

Konjugierte Addition von Organozinkverbindungen an Nitroalkene

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor Rerum Naturalium (Dr. rer. nat.)

der Fakultät für Chemie an der Universität Bielefeld

Vorgelegt von

B. Sc. Audrius Rimkus

Bielefeld 2002

Vorsitzender des Prüfungsausschusses: Prof. Dr. L. Weber

1. Gutachter: Prof. Dr. N. Sewald

2. Gutachter: Prof. Dr. J. Mattay

Protokolführer: Dr. A. Brockhincke

Termin der mündlichen Prüfung: 19. April 2002

Meinen Eltern und Zofija

Die vorliegende Arbeit entstand unter Leitung von
Herrn Prof. Dr. Norbert Sewald
in der Zeit von April 1998 bis September 2001
am Institut für Organische Chemie der Universität Leipzig und Fakultät für Organische und
Bioorganische Chemie der Universität Bielefeld

Herrn Prof. Dr. Norbert Sewald möchte ich für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, seine Toleranz und allseitige Unterstützung, sowie für die zahlreichen Diskussionen, Hinweise und Anregungen danken.

Allen ehemaligen und derzeitigen Mitarbeitern des Arbeitskreises in Bielefeld möchte ich für die kollegiale Zusammenarbeit, freundschaftliche Arbeitsatmosphäre, fachlichen Anregungen und Diskussionen danken. Herrn Dirk Bächle und Herrn Ulf Strijowski danke ich außerdem für das Korrekturlesen des Manuskripts.

Herrn Dr. V. Wendisch danke ich für die umfangreiche Einführung in den bearbeiteten Themenbereich.

Für die Aufnahme der NMR-Spektren danke ich Herrn G. Lipinski und Herrn K.-P. Mester. Für die Aufnahme der Elementaranalysen danke ich Frau B. Michel. Für die Messung der Röntgenstrukturanalyse danke ich Frau B. Neumann.

Für die Messung der GC-MS-Spektren danke ich der Arbeitsgruppe Prof. Dr. J. Mattay. Für die Aufnahme der ESI-MS-Spektren danke ich Herrn Dr. M. Letzel.

Herrn Prof. Dr. K. Burger und allen Mitarbeitern seines Arbeitskreises sowie den Mitarbeitern des Instituts danke ich für die freundliche Atmosphäre während meines Aufenthaltes in Leipzig.

Für die engagierte Mitarbeit während ihrer Blockpraktika danke ich Astrid Holtmann und Kyung-Jae Na.

Herrn Prof. Dr. E. Butkus (Universität Vilnius, Litauen) danke ich, dass ich in seinem Arbeitskreis die *molecular modelling* Rechnungen (*PC Spartan Pro*) durchführen konnte. Herrn Prof. Dr. A. Pfaltz (Universität Basel, Schweiz) danke ich für den zur Verfügung gestellten Liganden **L22**.

Ich danke der Konrad-Adenauer-Stiftung und der Graduiertenförderung des Landes Nordrhein-Westfalen für die finanzielle Unterstützung.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie für das Verständnis und die Unterstützung während der gesamten Promotionszeit.

Abkürzungen:

acac	Acetylacetonat
Ar	Aryl-Rest
ar.	aromatisch (NMR)
ber.	berechnet (Elementaranalyse, MALDI-ToF-MS)
BINAP	Bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthalen
BINOL	1,1'-Binaphthalen-2,2'-diol
Boc	tert.-Butyloxycarbonyl
br.	breit (NMR)
^t Bu-DBA	N,N'-Di- <i>tert</i> -butyl-1,4-diazabutadien
bipy	2,2'-Bipyridyl
CI	chemische Ionisation
Cy	Cyclohexyl-Rest
de	Diastereomerenüberschuss
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DMA	N,N-Dimethylacetamid
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMPU	N,N'-Dimethylpropylenharnstoff
DMSO	Dimethylsulfoxid
d.r.	Diastereomerenverhältnis
ee	Enantiomerenüberschuss
EE	Ethylacetat
EI	Elektronenionisation
ESI-MS	Electrospray Ionization Mass Spectrometry
EXAFS	Extended X-Ray Absorption Fine Structure
GC (GLC)	Gas-Chromatographie (Gas-Flüssigkeit Chromatographie)
gef.	gefunden (Elementaranalyse, MALDI-ToF-MS)
h	Stunde(n)
HMPT	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HPLC	Hochdruckflüssigchromatographie

