4.18 (m, 1H), 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.17–5.23 (m, 1H), 5.26–5.32 (m, 1H), 5.87–5.97 (m, 1H) ppm.

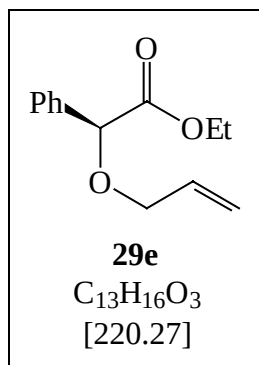
^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.07$ (CH_3), 18.48 (CH_3), 60.63 (CH_2), 70.89 (CH_2), 73.86 (CH), 117.45 (CH_2), 133.99 (CH), 173.11 (C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3062$ (w), 2986 (m), 2940 (w), 2875 (w), 1754 (vs), 1668 (s), 1651 (s), 1448 (m), 1381 (m), 1352 (m), 1316 (m), 1282 (s), 1206 (s), 1134 (s), 1096 (vs), 1079 (s), 1047 (s), 1019 (m), 975 (w), 930 (w), 880 (w), 860 (w), 821 (s), 799 (vs), 778 (w), 750 (w), 728 (w), 683 (w) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 158 (2) [M^+], 102 (28), 85 (100) [$\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{Et}$], 74 (12), 73 (13).

HRMS: Molmasse berechnet 158.0943 (für $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3$), gefunden 158.0939 (M^+).

6.2.5 (S)-(+)-2-Allyloxy-2-phenyllessigsäureethylester (29e)



Eine Lösung von Allylalkohol (1.22 g, 21.0 mmol) in Et_2O (5 ml) wurde bei 0°C zu einer Suspension von NaH (84.0 mg einer 60%igen Dispersion in Mineralöl, 2.10 mmol) in Et_2O (5 ml) unter Stickstoffatmosphäre getropft, die Reaktionslösung bis zur vollständigen Lösung aller festen Bestandteile gerührt und auf 0°C abgekühlt. Man tropfte Trichloracetonitril (2.89 g, 20.0 mmol) zu, rührte 1 h während die Lösung auf Raumtemperatur erwärmte und versetzte mit MeOH

(68.0 mg, 2.10 mmol). Nach 15 min säuerte man bei 0°C mit Trifluormethansulfonsäure (450 mg, 3.00 mmol) an. Eine Lösung von (S)-(+)-Mandelsäureethylester (**28b**) (1.80 g, 10.0 mmol) in Et₂O (5 ml) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde mit MTB (100 ml) verdünnt, zweimal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (je 50 ml) und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung (50 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde in Cyclohexan (100 ml) aufgenommen, die Feststoffe abfiltriert und das Filtrat eingengt. Chromatographische Reinigung des Rückstandes (SiO₂, MTB/Hexan 1 : 3, R_f = 0.45) lieferte Ester **29e** (982 mg, 4.46 mmol, 45%) als gelbliches Öl. In einer zweiten Fraktion wurde das Edukt (S)-(+)-Mandelsäureethylester (**28b**) (995 mg, 5.52 mmol, 55%, R_f = 0.12) reisoliert.

$[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = +87.0$ (c 11.1, CHCl₃), $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = +86.8$ (c 10.7, EtOH), Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = +80.5$ (EtOH).^[41b]

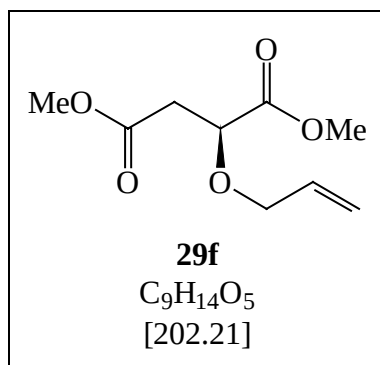
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 4.03–4.09 (m, 2H), 4.10–4.26 (m, 2H), 4.92 (s, 1H), 5.20–5.26 (m, 1H), 5.26–5.33 (m, 1H), 5.89–6.00 (m, 1H), 7.28–7.50 (m, 5H) ppm.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 13.94 (CH₃), 61.04 (CH₂), 70.27 (CH₂), 79.65 (CH), 117.99 (CH₂), 127.14 (2 CH), 128.43 (2 CH), 128.47 (CH), 133.72 (CH), 136.33 (C), 170.69 (C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3066 (w), 3032 (w), 2982 (m), 2937 (w), 2905 (w), 2871 (w), 1748 (vs), 1691 (w), 1648 (w), 1603 (w), 1587 (w), 1495 (w), 1454 (m), 1427 (w), 1411 (w), 1391 (w), 1369 (w), 1326 (w), 1298 (w), 1263 (m), 1205 (s), 1178 (vs), 1097 (s), 1073 (s), 1028 (s), 992 (m), 929 (m), 852 (w), 798 (w), 772 (w), 731 (m), 698 (s) cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 220 (1) [M⁺], 147 (100) [M⁺ – CO₂Et], 143 (26), 135 (18), 114 (23), 105 (71), 101 (31), 91 (27), 77 (22).

HRMS: Molmasse berechnet 220.1099 (für C₁₃H₁₆O₃), gefunden 220.1102 (M⁺).

6.2.6 (S)-(-)-2-Allyloxybutandisäuredimethylester (29f)

Eine Lösung von Allylalkohol (1.22 g, 21.0 mmol) in Et_2O (5 ml) wurde bei $0^\circ C$ zu einer Suspension von NaH (84.0 mg einer 60%igen Dispersion in Mineralöl, 2.10 mmol) in Et_2O (5 ml) unter Stickstoffatmosphäre getropft, die Reaktionslösung bis zur vollständigen Lösung aller festen Bestandteile gerührt und auf $0^\circ C$ abgekühlt. Man tropfte Trichloracetonitril (2.89 g, 20.0 mmol) zu, rührte 1 h während die Lösung auf Raumtemperatur erwärmte und versetzte mit MeOH (68.0 mg, 2.10 mmol). Nach 15 min säuerte man bei $0^\circ C$ mit Trifluormethansulfonsäure (450 mg, 3.00 mmol) an. Eine Lösung von (S)-(-)-Äpfelsäuredimethylester (**28c**) (1.62 g, 10.0 mmol) in Et_2O (5 ml) zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde mit MTB (100 ml) verdünnt, zweimal mit gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung (je 50 ml) und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung (50 ml) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde in Cyclohexan (100 ml) aufgenommen, die Feststoffe abfiltriert und das Filtrat eingengt. Chromatographische Reinigung des Rückstandes (SiO_2 , MTB/Hexan 1 : 2, $R_f = 0.33$) lieferte Ester **29f** (613 g, 3.03 mmol, 30%) als gelbliches Öl. In einer zweiten Fraktion wurde das Edukt (S)-(-)-Äpfelsäuredimethylester (**28c**) (120 mg, 0.740 mmol, 7%, $R_f = 0.06$) reisoliert.

$[\alpha]_D^{RT} = -49.8$ (c 11.2, $CHCl_3$).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.76 (dd, $J = 16.0$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.81 (dd, $J = 16.0$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.98–4.06 (m, 1H), 4.19–4.25 (m, 1H), 4.35 (dd, $J = 7.6$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.18–5.23 (m, 1H), 5.24–5.32 (m, 1H), 5.82–5.95 (m, 1H) ppm.

^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 37.54 (CH_2), 51.75 (CH_3), 52.01 (CH_3), 71.85 (CH_2), 73.96 (CH), 117.81 (CH_2), 133.62 (CH), 170.28 (C), 171.68 (C) ppm.

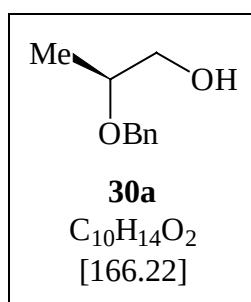
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3083 (w), 2994 (w), 2955 (m), 2867 (w), 1740 (vs), 1647 (w), 1516 (w), 1438 (s), 1367 (m), 1276 (s), 1194 (s), 1169 (vs), 1121 (s), 1074 (m), 997 (s), 931 (m), 870 (w), 824 (m), 782 (w), 741 (w), 673 (w), 654 (w) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 203 (1) [$M^+ + H$], 146 (69), 143 (100) [$M^+ - CO_2Me$], 114 (94), 101 (88), 87 (18), 85 (18), 71 (33), 59 (73), 55 (67).

HRMS: Molmasse berechnet 203.0919 (für $C_9H_{15}O_5$), gefunden 203.0916 ($M^+ + H$).

6.3 Synthesevorschriften zu Kapitel 3.1.2

6.3.1 (S)-(+)-2-Benzyloxypropan-1-ol (**30a**)



Eine Lösung von Ester **29a** (2.27 g, 10.9 mmol) in THF (5 ml) wurde unter Argonatmosphäre zu einer Suspension von $LiAlH_4$ (827 mg, 21.8 mmol) in THF (15 ml) bei 0°C getropft, 90 min gerührt, mit Wasser (60 ml) hydrolysiert und dreimal mit MTB (je 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit Wasser (je 50 ml) und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung (50 ml) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und zur Trockene eingengt. Das Rohprodukt wurde chromatographisch gereinigt (SiO_2 , MTB/Hexan 5 : 1, R_f = 0.38). Man erhielt Alkohol **30a** (1.77 g, 10.6 mmol, 98 %) als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{RT} = +45.3$ (c 10.5, $CHCl_3$), Lit.: $[\alpha]_D^{RT} = +45.8$ (c 6.5, $CHCl_3$).^[41a]

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.18 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 2.08 (br s, 1H), 3.51 (dd, J = 11.5 Hz, J = 7.1 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 11.5 Hz, J = 3.3 Hz, 1H), 3.64–3.74 (m, 1H), 4.49 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.24–7.44 (m, 5H) ppm.

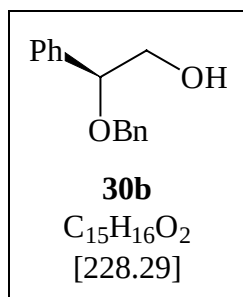
^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 15.67 (CH_3), 65.66 (CH_2), 70.35 (CH_2), 75.27 (CH), 127.19 (CH), 127.32 (2 CH), 127.97 (2 CH), 138.22 (C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3421 (br s), 3088 (w), 3064 (w), 3031 (m), 2971 (s), 2931 (s), 2870 (s), 1717 (w), 1604 (w), 1586 (w), 1496 (m), 1454 (s), 1395 (m), 1374 (s), 1343 (m), 1206 (m), 1144 (s), 1088 (vs), 1062 (vs), 1028 (vs), 987 (s), 913 (m), 904 (m), 858 (m), 799 (m), 737 (vs), 697 (vs) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 166 (3) [M^+], 148 (2), 135 (18), 107 (8), 91 (100) [$C_7H_7^+$].

HRMS: Molmasse berechnet 166.0994 (für C₁₀H₁₄O₂), gefunden 166.0995 (M⁺).

6.3.2 (S)-(+)-2-Benzzyloxy-2-phenylethan-1-ol (**30b**)



Eine Lösung von Ester **29b** (1.72 g, 6.38 mmol) in THF (10 ml) wurde unter Argonatmosphäre zu einer Suspension von LiAlH₄ (484 mg, 12.8 mmol) in THF (10 ml) bei 0°C getropft, 90 min gerührt, mit Wasser (50 ml) hydrolysiert und dreimal mit MTB (je 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit Wasser (je 50 ml) und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung (50 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und zur Trockene eingengt. Das Rohprodukt wurde chromatographisch gereinigt (SiO₂, MTB/Hexan 1 : 1, R_f = 0.34). Man erhielt Alkohol **30b** (1.25 g, 5.48 mmol, 86%) als farbloses Öl.

$[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = +117$ (c 2.3, CHCl₃), Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = +104$ (c 2.16, CHCl₃).^[66]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.31 (br s, 1H), 3.59–3.70 (m, 1H), 3.75 (dd, J = 11.7 Hz, J = 8.6 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 8.6 Hz, J = 3.8 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.24–7.46 (m, 10H) ppm.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 67.19 (CH₂), 70.60 (CH₂), 82.21 (CH), 126.91 (2 CH), 127.64 (CH), 127.77 (2 CH), 128.06 (CH), 128.31 (2 CH), 128.47 (2 CH), 137.85 (C), 138.40 (C) ppm.

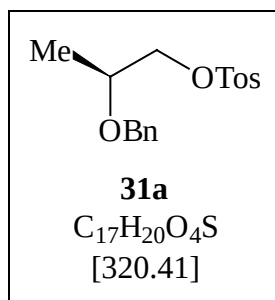
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3431 (br m), 3085 (w), 3062 (w), 3029 (w), 2919 (w), 2867 (m), 1496 (m), 1453 (s), 1393 (m), 1348 (m), 1309 (w), 1205 (w), 1100 (s), 1063 (s), 1043 (s), 1027 (s), 914 (w), 884 (w), 757 (s), 736 (s), 698 (vs) cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 228 (1) [M⁺], 197 (80), 107 (4), 105 (10), 91 (100) [C₇H₇⁺].

HRMS: Molmasse berechnet 228.1150 (für C₁₅H₁₆O₂), gefunden 228.1159 (M⁺).

Analyse für C₁₅H₁₆O₂ (228.29): berechnet C 78.92, H 7.06, gefunden C 78.41, H 7.05.

6.3.3 (S)-(-)-2-Benzylloxy-1-propyl-tosylat (**31a**)



TosCl (1.09 g, 5.72 mmol) wurde zu einer Lösung von Alkohol **30a** (475 mg, 2.86 mmol) in Pyridin (4 ml) gegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit Wasser (30 ml) hydrolysiert und dreimal mit CH_2Cl_2 (je 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit 18%iger HCl-Lösung (je 50 ml) und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung (50 ml) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und zur Trockene eingengt. Chromatographische Reinigung (SiO_2 , MTB/Hexan 1 : 1, $R_f = 0.44$) des Rohproduktes lieferte Tosylat **31a** (864 mg, 2.70 mmol, 94%) als gelbliches Öl.

$[\alpha]_D^{RT} = -4.0$ (c 4.3, MeOH), Lit.: $[\alpha]_D^{RT} = -2.80$ (c 4.43, MeOH).^[44b]

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.17$ (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.70–3.84 (m, 1H), 3.98 (dd, $J = 10.3$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.02 (dd, $J = 10.3$ Hz, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 19.0$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 19.0$ Hz, 1H), 7.23–7.38 (m, 7H), 7.76–7.82 (m, 2H) ppm.

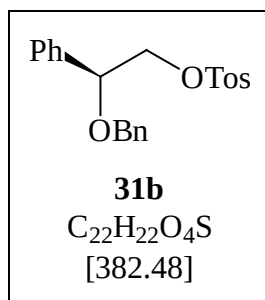
^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 16.66$ (CH_3), 21.56 (CH_3), 71.21 (CH_2), 72.28 (CH), 72.62 (CH_2), 127.52 (2 CH), 127.58 (CH), 127.86 (2 CH), 128.27 (2 CH), 129.75 (2 CH), 132.88 (C), 138.01 (C), 144.71 (C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3089$ (w), 3064 (w), 3032 (w), 2978 (w), 2935 (w), 2869 (w), 1597 (m), 1495 (m), 1453 (m), 1399 (w), 1358 (vs), 1307 (m), 1292 (w), 1211 (w), 1189 (s), 1174 (vs), 1121 (m), 1096 (s), 1055 (m), 1028 (m), 1019 (m), 981 (vs), 925 (s), 833 (s), 812 (vs), 791 (s), 736 (s), 697 (s), 665 (vs) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 320 (1), $[M^+]$, 279 (2), 200 (5), 173 (18), 155 (24), 148 (5), 107 (67), 91 (100) $[C_7H_7^+]$.

HRMS: Molmasse berechnet 320.1082 (für $C_{17}H_{20}O_4S$), gefunden 320.1088 (M^+).

Analyse für $C_{17}H_{20}O_4S$ (320.41): berechnet C 63.73, H 6.29, gefunden C 63.75, H 6.32.

6.3.4 (S)-(+)-2-Benzyloxy-2-phenyl-1-ethyl-tosylat (31b)

TosCl (458 mg, 2.40 mmol) wurde zu einer Lösung von Alkohol **30b** (274 mg, 1.20 mmol) in Pyridin (2 ml) gegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit Wasser (20 ml) hydrolysiert und dreimal mit CH_2Cl_2 (je 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit 18%iger HCl-Lösung (je 30 ml) und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung (30 ml) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und zur Trockene eingengt. Chromatographische Reinigung (SiO_2 , MTB/Hexan 1 : 2, $R_f = 0.34$) des Rohproduktes lieferte Tosylat **31b** (428 mg, 1.12 mmol, 93%) als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{RT} = +75$ (c 2.1, $CHCl_3$), Lit.: $[\alpha]_D^{RT} = +66.6$ (c 2.20, $CHCl_3$).^[52b]

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 2.42$ (s, 3H), 4.10 (dd, $J = 10.6$ Hz, $J = 3.9$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 10.6$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.62 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.22–7.40 (m, 12H), 7.68–7.74 (m, 2H) ppm.

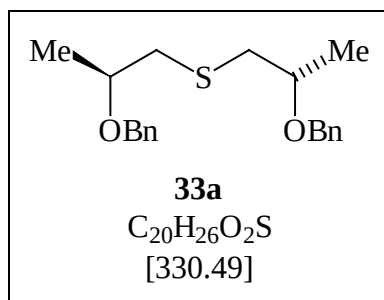
^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 21.42$ (CH_3), 70.56 (CH_2), 72.68 (CH_2), 78.52 (CH), 126.88 (2 CH), 127.46 (2 CH), 127.48 (CH), 127.67 (2 CH), 128.15 (2 CH), 128.48 (CH), 128.56 (2 CH), 129.58 (2 CH), 132.76 (C), 136.76 (C), 137.51 (C), 144.94 (C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3063$ (w), 3031 (w), 2946 (w), 2868 (w), 1597 (w), 1494 (w), 1453 (m), 1399 (w), 1359 (s), 1307 (w), 1291 (w), 1189 (s), 1174 (vs), 1119 (m), 1095 (s), 1067 (m), 1026 (m), 1020 (m), 974 (s), 917 (w), 865 (m), 814 (s), 775 (s), 752 (s), 737 (s), 699 (s), 666 (s) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 383 (1) [$M^+ + H$], 275 (1), 210 (1), 197 (14), 155 (8), 104 (20), 91 (100) [$C_7H_7^+$].

HRMS: Molmasse berechnet 383.1317 (für $C_{22}H_{23}O_4S$), gefunden 383.1313 ($M^+ + H$).

Analyse für $C_{22}H_{22}O_4S$ (382.48): berechnet C 69.09, H 5.80, gefunden C 68.98, H 5.85.

6.3.5 (S,S)-(-)-Bis(2-benzyloxy-1-propyl)-thioether (33a)

In einem fest verschlossenen Reaktionsgefäß wurden Tosylat **31a** (843 mg, 2.63 mmol) und $Na_2S \cdot aq$ (65%, 258 mg, 2.15 mmol) in DMF (2 ml) über Nacht bei 50°C gerührt, mit MTB (30 ml) verdünnt, dreimal mit Wasser (je 30 ml) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und zur Trockene eingengt. Chromatographische Reinigung (SiO_2 , MTB/Hexan 1 : 10, R_f

= 0.36) des Rohproduktes lieferte Thioether **33a** (401 mg, 1.21 mmol, 92%) als farblose Flüssigkeit.

$[\alpha]_D^{RT} = -2.30$ (c 16.5, $CHCl_3$).

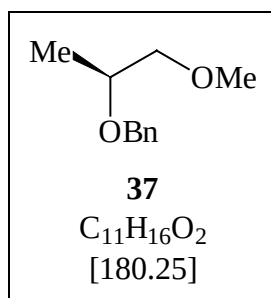
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.28 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 2.60 (dd, J = 13.2 Hz, J = 6.3 Hz, 2H), 2.81 (dd, J = 13.2 Hz, J = 5.7 Hz, 2H), 3.62–3.74 (m, 2H), 4.51 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 4.57 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 7.22–7.38 (m, 10H) ppm.

^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 19.13 (2 CH_3), 38.95 (2 CH_2), 70.50 (2 CH_2), 74.77 (2 CH), 127.29 (2 CH), 127.42 (4 CH), 128.11 (4 CH), 138.44 (2 C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3088 (w), 3063 (w), 3030 (w), 2970 (m), 2926 (m), 2864 (m), 1496 (w), 1453 (m), 1394 (w), 1372 (m), 1333 (m), 1308 (w), 1205 (w), 1132 (s), 1089 (vs), 1072 (vs), 1028 (s), 923 (w), 734 (vs), 696 (vs) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 330 (1) [M^+], 223 (14), 181 (9), 165 (2), 133 (16), 115 (9), 91 (100) [$C_7H_7^+$].

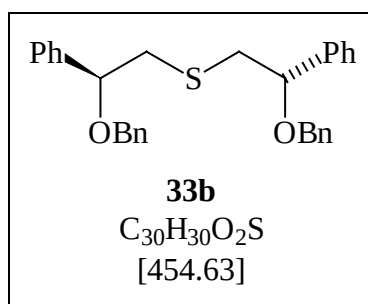
HRMS: Molmasse berechnet 330.1654 (für $C_{20}H_{26}O_2S$), gefunden 330.1651 (M^+).



Bei Verwendung von MeOH statt DMF als Lösungsmittel entsteht ein vom gewünschten Hauptprodukt chromatographisch nur sehr schwer abtrennbares Nebenprodukt, welches im GC/MS als (S)-2-Benzyloxy-1-methoxypropan (**37**) identifiziert wurde.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 180 (1) [M^+], 148 (10), 135 (9), 107 (15), 91 (100) [$C_7H_7^+$], 65 (9).

6.3.6 (S,S)-(+)-Bis(2-benzyloxy-2-phenyl-1-ethyl)-thioether (**33b**)



In einem fest verschlossenen Reaktionsgefäß wurden Tosylat **31b** (764 mg, 2.00 mmol) und Na₂S · aq (65%, 312 mg, 4.00 mmol) in Aceton (3 ml) über Nacht bei 70°C gerührt, mit Wasser (10 ml) und CH₂Cl₂ (30 ml) verdünnt, mit NaOH-Lösung (10%, 10 ml) versetzt und 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase

dreimal mit CH₂Cl₂ (je 30 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und zur Trockene eingengt. Chromatographische Reinigung (SiO₂, MTB/Hexan 1 : 10, R_f = 0.29) des Rohproduktes lieferte Thioether **33b** (386 mg, 0.849 mmol, 85%) als farblose Flüssigkeit.

$[\alpha]_D^{RT} = +110$ (c 3.0, CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.72 (dd, J = 5.0 Hz, J = 13.6 Hz, 2H), 2.97 (dd, J = 13.6 Hz, J = 8.1 Hz, 2H), 4.28 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 4.46 (dd, J = 8.1 Hz, J = 5.0 Hz, 2H), 4.47 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 7.20–7.46 (m, 20H) ppm.

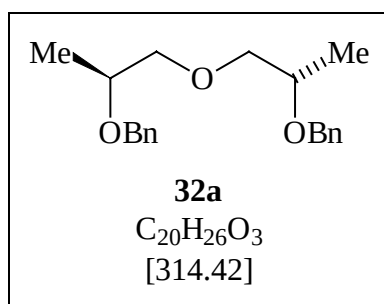
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 40.57 (2 CH₂), 70.60 (2 CH₂), 81.67 (2 CH), 126.83 (4 CH), 127.49 (2 CH), 127.74 (4 CH), 127.95 (2 CH), 128.29 (4 CH), 128.46 (4 CH), 138.22 (2 C), 140.97 (2 C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3085 (w), 3061 (w), 3028 (w), 2916 (w), 2861 (w), 1730 (w), 1603 (w), 1585 (w), 1494 (w), 1453 (m), 1391 (w), 1347 (w), 1306 (w), 1286 (w), 1204 (w), 1092 (s), 1069 (m), 1026 (m), 913 (w), 735 (m), 697 (vs) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 240 (10), 239 (6), 197 (17), 105 (8), 104 (8), 91 (100) [C_7H_7^+], 77 (8), 65 (8), 51 (3).