Hz	Hertz
IR	Infrarot-Spektroskopie
J	Kopplungskonstante (NMR)
kat.	katalytisch
Kat.	Katalysator
m	Multiplett (NMR), medium (IR)
M	Molarität
MALDI-ToF-MS	Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation Time of Flight Mass Spectrometry
MHz	Megahertz
min	Minute(n)
MS	Massenspektrometrie
N	Normalität
NMP	1-Methyl-2-pyrrolidon
NMR	Nuclear Magnetic Resonance (Spektroskopie)
PE	Petrolether
ppm	parts per million
PTSA	p-Toluensulfonsäure
R _f	reziproke Fließstrecke (DC)
RT	Raumtemperatur
t _R	Retentionszeit
s	Singulett (NMR), strong (IR)
TADDOL	α,α,α',α'-Tetraphenyl-2,2'-dimethyl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
TfO (Triflat)	Trifluormethylsulfonat-Rest
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	N, N'-Tetramethylethylendiamin
TMS	Tetramethylsilan
TMSBr	Trimethylsilylbromid
TMSCl	Trimethylsilylchlorid
TMSM	Trimethylsilylmethyl
w	schwach (IR)

Inhaltsverzeichnis

1.	ALLGEMEINER TEIL	1
1.1	Einleitung.....	1
1.2	Organozinkverbindungen	2
1.2.1	Synthesemethoden von Monoorganozinkverbindungen.....	2
1.2.1.1	<i>Oxidative Zink-Insertion.....</i>	<i>2</i>
1.2.1.2	<i>Weitere Methoden zur Synthese von Monoorganozinkverbindungen.....</i>	<i>4</i>
1.2.2	Synthesemethoden von Diorganozinkverbindungen	4
1.2.2.1	<i>Halogen-Zink-Austauschreaktion.....</i>	<i>4</i>
1.2.2.2	<i>Weitere Methoden zur Synthese von Diorganozinkverbindungen.....</i>	<i>5</i>
1.2.3	Struktur von Mono- und Diorganozink-Verbindungen	6
1.2.4	Transmetallierung der Organozinkverbindungen	9
1.2.5	Gemischte Organozink-Verbindungen	10
1.3	β -Aminosäuren	11
1.3.1	In der Natur vorkommende β -Aminosäuren.....	11
1.4	1,4-Addition (Konjugierte Addition / <i>Michael</i> -Reaktion).....	13
1.4.1	Enantioselektive katalytische 1,4-Addition	14
1.4.1.1	<i>Kupferkatalysierte 1,4-Addition</i>	<i>17</i>
1.4.2	Organozinkverbindungen in der enantioselektiven kupferkatalysierten 1,4-Addition.....	18
1.4.2.1	<i>Auf BINOL basierende chirale Liganden für enantioselektive kupferkatalysierte 1,4-Addition</i>	<i>19</i>
1.4.2.2	<i>Enantioselektive kupferkatalysierte 1,4-Addition von Dialkylzink an Nitroalkene</i>	<i>21</i>
1.4.2.3	<i>Mechanistische Aspekte der Kupfer(I)-katalysierten 1,4-Addition von Dialkylzink-Verbindungen an Enone.....</i>	<i>22</i>
1.5	Synthesemethoden von Nitroalkenen	23
1.5.1	Nitroaldol-Kondensation (<i>Henry</i> -Reaktion).....	24
1.5.2	Dehydratisierung von β -Nitroalkanolen	26
1.5.3	Weitere Synthesemethoden von Nitroalkenen	27
2.	SPEZIELLER TEIL.....	28
2.1	Aufgabenstellung.....	28
2.2	Synthese von Nitroalkenen	30
2.3	Mechanistische Aspekte der Bildung von Nitroalkenen	38
2.4	Synthese von Phosphoramiditen.....	39
2.5	Modifizierung von Phosphoramiditen	42