6.4 Synthesevorschriften zu Kapitel 3.1.3

6.4.1 (S,S)-(-)-Bis(2-benzyloxy-1-propyl)-ether (32a)



Eine Lösung von Tosylat **31a** (320 mg, 1.00 mmol) in DMF (1 ml) und eine Lösung von Alkohol **30a** (166 mg, 1.00 mmol) in DMF (1 ml) wurden nacheinander unter Argonatmosphäre zu NaH (60.0 mg einer 80%igen Dispersion in Mineralöl, 2.00 mmol) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h bei 50°C gerührt, mit Wasser (10 ml) hydrolysiert und dreimal mit MTB

(je 25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit Wasser (je 50 ml) und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung (50 ml) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (SiO_2 , MTB/Hexan 1 : 3, R_f = 0.40). Man erhielt Ether **32a** (230 mg, 0.732 mmol, 73%) als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{RT} = -0.476$ (c 10.5, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.20 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 3.46 (dd, J = 10.1 Hz, J = 4.6 Hz, 2H), 3.56 (dd, J = 10.1 Hz, J = 6.1 Hz, 2H), 3.69–3.79 (m, 2H), 4.62 (s, 4H), 7.20–7.40 (m, 10H) ppm.

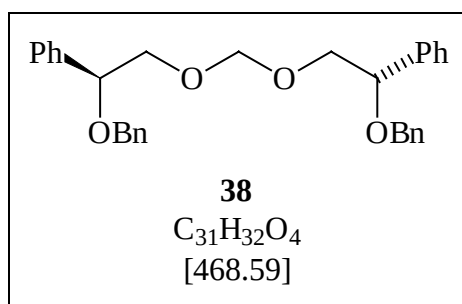
$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ = 17.05 (2 CH_3), 70.88 (2 CH_2), 73.71 (2 CH), 75.39 (2 CH_2), 127.15 (2 CH), 127.32 (4 CH), 128.05 (4 CH), 138.76 (2 C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3088 (w), 3064 (w), 3030 (m), 2971 (s), 2931 (m), 2867 (s), 1605 (w), 1586 (w), 1496 (s), 1453 (s), 1374 (s), 1343 (s), 1306 (m), 1261 (w), 1205 (m), 1112 (vs), 1062 (vs), 1028 (s), 999 (m), 969 (m), 923 (m), 908 (m), 862 (w), 816 (w), 734 (vs), 696 (vs) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 313 (1) [$\text{M}^+ - \text{H}$], 223 (47), 181 (4), 165 (5), 135 (6), 117 (48), 107 (17), 105 (18), 91 (100) [C_7H_7^+].

HRMS: Molmasse berechnet 223.1334 (für $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_3$), gefunden 223.1339 ($\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7$).

6.4.2 (S,S)-Bis(2-benzyloxy-2-phenylethoxy)methan (**38**)



Eine Lösung von Tosylat **31b** (573 mg, 1.50 mmol) in DMF (1.5 ml) und eine Lösung von Alkohol **30b** (342 mg, 1.50 mmol) in DMF (1.5 ml) wurden nacheinander unter Argonatmosphäre zu NaH (90.0 mg einer 80%igen Dispersion in Mineralöl, 3.00 mmol) getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei 50°C gerührt, mit

Wasser (20 ml) hydrolysiert und dreimal mit MTB (je 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (SiO_2 , MTB/Hexan 3 : 2). Man erhielt Verbindung **38** (51.0 mg, 0.109 mmol, 7%) als farbloses Öl.

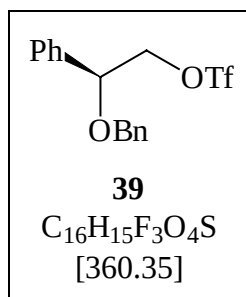
^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 3.60 (dd, J = 10.4 Hz, J = 4.0 Hz, 2H), 3.76 (dd, J = 10.4 Hz, J = 7.6 Hz, 2H), 4.35 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 4.46–4.58 (m, 4H), 4.72 (s, 2H), 7.16–7.44 (m, 20H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 70.50 (2 CH_2), 71.76 (2 CH_2), 80.40 (2 CH), 95.58 (CH_2), 127.06 (4 CH), 127.33 (2 CH), 127.50 (4 CH), 127.85 (2 CH), 128.16 (4 CH), 128.30 (4 CH), 138.27 (2 C), 139.13 (2 C) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 467 (1) [$\text{M}^+ - \text{H}$], 241 (1), 210 (5), 197 (16), 181 (8), 165 (4), 105 (16), 91 (100) [C_7H_7^+], 77 (10), 65 (7).

HRMS: Molmasse berechnet 467.2222 (für $C_{31}H_{31}O_4$), gefunden 467.2219 ($M^+ - H$).

6.4.3 (S)-Trifluormethansulfonsäure(2-benzyloxy-2-phenylethyl)ester (**39**)



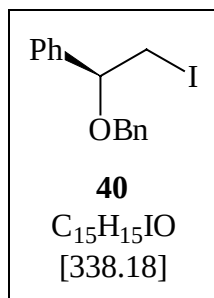
Pyridin (79.1 mg, 1.00 mmol) wurde bei 0°C zu einer Lösung von Alkohol **30b** (228 mg, 1.00 mmol) in CH_2Cl_2 (2 ml) unter Argon gegeben und 30 min gerührt. Anschließend wurde $(CF_3SO_2)_2O$ (125 mg, 0.543 mmol) langsam zugetropft, über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser (10 ml) hydrolysiert und dreimal mit MTB (je 20 ml) extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NH_4Cl -Lösung (30 ml) und gesättigter $NaCl$ -Lösung (30 ml) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (SiO_2 , MTB/Hexan 1 : 5, R_f = 0.40). Man erhielt Triflat **39** (46.0 mg, 0.128 mmol, 24%) als gelbliche Flüssigkeit. Die Verbindung **39** zersetzte sich innerhalb weniger Stunden im Tiefkühlschrank und konnte deshalb nicht vollständig charakterisiert werden.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.39 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 10.6 Hz, J = 3.0 Hz, 1H), 4.52–4.68 (m, 2H), 4.73 (dd, J = 8.4 Hz, J = 3.0 Hz, 1H), 7.15–7.47 (m, 10H) ppm.

^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 70.81 (CH_2), 78.05 (CH_2), 78.14 (CH), 127.15 (2 CH), 127.76 (2 CH), 127.90 (CH), 128.45 (2 CH), 129.05 (2 CH), 129.23 (CH), 135.47 (C), 137.17 (C) ppm.

6.4.4 (S)-(+)-2-Benzyloxy-1-iod-2-phenylethan (**40**)



NaI (150 mg, 1.00 mmol) wurde zu einer Lösung von Tosylat **31b** (182 mg, 0.467 mmol) in DMF (1 ml) gegeben, über Nacht bei 70°C in einem fest verschlossenen Reaktionsgefäß gerührt und danach direkt chromatographisch gereinigt (SiO_2 , MTB/Hexan 1 : 5, R_f = 0.55). Man erhielt Iodid **40** (127 mg, 0.376 mmol, 79%) als farblose Flüssigkeit.

$[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = +93$ (c 4.6, CHCl_3).

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.36 (dd, J = 4.5 Hz, J = 10.4 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 10.4 Hz, J = 8.5 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 8.5 Hz, J = 4.5 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.26–7.44 (m, 10H) ppm.

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ = 10.45 (CH_2), 71.10 (CH_2), 81.05 (CH), 126.70 (2 CH), 127.72 (CH), 127.93 (2 CH), 128.33 (2 CH), 128.47 (CH), 128.73 (2 CH), 137.69 (C), 139.89 (C) ppm.

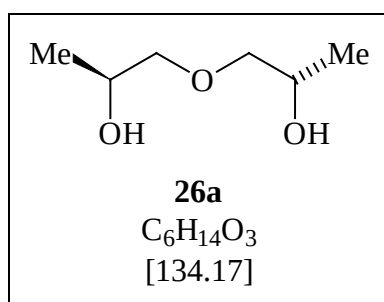
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3085 (w), 3061 (w), 3028 (w), 2864 (w), 1494 (m), 1452 (m), 1410 (w), 1393 (w), 1345 (w), 1307 (w), 1287 (w), 1206 (w), 1173 (m), 1152 (w), 1090 (s), 1071 (m), 1025 (m), 890 (m), 945 (w), 912 (w), 873 (w), 836 (w), 764 (m), 734 (s), 696 (vs) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 338 (1) [M^+], 197 (78), 104 (24), 91 (100) [C_7H_7^+], 77 (10), 65 (9), 51 (5).

HRMS: Molmasse berechnet 338.0168 (für $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{IO}$), gefunden 338.0166 (M^+).

6.5 Synthesevorschriften zu Kapitel 3.1.4

6.5.1 (S,S)-(+)-Bis(2-hydroxy-1-propyl)-ether (26a)



Eine Lösung von Ether **32a** (63.0 mg, 0.200 mmol) in EtOH (2 ml) wurde unter H_2 -Atmosphäre (1 bar) zu einer katalytischen Menge Pd/C (10% Pd, 25.0 mg, 0.0235 mmol Pd) gegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über Kieselgel filtriert, mehrfach mit MTB nachgewaschen und zur Trockene eingeeengt. Man erhielt

Diol **26a** (24.0 mg, 0.179 mmol, 90%) als farbloses Öl.

$[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = +42$ (c 2.3, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 2.88 (br s, 2H), 3.32 (dd, J = 9.7 Hz, J = 8.3 Hz, 2H), 3.44 (dd, J = 9.7 Hz, J = 2.6 Hz, 2H), 3.92–4.04 (m, 2H) ppm.

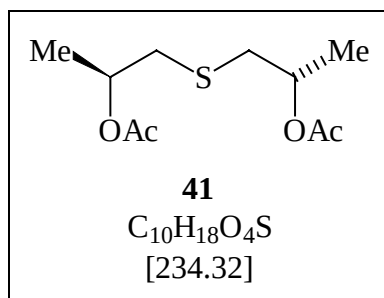
$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ = 18.61 (2 CH_3), 66.08 (2 CH), 76.64 (2 CH_2) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3368 (br s), 2968 (s), 2974 (s), 1727 (w), 1452 (m), 1376 (s), 1333 (m), 1261 (s), 1098 (vs), 1010 (s), 993 (s), 977 (vs), 944 (s), 931 (s), 856 (s), 840 (s), 817 (m), 797 (m) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 135 (1) [$\text{M}^+ + \text{H}$], 101 (3), 89 (100) [$\text{C}_4\text{H}_9\text{O}_2^+$], 59 (85).

HRMS: Molmasse berechnet 101.0603 (für $\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_2$), gefunden 101.0616 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3 - \text{H}_2\text{O}$).

6.5.2 (*S,S*)-Bis(2-acetoxy-1-propyl)-thioether (**41**)



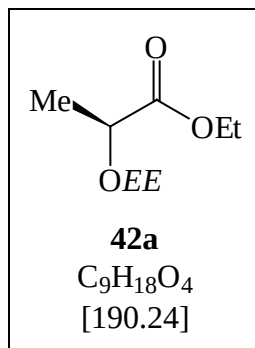
Eine Mischung von Dibenzylthioether **33a** (165 mg, 0.500 mmol), ZnCl_2 (341 mg, 2.50 mmol), Ac_2O (1.5 ml) und HOAc (0.5 ml) wurde 3 d bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser (20 ml) hydrolysiert und dreimal mit CH_2Cl_2 (je 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (30 ml) und gesättigter NaCl -Lösung (30 ml)

gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (SiO_2 , MTB/Hexan 1 : 3). Man erhielt **41** (64.0 mg, 0.273 mmol, 55%) als gelbliche Flüssigkeit.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.29 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 2.04 (s, 6H), 2.55–2.80 (m, 4H), 5.00 (Sextett, J = 6.3 Hz, 2H) ppm.

6.6 Synthesevorschriften zu Kapitel 3.2.1

6.6.1 (S)-(-)-2-(1-Ethoxyethoxy)propionsäureethylester (42a)



TosOH · H₂O (95.0 mg, 0.500 mmol) wurde bei –20°C zu einer Lösung von (S)-(-)-Milchsäureethylester (**28a**) (11.8 g, 100 mmol) in Ethylvinylether (30 ml) gegeben und für 45 min gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit MTB (50 ml) verdünnt, dreimal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (je 50 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und zur Trockene eingengt. Man erhielt Ester **42a** (18.6 g, 97.8 mmol, 98%) als farbloses Öl (Gemisch von zwei Diastereomeren; 1

: 1 im ¹H-NMR).

$[\alpha]_D^{RT} = -80$ (c 4.1, CHCl₃), Lit.: $[\alpha]_D^{20} = -78.9$ (c 4.4, CHCl₃).^[53]

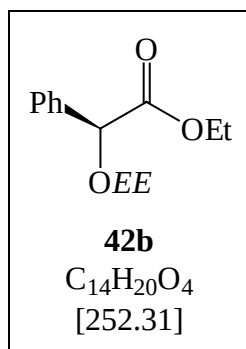
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.16 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.18 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.21–1.32 (m, 9H), 1.34–1.66 (m, 9H), 3.43–3.71 (m, 4H), 4.14–4.22 (m, 5H), 4.33 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.77 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 4.78 (q, J = 5.3 Hz, 1H) ppm.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 13.94 (2 CH₃), 14.83 (CH₃), 15.03 (CH₃), 18.65 (2 CH₃), 19.45 (CH₃), 19.75 (CH₃), 59.98 (CH₂), 60.48 (2 CH₂), 60.83 (CH₂), 69.43 (CH), 69.63 (CH), 99.01 (CH), 99.17 (CH), 173.07 (C), 173.35 (C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3513 (w), 2981 (s), 2936 (m), 2903 (m), 2876 (m), 1759 (vs), 1736 (s), 1604 (w), 1447 (m), 1373 (m), 1341 (w), 1299 (m), 1271 (m), 1194 (s), 1174 (s), 1145 (s), 1096 (vs), 1081 (vs), 1055 (s), 1027 (m), 966 (m), 925 (w), 889 (w), 853 (w), 757 (w), 702 (w) cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 189 (1) [M⁺ – H], 175 (5), 145 (25), 117 (9), 102 (10), 73 (100) [C₄H₉O⁺].

HRMS: Molmasse berechnet 189.1127 (für C₉H₁₇O₄), gefunden 189.1132 (M – H⁺).

6.6.2 (S)-(+)-2-(1-Ethoxyethoxy)-2-phenyllessigsäureethylester (42b)

TosOH · H₂O (190 mg, 1.00 mmol) wurde bei 0°C zu einer Lösung von (S)-(+)-Mandelsäureethylester (**28b**) (18.0 g, 100 mmol) in Ethylvinylether (60 ml) gegeben und für 1 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit MTB (50 ml) verdünnt, dreimal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (je 50 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und zur Trockene eingengt. Man erhielt Ester **42b** (25.2 g, 100 mmol, 100%) als farbloses Öl (Gemisch von zwei Diastereomeren; 1 : 1 im ¹H-NMR).

$[\alpha]_D^{RT} = +62$ (c 3.7, CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.35 (d, J = 5.4 Hz, 6H), 3.40–3.66 (m, 4H), 4.00–4.21 (m, 4H), 4.78 (q, J = 5.4 Hz, 1H), 4.93 (q, J = 5.4 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 7.18–7.37 (m, 6H), 7.42–7.48 (m, 4H) ppm.

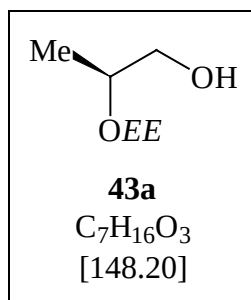
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 13.67 (2 CH₃), 14.77 (2 CH₃), 19.37 (CH₃), 19.63 (CH₃), 60.10 (CH₂), 60.33 (CH₂), 60.63 (2 CH₂), 74.85 (CH), 75.01 (CH), 98.41 (CH), 98.79 (CH), 126.70 (2 CH), 126.81 (2 CH), 127.94 (CH), 128.08 (3 CH), 128.14 (2 CH), 136.61 (C), 136.94 (C), 170.76 (2 C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3090 (w), 3065 (w), 3032 (w), 2980 (s), 2935 (m), 2902 (m), 1751 (vs), 1733 (s), 1603 (w), 1587 (w), 1496 (w), 1478 (w), 1454 (m), 1386 (m), 1370 (m), 1338 (m), 1298 (m), 1267 (m), 1205 (s), 1176 (s), 1155 (s), 1137 (s), 1081 (vs), 1056 (vs), 1029 (s), 951 (m), 933 (m), 900 (w), 867 (m), 860 (m), 815 (w), 730 (m), 698 (s) cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 252 (1) [M⁺], 207 (6), 179 (53), 163 (82), 145 (5), 135 (20), 118 (8), 107 (29), 90 (19), 79 (25), 73 (100) [C₄H₉O⁺].

HRMS: Molmasse berechnet 252.1362 (für C₁₄H₂₀O₄), gefunden 252.1367 (M⁺).

Analyse für C₁₄H₂₀O₄ (252.31): berechnet C 66.65, H 7.99, gefunden C 66.47, H 7.93.

6.6.3 (S)-(+)-2-(1-Ethoxyethoxy)-1-propanol (43a)

Eine Lösung von Ester **42a** (18.6 g, 97.8 mmol) in Et_2O (40 ml) wurde bei $-20^\circ C$ zu einer Suspension von $LiAlH_4$ (2.97 g, 78.2 mmol) in Et_2O (40 ml) unter Argon getropft, über Nacht gerührt und mit Wasser (20 ml) hydrolysiert. Die organische Phase wurde abdekantiert, die festen Rückstände zweimal mit MTB (je 50 ml) nachgewaschen und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (30 ml) und gesättigter NaCl-

Lösung (30 ml) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und zur Trockene eingengt. Man erhielt Alkohol **43a** (13.8 g, 93.1 mmol, 95%) als farbloses Öl (Gemisch von zwei Diastereomeren; 1 : 1 im 1H -NMR).

$$[\alpha]_D^{RT} = +41 \text{ (c 6.2, } CHCl_3), \text{ Lit.: } [\alpha]_D^{29} = +42.2 \text{ (c 5.87, } CHCl_3).^{[49a]}$$

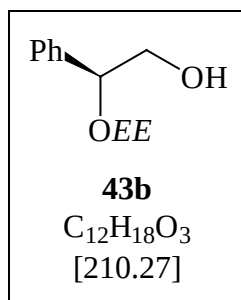
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.12 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.21 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.32–1.38 (m, 6H), 2.39 (br s, 1H), 3.19 (br s, 1H), 3.42–3.61 (m, 7H), 3.67–3.73 (m, 1H), 3.77–3.84 (m, 2H), 4.72 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 4.80 (q, J = 5.3 Hz, 1H) ppm.

^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 15.04 (2 CH_3), 17.00 (CH_3), 17.39 (CH_3), 20.23 (CH_3), 20.45 (CH_3), 60.42 (CH_2), 60.73 (CH_2), 66.46 (CH_2), 66.83 (CH_2), 72.86 (CH), 75.31 (CH), 99.36 (2 CH) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3453 (br s), 2976 (s), 2933 (m), 2875 (m), 1725 (w), 1706 (w), 1446 (m), 1376 (s), 1336 (m), 1173 (m), 1127 (vs), 1099 (vs), 1052 (vs), 968 (s), 923 (m), 884 (w), 844 (w) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 147 (1) [$M^+ - H$], 133 (3), 117 (7), 103 (17), 73 (100) [$C_4H_9O^+$].

HRMS: Molmasse berechnet 147.1021 (für $C_7H_{15}O_3$), gefunden 147.1019 ($M - H^+$).

6.6.4 (S)-(+)-2-(1-Ethoxyethoxy)-2-phenyl-1-ethanol (43b)

Eine Lösung von Ester **42b** (25.2 g, 100 mmol) in Et₂O (40 ml) wurde bei –20°C zu einer Suspension von LiAlH₄ (3.40 g, 89.5 mmol) in Et₂O (40 ml) unter Argon zugetropft, über Nacht gerührt und mit Wasser (30 ml) hydrolysiert. Die organische Phase wurde abdekantiert, die festen Rückstände zweimal mit MTB (je 50 ml) nachgewaschen und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (100 ml) und gesättigter

NaCl-Lösung (100 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und zur Trockene eingengt. Man erhielt Alkohol **43b** (20.6 g, 97.8 mmol, 98%) als farbloses Öl (Gemisch von zwei Diastereomeren; 1 : 1 im ¹H-NMR).

$[\alpha]_D^{RT} = +140$ (c 4.9, CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.02 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.30–1.36 (m, 6H), 2.36 (dd, J = 9.4 Hz, J = 3.9 Hz, 1H), 2.70 (dd, J = 9.4 Hz, J = 3.5 Hz, 1H), 3.20–3.29 (m, 1H), 3.52–3.74 (m, 7H), 4.58–4.67 (m, 2H), 4.74–4.81 (m, 2H), 7.25–7.39 (m, 10H) ppm.

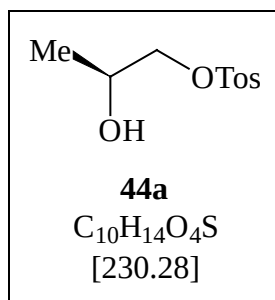
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 14.65 (CH₃), 15.09 (CH₃), 20.12 (CH₃), 20.27 (CH₃), 60.39 (CH₂), 60.57 (CH₂), 66.90 (CH₂), 67.08 (CH₂), 78.51 (CH), 79.67 (CH), 98.32 (CH), 99.52 (CH), 126.62 (2 CH), 126.67 (2 CH), 127.59 (CH), 127.73 (CH), 128.09 (2 CH), 128.20 (2 CH), 138.83 (C), 139.68 (C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3442 (br vs), 3086 (w), 3063 (w), 3031 (w), 2978 (s), 2932 (m), 2877 (m), 1604 (w), 1586 (w), 1453 (m), 1386 (s), 1340 (m), 1311 (w), 1226 (w), 1128 (vs), 1093 (vs), 1078 (vs), 1047 (vs), 1027 (vs), 954 (s), 918 (m), 957 (m), 849 (m), 759 (s), 701 (vs) cm^{–1}.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 179 (45) [M⁺ – CH₂OH], 134 (9), 121 (99), 107 (20), 103 (44), 91 (37), 79 (22), 77 (37), 73 (100) [C₄H₉O⁺].

HRMS: Molmasse berechnet 179.1072 (für C₁₁H₁₅O₂), gefunden 179.1072 (M⁺ – CH₂OH).

Analyse für C₁₂H₁₈O₃ (210.27): berechnet C 68.55, H 8.63, gefunden C 68.18, H 8.80.

6.6.5 (S)-(+)-2-Hydroxy-1-propyl-tosylat (44a)

TosCl (13.9 g, 73.1 mmol) wurde zu einer Lösung von Alkohol **43a** (7.22 g, 48.7 mmol) in Pyridin (70 ml) gegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit Wasser (50 ml) und CH_2Cl_2 (50 ml) verdünnt und für weitere 30 min gerührt. Die Phasen wurden getrennt, und die wässrige Phase wurde dreimal mit CH_2Cl_2 (je 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden fünfmal mit 18%iger HCl-Lösung (je 100 ml), Wasser (200 ml) und gesättigter NaCl-Lösung (200 ml) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und zur Trockene eingeeengt. Das Rohprodukt wurde chromatographisch gereinigt (SiO_2 , MTB, $R_f = 0.45$). Man erhielt Tosylat **44a** (10.2 g, 44.4 mmol, 91%) als farblosen Feststoff (Schmelzpunkt $34^\circ C$, Lit.: $36^\circ C$).^[50]

$[\alpha]_D^{RT} = +11$ (c 5.4, $CHCl_3$), Lit.: $[\alpha]_D = +10.3$ (c 4.57, $CHCl_3$).^[50]

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.16$ (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.03 (br s, 1H), 2.45 (s, 3H), 3.85 (dd, $J = 10.0$ Hz, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.00 (dd, $J = 10.0$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1H), 4.02–4.09 (m, 1H), 7.34–7.38 (m, 2H), 7.78–7.82 (m, 2H) ppm.