2.6	Kupferkatalysierte 1,4-Addition von Organozinkverbindungen an Nitroalkene	44
2.6.1	Kupferkatalysierte enantioselektive 1,4-Addition von Diorganozinkverbindungen	44
2.6.1.1	<i>Einsatz der Liganden L16, L19 und L22</i>	46
2.6.1.2	<i>Einsatz der Liganden L20 und L21</i>	47
2.6.2	Versuche zur diastereoselektiven Protonierung des gebildeten Nitronats.....	53
2.6.3	Bestimmung von Enantiomerenüberschüssen	54
2.6.4	Einfluss des Kupfers in den 1,4-Additionen von Trimethylsilylmethyl-Organozinkverbindungen an Nitroalkene. <i>Ips</i> o-Substitution	55
2.6.5	Kupferkatalysierte 1,4-Additionen von Trimethylsilylmethyl-Organozinkverbindungen an Nitroalkene.....	59
2.6.6	Weitere 1,4-Additionen an Nitroalkene.....	61
2.6.6.1	<i>Synthese funktionalisierter Alkyljodide</i>	61
2.6.6.2	<i>1,4-Addition von transmetallierten funktionalisierten Organozinkverbindungen an Nitroalkene</i>	61
2.6.6.3	<i>Synthese und Einsatz von Bis-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-zink in der 1,4-Addition an Nitrostyren</i>	63
2.6.6.4	<i>Versuche zur kupferkatalysierten 1,4-Addition von Dimyrtanzylzink an Nitroalkene</i>	64
2.7	Versuche zur Synthese von β^2 -Homoaminosäuren	66
2.8	Synthese und Einsatz des Amidophosphin-Liganden in der asymmetrischen katalytischen 1,4-Addition von Organozinkverbindungen an Nitroalkene	69
2.9	Versuche zum Abfangen des Nitronat-Anions durch ein Elektrophil in einer 1,4-Addition.....	71
3.	ZUSAMMENFASSUNG	73
4.	EXPERIMENTELLER TEIL	76
4.1	Lösungsmittel, Geräte und Arbeitsmethoden	76
4.2	Synthese von Nitroalkoholen.....	83
4.3	Synthese von Nitroalkenen	90
4.4	1,4-Addition von Dialkylzinkverbindungen an Nitroalkene	100
4.5	1,4-Additionen von Trimethylsilylmethyl-Organozinkverbindungen an Nitroalkene.....	112
4.6	Weitere 1,4-Additionen	122
4.7	Synthese von Phosphoramidit-Liganden	135
4.8	Synthese von Boc-geschützten β^2 -Homoaminosäureestern und β^2 -Homoaminosäuren ..	145
4.9	Synthese von (<i>S</i>)-(-)- <i>N</i> - <i>tert</i> -Butoxycarbonyl-2-[(diphenylphosphino)-methyl]-pyrrolidin L23	150
5.	ANHANG	157

5.1	β -Aminosäuren in natürlich vorkommenden Peptiden und Depsipeptiden.....	157
5.2	Röntgenstrukturanalyse von ((<i>R</i>)-2,6-Dimethyl-3,5-dioxa-4-phosphacyclo- hepta[2,1- <i>a</i> ;3,4- <i>a'</i>]di-naphthalen-4-yl)-(<i>R,R</i>)-bis-(1-phenylethyl)-amin (L21)	158
5.3	Verwendete Liganden.....	164
6.	LITERATUR	165

1. Allgemeiner Teil

1.1 Einleitung

Die Rolle der enantiomerenreinen Verbindungen wächst ständig. So lag der Marktanteil von enantiomerenreinen Arzneimitteln im Jahre 1999 bei 30 %. Das jährliche Wachstum dieser Arzneimittelsparte ist auf 8 % geschätzt.¹

Die asymmetrische Synthese und vor allem die katalytische asymmetrische Synthese weist viele Vorteile gegenüber anderen Methoden der EPC-Synthese (EPC: *Enantiomerically Pure Compounds*),² wie stöchiometrischen und enzymatischen Synthese-Strategien, auf. Der wichtigste Vorteil der asymmetrischen Katalyse ist die chirale Multiplikation (*chiral multiplication*): ein einziges Molekül des chiralen Katalysators kann mehrere tausend neue Chiralitätszentren generieren, ähnlich wie Enzyme in biologischen Systemen.