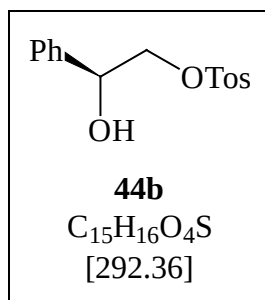
^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 18.94$ (CH_3), 21.62 (CH_3), 65.59 (CH), 74.77 (CH_2), 127.92 (2 CH), 129.93 (2 CH), 132.63 (C), 145.06 (C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3065$ (w), 3031 (w), 2979 (w), 2932 (w), 2895 (w), 2875 (w), 1726 (w), 1598 (w), 1494 (w), 1453 (w), 1361 (s), 1307 (w), 1291 (w), 1189 (s), 1176 (vs), 1129 (m), 1096 (s), 1079 (s), 1055 (m), 1026 (m), 976 (s), 958 (s), 922 (m), 874 (m), 814 (m), 775 (m), 760 (m), 701 (s), 666 (s) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 230 (1) [M^+], 200 (49), 156 (98), 155 (36), 139 (6), 107 (9), 92 (100), 91 (96) [$C_7H_7^+$], 77 (4), 65 (28).

HRMS: Molmasse berechnet 230.0613 (für $C_{10}H_{14}O_4S$), gefunden 230.0613 (M^+).

Analyse für $C_{10}H_{14}O_4S$ (230.28): berechnet C 52.16, H 6.13, gefunden C 52.14, H 6.17.

6.6.6 (S)-(+)-2-Hydroxy-2-phenyl-1-ethyl-tosylat (44b)

TosCl (17.2 g, 90.0 mmol) wurde zu einer Lösung von Alkohol **43b** (12.6 g, 60.0 mmol) in Pyridin (75 ml) gegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit Wasser (150 ml) und CH_2Cl_2 (50 ml) verdünnt und für weitere 45 min gerührt. Die Phasen wurden getrennt, und die wässrige Phase wurde dreimal mit CH_2Cl_2 (je 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden viermal mit 18%iger HCl-Lösung (je 200 ml), Wasser (200 ml) und gesättigter NaCl-Lösung (200 ml) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und zur Trockene eingeeengt. Das Rohprodukt wurde chromatographisch gereinigt (SiO_2 , MTB/Hexan 1 : 1, R_f = 0.34). Man erhielt Tosylat **44b** (16.4 g, 56.1 mmol, 94%) als farblosen Feststoff (Schmelzpunkt $73^\circ C$, Lit.: $65-66^\circ C$).^[52]

$[\alpha]_D^{RT} = +55$ (c 2.4, $CHCl_3$), Lit.: $[\alpha]_D^{25} = +51.1$ (c 1.00, $CHCl_3$).^[52]

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.44 (s, 3H), 2.58 (br s, 1H), 4.04 (dd, J = 10.4 Hz, J = 8.6 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 10.4 Hz, J = 3.3 Hz, 1H), 4.97 (dd, J = 8.6 Hz, J = 3.3 Hz, 1H), 7.28–7.37 (m, 7H), 7.73–7.79 (m, 2H) ppm.

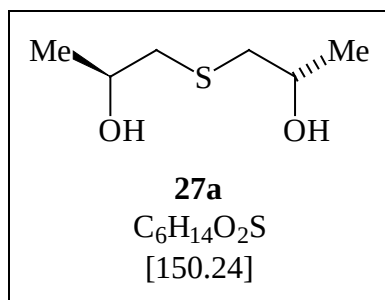
^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.60 (CH_3), 71.85 (CH), 74.27 (CH_2), 126.14 (2 CH), 127.90 (2 CH), 128.44 (CH), 128.60 (2 CH), 129.89 (2 CH), 132.58 (C), 138.23 (C), 145.03 (C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3523 (br m), 3063 (w), 3031 (w), 2946 (w), 2891 (w), 1597 (w), 1495 (w), 1453 (w), 1401 (w), 1355 (s), 1308 (w), 1293 (w), 1189 (m), 1174 (vs), 1096 (m), 1070 (w), 1019 (w), 968 (s), 917 (w), 867 (m), 814 (m), 774 (m), 759 (w), 700 (m), 667 (s) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 275 (40) [$M^+ - OH$], 262 (14), 217 (4), 155 (57), 139 (4), 120 (7), 107 (100) [$C_7H_7O^+$], 91 (75), 79 (26), 77 (19), 73 (35), 65 (17).

HRMS: Molmasse berechnet 275.0742 (für $C_{15}H_{15}O_3S$), gefunden 275.0743 ($M^+ - OH$).

Analyse für $C_{15}H_{16}O_4S$ (292.36): berechnet C 61.63, H 5.52, gefunden C 61.37, H 5.58.

6.6.7 (S,S)-(+)-Bis(2-hydroxy-1-propyl)-thioether (27a)

Eine Mischung aus Tosylat **44a** (1.15 g, 5.00 mmol) und $\text{Na}_2\text{S} \cdot \text{aq}$ (65%, 480 mg, 4.00 mmol) in Aceton (3 ml) wurde in einem fest verschlossenen Reaktionsgefäß über Nacht bei 70°C gerührt. Es wurde mit CH_2Cl_2 (25 ml) verdünnt, über MgSO_4 getrocknet und zur Trockene eingengt. Nach chromatographischer Reinigung des Rückstandes (SiO_2 , MTB, $R_f = 0.16$) erhielt man Diol **27a** (330 mg, 2.20 mmol, 88%) als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{RT} = +110$ (c 3.4, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.25$ (d, $J = 6.2$ Hz, 6H), 2.49 (dd, $J = 13.8$ Hz, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.61 (br s, 2H), 2.75 (dd, $J = 13.8$ Hz, $J = 3.4$ Hz, 2H), 3.84–3.94 (m, 2H) ppm.

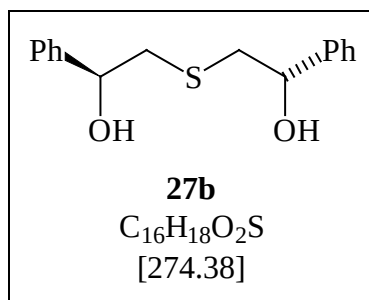
$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.98$ (2 CH_3), 41.46 (2 CH_2), 66.14 (2 CH) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3352$ (br vs), 2968 (s), 2913 (m), 1453 (m), 1406 (m), 1371 (s), 1339 (m), 1300 (m), 1328 (w), 1192 (w), 1123 (vs), 1065 (vs), 1030 (vs), 934 (vs), 880 (w), 861 (w), 826 (m) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 150 (3) [M^+], 132 (2), 117 (6), 106 (100), 99 (5), 88 (21), 75 (28), 62 (99).

HRMS: Molmasse berechnet 150.0715 (für $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}$), gefunden 150.0718 (M^+).

Analyse für $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}$ (150.24): berechnet C 47.97, H 9.39, gefunden C 47.88, H 9.57.

6.6.8 (S,S)-(+)-Bis(2-hydroxy-2-phenyl-1-ethyl)-thioether (27b)

Eine Mischung aus Tosylat **44b** (1.46 g, 5.00 mmol) und $Na_2S \cdot aq$ (65%, 480 mg, 4.00 mmol) in Aceton (3 ml) wurde in einem fest verschlossenen Reaktionsgefäß über Nacht bei 70°C gerührt. Es wurde mit CH_2Cl_2 (25 ml) verdünnt, über $MgSO_4$ getrocknet und zur Trockene eingeengt. Nach chromatographischer Reinigung des Rückstandes (SiO_2 , MTB/Hexan 1 : 1, $R_f = 0.24$) erhielt man Diol **27b** (562 mg, 2.05 mmol, 82%) als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{RT} = +96$ (c 1.7, $CHCl_3$).

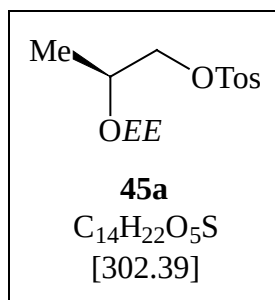
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.77 (dd, $J = 14.0$ Hz, $J = 8.9$ Hz, 2H), 2.90 (dd, $J = 14.0$ Hz, $J = 3.7$ Hz, 2H), 3.20 (br s, 2H), 4.77 (dd, $J = 8.9$ Hz, $J = 3.7$ Hz, 2H), 7.24–7.44 (m, 10H) ppm.

^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 41.74 (2 CH_2), 72.50 (2 CH), 125.76 (4 CH), 127.88 (2 CH), 128.50 (4 CH), 142.42 (2 C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3402 (br vs), 3085 (w), 3061 (w), 3029 (w), 2954 (w), 2914 (w), 2885 (w), 1700 (w), 1602 (w), 1493 (m), 1453 (m), 1408 (m), 1333 (w), 1298 (w), 1230 (w), 1196 (m), 1156 (w), 1081 (w), 1057 (s), 1028 (m), 1003 (m), 916 (w), 865 (w), 848 (w), 768 (m), 737 (m), 698 (vs) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 274 (1) [M^+], 257 (100) [$M^+ - OH$], 239 (49), 213 (25), 205 (33), 174 (22), 137 (84), 135 (34), 121 (23), 107 (60), 104 (81), 91 (31), 79 (31), 77 (28).

HRMS: Molmasse berechnet 274.1028 (für $C_{16}H_{18}O_2S$), gefunden 274.1033 (M^+).

6.6.9 (S)-(-)-2-(1-Ethoxyethoxy)-1-propyl-tosylat (45a)

TosOH · H₂O (19.0 mg, 0.100 mmol) wurde bei –20°C zu einer Lösung von Tosylat **44a** (1.15 g, 5.00 mmol) in Ethylvinylether (10 ml) und MTB (10 ml) gegeben und für 1 h gerührt. Es wurde mit MTB (30 ml) verdünnt, dreimal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (je 30 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und zur Trockene eingengt. Nach chromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO₂, MTB/Hexan 1 : 2, R_f = 0.35) erhielt man Tosylat **45a** (1.46 g, 4.83 mmol, 97%) als farbloses Öl (Gemisch von zwei Diastereomeren; 1 : 1 im ¹H-NMR).

$[\alpha]_D^{RT} = -11$ (c 4.0, CHCl₃).

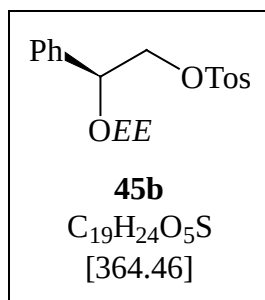
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.08–1.19 (m, 12H), 1.20–1.24 (m, 6H), 2.43 (s, 6H), 3.36–3.46 (m, 2H), 3.50–3.60 (m, 2H), 3.81–4.01 (m, 6H), 4.70 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 7.30–7.36 (m, 4H), 7.74–7.80 (m, 4H) ppm.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 15.10 (CH₃), 15.15 (CH₃), 17.14 (CH₃), 17.95 (CH₃), 20.29 (2 CH₃), 21.54 (2 CH₃), 60.00 (CH₂), 60.28 (CH₂), 68.59 (CH), 69.55 (CH), 72.89 (2 CH₂), 98.45 (CH), 99.88 (CH), 127.84 (2 CH), 127.88 (2 CH), 129.73 (2 CH), 129.79 (2 CH), 132.87 (2 CH), 144.72 (C), 144.80 (C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2980 (m), 2935 (m), 2898 (m), 1598 (m), 1495 (w), 1452 (m), 1360 (vs), 1308 (w), 1292 (w), 1211 (w), 1190 (s), 1177 (vs), 1133 (s), 1121 (s), 1097 (s), 1079 (s), 1055 (m), 1020 (w), 990 (s), 963 (s), 931 (m), 828 (s), 815 (s), 792 (m), 706 (w), 688 (w), 667 (s) cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 302 (1) [M⁺], 287 (2), 257 (5), 217 (6), 213 (21), 200 (15), 173 (4), 156 (33), 155 (58), 139 (3), 107 (5), 92 (50), 91 (81), 73 (100) [C₄H₉O⁺], 65 (21).

HRMS: Molmasse berechnet 302.1188 (für C₁₄H₂₂O₅S), gefunden 302.1191 (M⁺).

6.6.10 (S)-(+)-2-(1-Ethoxyethoxy)-2-phenyl-1-ethyl-tosylat (45b)

TosOH · H₂O (19.0 mg, 0.100 mmol) wurde bei –5°C zu einer Lösung von Tosylat **44b** (1.46 g, 5.00 mmol) in Ethylvinylether (10 ml) und MTB (20 ml) gegeben und für 1 h gerührt. Es wurde mit MTB (50 ml) verdünnt, dreimal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (je 40 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und zur Trockene eingengt. Nach chromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO₂, MTB/Hexan 1 : 2, R_f = 0.39) erhielt man Tosylat **45b** (1.77 g, 4.85 mmol, 97%) als farbloses Öl (Gemisch von zwei Diastereomeren; 1 : 1 im ¹H-NMR).

$[\alpha]_D^{RT} = +86$ (c 2.9, CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.13 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.18–1.26 (m, 6H), 2.44 (s, 6H), 3.18–3.28 (m, 1H), 3.46–3.61 (m, 3H), 4.00–4.17 (m, 4H), 4.60 (q, J = 5.4 Hz, 1H), 4.75–4.85 (m, 2H), 4.88 (dd, J = 8.0 Hz, J = 4.2 Hz, 1H), 7.22–7.36 (m, 14H), 7.69–7.79 (m, 4H) ppm.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 14.81 (CH₃), 15.17 (CH₃), 20.01 (CH₃), 20.40 (CH₃), 21.56 (2 CH₃), 59.29 (CH₂), 61.15 (CH₂), 72.63 (CH₂), 72.99 (CH₂), 74.79 (CH), 74.86 (CH), 97.68 (CH), 100.14 (CH), 126.64 (2 CH), 127.06 (2 CH), 127.83 (4 CH), 128.15 (CH), 128.44 (3 CH), 128.55 (2 CH), 129.69 (2 CH), 129.75 (2 CH), 132.90 (C), 132.96 (C), 137.45 (C), 138.50 (C), 144.61 (C), 144.69 (C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2979 (w), 2936 (w), 2879 (w), 1597 (w), 1495 (w), 1452 (w), 1400 (w), 1353 (s), 1307 (w), 1291 (w), 1189 (m), 1173 (vs), 1096 (m), 1019 (w), 974 (s), 928 (s), 857 (m), 829 (m), 812 (s), 791 (m), 705 (w), 688 (w), 665 (s) cm^{–1}.

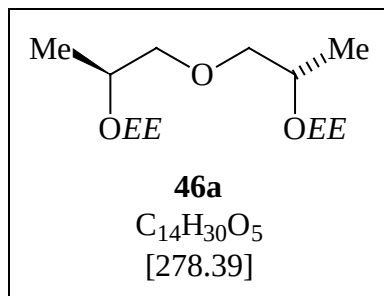
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 319 (1) [M⁺ – C₂H₅O], 275 (6), 228 (4), 217 (8), 155 (16), 104 (6), 91 (27), 77 (4), 73 (100) [C₄H₉O⁺], 65 (6).

HRMS: Molmasse berechnet 319.1004 (für C₁₇H₁₉O₄S), gefunden 319.1006 (M⁺ – EtO).

Analyse für C₁₉H₂₄O₅S (364.46): berechnet C 62.62, H 6.64, gefunden C 62.29, H 6.61.

6.7 Synthesevorschriften zu Kapitel 3.2.2

6.7.1 (2S,2'S)-(-)-Bis[2-(1-ethoxy-ethoxy)-1-propyl]-ether (**46a**)



Eine Lösung von Alkohol **43a** (296 mg, 2.00 mmol) und Tosylat **45a** (605 mg, 2.00 mmol) in DMF (1 ml) wurde unter Argon zu einer Suspension von NaH (120 mg einer 80%igen Dispersion in Mineralöl, 4.00 mmol) in DMF (1 ml) getropft. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, vorsichtig mit Wasser (20 ml) hydrolysiert und

dreimal mit MTB (je 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit Wasser (je 30 ml) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und zur Trockene eingengt. Man erhielt Ether **46a** (557 mg, 2.00 mmol, 100%) als schwach gelbliches Öl (Gemisch von drei Diastereomeren; 1 : 2 : 1 im 1H -NMR).

$[\alpha]_D^{RT} = -8.60$ (c 11.4, $CHCl_3$).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.11–1.23 (m, 48H), 1.31 (d, J = 5.3 Hz, 24H), 3.30–3.56 (m, 24H), 3.60–3.74 (m, 8H), 3.82–3.94 (m, 8H), 4.78 (q, J = 5.3 Hz, 4H), 4.81 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 4.82 (q, J = 5.3 Hz, 2H) ppm.

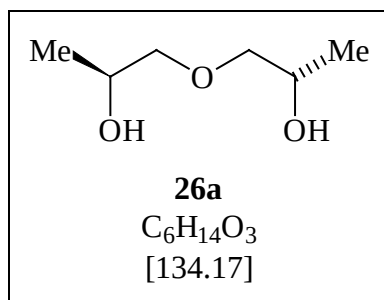
^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 15.07 (4 CH_3), 15.11 (4 CH_3), 17.43 (2 CH_3), 17.48 (2 CH_3), 18.15 (4 CH_3), 20.54 (8 CH_3), 59.84 (4 CH_2), 59.95 (4 CH_2), 70.14 (4 CH), 71.45 (2 CH), 71.56 (2 CH), 75.48 (4 CH_2), 75.76 (2 CH_2), 75.83 (2 CH_2), 98.12 (2 CH), 98.17 (2 CH), 99.72 (2 CH), 99.78 (2 CH) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2975 (s), 2931 (s), 2874 (s), 1446 (m), 1375 (s), 1336 (m), 1306 (w), 1260 (w), 1132 (vs), 1099 (vs), 1080 (vs), 1058 (s), 1031 (m), 981 (m), 965 (m), 926 (m), 882 (w), 847 (w) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 263 (1) [$M^+ - CH_3$], 205 (1), 187 (5), 161 (6), 147 (1) 144 (4), 133 (3), 117 (9), 105 (2), 101 (2), 99 (1), 87 (11), 86 (9), 73 (100) [$C_4H_9O^+$], 59 (10).

HRMS: Molmasse berechnet 187.1334 (für $C_{10}H_{19}O_3$), gefunden 187.1339 ($M^+ - C_4H_{11}O_2$).

6.7.2 (S,S)-(+)-Bis(2-hydroxy-1-propyl)-ether (26a)



Eine Lösung von Ether **46a** (557 mg, 2.00 mmol) in CH₂Cl₂ (2 ml) wurde mit saurem Ionenaustauscherharz (350 mg, Amberlyst 15) versetzt und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Ionenaustauscherharz wurde abfiltriert, mit MTB (75 ml) nachgewaschen und das Filtrat zur Trockene eingengt. Chromatographische Reinigung (SiO₂, MTB, R_f = 0.18) des Rückstandes lieferte das Diol **26a** (111 mg, 0.827 mmol, 41%) als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{RT} = +52$, $[\alpha]_{365}^{RT} = +150$, $[\alpha]_{436}^{RT} = +98$, $[\alpha]_{546}^{RT} = +60$, $[\alpha]_{578}^{RT} = +53$ (c 2.3, CHCl₃),
Lit.: $[\alpha]_{Hg}^{26} = +57.62$ (c 2.505, CHCl₃).^[67]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.15 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 2.45 (br s, 2H), 3.32 (dd, J = 9.7 Hz, J = 8.3 Hz, 2H), 3.46 (dd, J = 9.7 Hz, J = 3.0 Hz, 2H), 3.95–4.05 (m, 2H) ppm.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 18.50 (2 CH₃), 65.77 (2 CH), 76.42 (2 CH₂) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3368 (br vs), 2971 (m), 2931 (m), 2866 (s), 1453 (w), 1422 (w), 1376 (m), 1355 (w), 1144 (s), 1103 (vs), 933 (m), 979 (s), 944 (m), 956 (m), 841 (w) cm⁻¹.

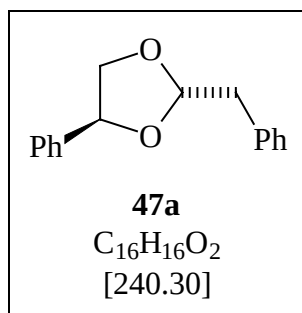
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 101 (2) [M⁺ – Me – H₂O], 89 (91), 71 (9), 59 (100) [C₃H₇O⁺], 57 (16).

Analyse für C₆H₁₄O₃ (134.17): berechnet C 53.71, H 10.52, gefunden C 53.63, H 10.66.

6.7.3 *trans*-(2S,4S)-(+)-2-Benzyl-4-phenyl-1,3-dioxolan (**47a**) und *cis*-(2R,4S)-(+)-Isomer **47b**

Pyridin (79.0 mg, 1.00 mmol) wurde unter Argon bei –30°C zu einer Lösung von Alkohol **43b** (210 mg, 1.00 mmol) in THF (1 ml) gegeben, 30 min in der Kälte gerührt, tropfenweise mit (CF₃SO₂)₂O (141 mg, 0.500 mmol) versetzt und weitere 45 min bei –30°C gerührt. Es wurde mit Wasser (10 ml) hydrolysiert und dreimal mit CH₂Cl₂ (je 10 ml) extrahiert. Die

vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (SiO_2 , MTB/Hexan 1 : 10). Man erhielt *trans*-**47a** (22.5 mg, 0.0936 mmol, 19%, $R_f = 0.39$) als bräunlichen Feststoff (Schmelzpunkt 42°C , Lit.: $33\text{--}34^\circ\text{C}$)^[54b] und *cis*-**47b** (20.0 mg, 0.0832 mmol, 17%, $R_f = 0.33$) als hellgelbes Öl.



trans-**47a**: $[\alpha]_D^{RT} = +45$ (c 1.6, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.04$ (dd, $J = 14.0$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.10 (dd, $J = 14.0$ Hz, $J = 4.2$ Hz, 1H), 3.68 (dd, $J = 8.3$ Hz, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.37 (dd, $J = 8.3$ Hz, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.99 (dd, $J = 7.7$ Hz, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.49 (dd, $J = 5.1$ Hz, $J = 4.2$ Hz, 1H), $7.22\text{--}7.46$

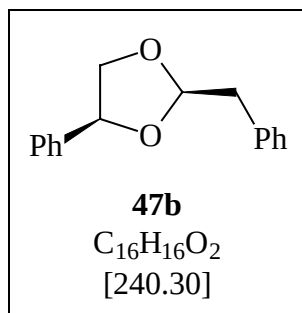
(m, 10H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 41.24$ (CH_2), 72.68 (CH_2), 77.72 (CH), 105.69 (CH), 125.99 (2 CH), 126.59 (CH), 127.99 (CH), 128.31 (2 CH), 128.58 (2 CH), 129.82 (2 CH), 136.00 (C), 139.51 (C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3086$ (w), 3063 (w), 3029 (w), 2950 (w), 2923 (w), 2870 (m), 1604 (w), 1495 (m), 1454 (m), 1399 (w), 1341 (w), 1306 (w), 1208 (w), 1133 (vs), 1079 (m), 1042 (m), 1029 (m), 987 (s), 939 (w), 908 (w), 842 (w), 754 (s), 698 (vs) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 239 (1) [$\text{M}^+ - \text{H}$], 149 (54), 121 (100) [$\text{C}_8\text{H}_9\text{O}^+$], 103 (79), 91 (52), 77 (31), 65 (20).

HRMS: Molmasse berechnet 239.1072 (für $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_2$), gefunden 239.1076 ($\text{M}^+ - \text{H}$).



cis-**47b**: $[\alpha]_D^{RT} = +48$ (c 1.2, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.11$ (dd, $J = 14.0$ Hz, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.17 (dd, $J = 14.0$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.70 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.18 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.01 (dd, $J = 7.0$ Hz, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.31 (dd, $J = 4.8$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 1H), $7.20\text{--}7.44$

(m, 10H) ppm.

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ = 40.80 (CH_2), 71.98 (CH_2), 78.46 (CH), 105.35 (CH), 126.36 (2 CH), 126.65 (CH), 128.10 (CH), 128.30 (2 CH), 128.49 (2 CH), 129.91 (2 CH), 135.95 (C), 139.37 (C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3086 (w), 3063 (w), 3030 (w), 2951 (w), 2924 (w), 2878 (m), 1726 (w), 1605 (w), 1495 (m), 1454 (m), 1404 (w), 1372 (w), 1345 (w), 1307 (w), 1286 (w), 1204 (w), 1134 (vs), 1080 (m), 1042 (m), 1028 (m), 1002 (m), 951 (w), 910 (w), 844 (w), 823 (w), 754 (s), 697 (vs) cm^{-1} .

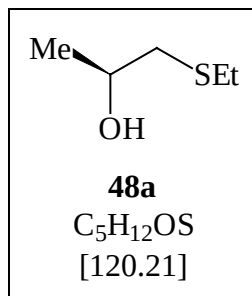
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 239 (1) [$\text{M}^+ - \text{H}$], 149 (100) [$\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7$], 121 (98), 103 (58), 91 (66), 77 (14), 65 (10).

HRMS: Molmasse berechnet 239.1072 (für $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_2$), gefunden 239.1071 ($\text{M}^+ - \text{H}$).

Analyse für $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (240.30): berechnet C 79.97, H 6.71, gefunden C 79.67, H 6.83.

6.8 Synthesevorschriften zu Kapitel 3.2.3

6.8.1 (S)-(+)-Ethyl-(2-hydroxy-1-propyl)thioether (**48a**)



*Achtung: Aufgrund der hohen Flüchtigkeit des Produktes **48a** sollten alle Evakuierungsvorgänge vorsichtig durchgeführt werden.*

Eine Lösung des Tosylates **44a** (461 mg, 2.00 mmol) in DMF (3 ml) wurde zu NaSEt (336 mg, 4.00 mmol) gegeben, über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und mit MTB (75 ml) verdünnt. Es wurde zweimal mit Wasser (je 50 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und

zur Trockene eingengt. Nach chromatographischer Reinigung des Rückstandes (SiO₂, MTB/Hexan 1 : 1, R_f = 0.31) erhielt man Thioether **48a** (194 mg, 1.61 mmol, 81%) als gelbliches Öl.

$[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = +78.7$ (c 13.8, CHCl₃).

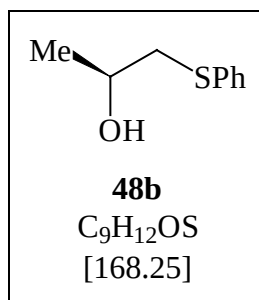
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.25 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.27 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.44 (dd, J = 13.7 Hz, J = 9.0 Hz, 1H), 2.56 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.57 (br s, 1H), 2.74 (dd, J = 13.7 Hz, J = 3.5 Hz, 1H), 3.78–3.88 (m, 1H) ppm.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 14.59 (CH₃), 21.77 (CH₃), 25.89 (CH₂), 40.82 (CH₂), 65.39 (CH) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3396 (s), 2970 (s), 2926 (vs), 2875 (m), 2855 (m), 1733 (m), 1496 (w), 1454 (m), 1375 (m), 1355 (w), 1266 (m), 1205 (w), 1177 (m), 1129 (m), 1079 (s), 1059 (s), 1029 (m), 938 (w), 730 (w), 702 (w) cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 120 (100) [M⁺], 105 (11), 77 (13), 76 (81), 75 (41), 61 (57), 59 (17).

HRMS: Molmasse berechnet 120.0609 (für C₅H₁₂OS), gefunden 120.0610 (M⁺).

6.8.2 (S)-(+)-(2-Hydroxy-1-propyl)-phenyl-thioether (48b)

Eine Lösung des Tosylates **44a** (461 mg, 2.00 mmol) in DMF (3 ml) wurde zu NaSPh (529 mg, 4.00 mmol) gegeben, über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und mit MTB (75 ml) verdünnt. Es wurde zweimal mit Wasser (je 50 ml) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und zur Trockene eingeeengt. Nach chromatographischer Reinigung des Rückstandes (SiO_2 , MTB/Hexan 1 : 1, $R_f = 0.40$) erhielt man Thioether **48b** (302 mg, 1.79 mmol, 90%) als gelbliches Öl.

$[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = +60.1$ (c 12.2, CHCl_3), Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = +54.7$ (c 1, CHCl_3).^[56c]

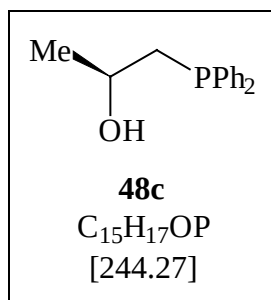
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.27$ (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 2.33 (br s, 1H), 2.84 (dd, $J = 13.7$ Hz, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.12 (dd, $J = 13.7$ Hz, $J = 3.6$ Hz, 1H), 3.80–3.89 (m, 1H), 7.18–7.41 (m, 5H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.83$ (CH_3), 43.28 (CH_2), 65.54 (CH), 126.39 (CH), 128.90 (2 CH), 129.81 (2 CH), 135.26 (C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3378$ (s), 3075 (w), 3058 (w), 2970 (m), 2918 (w), 1584 (m), 1480 (m), 1438 (m), 1409 (w), 1372 (w), 1302 (w), 1264 (w), 1239 (w), 1186 (w), 1123 (m), 1068 (m), 1036 (m), 1025 (s), 934 (m), 874 (w), 816 (w), 736 (vs), 689 (vs) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 168 (72) [M^+], 135 (4), 124 (100), 123 (36), 110 (15), 109 (20), 91 (31), 78 (26), 65 (10), 51 (14).

HRMS: Molmasse berechnet 168.0609 (für $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{OS}$), gefunden 168.0612 (M^+).

6.8.3 (S)-(+)-(2-Hydroxy-1-propyl)-diphenylphosphan (48c)

KPPh₂ (3.0 ml einer 0.5 M Lösung in THF, 1.5 mmol) wurde bei 0°C zu einer dreimal entgasten Lösung von Tosylat **44a** (230 mg, 1.00 mmol) in DMF (2 ml) unter Argon gegeben, 5 min in der Kälte und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit Wasser (10 ml) hydrolysiert, mit MTB (75 ml) verdünnt, zweimal mit Wasser (je 50 ml) gewaschen und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Nach

dem Abdestillieren des Lösungsmittels lieferte eine chromatographische Reinigung (SiO₂, MTB/Hexan 1 : 1, R_f = 0.40) des Rückstandes das Phosphan **48c** (93.0 mg, 0.381 mmol, 38%) als farbloses Öl. Verbindung **48c** ist in Substanz luftstabil, oxidiert hingegen in Lösung innerhalb weniger Stunden.

$[\alpha]_D^{RT} = +21.5$ (c 12.1, CHCl₃), $[\alpha]_D^{RT} = -3.8$ (c 8.6, AcOEt), Lit.: $[\alpha]_D^{RT} = -7.2$ (c 2, AcOEt).^[56e]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.32 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 2.02 (br s, 1H), 2.27–2.43 (m, 2H), 3.87–3.97 (m, 1H), 7.28–7.60 (m, 10H) ppm.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 24.51 (d, J = 6.3 Hz, CH₃), 39.17 (d, J = 12.1 Hz, CH₂), 65.67 (d, J = 16.5 Hz, CH), 128.1–128.7 (m, 6 CH), 132.49 (d, J = 18.4 Hz, 2 CH), 132.72 (d, J = 18.6 Hz, 2 CH), 137.6–138.4 (m, 2 C) ppm.

³¹P-NMR (80 MHz, CDCl₃): δ = -24 (br s) ppm.

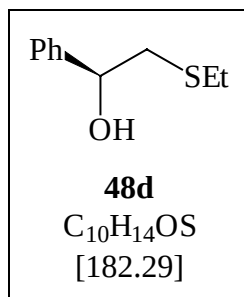
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3383 (s), 3070 (w), 3053 (w), 2966 (m), 2928 (w), 2898 (w), 1585 (w), 1481 (m), 1454 (w), 1433 (s), 1405 (w), 1375 (w), 1306 (w), 1273 (w), 1213 (w), 1183 (w), 1157 (w), 1118 (m), 1098 (m), 1063 (m), 1018 (m), 1000 (w), 936 (m), 861 (w), 810 (w), 738 (s), 696 (vs) cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 244 (89) [M⁺], 227 (8), 202 (26), 199 (100) [C₁₃H₁₂P⁺], 186 (54), 183 (57), 121 (95), 108 (57), 91 (18), 77 (9).

HRMS: Molmasse berechnet 244.1017 (für C₁₅H₁₇OP), gefunden 244.1019 (M⁺).

Analyse für C₁₅H₁₇OP (244.27): berechnet C 73.76, H 7.01, gefunden C 73.19, H 7.04.

6.8.4 (S)-(+)-Ethyl-(2-hydroxy-2-phenyl-1-ethyl)thioether (**48d**)



Eine Lösung des Tosylates **44b** (585 mg, 2.00 mmol) in DMF (3 ml) wurde zu NaSEt (336 mg, 4.00 mmol) gegeben, über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und mit MTB (75 ml) verdünnt. Es wurde zweimal mit Wasser (je 50 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und zur Trockene eingengt. Nach chromatographischer Reinigung des Rückstandes (SiO₂, MTB/Hexan 1 : 2, R_f = 0.38) erhielt man Thioether **48d** (313 mg, 1.72 mmol, 86%) als gelbliches Öl.

$[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = +81$ (c 6.4, CHCl₃), Lit.: -75.8 für (*R*)-**48d**, (c 2.19, CHCl₃).^[56f]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.28 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.58 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.73 (dd, J = 13.8 Hz, J = 9.6 Hz, 1H), 2.95 (dd, J = 13.8 Hz, J = 3.6 Hz, 1H), 3.03 (br s, 1H), 4.71–4.77 (m, 1H), 7.25–7.41 (m, 5H) ppm.

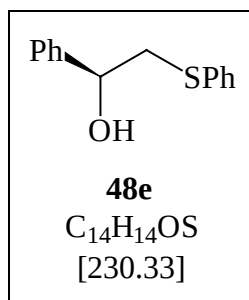
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 14.51 (CH₃), 25.81 (CH₂), 41.12 (CH₂), 71.65 (CH), 125.56 (2 CH), 127.46 (CH), 128.14 (2 CH), 142.48 (C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3423 (vs), 3085 (w), 3062 (w), 3029 (w), 2925 (m), 2871 (w), 1952 (w), 1882 (w), 1809 (w), 1756 (w), 1602 (w), 1585 (w), 1493 (m), 1453 (s), 1409 (m), 1376 (m), 1332 (w), 1266 (m), 1231 (w), 1194 (m), 1081 (w), 1058 (s), 1028 (s), 1002 (w), 980 (m), 915 (w), 860 (w), 769 (m), 758 (m), 730 (s), 699 (vs) cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 182 (4) [M⁺], 107 (58), 91 (6), 79 (44), 77 (31), 76 (100), 61 (11).

HRMS: Molmasse berechnet 182.0765 (für C₁₀H₁₄OS), gefunden 182.0761 (M⁺).

Analyse für C₁₀H₁₄OS (182.29): berechnet C 65.89, H 7.74, gefunden C 65.58, H 7.90.

6.8.5 (S)-(-)-(2-Hydroxy-2-phenyl-1-ethyl)-phenyl-thioether (48e)

Eine Lösung des Tosylates **44b** (585 mg, 2.00 mmol) in DMF (3 ml) wurde zu NaSPh (529 mg, 4.00 mmol) gegeben, über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und mit MTB (75 ml) verdünnt. Es wurde zweimal mit Wasser (je 50 ml) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und zur Trockene eingengt. Nach chromatographischer Reinigung des Rückstandes (SiO_2 , MTB/Hexan 1 : 3, R_f = 0.35) erhielt man Thioether **48e** (420 mg, 1.82 mmol, 91%) als gelbliches Öl.

$[\alpha]_D^{RT} = -12.5$ (c 13.9, $CHCl_3$), Lit.: +8.6 für (*R*)-**48e**, (c 1.07, $CHCl_3$).^[56f]

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.85 (br s, 1H), 3.10 (dd, J = 13.8 Hz, J = 9.5 Hz, 1H), 3.34 (dd, J = 13.8 Hz, J = 3.4 Hz, 1H), 4.73 (dd, J = 9.5 Hz, J = 3.4 Hz, 1H), 7.21–7.46 (m, 10H) ppm.

^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 43.75 (CH_2), 71.61 (CH), 125.76 (2 CH), 126.59 (CH), 127.85 (CH), 128.42 (2 CH), 129.00 (2 CH), 130.00 (2 CH), 134.93 (C), 142.09 (C) ppm.

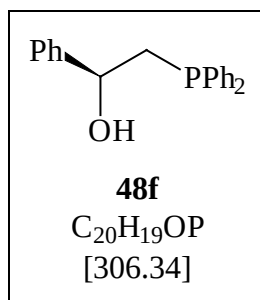
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3394 (s), 3059 (w), 3029 (w), 3003 (w), 2919 (w), 2886 (w), 1601 (w), 1582 (m), 1493 (w), 1480 (m), 1453 (m), 1438 (m), 1408 (w), 1332 (w), 1302 (w), 1230 (w), 1192 (w), 1156 (w), 1086 (w), 1053 (m), 1025 (s), 1001 (w), 989 (w), 914 (w), 858 (w), 768 (w), 737 (vs), 698 (vs), 689 (vs) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 230 (9) [M^+], 124 (100), 107 (29), 91 (8), 79 (21), 77 (15), 65 (3), 51 (7).

HRMS: Molmasse berechnet 230.0765 (für $C_{14}H_{14}OS$), gefunden 230.0763 (M^+).

Analyse für $C_{14}H_{14}OS$ (230.33): berechnet C 73.01, H 6.13, gefunden C 73.12, H 6.25.

6.8.6 (S)-(+)-(2-Hydroxy-2-phenyl-1-ethyl)-diphenylphosphan (**48f**)



KPPh₂ (3.0 ml einer 0.5 M Lösung in THF, 1.5 mmol) wurde bei 0°C zu einer dreimal entgasten Lösung von Tosylat **44b** (292 mg, 1.00 mmol) in DMF (2 ml) unter Argon gegeben, 5 min in der Kälte und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit Wasser (10 ml) hydrolysiert, mit MTB (75 ml) verdünnt, zweimal mit Wasser (je 50 ml) gewaschen und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels lieferte eine chromatographische Reinigung (SiO₂, MTB/Hexan 1 : 3, R_f = 0.26) des Rückstandes das Phosphan **48f** (134 mg, 0.437 mmol, 44%) als farbloses Öl. Verbindung **48f** ist in Substanz luftstabil, oxidiert hingegen in Lösung innerhalb weniger Stunden.

$[\alpha]_D^{RT} = +43.8$ (c 10.7, CHCl₃), Lit.: –36 für (*R*)-**48f** (keine Konzentration und Lösungsmittel gegeben).^[56g]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.33 (br s, 1H), 2.57 (ddd, J = 13.9 Hz, J = 4.9 Hz, J = 1.6 Hz, 1H), 2.63 (ddd, J = 13.9 Hz, J = 8.8 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 4.79 (ddd, J = 8.8 Hz, J = 7.1 Hz, J = 4.9 Hz, 1H), 7.22–7.58 (15H, m) ppm.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 39.63 (d, J = 13.9 Hz, CH₂), 71.90 (d, J = 16.9 Hz, CH), 125.63 (2 CH), 127.54 (CH), 128.1–128.6 (m, 7 CH), 128.71 (CH), 132.49 (d, J = 18.5 Hz, 2 CH), 132.94 (d, J = 19.2 Hz, 2 CH), 137.79 (d, J = 12.3 Hz, C), 138.26 (d, J = 11.5 Hz, C), 144.44 (d, J = 6.1 Hz, C) ppm.

³¹P-NMR (80 MHz, CDCl₃): δ = –23 (br s) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3559 (m), 3385 (vs), 3068 (m), 3053 (m), 3029 (w), 3001 (w), 2938 (w), 2901 (w), 1953 (w), 1884 (w), 1812 (w), 1601 (w), 1585 (w), 1571 (w), 1492 (w), 1481 (m), 1454 (m), 1433 (s), 1406 (w), 1329 (w), 1306 (w), 1273 (w), 1183 (w), 1157 (w), 1095 (w), 1046 (m), 1026 (s), 1000 (m), 969 (w), 914 (w), 878 (w), 846 (w), 807 (w), 770 (m), 739 (s), 723 (s), 696 (vs) cm^{–1}.

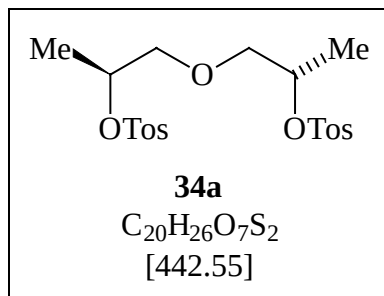
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 306 (17) [M^+], 262 (63), 199 (100) [$C_{13}H_{12}P^+$], 186 (13), 183 (26), 121 (77), 108 (15), 91 (13), 77 (22).

HRMS: Molmasse berechnet 306.1174 (für $C_{20}H_{19}OP$), gefunden 306.1174 (M^+).

Analyse für $C_{20}H_{19}OP$ (306.34): berechnet C 78.42, H 6.25, gefunden C 78.08, H 6.20.

6.9 Synthesevorschriften zu Kapitel 3.3.1

6.9.1 (S,S)-(-)-Bis[2-(p-tolylsulfonyloxy)propyl]ether (34a)



TosCl (1.49 g, 7.80 mmol) wurde zu einer Lösung des Diols **26a** (262 mg, 1.95 mmol) in Pyridin (1.5 ml) gegeben, über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser (10 ml) und CH_2Cl_2 (10 ml) verdünnt und weitere 30 min gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 (je 30 ml) extrahiert. Die Reinigung der vereinigten

organischen Phasen erfolgte durch Waschen mit 18%iger HCl-Lösung (50 ml), Wasser (50 ml) und gesättigter NaCl-Lösung (50 ml) gewaschen. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ und dem Abdestillieren des Lösungsmittels lieferte eine Säulenchromatographie (SiO_2 , MTB/Hexan 1 : 1, $R_f = 0.29$) des Rohproduktes das Bistosylat **34a** (442 mg, 0.999 mmol, 51%) als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{RT} = -9.91$ (c 11.3, $CHCl_3$).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.19 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 2.44 (s, 6H), 3.32 (dd, J = 10.8 Hz, J = 4.4 Hz, 2H), 3.41 (dd, J = 10.8 Hz, J = 5.7 Hz, 2H), 4.53–4.63 (m, 2H), 7.30–7.35 (m, 4H), 7.74–7.79 (m, 4H) ppm.

^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 17.44 (2 CH_3), 21.59 (2 CH_3), 73.47 (2 CH_2), 77.79 (2 CH), 127.73 (4 CH), 129.73 (4 CH), 134.25 (2 C), 144.60 (2 C) ppm.

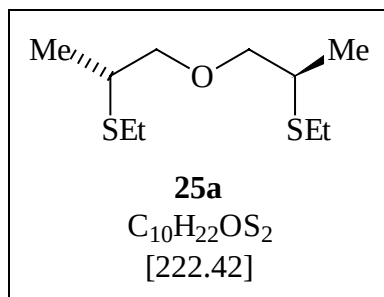
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3066 (w), 2984 (w), 2936 (w), 2874 (w), 1597 (w), 1495 (w), 1451 (w), 1401 (w), 1381 (w), 1348 (s), 1307 (w), 1291 (w), 1211 (w), 1189 (s), 1173 (vs), 1120 (m), 1097 (m), 1045 (w), 1019 (w), 972 (w), 916 (s), 904 (s), 876 (s), 814 (s), 764 (s), 705 (w), 662 (s) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 442 (1) [M^+], 270 (6), 243 (10), 229 (1), 213 (22), 173 (5), 155 (100) [$C_7H_7O_2S^+$], 91 (55), 65 (6).

HRMS: Molmasse berechnet 442.1120 (für C₂₀H₂₆O₇S₂), gefunden 442.1121 (M⁺).

Analyse für C₂₀H₂₆O₇S₂ (442.55): berechnet C 54.28, H 5.92, gefunden C 54.00, H 6.00.

6.9.2 (*R,R*)-(+)-Bis[2-(ethylsulfanyl)propyl]ether (**25a**)



Eine Lösung von Bistosylat **34a** (1.64 g, 3.71 mmol) in DMF (7.5 ml) wurde zu einer Lösung von NaSEt (1.25 g, 14.8 mmol) in DMF (7.5 ml) gegeben, über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und mit MTB (50 ml) verdünnt. Die Lösung wurde dreimal mit Wasser (je 35 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und zur Trockene eingengt. Nach chromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO₂, MTB/Hexan 1 : 10, R_f = 0.50) erhielt man Bisthioether **25a** (656 mg, 2.95 mmol, 80%) als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{RT} = +59$ (c 7.1, CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.25 (t, J = 7.4 Hz, 6H), 1.28 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 2.60 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.61 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.91–3.02 (m, 2H), 3.40 (dd, J = 9.6 Hz, J = 7.8 Hz, 2H), 3.54 (dd, J = 9.6 Hz, J = 5.5 Hz, 2H) ppm.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 15.04 (2 CH₃), 18.44 (2 CH₃), 24.83 (2 CH₂), 39.04 (2 CH), 76.12 (2 CH₂) ppm.

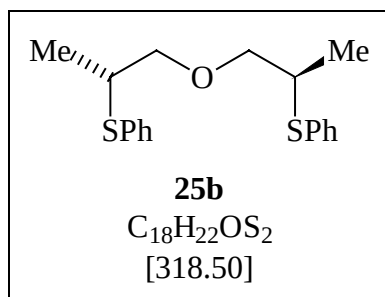
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2964 (vs), 2927 (vs), 2869 (s), 2792 (w), 1728 (w), 1451 (s), 1375 (m), 1355 (w), 1295 (w), 1265 (m), 1210 (w), 1086 (vs), 1011 (w), 971 (w), 926 (w), 785 (w), 763 (w), 723 (w), 664 (w) cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 222 (1) [M⁺], 193 (1), 133 (6), 103 (100) [C₅H₁₁S⁺], 102 (79), 89 (75), 74 (23), 61 (26).

HRMS: Molmasse berechnet 222.1112 (für C₁₀H₂₂OS₂), gefunden 222.1117 (M⁺).

Analyse für C₁₀H₂₂OS₂ (222.42): berechnet C 54.01, H 9.97, gefunden C 54.01, H 10.02.

6.9.3 (*R,R*)-(+)-Bis[2-(phenylsulfanyl)propyl]ether (**25b**)



Eine Lösung von Bistosylat **34a** (453 mg, 1.02 mmol) in DMF (3 ml) wurde zu NaSPh (404 mg, 3.06 mmol) gegeben, über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und mit MTB (30 ml) verdünnt. Die Lösung wurde zweimal mit Wasser (je 20 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und zur Trockene eingeeengt. Nach chromatographischer Reinigung des

Rohproduktes (SiO₂, MTB/Hexan 1 : 50, R_f = 0.11) erhielt man Bisthioether **25b** (213 mg, 0.669 mmol, 66%) als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{RT} = +50$ (c 6.4, CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.24–1.30 (m, 6H), 3.28–3.47 (m, 4H), 3.47–3.59 (m, 2H), 7.19–7.37 (m, 6H), 7.37–7.49 (m, 4H) ppm.