Die stöchiometrischen Methoden nutzen die Racematspaltung aus oder finden ihren Anfang in der *chiral pool* Synthese. Die Racematspaltungen sind zur Bildung von Diastereomeren auf Trennreagenzien (*resolving agents*) angewiesen. Die Diastereomeregemische müssen dabei oft aufwendigen Trennungen unterworfen werden. Auch aus der Sicht der Atomökonomie (*atom economy*)³ ist diese Methode sehr verschwenderisch, da das ungewünschte Diastereomer des Racemats reracemisiert bzw. verworfen werden muss. Auch das Trennreagenz muss abgetrennt werden. Die Anwendung von *chiral pool* Synthesen kann dagegen wegen der Zugänglichkeit von preiswerten Ausgangsverbindungen mit der richtigen Stereokonfiguration und Strukturähnlichkeit mit der Endsubstanz limitiert sein.⁴

Die Wichtigkeit der neuen und effektiven Methoden für asymmetrische katalytische Synthesen, die im Laufe der letzten Jahrzehnte entwickelt wurden, würdigt der *Nobel*-Preis 2001 für Chemie, der an W.S. Knowles, R. Noyori und K.B. Sharpless für ihre Arbeiten zur asymmetrischen Katalyse vergeben wurde.

Die konjugierte Addition nimmt eine wichtige Rolle in der asymmetrischen katalytischen Synthese ein. Sie bietet einen attraktiven und vielversprechenden Syntheseweg zu enantiomerenreinen Verbindungen, da eine Vielzahl an funktionalisierten organometallischen Reagenzien mit wachsendem Erfolg an diverse Substrate stereoselektiv addiert werden kann (s. **Kapitel 1.4**).

1.2 Organozinkverbindungen

Zinkorganische Verbindungen sind seit mehr als 150 Jahren bekannt.⁵ *Frankland* entdeckte 1884, dass die Reaktion zwischen Methyljodid beziehungsweise Ethyljodid und Zink in einem verschmolzenem Glasrohr Alkylzinkiodide liefert, die beim Erhitzen sehr pyrophores Dimethyl- bzw. Diethylzink erzeugen (**Abb. 1**).⁵

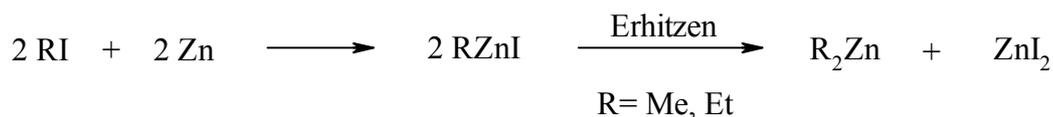


Abb. 1: Synthese von Dialkylzinkverbindungen nach *Frankland*

1887 hat *Reformatsky* über die *in situ* Bildung von 2-Bromzinkessigsäureethylester berichtet, der in zahlreichen Reaktionen als C-Nukleophil Einsatz gefunden hat.⁶

Seit Anfang des 19. Jahrhunderts wurden die Organozinkverbindungen (außer *Reformatsky*-Reagenzien) durch reaktivere *Grignard*-Reagenzien ersetzt. Auch wegen der normalerweise geringen Ausbeuten wurden die organischen Zinkverbindungen als unreaktiv bezeichnet und als Reagenzien mit einem geringen Einsatzpotenzial in der organischen Synthese eingestuft.

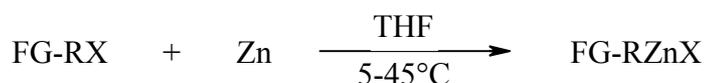
Erst in den 80iger Jahren des letzten Jahrhunderts wurde erkannt, dass die Reaktivität von Organozinkverbindungen durch die Übergangsmetall-Katalyse drastisch erhöht werden kann.⁷ Bald wurde festgestellt, dass die geringe Reaktivität der Zink-Kohlenstoff-Bindung zur Synthese hochfunktionalisierter Organozinkverbindungen erfolgreich genutzt werden kann.⁸