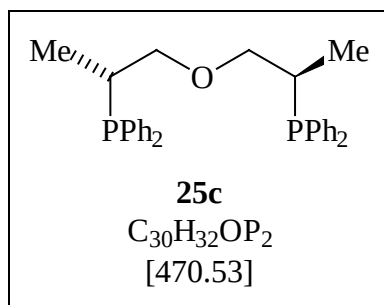
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 18.01 (2 CH₃), 42.21 (2 CH), 74.86 (2 CH₂), 126.84 (2 CH), 128.76 (4 CH), 131.87 (4 CH), 134.46 (2 C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3073 (w), 3056 (w), 2966 (w), 2925 (w), 2864 (w), 2791 (w), 1583 (w), 1572 (w), 1474 (m), 1438 (m), 1374 (w), 1354 (w), 1291 (w), 1268 (w), 1208 (w), 1088 (s), 1067 (s), 1024 (m), 1014 (m), 911 (w), 737 (vs), 689 (vs) cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 318 (12) [M⁺], 181 (5), 168 (39), 151 (100) [C₉H₁₁S⁺], 137 (86), 123 (28), 109 (69), 77 (13).

HRMS: Molmasse berechnet 318.1112 (für C₁₈H₂₂OS₂), gefunden 318.1113 (M⁺).

Analyse für C₁₈H₂₂OS₂ (318.50): berechnet C 67.88, H 6.96, gefunden C 68.03, H 7.21.

6.9.4 (R,R)-(+)-Bis[2-(diphenylphosphanyl)propyl]ether (25c)

KPPh₂ (5.8 ml einer 0.5 M Lösung in THF, 2.9 mmol) wurde bei 0°C zu einer dreimal entgasten Lösung von Bistosylat **34a** (430 mg, 0.972 mmol) in DMF (5 ml) unter Argon gegeben, 5 min in der Kälte und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser (10 ml) hydrolysiert, mit MTB (75 ml) verdünnt und zweimal mit Wasser (je 50 ml)

gewaschen. Nach dem Trocknen der organische Phase über MgSO₄ und dem Abdestillieren des Lösungsmittels lieferte eine Säulenchromatographie (SiO₂, MTB/Hexan 1 : 30, R_f = 0.23) des Rückstandes das Bisphosphan **25c** (213 mg, 0.453 mmol, 47%) als farbloses Öl. Verbindung **25c** ist in Substanz luftstabil, oxidiert hingegen in Lösung innerhalb weniger Stunden.

$[\alpha]_D^{RT} = +34.6$ (c 14.8, CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.07 (dd, J = 14.6 Hz, J = 6.9 Hz, 6H), 2.54–2.74 (m, 2H), 3.17–3.30 (m, 2H), 3.30–3.44 (m, 2H), 7.22–7.40 (m, 12H), 7.40–7.58 (m, 8H) ppm.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 14.71 (d, J = 14.9 Hz, 2 CH₃), 31.19 (d, J = 10.9 Hz, 2 CH₃), 73.54 (d, J = 23.7 Hz, 2 CH₂), 128.23 (d, J = 7.2 Hz, 8 CH), 128.60 (s, 2 CH), 128.67 (s, 2 CH), 133.27 (d, J = 19.2 Hz, 4 CH), 133.61 (d, J = 19.8 Hz, 4 CH), 136.39 (d, J = 13.7 Hz, 2 C), 136.86 (d, J = 14.1 Hz, 2 C) ppm.

³¹P-NMR (80 MHz, CDCl₃): δ = –8 (br s) ppm.

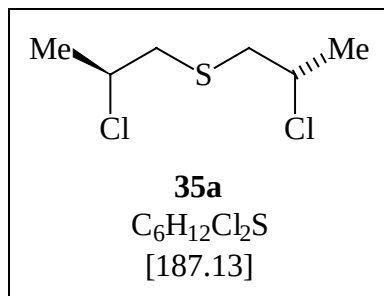
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3070 (m), 3052 (m), 3015 (w), 3000 (w), 2958 (m), 2924 (m), 2868 (m), 1585 (w), 1570 (w), 1480 (m), 1455 (w), 1433 (s), 1375 (w), 1354 (w), 1307 (w), 1269 (w), 1182 (w), 1157 (w), 1091 (s), 1071 (s), 1027 (m), 999 (m), 916 (w), 880 (w), 741 (s), 696 (vs) cm^{–1}.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 470 (3) [M⁺], 285 (100) [M⁺ – PPh₂], 262 (4), 227 (4), 185 (38), 183 (29), 109 (15), 108 (13), 77 (2).

HRMS: Molmasse berechnet 470.1928 (für C₃₀H₃₂OP₂), gefunden 470.1922 (M⁺).

6.10 Synthesevorschriften zu Kapitel 3.3.2

6.10.1 (S,S)-(+)-Bis(2-chlor-1-propyl)-thioether (35a)



$SOCl_2$ (2.00 ml, 27.5 mmol) wurde zu Diol **27a** (375 mg, 2.50 mmol) unter Argon gegeben, 1½ h bei 50°C gerührt, mit Wasser (15 ml) hydrolysiert, dreimal mit CH_2Cl_2 (je 25 ml) extrahiert, über $MgSO_4$ getrocknet und zur Trockene eingengt. Man erhielt Dichlorid **35a** (440 mg, 2.35 mmol, 94%) als braune Flüssigkeit. Verbindung **35a** ist äußerst

instabil, sie zersetzt sich sowohl beim Chromatographieren an SiO_2 als auch innerhalb von wenigen Tagen im Kühlschrank.

$[\alpha]_D^{RT} = +9.61$ (c 3.85, $CHCl_3$).

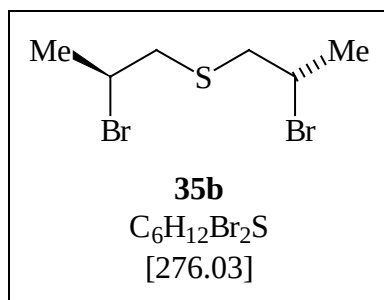
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.60 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 2.83 (dd, J = 13.7 Hz, J = 7.9 Hz, 2H), 3.01 (dd, J = 13.7 Hz, J = 5.8 Hz, 2H), 4.06–4.16 (2H, m) ppm.

^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 23.89 (2 CH_3), 42.58 (2 CH_2), 56.68 (2 CH) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2976 (m), 2928 (m), 2871 (w), 1713 (vs), 1450 (m), 1419 (m), 1377 (m), 1362 (s), 1272 (w), 1221 (s), 1184 (w), 1119 (w), 1107 (m), 1091 (w), 1072 (w), 1008 (w), 900 (w), 750 (w), 721 (w), 658 (w), 654 (w) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 186 (31) [M^+], 137 (35), 123 (100), 110 (21), 87 (43), 77 (43), 61 (17).

HRMS: Molmasse berechnet 186.0037 (für $C_6H_{12}Cl_2S$), gefunden 186.0039 (M^+).

6.10.2 (S,S)-(+)-Bis(2-brom-1-propyl)-thioether (35b)

$SOBr_2$ (1.65 g, 7.92 mmol) wurde zu einer Lösung von Diol **27a** (297 mg, 1.98 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) unter Stickstoff gegeben, 2 h unter Rückfluß erhitzt, mit Wasser (30 ml) hydrolysiert, dreimal mit CH_2Cl_2 (je 30 ml) extrahiert, über $MgSO_4$ getrocknet und zur Trockene eingengt. Man erhielt Dibromid **35b** (547 mg, 1.98 mmol, 100%) als braune

Flüssigkeit. Verbindung **35b** ist äußerst instabil, sie zersetzt sich sowohl beim Chromatographieren an SiO_2 als auch innerhalb von wenigen Tagen im Kühlschrank.

$[\alpha]_D^{RT} = +23$ (c 0.8, $CHCl_3$).

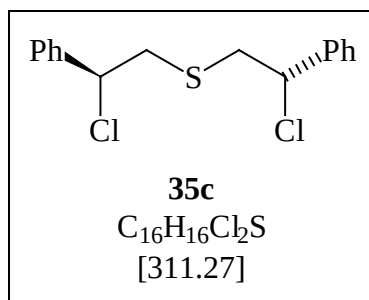
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.78 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 2.91 (dd, J = 13.7 Hz, J = 8.9 Hz, 2H), 3.15 (dd, J = 13.7 Hz, J = 5.3 Hz, 2H), 4.06–4.32 (m, 2H) ppm.

^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 24.66 (2 CH_3), 42.93 (2 CH_2), 47.68 (2 CH) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2970 (s), 2923 (s), 2866 (w), 2820 (w), 2729 (w), 1727 (m), 1598 (w), 1548 (w), 1531 (w), 1447 (s), 1416 (m), 1375 (vs), 1323 (w), 1305 (w), 1243 (m), 1220 (m), 1163 (vs), 1116 (w), 1099 (m), 1065 (w), 1045 (m), 996 (s), 897 (w), 863 (w), 834 (w), 812 (w), 743 (w) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 274 (19) [M^+], 195 (100) [$M^+ - Br$], 153 (38), 125 (20), 121 (64), 75 (30).

HRMS: Molmasse berechnet 273.9027 (für $C_6H_{12}Br_2S$), gefunden 273.9022 (M^+).

6.10.3 (S,S)-(+)-Bis(2-phenyl-2-chlor-1-ethyl)-thioether (35c)

$SOCl_2$ (2.00 ml, 27.5 mmol) wurde zu Diol **27b** (640 mg, 2.33 mmol) unter Argon gegeben, 2 h bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser (15 ml) hydrolysiert, dreimal mit CH_2Cl_2 (je 30 ml) extrahiert, über $MgSO_4$ getrocknet, zur Trockene eingengt und bei Raumtemperatur im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt Dichlorid **35c** (685 mg, 2.20 mmol, 94%) als braunes Öl.

Verbindung **35c** zersetzt sich an SiO_2 , ist aber bei oben genannter Reaktionsführung ohne Chromatographie analysenrein und lässt sich über mehrere Wochen im Tiefkühlschrank ohne Zersetzung lagern.

$[\alpha]_D^{RT} = +130$ (c 2.9, $CHCl_3$).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.98 (dd, J = 13.9 Hz, J = 8.5 Hz, 2H), 3.06 (dd, J = 13.9 Hz, J = 6.4 Hz, 2H), 4.79 (dd, J = 8.5 Hz, J = 6.4 Hz, 2H) 7.28–7.48 (m, 10H) ppm.

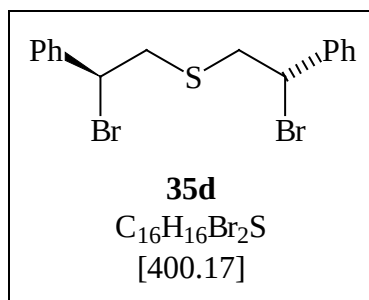
^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 41.70 (2 CH_2), 62.04 (2 CH), 127.27 (4 CH), 128.63 (4 CH), 128.78 (2 CH), 139.57 (2 C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3085 (w), 3063 (w), 3032 (w), 3007 (w), 2959 (w), 2928 (w), 1953 (w), 1881 (w), 1806 (w), 1715 (w), 1603 (w), 1586 (w), 1493 (m), 1454 (s), 1417 (w), 1354 (w), 1308 (w), 1254 (w), 1225 (w), 1197 (w), 1159 (w), 1146 (w), 1075 (w), 1032 (w), 1001 (w), 927 (w), 910 (w), 839 (w), 768 (m), 723 (m), 696 (vs) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 310 (10) [M^+], 275 (2), 205 (3), 185 (3), 149 (100), 135 (20), 125 (26), 115 (16), 104 (60), 103 (47), 91 (25), 77 (22), 51 (12).

HRMS: Molmasse berechnet 310.0350 (für $C_{16}H_{16}Cl_2S$), gefunden 310.0349 (M^+).

Analyse für $C_{16}H_{16}Cl_2S$ (311.27): berechnet C 61.74, H 5.18, gefunden C 61.84, H 5.31.

6.10.4 (S,S)-(+)-Bis(2-phenyl-2-brom-1-ethyl)-thioether (35d)

$SOBr_2$ (208 mg, 1.00 mmol) wurde zu einer Lösung von Diol **27b** (94.1 mg, 0.343 mmol) in CH_2Cl_2 (2 ml) unter Argon gegeben, 4 h bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser (10 ml) hydrolysiert, zweimal mit CH_2Cl_2 (je 20 ml) extrahiert, über $MgSO_4$ getrocknet und zur Trockene eingengt. Man erhielt Dibromid **35d** (137 mg, 0.343 mmol, 100%) als grüne

Flüssigkeit. Verbindung **35d** ist äußerst instabil, sie zersetzt sich sowohl beim Chromatographieren an SiO_2 als auch innerhalb von wenigen Tagen im Kühlschrank.

$[\alpha]_D^{RT} = +12$ (c 0.95, $CHCl_3$).

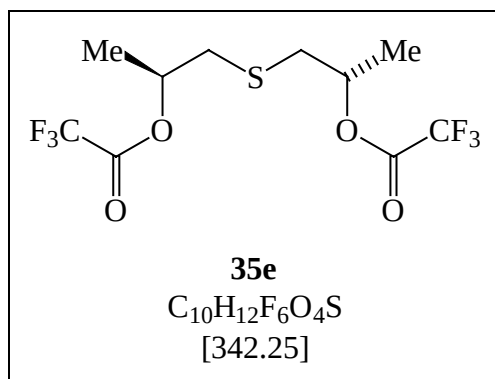
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.03 (dd, J = 10.6 Hz, J = 10.3 Hz, 2H), 4.09 (dd, J = 10.3 Hz, J = 5.5 Hz, 2H), 5.15 (dd, J = 10.6 Hz, J = 5.5 Hz, 2H) 7.28–7.50 (m, 10H) ppm.

^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 34.99 (2 CH_2), 50.83 (2 CH), 127.59 (4 CH), 128.79 (4 CH), 128.89 (2 CH), 139.52 (2 C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3087 (w), 3062 (w), 3030 (w), 2955 (w), 2926 (w), 2855 (w), 1964 (w), 1880 (w), 1801 (w), 1721 (w), 1061 (w), 1584 (w), 1539 (w), 1496 (m), 1454 (s), 1433 (w), 1414 (w), 1355 (w), 1305 (w), 1288 (w), 1235 (w), 1197 (w), 1155 (m), 1137 (m), 1075 (w), 1034 (w), 1025 (w), 1000 (w), 966 (w), 900 (w), 839 (w), 767 (s), 741 (w), 694 (vs) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 398 (1) [M^+], 319 (12), 183 (46), 104 (100), 103 (31), 91 (15), 78 (17), 77 (17), 51 (14).

HRMS: Molmasse berechnet 397.9340 (für $C_{16}H_{16}Br_2S$), gefunden 397.9337 (M^+).

6.10.5 (S,S)-(-)-Bis(2-trifluoroacetoxy-1-propyl)-thioether (35e)

$(CF_3CO)_2O$ (1.21 g, 5.76 mmol) wurde bei 0°C zu einer Lösung von Diol **27a** (217 mg, 1.44 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) unter Stickstoff zugegeben und 3 h gerührt, während sich das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmte. Es wurde mit Wasser (5 ml) hydrolysiert, mit gesättigter Na_2CO_3 -Lösung (30 ml) verdünnt und dreimal mit CH_2Cl_2 (je 30 ml) extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten

organischen Phasen über $MgSO_4$ und dem Einengen zur Trockene erhielt man das Bistrifluoroacetat **35e** (479 mg, 1.40 mmol, 97%) als gelbliches Öl.

$[\alpha]_D^{RT} = -13.1$ (c 11.3, $CHCl_3$).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.45 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 2.81 (d, J = 6.2 Hz, 4H), 5.21 (Sextett, J = 6.2 Hz, 2H) ppm.

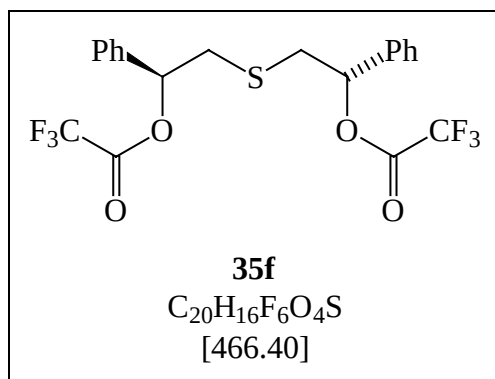
^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.48 (2 CH_3), 37.18 (2 CH_2), 74.71 (2 CH), 114.30 (q, J = 286 Hz, 2 CF_3), 156.74 (q, J = 42 Hz, 2 CO) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2992 (w), 2941 (w), 1781 (vs), 1685 (w), 1554 (w), 1452 (w), 1380 (m), 1331 (m), 1218 (s), 1154 (vs), 1122 (vs), 1031 (m), 924 (w), 862 (m), 824 (w), 776 (m), 728 (m) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 342 (4) [M^+], 228 (38), 155 (16), 114 (100) [$CF_3CO_2H^+$], 99 (15), 87 (58), 73 (15), 69 (83), 59 (13).

HRMS: Molmasse berechnet 342.0360 (für $C_{10}H_{12}F_6O_4S$), gefunden 342.0361 (M^+).

Analyse für $C_{10}H_{12}F_6O_4S$ (342.25): berechnet C 35.09, H 3.53, gefunden C 35.14, H 3.82.

6.10.6 (S,S)-(+)-Bis(2-phenyl-2-trifluoroacetoxy-1-ethyl)-thioether (35f)

$(CF_3CO)_2O$ (527 mg, 2.51 mmol) wurde bei 0°C zu einer Lösung von Diol **27b** (172 mg, 0.627 mmol) in CH_2Cl_2 (4 ml) unter Stickstoff zugegeben und 2 h gerührt, während sich das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmte. Es wurde mit Wasser (5 ml) hydrolysiert, mit gesättigter Na_2CO_3 -Lösung (30 ml) verdünnt und dreimal mit CH_2Cl_2 (je 20 ml) extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ und dem Einengen zur Trockene erhielt man das Bistrifluoracetat **35f** (284 mg, 0.609 mmol, 97%) als gelbliches Öl.

$[\alpha]_D^{RT} = +92.6$ (c 10.4, $CHCl_3$).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.89 (dd, J = 14.4 Hz, J = 5.6 Hz, 2H), 3.03 (dd, J = 14.4 Hz, J = 8.1 Hz, 2H), 5.92 (dd, J = 8.1 Hz, J = 5.6 Hz, 2H), 7.24–7.46 (m, 10H) ppm.

^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 37.46 (2 CH_2), 79.27 (2 CH), 114.45 (q, J = 284 Hz, 2 CF_3), 126.49 (4 CH), 128.88 (4 CH), 129.37 (2 CH), 136.34 (2 C), 156.49 (q, J = 42 Hz, 2 CO) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3068 (w), 3037 (w), 2967 (w), 2930 (w), 1785 (s), 1685 (w), 1603 (w), 1496 (w), 1456 (w), 1379 (w), 1347 (w), 1331 (w), 1224 (s), 1149 (vs), 1078 (w), 1058 (w), 1029 (w), 1002 (w), 967 (w), 903 (w), 844 (w), 772 (w), 728 (w), 697 (m) cm^{-1} .

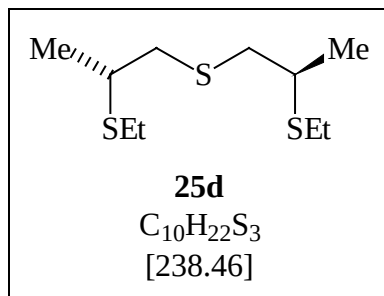
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 466 (10) [M^+], 352 (55), 203 (29), 149 (100), 135 (20), 115 (20), 104 (31), 91 (29), 77 (14), 69 (17).

HRMS: Molmasse berechnet 466.0673 (für $C_{20}H_{16}F_6O_4S$), gefunden 466.0678 (M^+).

Analyse für $C_{20}H_{16}F_6O_4S$ (466.40): berechnet C 51.51, H 3.46, gefunden C 51.60, H 3.65.

6.11 Synthesevorschriften zu Kapitel 3.3.2.2

6.11.1 (*R,R*)-(+)-Bis(2-ethylsulfanyl-1-propyl)-thioether (**25d**)



Eine Lösung von Bistrifluoracetat **35e** (916 mg, 2.68 mmol) in DMF (6 ml) wurde zu NaSEt (757 mg, 9.00 mmol) gegeben, über Nacht bei 60°C in einem fest verschlossenen Reaktionsgefäß gerührt, mit MTB (75 ml) verdünnt, dreimal mit Wasser (je 30 ml) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde

säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , MTB/Hexan 1 : 50, $R_f = 0.13$) und im Hochvakuum getrocknet, wobei gleichzeitig leichter flüchtige Verunreinigungen entfernt wurden. Man erhielt Thioether **25d** (52.2 mg, 0.219 mmol, 8%) als farbloses Öl.

Die analoge Umsetzung des Dichlorids **35a** (468 mg, 2.50 mmol) bei Raumtemperatur lieferte das verunreinigte Produkt **25d** (364 mg, 1.53 mmol, 61%), welches sich nicht vollständig chromatographisch reinigen ließ.

$[\alpha]_D^{RT} = +86$ (c 3.1, $CHCl_3$).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.26 (t, J = 7.4 Hz, 6H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 2.52–2.64 (m, 2H), 2.59 (q, J = 7.4 Hz, 4H), 2.82–2.98 (m, 4H) ppm.

^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.79 (2 CH_3), 20.23 (2 CH_3), 24.65 (2 CH_2), 39.42 (2 CH), 40.28 (2 CH_2) ppm.

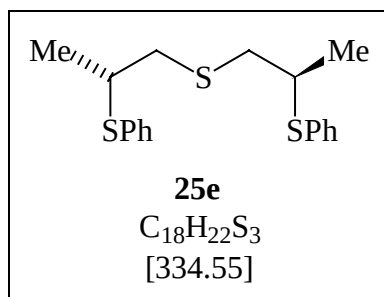
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2962 (vs), 2925 (vs), 2869 (m), 1451 (s), 1429 (w), 1373 (s), 1307 (w), 1261 (s), 1225 (w), 1172 (m), 1125 (w), 1105 (w), 1049 (w), 1004(w), 972 (w), 895 (w), 846 (w), 785 (w), 760 (w), 691 (w), 655 (w) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 238 (2) [M^+], 176 (7), 135 (12), 103 (100) [$C_5H_{11}S^+$], 102 (47), 93 (8), 89 (54), 75 (25), 61 (38).

HRMS: Molmasse berechnet 238.0884 (für $C_{10}H_{22}S_3$), gefunden 238.0883 (M^+).

Analyse für C₁₀H₂₂S₃ (238.46): berechnet C 50.37, H 9.30, gefunden C 50.39, H 9.16.

6.11.2 (*R,R*)-(+)-Bis(2-phenylsulfanyl-1-propyl)-thioether (**25e**)



Eine Lösung von Bistrifluoracetat **35e** (758 mg, 2.21 mmol) in DMF (3 ml) wurde zu NaSPh (1.17 g, 8.84 mmol) gegeben, über Nacht bei 70°C in einem fest verschlossenen Reaktionsgefäß gerührt, mit MTB (50 ml) verdünnt, zweimal mit Wasser (je 50 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und zur Trockene eingengt. Zweifache säulenchromatographische

Reinigung (1. SiO₂, MTB/Hexan 1 : 30, R_f = 0.37; 2. SiO₂, MTB/Hexan 1 : 50, R_f = 0.23) und eine anschließende präparative Dünnschichtchromatographie (SiO₂, MTB/Hexan 1 : 50, R_f = 0.23) lieferten den Thioether **25e** (180 mg, 0.539 mmol, 24%) als farbloses Öl.

Die analoge Umsetzung des Dichlorids **35a** (374 mg, 2.00 mmol) bei Raumtemperatur lieferte das verunreinigte Produkt **25e** (398 mg, 1.19 mmol, 60%), welches sich nicht vollständig chromatographisch reinigen ließ.

$[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = +69.5$ (c 5.50, CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.35 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 2.49 (dd, J = 13.2 Hz, J = 9.5 Hz, 2H), 2.79 (dd, J = 13.2 Hz, J = 4.3 Hz, 2H), 3.18–3.30 (m, 2H), 7.16–7.42 (m, 10H) ppm.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 19.60 (2 CH₃), 39.53 (2 CH₂), 42.93 (2 CH), 127.29 (2 CH), 128.94 (4 CH), 132.47 (4 CH), 134.08 (2 C) ppm.

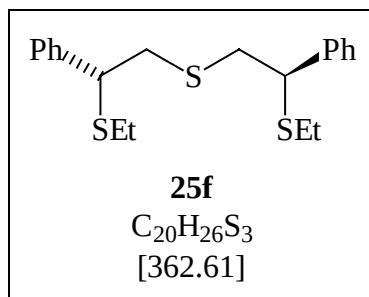
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3072 (w), 3056 (w), 2960 (m), 2922 (m), 2864 (w), 1949 (w), 1726 (w), 1653 (w), 1583 (m), 1572 (w), 1480 (m), 1473 (m), 1540 (m), 1438 (s), 1415 (w), 1371 (m), 1304 (w), 1264 (w), 1227 (w), 1171 (w), 1090 (w), 1067 (w), 1025 (m), 1001 (w), 896 (w), 738 (vs), 701 (m), 690 (vs) cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 334 (36) [M⁺], 224 (7), 184 (26), 183 (44), 151 (100) [C₉H₁₁S⁺], 150 (30), 141 (47), 137 (31), 123 (16), 109 (28).

HRMS: Molmasse berechnet 334.0884 (für C₁₈H₂₂S₃), gefunden 334.0885 (M⁺).

Analyse für C₁₈H₂₂S₃ (334.55): berechnet C 64.62, H 6.63, gefunden C 64.59, H 6.66.

6.11.3 (*R,R*)-(-)-Bis(2-phenyl-2-ethylsulfanyl-1-ethyl)-thioether (**25f**)



NaSEt (312 mg, 3.71 mmol) wurde zu einer Lösung von Dichlorid **35c** (289 mg, 0.928 mmol) in DMF (7 ml) gegeben, über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, mit MTB (50 ml) verdünnt, dreimal mit Wasser (je 30 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde zweimal säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂,

MTB/Hexan 1 : 50, R_f = 0.11). Man erhielt Thioether **25f** (168 mg, 0.463 mmol, 50%) als farbloses Öl.

Die analoge Umsetzung des Bistrifluoracetats **35f** (490 mg, 1.05 mmol) bei 60°C in einem fest verschlossenen Reaktionsgefäß liefert nach dreimaliger Chromatographie das Produkt **25f** (78.4 mg, 0.216 mmol, 21%).

$[\alpha]_D^{RT} = -151$ (c 6.95, CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.14 (t, J = 7.4 Hz, 6H), 2.30 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.31 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.84 (dd, J = 8.9 Hz, J = 13.3 Hz, 2H), 2.89 (dd, J = 6.3 Hz, J = 13.3 Hz, 2H), 3.86 (dd, J = 6.3 Hz, J = 8.9 Hz, 2H), 7.20–7.38 (m, 10H) ppm.

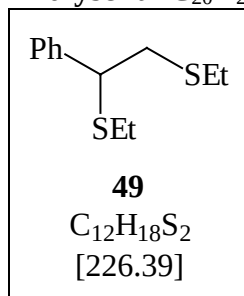
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 14.39 (2 CH₃), 25.45 (2 CH₂), 39.13 (2 CH₂), 49.68 (2 CH), 127.46 (2 CH), 127.87 (4 CH), 128.47 (4 CH), 141.05 (2 C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3080 (w), 3060 (w), 3026 (w), 2965 (w), 2924 (w), 2868 (w), 1600 (w), 1583 (w), 1490 (m), 1451 (m), 1423 (w), 1374 (w), 1341 (w), 1265 (w), 1181 (w), 1154 (w), 1074 (w), 1054 (w), 1028 (w), 1000 (w), 969 (w), 925 (w), 906 (w), 841 (w), 765 (w), 696 (vs) cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 362 (1) $[M^+]$, 226 (8), 165 (20), 164 (18), 151 (100) $[C_9H_{11}S^+]$, 135 (14), 123 (6), 104 (20), 103 (12), 91 (11), 77 (8).

HRMS: Molmasse berechnet 362.1197 (für $C_{20}H_{26}S_3$), gefunden 362.1199 (M^+).

Analyse für $C_{20}H_{26}S_3$ (362.61): berechnet C 66.25, H 7.23, gefunden C 66.36, H 7.28.



Wird die Umsetzung des Dichlorids **35c** (85.0 mg, 0.273 mmol) mit NaSEt (92.0 mg, 1.09 mmol) in DMF (2 ml) bei 70°C in einem fest verschlossenen Reaktionsgefäß durchgeführt, so entsteht kein Produkt **25f**, sondern man erhält nach Säulenchromatographie (SiO_2 , MTB/Hexan 1 : 50, R_f = 0.33) *rac*-1,2-Bis(ethylsulfanyl)-1-phenylethan (**49**) (48.0 mg, 0.212 mmol, 78%) als farblose Flüssigkeit.

$[\alpha]_D^{RT} = 0$ (c 6.95, $CHCl_3$).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.17 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.19 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.30–2.41 (m, 2H), 2.44 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.99 (dd, J = 8.6 Hz, J = 13.0 Hz, 1H), 3.04 (dd, J = 6.5 Hz, J = 13.0 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 6.5 Hz, J = 8.6 Hz, 1H), 7.24–7.38 (m, 5H) ppm.

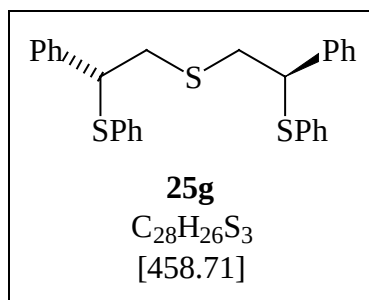
^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.34 (CH_3), 14.62 (CH_3), 25.42 (CH_2), 26.71 (CH_2), 37.96 (CH_2), 49.68 (CH), 127.38 (CH), 127.79 (2 CH), 128.41 (2 CH), 141.28 (C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3081 (w), 3060 (w), 3027 (w), 2966 (s), 2926 (s), 2870 (m), 1601 (w), 1584 (w), 1491 (m), 1452 (s), 1343 (w), 1265 (m), 1185 (w), 1147 (w), 1126 (w), 1075 (w), 1052 (w), 1029 (w), 971 (w), 917 (w), 897 (w), 845 (w), 765 (m), 733 (m), 713 (s), 698 (vs) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 226 (21) $[M^+]$, 165 (26), 151 (100) $[C_9H_{11}S^+]$, 135 (50), 123 (24), 121 (13), 103 (47), 91 (27), 77 (27).

HRMS: Molmasse berechnet 226.0850 (für $C_{12}H_{18}S_2$), gefunden 226.0843 (M^+).

Analyse für $C_{12}H_{18}S_2$ (226.39): berechnet C 63.66, H 8.01, gefunden C 63.43, H 7.85.

6.11.4 (*R,R*)-(-)-Bis[2-phenyl-2-(phenylsulfanyl)-1-ethyl]-thioether (**25g**)

NaSPh (137 mg, 1.04 mmol) wurde zu einer Lösung von Dichlorid **35c** (81.0 mg, 0.260 mmol) in DMF (2 ml) gegeben, über Nacht bei 70°C in einem fest verschlossenen Reaktionsgefäß gerührt, mit MTB (50 ml) verdünnt, dreimal mit Wasser (je 30 ml), gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wurde erst

säulenchromatographisch (SiO₂, MTB/Hexan 1 : 30, R_f = 0.27) und anschließend über präparative Dünnschichtchromatographie (SiO₂, MTB/Hexan 1 : 30, R_f = 0.27) gereinigt. Man erhielt Thioether **25g** (46.0 mg, 0.100 mmol, 39%) als gelbliches Öl.

Die analoge Umsetzung des Dichlorids **35c** (86.8 mg, 0.279 mmol) mit NaSPh bei Raumtemperatur lieferte das Produkt **25g** (42.0 mg, 0.0920 mmol, 33%) in geringerer Ausbeute. Bei der Umsetzung des Bistrifluoracetats **35f** (150 mg, 0.322 mmol) mit NaSPh bei 70°C erhielt man nach dreimaliger Chromatographie (SiO₂, MTB/Hexan 1 : 30, R_f = 0.27) das Produkt **25g** (25.0 mg, 0.0545 mmol, 17%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = -150$ (c 1.8, CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.85 (dd, J = 13.3 Hz, J = 9.3 Hz, 2H), 2.91 (dd, J = 13.3 Hz, J = 5.8 Hz, 2H), 4.12 (dd, J = 9.3 Hz, 5.8 Hz, 2H), 7.08–7.40 (m, 20H) ppm.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 38.50 (2 CH₂), 53.47 (2 CH), 127.56 (2 CH), 127.67 (2 CH), 127.94 (4 CH), 128.44 (4 CH), 128.85 (4 CH), 132.84 (4 CH), 134.11 (2 C), 139.89 (2 C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3057 (w), 3027 (w), 3001 (w), 2917 (w), 2849 (w), 1944 (w), 1875 (w), 1801 (w), 1734 (w), 1600 (w), 1581 (m), 1491 (m), 1479 (m), 1452 (m), 1437 (m), 1340 (w), 1302 (w), 1241 (w), 1179 (w), 1155 (w), 1086 (w), 1067 (w), 1024 (m), 1000 (w), 909 (w), 839 (w), 738 (s), 689 (vs), 658 (m) cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 458 (1) [M⁺], 349 (18), 245 (43), 213 (16), 199 (29), 141 (94), 135 (100), 109 (39), 104 (30), 91 (17), 77 (10), 65 (4).

HRMS: Molmasse berechnet 458.1197 (für $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{S}_3$), gefunden 458.1199 (M^+).

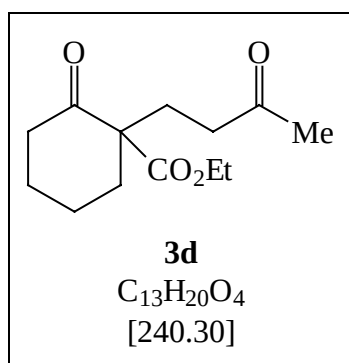
Analyse für $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{S}_3$ (458.71): berechnet C 73.32, H 5.71, gefunden C 73.17, H 5.84.

6.12 Synthesevorschriften zu Kapitel 4

6.12.1 Allgemeine Vorschrift 1 (AV1): $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ -katalysierte *Michael*-Reaktion

MVK **2a** (210 mg, 3.00 mmol) wird zu einer Mischung des *Michael*-Donors **1** (2.50 mmol) und $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ (33.8 mg, 0.125 mmol) in CH_2Cl_2 (0.5 ml) gegeben, über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und direkt chromatographiert (SiO_2 , MTB/Hexan 1 : 1). Man erhält das *Michael*-Produkt **3** in Ausbeuten von 75–95%.

6.12.1.1 *rac*-2-(3-Oxobutyl)cyclohexanon-2-carbonsäureethylester (**3d**)



Gemäß AV1 wurden *Michael*-Donor **1d** (426 mg, 2.50 mmol), MVK **2a** (210 mg, 3.00 mmol) und $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ (33.8 mg, 0.125 mmol) in CH_2Cl_2 (0.5 ml) zum *Michael*-Produkt **3d** (565 mg, 2.35 mmol, 94%, MTB/Hexan 5 : 1, R_f = 0.46, farbloses Öl) umgesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.38–1.48 (m, 1H), 1.56–1.65 (m, 2H), 1.68–1.76 (m, 1H), 1.81 (ddd, J = 14.0 Hz, J = 10.0 Hz, J = 5.4 Hz, 1H), 1.92–2.01 (m, 1H), 2.05 (ddd, J = 14.0 Hz, J = 10.0 Hz, J = 5.0 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.33 (ddd, J = 18.0 Hz, J = 10.0 Hz, J = 5.4 Hz, 1H), 2.39–2.50 (m, 3H), 2.55 (ddd, J = 18.0 Hz, J = 10.0 Hz, J = 5.2 Hz, 1H), 4.11–4.23 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ = 13.47 (CH_3), 21.90 (CH_2), 26.85 (CH_2), 27.72 (CH_2), 29.14 (CH_3), 35.86 (CH_2), 37.99 (CH_2), 40.30 (CH_2), 59.25 (C), 60.64 (CH_2), 171.22 (C), 206.67 (C), 206.87 (C) ppm.

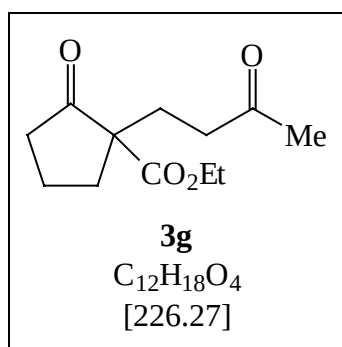
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2940 (s), 2867 (m), 1711 (vs), 1445 (s), 1367 (s), 1244 (s), 1212 (s), 1188 (s), 1168 (s), 1137 (m), 1096 (m), 1020 (m) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 240 (3) [M^+], 212 (17), 194 (22), 170 (100), 151 (54), 124 (62).

HRMS: Molmasse berechnet 240.1362 (für C₁₃H₂₀O₄), gefunden 240.1362 (M⁺).

Analyse für C₁₃H₂₀O₄ (240.30): berechnet C 64.98, H 8.39, gefunden C 64.64, H 8.37.

6.12.1.2 *rac*-2-(3-Oxobutyl)cyclopentanon-2-carbonsäureethylester (**3g**)



Gemäß AV1 wurden *Michael*-Donor **1g** (390 mg, 2.50 mmol), MVK **2a** (210 mg, 3.00 mmol) und FeCl₃ · 6 H₂O (33.8 mg, 0.125 mmol) in CH₂Cl₂ (0.5 ml) zum *Michael*-Produkt **3g** (550 mg, 2.43 mmol, 97%, MTB/Hexan 5 : 1, R_f = 0.41, farbloses Öl) umgesetzt.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.82–2.03 (m, 4H), 2.03–2.13 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.24–2.49 (m, 4H), 2.69 (ddd, J = 18.0 Hz, J = 9.6 Hz, J = 6.0 Hz, 1H), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H) ppm.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 13.29 (CH₃), 18.84 (CH₂), 26.24 (CH₂), 29.00 (CH₃), 33.22 (CH₂), 37.07 (CH₂), 38.01 (CH₂), 58.23 (C), 60.23 (CH₂), 170.47 (C), 206.61 (C), 213.75 (C) ppm.

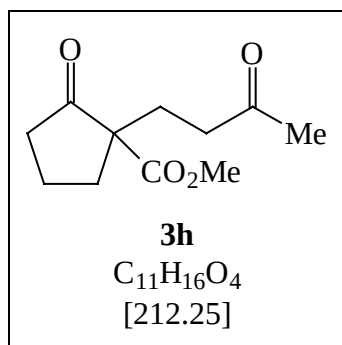
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2976 (m), 1748 (vs), 1717 (vs), 1448 (m), 1406 (m), 1367 (m), 1318 (m), 1260 (s), 1232 (s), 1165 (s), 1116 (m), 1029 (m), 861 (m) cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 226 (11) [M⁺], 208 (10), 198 (86), 169 (17), 156 (49), 152 (19), 141 (18), 137 (50), 125 (100) [M⁺ – EtOCHO – CH₂=CH], 110 (54), 55 (29), 43 (86).

HRMS: Molmasse berechnet 226.1205 (für C₁₂H₁₈O₄), gefunden 226.1207 (M⁺).

Analyse für C₁₂H₁₈O₄ (226.27): berechnet C 63.70, H 8.02, gefunden C 63.68, H 8.09.

6.12.1.3 *rac*-2-(3-Oxobutyl)cyclopentanon-2-carbonsäuremethylester (**3h**)



Gemäß AV1 wurden *Michael*-Donor **1h** (355 mg, 2.50 mmol), MVK **2a** (210 mg, 3.00 mmol) und FeCl₃ · 6 H₂O (33.8 mg, 0.125 mmol) in CH₂Cl₂ (0.5 ml) zum *Michael*-Produkt **3h** (480 mg, 2.26 mmol, 90%, MTB/Hexan 1 : 1, R_f = 0.26, farbloses Öl) umgesetzt.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.75–2.12 (m, 5H), 2.07 (s, 3H), 2.23–2.48 (m, 4H), 2.61 (ddd, J = 17.9 Hz, J = 9.4 Hz, J = 6.0 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H) ppm.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 19.4 (CH₂), 26.6 (CH₂), 29.8 (CH₃), 34.1 (CH₂), 37.8 (CH₂), 38.7 (CH₂), 52.4 (CH₃), 58.8 (C), 171.7 (C), 207.6 (C), 214.6 (C) ppm.

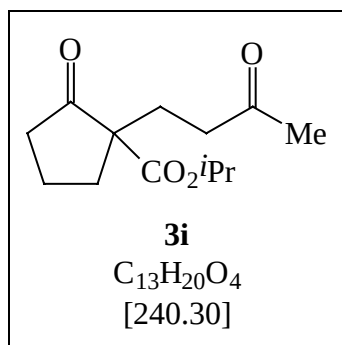
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 1748 (s), 1715 (vs), 1165 (s), 1117 (m) cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 212 (6) [M⁺], 184 (100), 142 (39), 137 (43), 125 (76), 111 (47), 110 (56), 97 (49).

HRMS: Molmasse berechnet 212.1049 (für C₁₁H₁₆O₄), gefunden 212.1044 (M⁺).

Analyse für C₁₁H₁₆O₄ (212.25): berechnet C 62.25, H 7.60, gefunden C 62.19, H 7.78.

6.12.1.4 *rac*-2-(3-Oxobutyl)cyclopentanon-2-carbonsäureisopropylester (**3i**)



Gemäß AV1 wurden *Michael*-Donor **1i** (426 mg, 2.50 mmol), MVK **2a** (210 mg, 3.00 mmol) und FeCl₃ · 6 H₂O (33.8 mg, 0.125 mmol) in CH₂Cl₂ (0.5 ml) zum *Michael*-Produkt **3i** (428 mg, 1.78 mmol, 71%, farbloses Öl) umgesetzt. Die Reinigung erfolgte durch Kugelrohr-Destillation, wobei das Destillat bei einer Ofentemperatur von 150°C aufgefangen wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.19 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.21 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.77–2.16 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 2.19–2.51 (m, 5H), 2.70 (ddd, J = 17.7 Hz, J = 9.6 Hz, J = 5.8 Hz, 1H), 4.98 (Heptett, J = 6.3 Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ = 19.5 (CH_2), 21.5 (CH_3), 21.6 (CH_3), 26.9 (CH_2), 29.9 (CH_3), 34.4 (CH_2), 37.9 (CH_2), 38.8 (CH_2), 58.9 (C), 68.9 (CH), 170.9 (C), 207.9 (C), 214.9 (C) ppm.

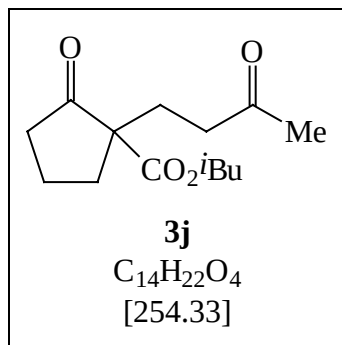
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 1748 (s), 1717 (vs), 1168 (s), 1105 (s) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 240 (8) [M^+], 212 (42), 170 (74), 152 (38), 137 (77), 128 (72), 125 (100).

HRMS: Molmasse berechnet 240.1362 (für $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_4$), gefunden 240.1362 (M^+).

Analyse für $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (240.30): berechnet C 64.98, H 8.39, gefunden C 64.84, H 8.58.

6.12.1.5 *rac*-2-(3-Oxobutyl)cyclopentanon-2-carbonsäureisobutylester (**3j**)



Gemäß AV1 wurden *Michael*-Donor **1j** (461 mg, 2.50 mmol), MVK **2a** (210 mg, 3.00 mmol) und $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ (33.8 mg, 0.125 mmol) in CH_2Cl_2 (0.5 ml) zum *Michael*-Produkt **3j** (605 mg, 2.38 mmol, 95%, MTB/Hexan 5 : 1, R_f = 0.45, farbloses Öl) umgesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.84–2.15 (m, 6H), 2.13 (s, 3H), 2.25–2.52 (m, 4H), 2.70 (ddd, J = 18.0 Hz, J = 9.1 Hz, J = 6.2 Hz, 1H), 3.84–3.92 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ = 18.72 (2 CH_3), 19.37 (CH_2), 26.79 (CH_2), 27.47 (CH), 29.62 (CH_3), 34.08 (CH_2), 37.72 (CH_2), 38.62 (CH_2), 58.73 (C), 71.08 (CH_2), 171.13 (C), 207.38 (C), 214.42 (C) ppm.

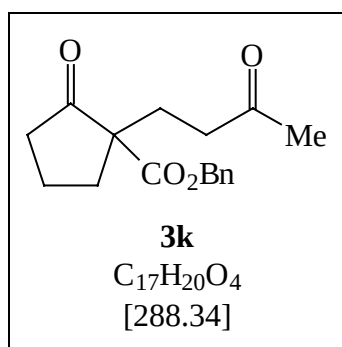
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2964 (s), 2892 (m), 2876 (m), 1749 (vs), 1718 (vs), 1471 (m), 1370 (s), 1356 (m), 1259 (s), 1230 (s), 1165 (s), 1117 (m), 998 (m) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 254 (1) [M^+], 236 (5), 226 (41), 125 (100) [$\text{M}^+ - i\text{Bu} - \text{CO} - \text{CO}_2$].

HRMS: Molmasse berechnet 254.1518 (für $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_4$), gefunden 254.1522 (M^+).

Analyse für $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_4$ (254.33): berechnet C 66.12, H 8.72, gefunden C 66.46, H 8.78.

6.12.1.6 *rac*-2-(3-Oxobutyl)cyclopentanon-2-carbonsäurebenzylester (**3k**)



Gemäß AV1 wurden *Michael*-Donor **1k** (546 mg, 2.50 mmol), MVK **2a** (210 mg, 3.00 mmol) und $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ (33.8 mg, 0.125 mmol) in CH_2Cl_2 (0.5 ml) zum *Michael*-Produkt **3k** (643 mg, 2.23 mmol, 89%, MTB/Hexan 1 : 1, R_f = 0.23, farbloses Öl) umgesetzt.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.84–2.04 (m, 4H), 2.07 (s, 3H), 2.09–2.18 (m, 1H), 2.22–2.50 (m, 4H), 2.64 (ddd, J = 17.9 Hz, J = 9.7 Hz, J = 5.7 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.26–7.38 (m, 5H) ppm.

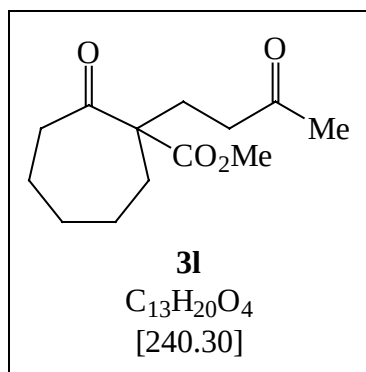
^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ = 19.07 (CH_2), 26.58 (CH_2), 29.31 (CH_3), 33.57 (CH_2), 37.38 (CH_2), 38.20 (CH_2), 58.40 (C), 66.37 (CH_2), 127.44 (2 CH), 127.80 (CH), 128.09 (2 CH), 135.14 (C), 170.56 (C), 206.97 (C), 213.92 (C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3064 (w), 2963 (m), 1748 (s), 1716 (vs), 1258 (m), 1226 (m), 1214 (m), 1162 (s), 1115 (m), 699 (m) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 288 (1) [M^+], 260 (21), 179 (28), 169 (77), 154 (28), 151 (22), 127 (14), 109 (22), 97 (12), 91 (100), 65 (29).