1.2.1 Synthesemethoden von Monoorganozinkverbindungen

1.2.1.1 Oxidative Zink-Insertion

Direkte Zink-Insertion in die Kohlenstoff (C_{sp^3})-Halogen-Bindung ist die wichtigste Methode zur Darstellung von Organozinkhalogeniden. 1962 berichtete *Gaudemar* über die schnelle und unter milden Reaktionsbedingungen verlaufende Zink-Insertion in Alkyljodide unter Verwendung von Zinkfolie.⁹ Zinkfolie kann durch kommerziell erhältliches Zink-Pulver, Zink-Späne, Zinkplatten, Zinkwatte oder granuliertes Zink ersetzt werden. Meistens muss das Zink jedoch vorher aktiviert werden.¹⁰ Die zahlreichen Methoden für die Zink-Aktivierung beruhen auf zwei Aktivierungsstrategien, entweder wird die desaktivierende Zinkoxid-Oberschicht vom Zink-Metall entfernt, oder es wird eine feine Verteilung von Zinkpartikeln in Lösung erzeugt.

Wegen der geringen Reaktivität der Organozinkverbindungen werden viele funktionelle Gruppen toleriert (**Abb. 2**),¹¹ wodurch die Synthese von polyfunktionalisierten Organozinkverbindungen ermöglicht wird (**Abb. 3**).^{11,12}



X= I, Br

FG= COOR, Enolat, Enon, CN, Halogenid, (RCO)₂N, (TMS)₂Si, RNH, NH₂,

RCONH, (RO)₃Si, (RO)₂P(O), RS, RS(O), RSO₂, PhCOS

R= Alkyl, Aryl, Benzyl, Allyl

Abb. 2: Direkte Zink-Insertion in die Kohlenstoff (C_{sp³})-Halogen-Bindung

Die Geschwindigkeit der Zink-Insertion ist stark von der Struktur des Halogenids, den Reaktionsbedingungen (Lösungsmittel, Temperatur, Konzentration) und der Zink-Aktivierung abhängig. Allyl- sowie Benzyl-Gruppen beschleunigen die Insertionsrate stark, so dass die Zink-Insertion sogar in die Kohlenstoff (C_{sp³})-Chlor-Bindung möglich ist.¹³ Eine polare funktionelle Gruppe in der α- oder β-Position des Halogenids beschleunigt die Zink-Insertion ebenfalls.¹⁴

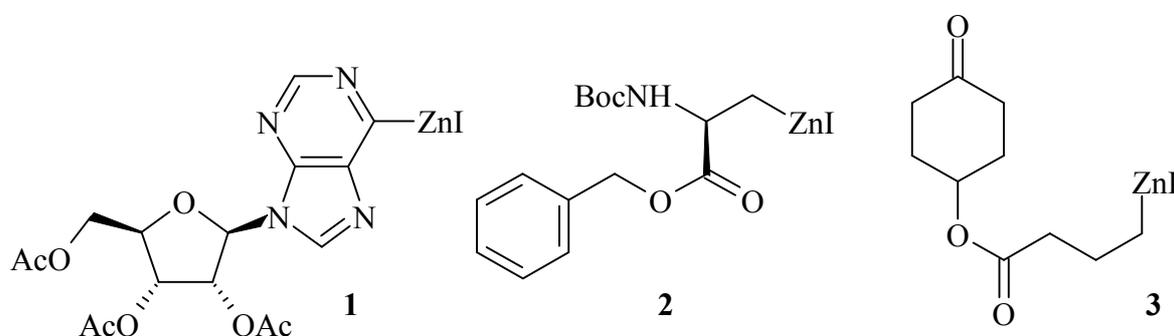


Abb. 3: Polyfunktionalisierte Organozinkverbindungen durch direkte Zink-Insertion

Alkenyl- oder Aryliodide reagieren mit Zink nur unter erhöhter Temperatur und in polaren Lösungsmitteln wie DMF.¹⁵ Unter ähnlichen Bedingungen (DMA oder DMPU als Lösungsmittel) können sogar Alkylmesylate, -tosylate und -diphenylphosphate unter Zugabe von Alkalimetallhalogeniden in guten Ausbeuten erzielt werden.¹⁶ Die letztere Methode ist von besonderer Bedeutung für die Synthese von elektronenreichen benzyliischen Zinkverbindungen, die sich aus Bromiden und Chloriden durch andere Methoden nicht darstellen lassen, da die *Wurtz-Kupplung* als Nebenreaktion dominiert.¹⁶

1.2.1.2 Weitere Methoden zur Synthese von Monoorganozinkverbindungen

Organozinkhalogenide können durch Transmetallierung von Organomagnesium-, Organolithium- oder Organobor-Verbindungen mit Zinkhalogeniden im Verhältnis 1:1 dargestellt werden (**Abb. 4**).

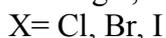
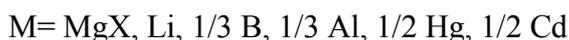
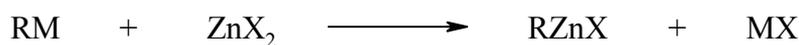


Abb. 4: Synthese von Organozinkhalogeniden durch Transmetallierung

Der Lithium-Zink-Austausch hat sich synthetisch als wertvollste Transmetallierungsreaktion bewährt. Diese Methode ermöglicht die Darstellung einer Reihe funktionalisierter Alkenyl- und Arylzinkhalogenide bei tiefen Temperaturen (-100 °C).¹⁷⁻¹⁹

1.2.2 Synthesemethoden von Diorganozinkverbindungen

1.2.2.1 Halogen-Zink-Austauschreaktion

1966 wurde von *Furukawa* berichtet,²⁰ dass Diiodmethan mit Diethylzink reagiert und dabei Ethyl-(iodmethyl)-zink und Ethyliodid in hoher Ausbeute entstehen (**Abb. 5**).

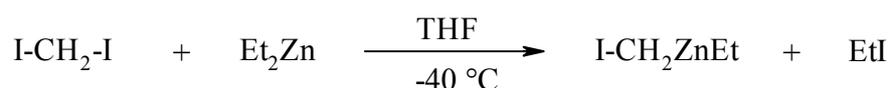


Abb. 5: Synthese von Ethyl-(iodmethyl)-zink

Diese Reaktion konnte auf mehrere funktionalisierte primäre Iodide übertragen werden (**Abb. 6**).²¹

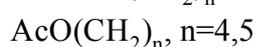
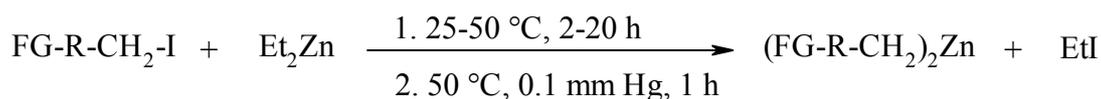


Abb. 6: Synthese von funktionalisierten Dialkylzink-Verbindungen durch Iod-Zink-Austausch

Übergangsmetalle katalysieren den Iod-Zink-Austausch, wobei Pd(II),²² Ni(II)²³ und Mn(II)²⁴ zu den Alkylzinkiodiden und Cu(I)²⁵ zu den Dialkylzink-Verbindungen führen. Auch die Menge von Diethylzink kann bei der katalytischen Reaktionsvariante bis auf ein Drittel reduziert werden.

1.2.2.2 Weitere Methoden zur Synthese von Diorganozinkverbindungen

Auch die Diorganozinkverbindungen können durch Transmetallierungsreaktionen dargestellt werden (**Abb. 7**).

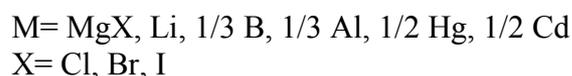
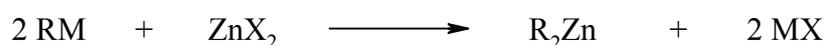


Abb. 7: Synthese von Diorganozinkverbindungen durch Transmetallierung

Die in der Synthese etablierteste Transmetallierungsvariante, die zu den Dialkylzinkverbindungen führt, ist der Bor-Zink-Austausch (**Abb. 8**). Dieser Reaktionstyp ist vor allem wegen der milden Reaktionsbedingungen von Bedeutung. Die Transmetallierung kann in wenigen Minuten bei 0 °C erfolgen.²⁶

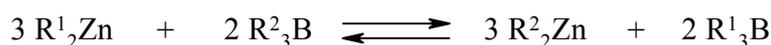


Abb. 8: Synthese von Diorganozinkverbindungen durch B-Zn-Austausch

Nach der Gleichung in **Abb. 8** verläuft die Synthese von Diallyl- und Dibenzylzink.^{27,29} Die treibende Kraft der Reaktion zwischen Dimethylzink und dem entsprechenden Halogenid ist die Freisetzung von flüchtigem Me₃B (Siedepunkt:- 20 °C).