HRMS: Molmasse berechnet 288.1362 (für $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_4$), gefunden 288.1365 (M^+).

Analyse für $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (288.34): berechnet C 70.81, H 6.99, gefunden C 70.73, H 7.01.

6.12.1.7 *rac*-2-(3-Oxobutyl)cycloheptanon-2-carbonsäuremethylester (3I)

Gemäß AV1 wurden *Michael*-Donor **1I** (426 mg, 2.50 mmol), MVK **2a** (210 mg, 3.00 mmol) und $FeCl_3 \cdot 6 H_2O$ (33.8 mg, 0.125 mmol) in CH_2Cl_2 (0.5 ml) zum *Michael*-Produkt **3I** (548 mg, 2.28 mmol, 91%, MTB/Hexan 5 : 1, R_f = 0.45, farbloses Öl) umgesetzt.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.38–1.55 (m, 2H), 1.58–1.75 (m, 5H), 1.79–1.92 (m, 1H), 1.88 (ddd, J = 14.0 Hz, J = 10.0 Hz, J = 5.6 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.15 (ddd, J = 14.0 Hz, J = 10.0 Hz, J = 5.6 Hz, 1H), 2.39 (ddd, J = 18.0 Hz, J = 10.0 Hz, J = 5.6 Hz, 1H), 2.45–2.65 (m, 3H), 3.70 (s, 3H) ppm.

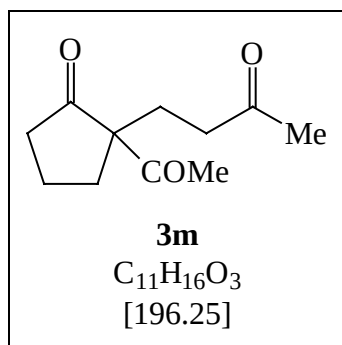
^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 24.49 (CH_2), 24.99 (CH_2), 28.82 (CH_2), 29.34 (CH_2), 29.38 (CH_3), 33.48 (CH_2), 38.57 (CH_2), 41.68 (CH_2), 51.69 (CH_3), 61.32 (C), 172.39 (C), 206.99 (C), 208.87 (C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2935 (s), 2861 (m), 1734 (s), 1714 (vs), 1444 (s), 1437 (s), 1356 (m), 1295 (m), 1257 (m), 1229 (s), 1198 (s), 1165 (s), 992 (s), 941 (s) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 240 (3) [M^+], 222 (4), 212 (7), 150 (70), 98 (57), 95 (85), 43 (100) [$MeCO^+$].

HRMS: Molmasse berechnet 240.1362 (für $C_{13}H_{20}O_4$), gefunden 240.1367 (M^+).

Analyse für $C_{13}H_{20}O_4$ (240.30): berechnet C 64.98, H 8.39, gefunden C 65.03, H 8.39.

6.12.1.8 *rac*-2-Acetyl-2-(3-oxobutyl)cyclopentanon (3m)

Gemäß AV1 wurden *Michael*-Donor **1m** (315 mg, 2.50 mmol), MVK **2a** (210 mg, 3.00 mmol) und $FeCl_3 \cdot 6 H_2O$ (33.8 mg, 0.125 mmol) in CH_2Cl_2 (0.5 ml) zum *Michael*-Produkt **3m** (422 mg, 2.15 mmol, 86%, MTB/Hexan 5 : 1, R_f = 0.42, farbloses Öl) umgesetzt.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.62–1.69 (m, 1H), 1.85–1.97 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.28–2.38 (m, 4H), 2.05–2.57 (m, 1H) ppm.

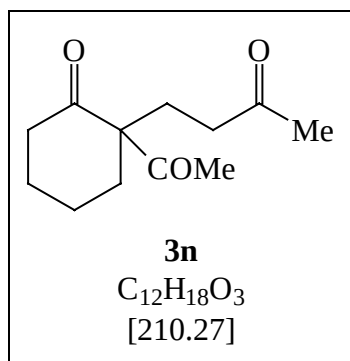
^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 19.09 (CH_2), 25.84 (CH_3), 27.30 (CH_2), 29.65 (CH_3), 31.21 (CH_2), 38.08 (CH_2), 38.31 (CH_2), 67.11 (C), 204.33 (C), 206.86 (C), 215.72 (C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2966 (m), 2890 (w), 1735 (s), 1702 (vs), 1421 (m), 1407 (m), 1358 (s), 1317 (m), 1276 (m), 1248 (m), 1163 (s), 1147 (s), 1116 (m), 929 (m), 815 (m) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 196 (1) [M^+], 154 (100) [$M^+ - CH_2CO$], 97 (84), 43 (94).

HRMS: Molmasse berechnet 196.1099 (für $C_{11}H_{16}O_3$), gefunden 196.1203 (M^+).

Analyse für $C_{11}H_{16}O_3$ (196.25): berechnet C 67.32, H 8.22, gefunden C 66.92, H 8.24.

6.12.1.9 *rac*-2-Acetyl-2-(3-oxobutyl)cyclohexanon (3n)

Gemäß AV1 wurden *Michael*-Donor **1n** (350 mg, 2.50 mmol), MVK **2a** (210 mg, 3.00 mmol) und $FeCl_3 \cdot 6 H_2O$ (33.8 mg, 0.125 mmol) in CH_2Cl_2 (0.5 ml) zum *Michael*-Produkt **3n** (413 mg, 1.96 mmol, 79%, MTB/Hexan 1 : 1, R_f = 0.17, farbloses Öl) umgesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.46–2.08 (m, 7H), 2.10 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.26–2.50 (m, 5H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ = 21.94 (CH_2), 26.01 (CH_3), 26.86 (CH_2), 27.03 (CH_2), 29.78 (CH_3), 34.72 (CH_2), 38.07 (CH_2), 41.12 (CH_2), 66.43 (C), 207.46 (C), 207.55 (C), 209.91 (C) ppm.

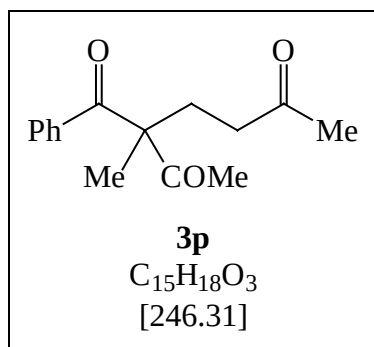
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2941 (m), 1713 (vs), 1694 (vs), 1451 (m), 1427 (m), 1358 (s), 1165 (s), 1128 (m) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 210 (2) [M^+], 192 (2), 168 (53), 150 (32), 135 (14), 125 (19), 111 (100), 98 (41), 55 (24).

HRMS: Molmasse berechnet 210.1256 (für $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3$), gefunden 210.1255 (M^+).

Analyse für $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (210.27): berechnet C 68.55, H 8.63, gefunden C 68.02, H 8.63.

6.12.1.10 *rac*-3-Benzoyl-3-methyl-2,6-heptandion (**3p**)



Gemäß AV1 wurden *Michael*-Donor **1p** (537 mg, 3.05 mmol), MVK **2a** (257 mg, 3.66 mmol) und $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ (41.2 mg, 0.153 mmol) in CH_2Cl_2 (0.5 ml) zum *Michael*-Produkt **3p** umgesetzt. Die chromatographische Reinigung (SiO_2 , MTB/Hexan 1 : 1) lieferte den *Michael*-Donor **1p** (327 mg, 1.86 mmol, 61%, R_f = 0.43) sowie das *Michael*-Produkt **3p** (264 mg, 1.07 mmol, 35% bezüglich eingesetzten *Michael*-

Donor **1o** bzw. 90% bezüglich umgesetzten *Michael*-Donor **1p**, R_f = 0.30, schwach gelblicher Feststoff).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.43 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.22–2.42 (m, 4H), 7.40–7.48 (m, 2H), 7.50–7.58 (m, 1H), 7.74–7.82 (m, 2H) ppm.

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ = 19.69 (CH_3), 26.79 (CH_3), 28.64 (CH_2), 29.61 (CH_3), 37.67 (CH_2), 63.39 (C), 128.44 (3 CH), 132.85 (2 CH), 135.17 (C), 198.56 (C), 206.87 (C), 207.58 (C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3062 (w), 2978 (w), 2939 (w), 1713 (vs), 1672 (vs), 1596 (m), 1580 (w), 1446 (m), 1419 (w), 1356 (s), 1285 (w), 1249 (m), 1201 (m), 1167 (m), 1100 (w), 1024 (w), 1001 (w), 956 (m), 781 (w), 713 (s), 691 (m) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 247 (6) [$\text{M}^+ + \text{H}$], 229 (6), 204 (12), 187 (37), 147 (14), 125 (42), 109 (12), 105 (100), 77 (48).

HRMS: Molmasse berechnet 247.1334 (für $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_3$), gefunden 247.1338 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Analyse für $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (246.31): berechnet C 73.15, H 7.37, gefunden C 73.12, H 7.40.

6.12.2 Allgemeine Vorschrift 2 (AV2): Vorschrift zum kombinatorischen Massenscreening

Der *Michael*-Donor **1** (156 mg, 1.00 mmol), das Metallsalz MX_n (0.05 mmol) und der chirale Ligand (0.100 mmol bei dreizähnigen Liganden bzw. 0.150 mmol bei zweizähnigen Liganden) werden 1 h bei Raumtemperatur in CHCl_3 (0.5 ml) gerührt. MVK **2a** (84.1 mg, 1.20 mmol) wird zugegeben, über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und das Reaktionsgemisch direkt über Kieselgel filtriert (MTB/Hexan 1 : 1).

6.12.3 Allgemeine Vorschrift 3 (AV3): Asymmetrische *Michael*-Reaktion katalysiert durch $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$

$\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ (12.4 mg, 0.0500 mmol) wird zu einer Lösung von (*R,R*)-Diamin **51** (42.8 mg, 0.375 mmol) in CHCl_3 (1 ml) gegeben und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der *Michael*-Donor **1** (1.00 mmol) zugegeben, 1 h bei Raumtemperatur gerührt und nach Zugabe von MVK **2a** (84.1 mg, 1.20 mmol) über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird direkt chromatographiert (SiO_2 , MTB/Hexan 1 : 1, $R_f = 0.25$).

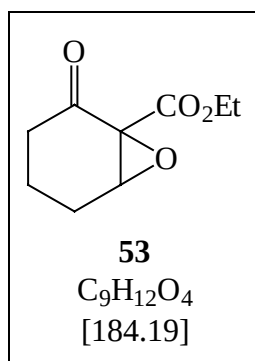
6.12.3.1 (*R*)-(+)-2-(3-Oxobutyl)cyclohexanon-2-carbonsäureethylester (**3d**)

Gemäß AV3 wurde Donor **1d** (1.97 g, 11.6 mmol) mit MVK **2a** (974 mg, 13.9 mmol), Diamin (*R,R*)-**51** (496 mg, 4.34 mmol) und $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ (144 mg, 0.579 mmol) umgesetzt. Nach Chromatographie (SiO_2 , MTB/Hexan 1 : 1) erhielt man Donor **1d** (528 mg, 3.10 mmol, 27%, $R_f = 0.55$), *Michael*-Produkt (*R*)-(+)-**3d** (1.04 g, 4.33 mmol, 37%, $R_f = 0.27$) und in einer dritten Fraktion Epoxid **60** (201 mg, 1.09 mmol, 9%, $R_f = 0.21$) als farblose Öle. Chirale GC von Verbindung **3d**: Isotherm bei 115°C, $t(S) = 114.2$ min, $t(R) = 120.8$ min. Der Enantiomerenüberschuß von Verbindung (*R*)-(+)-**3d** wurde nach Derivatisierung zu Verbindung **54a** gemäß AV4 zu 91% *ee* bestimmt.

$[\alpha]_D^{RT} = +88.5$ (c 3.3, CHCl_3), $[\alpha]_{578}^{RT} = +93.3$ (c 6.9, CCl_4).

Bei Verwendung von Diamin (*S,S*)-**51** erhielt man *Michael*-Produkt (*S*)-(–)-**3d** (89.1 mg, 0.37 mmol, 37%) aus *Michael*-Donor **1d** (170 mg, 1.00 mmol) mit 91% *ee*.

$[\alpha]_D^{RT} = -87.9$ (c 3.4, CHCl_3), $[\alpha]_{578}^{RT} = -91.3$ (c 6.9, CCl_4).



rac-2,3-Epoxycyclohexanon-2-carbonsäureethylester (**53**)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.26$ (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.68–2.10 (m, 3H), 2.16 (dd, $J = 10.7$ Hz, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.21–2.34 (m, 1H), 2.51 (dtd, $J = 17.0$ Hz, $J = 4.3$ Hz, $J = 0.6$ Hz, 1H), 3.64 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.23 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H) ppm.

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ = 13.91 (CH_3), 16.33 (CH_2), 22.71 (CH_2), 37.21 (CH_2), 58.57 (C), 59.82 (CH), 61.93 (CH_2), 165.95 (C), 199.39 (C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 1745 (vs), 1714 (vs) cm^{-1} .

HRMS: Molmasse berechnet 184.0736 (für $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_4$), gefunden 184.0717 (M^+).

Analyse für $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_4$ (184.19): berechnet C 58.69, H 6.57, gefunden C 58.22, H 6.54.

6.12.3.2 (R)-(-)-2-(3-Oxobutyl)cyclopentanon-2-carbonsäureethylester (3g)

Gemäß AV3 wurde Donor **1g** (125 mg, 0.800 mmol) mit MVK **2a** (67.9 mg, 1.00 mmol), Diamin (*R,R*)-**51** (35.1 mg, 0.307 mmol) und $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ (10.0 mg, 0.0402 mmol) umgesetzt. Nach Chromatographie (SiO_2 , MTB/Hexan 1 : 1, R_f = 0.25) erhielt man *Michael*-Produkt (R)-(-)-**3g** (73.0 mg, 0.323 mmol, 40%).

Chirale GC von Verbindung **3g**: Isotherm bei 130°C, $t(S)$ = 32.9 min, $t(R)$ = 34.7 min.

Der Enantiomerenüberschuß von Verbindung (R)-(-)-**3g** wurde durch chirale GC zu 40% *ee* bestimmt.

$[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = -6.9$ (c 5.3, CHCl_3).

6.12.3.3 (R)-(-)-2-(3-Oxobutyl)cyclopentanon-2-carbonsäuremethylester (3h)

Gemäß AV3 wurde Donor **1h** (574 mg, 4.04 mmol) mit MVK **2a** (340 mg, 4.85 mmol), Diamin (*R,R*)-**51** (214 mg, 1.87 mmol) und $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ (50.3 mg, 0.202 mmol)

umgesetzt. Nach Chromatographie (SiO₂, MTB/Hexan 1 : 1, R_f = 0.16) erhielt man *Michael*-Produkt (*R*)-(-)-**3h** (305 mg, 1.44 mmol, 36%).

Chirale GC von Verbindung **3h**: Isotherm bei 115°C, t(S) = 78.1 min, t(R) = 81.2 min.

Der Enantiomerenüberschuß von Verbindung (*R*)-(-)-**3h** wurde durch chirale GC zu 31% *ee* bestimmt.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = -5.6 \text{ (c 9.9, CHCl}_3\text{)}.$$

6.12.3.4 (*R*)-(+)-2-(3-Oxobutyl)cyclopentanon-2-carbonsäureisopropylester (**3i**)

Gemäß AV3 wurde Donor **1i** (137 mg, 0.805 mmol) mit MVK **2a** (67.8 mg, 0.967 mmol), Diamin (*R,R*)-**51** (34.6 mg, 0.303 mmol) und Ni(OAc)₂ · 4 H₂O (10.1 mg, 0.0406 mmol) umgesetzt. Nach Chromatographie (SiO₂, MTB/Hexan 1 : 1, R_f = 0.24) erhielt man *Michael*-Produkt (*R*)-(+)-**3i** (102 mg, 0.424 mmol, 53%).

Der Enantiomerenüberschuß von Verbindung (*R*)-(+)-**3i** wurde nach Derivatisierung zu Verbindung **56** gemäß AV4 zu 6% *ee* bestimmt.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = +0.2 \text{ (c 11.4, CHCl}_3\text{)}.$$

6.12.3.5 (*R*)-(-)-2-(3-Oxobutyl)cyclopentanon-2-carbonsäureisobutylester (**3j**)

Gemäß AV3 wurde Donor **1j** (297 mg, 1.61 mmol) mit MVK **2a** (136 mg, 1.94 mmol), Diamin (*R,R*)-**51** (85.6 mg, 0.749 mmol) und Ni(OAc)₂ · 4 H₂O (20.1 mg, 0.0808 mmol) umgesetzt. Nach Chromatographie (SiO₂, MTB/Hexan 1 : 1, R_f = 0.24) erhielt man *Michael*-Produkt (*S*)-(-)-**3j** (126 mg, 0.495 mmol, 32%).

Der Enantiomerenüberschuß von Verbindung (*S*)-(-)-**3j** wurde nach Umesterung zu Verbindung (*S*)-(+)-**3h** gemäß AV5 zu 74% *ee* bestimmt.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = -2.1 \text{ (c 6.1, CHCl}_3\text{)}.$$

6.12.3.6 (R)-(-)-2-(3-Oxobutyl)cyclopentanon-2-carbonsäurebenzylester (3k)

Gemäß AV3 wurde Donor **1k** (218 mg, 1.00 mmol) mit MVK **2a** (84.1 mg, 1.20 mmol), Diamin (*R,R*)-**51** (42.8 mg, 0.375 mmol) und Ni(OAc)₂ · 4 H₂O (12.4 mg, 0.0500 mmol) umgesetzt. Nach Chromatographie (SiO₂, MTB/Hexan 1 : 1, R_f = 0.23) erhielt man *Michael*-Produkt (*R*)-(-)-**3k** (225 mg, 0.780 mmol, 78%).

Der Enantiomerenüberschuß von Verbindung (*R*)-(-)-**3k** wurde nach Umesterung zu Verbindung (*R*)-(-)-**3h** gemäß AV5 zu 21% *ee* bestimmt.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = -0.5 \text{ (c 44.1, CHCl}_3\text{)}.$$

6.12.3.7 (-)-2-(3-Oxobutyl)cycloheptanon-2-carbonsäuremethylester (3l)

Gemäß AV3 wurde Donor **1l** (137 mg, 0.805 mmol) mit MVK **2a** (67.8 mg, 0.967 mmol), Diamin (*R,R*)-**51** (34.7 mg, 0.304 mmol) und Ni(OAc)₂ · 4 H₂O (10.1 mg, 0.0406 mmol) umgesetzt. Nach Chromatographie (SiO₂, MTB/Hexan 1 : 1, R_f = 0.18) erhielt man *Michael*-Produkt (-)-**3l** (27.0 mg, 0.112 mmol, 14%).

Der Enantiomerenüberschuß von Verbindung (-)-**3l** wurde nach Derivatisierung zu Verbindung **54b** gemäß AV4 zu 2% *ee* bestimmt.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = -2.3 \text{ (c 7.1, CHCl}_3\text{)}.$$

6.12.3.8 (-)-2-Acetyl-2-(3-oxobutyl)cyclopentanon (3m)

Gemäß AV3 wurde Donor **1m** (407 mg, 3.23 mmol) mit MVK **2a** (271 mg, 3.87 mmol), Diamin (*R,R*)-**51** (138 mg, 1.21 mmol) und Ni(OAc)₂ · 4 H₂O (40.1 mg, 0.161 mmol) umgesetzt. Nach Chromatographie (SiO₂, MTB/Hexan 1 : 1, R_f = 0.12) erhielt man *Michael*-Produkt (-)-**3m** (263 mg, 1.34 mmol, 41%).

Chirale GC von Verbindung **3m**: Isotherm bei 115°C, t₁ = 90.5 min, t₂ = 100.2 min.

Der Enantiomerenüberschuß von Verbindung (-)-**3m** wurde durch chirale GC zu 7% *ee* bestimmt.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = -10.6 \text{ (c 4.1, CHCl}_3\text{)}.$$

6.12.3.9 (+)-2-Acetyl-2-(3-oxobutyl)cyclohexanon (**3n**)

Gemäß AV3 wurde Donor **1n** (140 mg, 1.00 mmol) mit MVK **2a** (84.1 mg, 1.20 mmol), Diamin (*R,R*)-**51** (42.8 mg, 0.375 mmol) und $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ (12.4 mg, 0.0500 mmol) umgesetzt. Nach Chromatographie (SiO_2 , MTB/Hexan 1 : 1, $R_f = 0.17$) erhielt man *Michael*-Produkt (+)-**3n** (120 mg, 0.571 mmol, 57%).

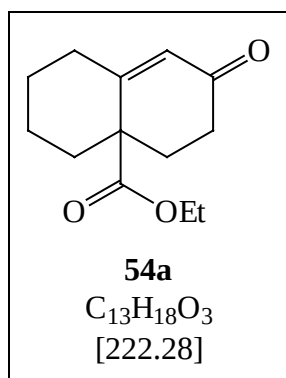
Der Enantiomerenüberschuß von Verbindung (+)-**3n** wurde nach Derivatisierung zu Verbindung **55** gemäß AV4 zu 41% *ee* bestimmt.

$[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = +66.4$ (c 12.2, CHCl_3), $[\alpha]_{578}^{\text{RT}} = +63.8$ (c 15.6, C_6H_6).

6.12.4 Allgemeine Vorschrift 4 (AV4): Derivatisierung der *Michael*-Produkte **3** mit konz. H_2SO_4

Das *Michael*-Produkt **3** wird im dreifachen Volumen konz. H_2SO_4 über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf Eiswasser gegossen. Die wäßrige Phase wird mit festem Na_2CO_3 neutralisiert und mehrfach mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, zur Trockene eingengt und der Rückstand chromatographisch gereinigt (SiO_2 , MTB/Hexan 1 : 1).

6.12.4.1 Bicyclo[4.4.0]dec-1-en-3-on-6-carbonsäureethylester (**54a**)



Gemäß AV4 wurde das *Michael*-Produkt **3d** (250 mg, 1.04 mmol) zum Aldolkondensationsprodukt **54a** (103 mg, 0.463 mmol, MTB/Hexan 1 : 1, 45%, $R_f = 0.31$, farbloses Öl) umgesetzt.

Chirale GC von Verbindung **54a**: Temperatur-Gradient von 115°C bis 160°C mit 0.5 K min^{-1} , $t(\text{S}) = 58.9 \text{ min}$, $t(\text{R}) = 62.7 \text{ min}$.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.25$ (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H), 1.30–1.47 (m, 2H), 1.68–1.98 (m, 3H), 1.24–2.46 (m, 7H), 4.20 (q, $J = 7.2 \text{ Hz}$,

2H), 5.91 (s, 1H) ppm.

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ = 14.22 (CH_3), 23.15 (CH_2), 26.53 (CH_2), 34.19 (CH_2), 34.66 (CH_2), 34.82 (CH_2), 38.40 (CH_2), 48.87 (C), 61.39 (CH_2), 126.50 (CH), 163.13 (C), 173.35 (C), 198.89 (C) ppm.

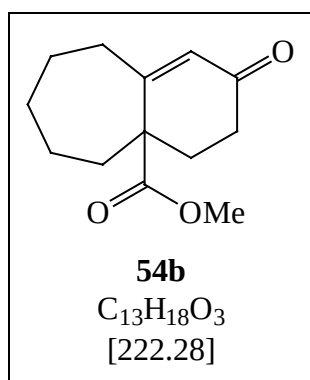
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2936 (s), 2862 (m), 1724 (vs), 1679 (vs), 1625 (m), 1451 (m), 1258 (s), 1233 (s), 1231 (s), 1185 (s) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 222 (54) [M^+], 149 (100), 138 (24), 122 (52), 107 (50), 91 (46), 79 (44).

HRMS: Molmasse berechnet 222.1256 (für $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$), gefunden 222.1255 (M^+).

Analyse für $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (222.28): berechnet C 65.53, H 7.61, gefunden C 65.91, H 7.79.

6.12.4.2 Bicyclo[5.4.0]undec-7-en-9-on-1-carbonsäuremethylester (54b)



Gemäß AV4 wurde das *Michael*-Produkt **3l** (985 mg, 4.10 mmol) zum Aldolkondensationsprodukt **54b** (351 mg, 1.58 mmol, 39%, MTB/Hexan 1 : 1, R_f = 0.29, farbloses Öl) umgesetzt.

Chirale GC von Verbindung **54b**: Temperatur-Gradient von 115°C bis 160°C mit 0.33 K min^{-1} , t_1 = 94.5 min, t_2 = 98.0 min.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.19–1.38 (m, 2H), 1.43–1.55 (m, 1H), 1.61–1.83 (m, 3H), 1.86–1.95 (m, 1H), 1.97–2.11 (m, 2H), 2.25 (dt, J = 13.4 Hz, J = 3.9 Hz, 1H), 2.30–2.44 (m, 2H), 2.45–2.52 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 5.96 (s, 1H) ppm.

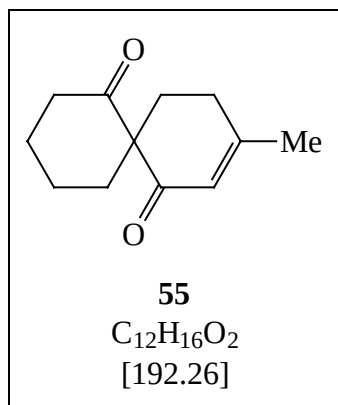
^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ = 23.8 (CH_2), 30.2 (CH_2), 30.7 (CH_2), 33.2 (CH_2), 34.8 (CH_2), 35.7 (CH_2), 37.1 (CH_2), 51.0 (C), 52.4 (CH_3), 129.5 (CH), 167.0 (C), 174.5 (C), 198.8 (C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2928 (s), 1726 (vs), 1680 (vs), 1447 (m), 1248 (s), 1210 (s), 1163 (s) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 222 (60) [M^+], 166 (46), 163 (100), 121 (38).

HRMS: Molmasse berechnet 222.1256 (für $C_{13}H_{18}O_3$), gefunden 222.1252 (M^+).

6.12.4.3 4-Methylspiro[5.5]undec-3-en-2,7-dion (55)



Gemäß AV4 wurde das *Michael*-Produkt **3n** (187 mg, 0.889 mmol) zum Aldolkondensationsprodukt **55** (22.0 mg, 0.114 mmol, 13%, MTB/Hexan 1 : 1, R_f = 0.18, weißer Feststoff) umgesetzt.

Chirale GC von Verbindung **55**: Temperatur-Gradient von 100°C bis 140°C mit 0.25 K min^{-1} , t_1 = 97.5 min, t_2 = 115.1 min.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.52 (ddd, J = 13.8 Hz, J = 10.2 Hz, J = 3.6 Hz, 1H), 1.66–1.80 (m, 3H), 1.80–1.90 (m, 1H), 1.93 (s, 2H), 1.96–2.04 (m, 1H), 2.22–2.44 (m, 3H), 2.44–2.58 (m, 2H), 2.75 (ddd, J = 14.2 Hz, J = 10.2 Hz, J = 5.8 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H) ppm.

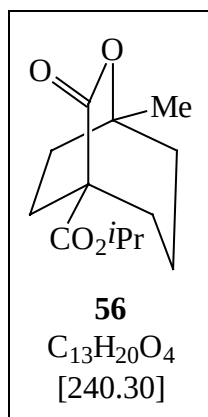
$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ = 20.98 (CH_2), 23.92 (CH_3), 26.99 (CH_2), 28.05 (CH_2), 30.85 (CH_2), 35.13 (CH_2), 41.06 (CH_2), 58.61 (C), 125.36 (CH), 160.98 (C), 198.31 (C), 210.90 (C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3031 (w), 2937 (s), 2865 (m), 1704 (vs), 1661 (vs), 1447 (m), 1429 (m), 1380 (m), 1342 (m), 1315 (m), 1307 (m), 1209 (s), 1138 (m), 1129 (m) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 193 (40) [$M + H^+$], 192 (2) [M^+], 174 (43), 164 (19), 136 (31), 121 (30), 82 (100).

HRMS: Molmasse berechnet 193.1229 (für $C_{12}H_{17}O_2$), gefunden 193.1230 ($M^+ + H$).

Analyse für $C_{12}H_{16}O_2$ (192.26): berechnet C 74.97, H 8.39, gefunden C 74.72, H 8.37.

6.12.4.4 5-Methyl-6-oxabicyclo[3.2.2]nonan-7-on-1-carbonsäureisopropylester (56)

Gemäß AV4 wurde das *Michael*-Produkt **3i** (132 mg, 0.549 mmol) zum Kondensationsprodukt **56** (29.0 mg, 0.121 mmol, 22%, MTB/Hexan 1 : 1, R_f = 0.30, farbloses Öl) umgesetzt.

Chirale GC von Verbindung **56**: Isotherm bei 115°C, t_1 = 233 min, t_2 = 241 min.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.27 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.40 (s, 3H), 1.76–1.89 (m, 4H), 1.94–2.00 (m, 2H), 2.00–2.07 (m, 1H), 2.07–2.15 (m, 2H), 2.55–2.62 (m, 1H), 5.08 (Heptett, J = 6.2 Hz, 1H) ppm.

^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 20.7 (CH_2), 21.5 (CH_3), 21.7 (CH_3), 24.6 (CH_2), 29.6 (CH_2), 30.1 (CH_3), 30.9 (CH_2), 38.1 (CH_2), 51.8 (C), 69.2 (CH), 82.8 (C), 170.9 (C), 173.0 (C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2979 (s), 1739 (vs), 1722 (vs), 1374 (s), 1263 (s), 1232 (s), 1192 (s), 1158 (s), 1106 (s), 1047 (s) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 240 (4) [M^+], 212 (36), 170 (65), 137 (82), 125 (100), 111 (69), 97 (78).

HRMS: Molmasse berechnet 240.1362 (für $C_{13}H_{20}O_4$), gefunden 240.1364 (M^+).

Analyse für $C_{13}H_{20}O_4$ (240.30): berechnet C 64.98, H 8.39, gefunden C 64.32, H 8.32.

6.12.5 Allgemeine Vorschrift 5 (AV5): Umesterung der *Michael*-Produkte 3 mit DMAP

Eine Mischung des *Michael*-Produktes **3** (1 eq) und DMAP (2-3 eq) in absoluten MeOH oder EtOH (10-50 eq.) wird über Nacht in einem fest verschlossenen Reaktionsgefäß bei 70°C gerührt und anschließend das Reaktionsgemisch direkt mit MTB über Kieselgel filtriert. Man erhält eine Mischung des Eduktes **3** und des umgeesterten *Michael*-Produktes **3'**, die direkt durch chirale GC analysiert werden kann.

7. Anhang

7.1 Abkürzungen und Symbole

α	Drehwert
Ac	Acetyl
aq	wasserhaltig
ATR	abgeschwächte Totalreflexion
$B^{\ominus}$	Base
Bn	Benzyl
br	breit
i Bu	Isobutyl
t Bu	<i>tert</i> -Butyl
c	Konzentration
δ	chemische Verschiebung
d	Dublett
D	Donor
DC	Dünnschichtchromatographie
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer
DI	Direkteinlaß
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuß
<i>EE</i>	Ethoxyethyl
EI	Elektronenstoß-Ionisation
eq	Äquivalent
Et	Ethyl
EtOH	Ethanol
Et ₂ O	Diethylether
GC	Gaschromatographie
GC/MS	Gaschromatographie-Massenspektrometrie-Kopplung
HB	konjugierte Säure zur Base $B^{\ominus}$
HRMS	Hochaufgelöste Massenspektrometrie
Hz	Hertz
IR	Infrarotspektroskopie

J	Kopplungskonstante
λ	Wellenlänge
L	Ligand
m	Multiplett (NMR), mittel (IR)
Me	Methyl
MeOH	Methanol
MS	Massenspektrometrie
MTB	Methyl- <i>tert</i> -butyl-ether
MVK	Methylvinylketon
m/z	Masse / Ladung
NMR	Kernresonanzspektroskopie
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl
Ph	Phenyl
ppm	parts per million
q	Quartett
<i>rac</i>	racemisch
R_f	Ratio of fronts
RT	Raumtemperatur
s	Singulett (NMR), stark (IR)
t	Triplett
<i>tert</i>	tertiär
Tf	Trifluormethansulfonyl
THF	Tetrahydrofuran
Tos	<i>para</i> -Toluolsulfonyl
vs	sehr stark
w	schwach

7.2 Literaturverzeichnis

- [1] a) T. Komnenos, *Liebigs Ann. Chem.* **1883**, 218, 145; b) L. Claisen, *J. Prakt. Chem.* **1887**, 35, 413; c) A. Michael, *J. Prakt. Chem.* **1887**, 36, 113; d) A. Michael, *J. Prakt. Chem.* **1887**, 35, 349; e) A. Michael, O. Schulthess, *J. Prakt. Chem.* **1892**, 45, 55; Übersichten: f) E. D. Bergmann, D. Ginsburg, R. Pappo, *Org. React.* **1959**, 10, 179; g) D. A. Oare, C. H. Heathcock in *Topics in Stereochemistry* (Hrsg.: E. L. Eliel, S. H. Wilen), Wiley Interscience, New York, **1989**, 19, 227; h) P. Perlmutter, *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis*, Tetrahedron Organic Chemistry Series Vol. 9, Pergamon, Oxford, **1992**; i) intramolekulare *Michael*-Reaktionen: R. D. Little, M. R. Masjedizadeh, O. Wallquist, J. I. McLoughlin, *Org. React.* **1995**, 47, 315.
- [2] Übersicht: A. T. Nielsen, W. J. Houlihan, *Org. React.* **1968**, 16, 1.
- [3] Übersicht: J. Sauer, R. Sustmann, *Angew. Chem.* **1980**, 92, 773.
- [4] Übersicht: R. F. Heck, *Org. React.* **1982**, 27, 345.
- [5] Übersicht: J. K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 504.
- [6] Übersichten: a) M. Schuster, S. Blechert, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2124; b) R. H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron* **1998**, 54, 4413.
- [7] Übersichten: a) D. Hoppe, T. Hense, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2376; b) D. Seebach, A. R. Sting, M. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2880; c) C. Fehr, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2726.
- [8] Übersicht: I. Ojima (Hrsg.), *Catalytic Asymmetric Synthesis*, VCH, Weinheim, **1993**.
- [9] a) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **1971**, 83, 492; b) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1612.
- [10] Übersichten: a) M. E. Jung, *Tetrahedron* **1976**, 3; b) R. Gawley, *Synthesis* **1976**, 777.
- [11] a) H. Brunner, W. Zettlmeier, *Handbook of Enantioselective Catalysis with Transition Metal Compounds, Vol. 2, Ligands*, VCH, Weinheim, **1993**; b) A. Jacobi, G. Huttner, U. Winterhalter, *Chem. Ber./Recueil* **1997**, 130, 1279; c) E. M. Vogl, J. Bruckmann, M. Kessler, C. Krüger, M. W. Haenel, *Chem. Ber./Recueil* **1997**, 130, 1315; d) C. R. Cheng, P.-H. Leung, K. F. Mok, *Inorg. Chim. Acta* **1997**, 260, 137; e) B. Antelmann, G. Huttner, J. Vogelsang, O. Walter, U. Winterhalter, *J. Organomet. Chem.* **1997**, 549, 139; f) J. Christoffers, A. Mann, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1475; g) J. Christoffers, A. Mann, J. Pickardt, *Tetrahedron* **1999**, 55, 495.
- [12] A. Garcia-Raso, J. Garcia-Raso, B. Campaner, R. Mestres, J. V. Sinisterra, *Synthesis* **1982**, 1037.

-
- [13] a) R. M. Lawrence, P. Perlmutter, *Chem. Lett.* **1992**, 305; b) J. H. Clark, D. G. Cork, *Chem. Lett.* **1983**, 1145; c) J. Boyer, R. J. P. Corriu, R. Perz, C. Reye, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 122.
- [14] R. Sreekuma, P. Rugmini, R. Padmakumar, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6557.
- [15] a) B. C. Ranu, S. Bhar, *Tetrahedron* **1992**, 48, 1327; b) P. Laszlo, P. Pennetreau, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2645.
- [16] E. Diez-Barra, A. de la Hoz, S. Merino, P. Sanchez-Verdu, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2359.
- [17] a) D. J. Macquarrie, *Chem. Commun.* **1997**, 601; b) D. J. Macquarrie, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4125.
- [18] a) Kotsuki, K. Arimura, T. Ohishi, R. Maruzasa, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3770; b) R. Antonioletti, F. Bonadies, E. S. Monteagudo, A. Scretti, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5373; c) H. Schick, B. Roatsch, H. Schwarz, A. Hauser, S. Schwarz, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 419; d) A. Lubineau, J. Auge, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 8073; e) Übersicht: J. Christoffers, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1259.
- [19] T. Saegusa, Y. Ito, S. Tomita, H. Kinoshita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, 45, 496.
- [20] a) K. Irie, K. Miyazu, K. Watanabe, *Chem. Lett.* **1980**, 353; b) K. Watanabe, K. Miyazu, K. Irie, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, 55, 3212; c) J. H. Nelson, P. N. Howells, G. C. DeLullo, G. L. Landen, R. A. Henry, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1246.
- [21] C. P. Fei, T. H. Chan, *Synthesis* **1982**, 467.
- [22] E. Keller, B. L. Feringa, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1879.
- [23] a) J. Christoffers, *Chem. Commun.* **1997**, 943; b) J. Christoffers, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 3141.
- [24] R. P. Eckberg, J. H. Nelson, J. W. Kennedy, P. N. Howells, R. A. Henry, *Inorg. Chem.* **1977**, 16, 3128.
- [25] a) J. Christoffers, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7083; b) J. Christoffers, H. Oertling, *Tetrahedron* **2000**, 56, 1339.
- [26] J. Christoffers, H. Oertling, M. Leitner, *Synlett* **2000**, 349.
- [27] Übersichten: a) J. Leonard, E. Diez-Barra, S. Merino, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2051; b) M. Shibasaki, H. Sasai, T. Arai, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1290; c) H. Steinhagen, G. Helmchen, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2489.
- [28] a) H. Wynberg, R. Helder, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4075; b) K. Herrmann, H. Wynberg, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 2238.
- [29] K. Herrmann, H. Wynberg, *Helv. Chim. Acta* **1977**, 69, 2208.

- [30] a) H. Sasai, T. Arai, Y. Satow, K. N. Houk, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6194; b) M. Shibasaki, H. Sasai, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 523; c) H. Sasai, E. Emori, T. Arai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5561; d) T. Arai, Y. M. A Yamada, N. Yamamoto, H. Sasai, M. Shibasaki, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1368; e) Übersicht: O. Reiser, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1996**, *44*, 380.
- [31] H. Brunner, B. Hammer, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 305.
- [32] G. Desimoni, G. Dusi, G. Faita, P. Quadrelli, P. Righetti, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4131.
- [33] F. Bonadies, A. Lattanzi, L. R. Orelli, S. Pesci, A. Scretti, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7649.
- [34] a) M. Sawamura, H. Hamashima, Y. Ito, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 593; b) M. Sawamura, H. Hamashima, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8295.
- [35] N. End, L. Macko, M. Zehnder, A. Pfaltz, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 818.
- [36] K. Ando, W. Seo, K. Tomioka, K. Koga, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 13081.
- [37] a) S. Coffey, *J. Chem. Soc.* **1921**, *119*, 94; b) A. H. Williams, F. N. Woodward, *J. Chem. Soc.* **1948**, 38; c) F. J. Lotspeich, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2068; d) J. Brittain, Y. Gareau, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3363.
- [38] Übersichten: a) F. Balkenhohl, C. von dem Bussche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2436; b) B. Jandeleit, D. J. Schäfer, T. S. Powers, H. W. Turner, W. H. Weinberg, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2648; c) K. D. Shimizu, M. L. Snapper, A. Hoveyda, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1885; d) T. Bein, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 335; e) W. F. Maier, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1294.
- [39] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2. Auflage, Wiley, New York, **1991**.
- [40] P. Varelis, B. L. Johnson, *Austr. J. Chem.* **1995**, *48*, 1775.
- [41] a) K. Takai, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3247; b) H. G. Aurich, F. Biesemeier, M. Boutahar, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 2329; c) H. G. Aurich, F. Biesemeier, *Synthesis* **1995**, 1171; d) A. Solladie-Cavallo, F. Bonne, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 171; e) F. Hammerschmidt, *Monatsh. Chem.* **1991**, *122*, 389.
- [42] F. Cramer, K. Pawelzik, H. J. Baldauf, *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 1049.
- [43] a) U. Widmer, *Synthesis* **1987**, 568; b) H.-P. Wessel, T. Iversen, D. R. Bundle, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 2247; c) P. Eckenberg, U. Groth, T. Huhn, N. Richter, C. Schmeck, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1619.
- [44] a) Y. Ito, Y. Kobayashi, T. Kawabata, M. Takase, S. Terashima, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5767; b) P. Van de Weghe, C. Bied, J. Collin, J. Marcalo, I. Santos, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *475*, 121.

-
- [45] G. E. Keck, M. B. Andrus, D. R. Romer, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 417.
- [46] A. Ochoa, A. Dobarro, J. Marti, F. Lopez-Calahorra, *Synth. Commun.* **1995**, 25, 2217.
- [47] G. Yang, X. Ding, F. Kong, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6725.
- [48] U. Berens, H.-D. Scharf, *Synthesis* **1991**, 832.
- [49] a) T. Hiyama, K. Kobayashi, K. Nishide, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 60, 2127; b) A. Terfort, H. Brunner, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 1467.
- [50] B. Seuring, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1977**, 60, 1175.
- [51] P. S. Manchand, A. Schwartz, S. Wolff, P. S. Belica, P. Madan, P. Patel, S. J. Saposnik, *Heterocycles* **1993**, 35, 1351.
- [52] a) G. Uccello-Barretta, A. Cuzzola, F. Balzano, R. Menicagli, A. Iuliano, P. Salvadori, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 827; b) J. Otera, Y. Niibo, H. Nozaki, *Tetrahedron* **1991**, 47, 7625; c) J. Gombos, E. Haslinger, U. Schmidt, *Chem. Ber.* **1976**, 109, 2645.
- [53] K. Hintzer, B. Koppenhoefer, V. Schurig, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3850.
- [54] a) M. J. Kland-English, R. K. Summerbell, I. M. Klotz, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 3709; b) X.-L. Wang, S.-X. Tang, Z. Hu, C.-F. Wang, *Acta Chim. Sin. Engl. Ed.* **1987**, 261.
- [55] a) C. J. Lancelot, D. J. Cram, P. v. R. Schleyer in *Carbonium Ions*, Vol. 3 (Hrsg.: G. A. Olah, P. v. R. Schleyer), Wiley, New York, **1972**, 1347; b) F. L. Schadt III, C. J. Lancelot, P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 228; c) G. A. Olah, R. J. Spear, D. A. Forsyth, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 2615.
- [56] a) *rac*-**48a**: H. Takeuchi, K. Kitajima, Y. Yamamoto, K. Mizuno, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1993**, 199; b) *rac*-**48b**: J. Iqbal, A. Pandey, A. Shukla, R. R. Srivastava, S. Tripathi, *Tetrahedron* **1990**, 46, 6423; c) (*S*)-**48b**: R. L. Crumbie, B. S. Deol, J. E. Nemorin, D. D. Ridley, *Aust. J. Chem.* **1978**, 31, 1965; d) *rac*-**48c** und *rac*-**48f**: K. Issleib, H.-R. Roloff, *Chem. Ber.* **1965**, 98, 2091; e) (*S*)-**48c**: H. B. Kagan, M. Tahar, J.-C. Fiaud, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5959; f) (*R*)-**48d** und (*R*)-**48e**: M. Node, K. Nishide, Y. Shigeta, K. Obata, H. Shiraki, H. Kunishige, *Tetrahedron* **1997**, 53, 12883; g) (*R*)-**48f**: G. Muller, D. Sainz, *J. Organomet. Chem.* **1995**, 495, 103.
- [57] a) O. Schrake, M. H. Franz, R. Wartchow, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron* **2000**, 56, 4453; b) J. Christoffers, *Helv. Chim. Acta* **1998**, 81, 845.
- [58] a) W. J. Pope, J. L. B. Smith, *J. Chem. Soc.* **1921**, 119, 396; b) D. Edwards, J. B. Stenlake, *J. Chem. Soc.* **1956**, 3892.
- [59] H. J. Schneider, J. J. Bagnell, *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 1984.
- [60] J. F. Larrow, E. N. Jacobsen, *Org. Synth.* **1997**, 75, 1.

-
- [61] a) J. Christoffers, N. Önal, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1633; b) C. A. M. Fraga, E. J. Barreiro, *Synth. Commun.* **1995**, 25, 1133.
- [62] J. H. Clark, J. M. Miller, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 1743.
- [63] a) G. Frater, *Helv. Chim. Acta* **1980**, 63, 1383; b) V. Prelog, M. M. Wirth, L. Rudzicka, *Helv. Chim. Acta* **1946**, 29, 1425; c) S. Janardhanam, A. Balakumar, K. Rajagopalan, L. Suganthi Bai, K. Ravikumar, S. S. Rajan, *Synth. Commun.* **1993**, 23, 297; d) E. H. Evans, A. T. Hewson, L. A. March, I. W. Nowell, A. H. Wadsworth, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 137.
- [64] Y. Taimai, A. Kamifuku, E. Koshiishi, S. Miyano, *Chem. Lett.* **1995**, 957.
- [65] a) M. Pfau, G. Revial, A. Guingant, J. d'Angelo, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 273; b) H. Brunner, J. Kraus, H.-J. Lautenschlager, *Monatsh. Chem.* **1988**, 119, 1161; c) D. Desmaële, J. d'Angelo, C. Bois, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, 1, 759; d) A. Guingant, H. Hammami, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 411; e) K. D. Belfield, J. Seo, *Synth. Commun.* **1995**, 25, 461; f) Übersicht: J. d'Angelo, D. Desmaële, F. Dumas, A. Guingant, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 459.
- [66] K.-Y. Ko, E. L. Eliel, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 5353.
- [67] K. D. Cooper, H. M. Walborsky, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2110.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Ulrich Rößler
Geburtsdatum und -ort: 3. Mai 1972, Berlin, Deutschland
Anschrift: Wielandstr. 10
D-12159 Berlin
E-Mail: ulrichr@wap0105.chem.tu-berlin.de
Familienstand: ledig

Bildungsweg und Studium

Aug 1978	Jul 1984	Uckermark-Grundschule in Schöneberg, Berlin
Aug 1978	Jun 1991	Paulsen-Oberschule (Gymnasium) in Steglitz, Berlin
Jun 1991		Abitur
Okt 1991	Mar 1997	Chemie-Studium an der Technischen Universität Berlin
Okt 1993		Vordiplom
Jun 1996	Mar 1997	Diplomarbeit in Organischer Chemie bei Prof. Dr. S. Blechert, TU Berlin, "Elektronentransfer-induzierte Synthese von Canthin-Alkaloiden"
Apr 1997		Diplom
Seit Mai 1997		Doktorarbeit in Organischer Chemie bei Dr. J. Christoffers, TU Berlin, "Stereoselektive, Übergangsmetallkatalysierte Michael-Reaktionen"

Sonstige Tätigkeiten

Aug 1997	Jul 2000	Wissenschaftlicher Mitarbeiter bei Dr. J. Christoffers, TU Berlin, im Rahmen des Projektes "Stereoselektive, Übergangsmetallkatalysierte Michael-Reaktionen"
Aug 2000	Sep 2000	Lehrauftrag an der TU Berlin, "Praktikum Organische Chemie für Lebensmittel- und Biotechnologen"