Funktionalisierte primäre, sekundäre und benzyliche Diorganozinkverbindungen können durch einen aus funktionalisierten Alkenen abgeleiteten Syntheseweg dargestellt werden (**Abb. 9**).²⁸

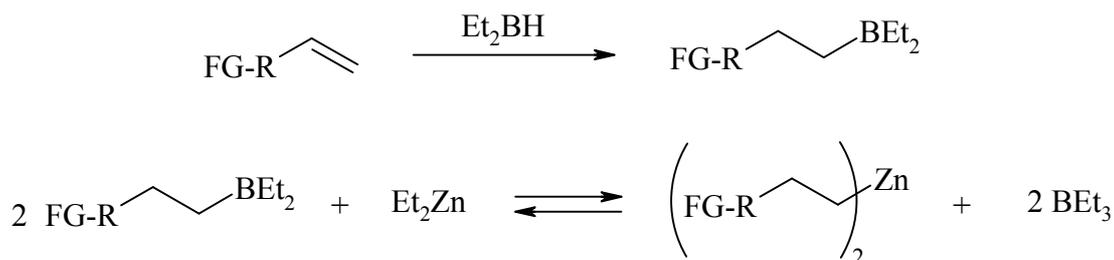


Abb. 9: Synthese von funktionalisierten Diorganozinkverbindungen aus Alkenen durch B-Zn-Austausch

Die Addition von Diethylboran an funktionalisierte Alkene liefert die entsprechenden Trialkylbor-Verbindungen FG-R-BEt₂ (**Abb. 9**), die durch weitere Transmetallierung mit Diethyl- oder Dimethylzink die erwünschten funktionalisierten Diorganozinkverbindungen ergeben.

Diallylzink lässt sich auch durch die Umsetzung von Allylmagnesiumbromid mit wasserfreiem Zinkchlorid darstellen.²⁹ Durch Lithium-Zink-Austauschreaktionen wird beispielweise Di-(2-furyl)-zink synthetisiert.³⁰

Hydrozinkierungsreaktionen haben auch ein bemerkenswertes synthetisches Potential, jedoch mangelt es dabei noch an der Allgemeingültigkeit dieses Reaktionstyps.³¹

Wasserstoff-Zink-Austauschreaktionen werden nur selten in der Synthese von Diorganozinkverbindungen eingesetzt und nur wenige Mono- oder Di-(1-alkinyl)-zinkreagenzien werden anhand dieser Methode dargestellt.³²

1.2.3 Struktur von Mono- und Diorganozink-Verbindungen

In der Lösung von Organozinkhalogeniden liegt ein Gleichgewicht vom *Schlenk*-Typ vor (**Abb. 10**). Normalerweise ist jedoch das Gleichgewicht stark nach links verschoben.³³



Abb. 10: Das Gleichgewicht vom *Schlenk*-Typ in Organozinkverbindungen

Das Zink-Atom in Monoorganozinkverbindungen bleibt durch seine kovalente Bindung an den organischen Rest R und eine elektronegative X-Gruppe koordinativ ungesättigt. Dadurch neigen die Monoorganozinkverbindungen stark zur Koordination zwischen den Zinkatomen und den elektronegativen Halogen-Atomen X.³⁴ Ethylzinkiodid beispielweise bildet ein Koordinationspolymer (**Abb. 11**),³⁵ Ethylzinkbromid und Ethylzinkchlorid bilden dagegen kubische tetramere Strukturen.³⁶

Funktionalisierte Organozinkiodide bilden polymere Strukturen, wobei die funktionellen Gruppen mit dem Zinkatom koordinieren. Im 2-Cyanoethylzinkiodid (**Abb. 12**)¹⁸ ist das Zink-Atom mit dem Stickstoff der Cyano-Gruppe des benachbarten Organozinkhalogenid-Moleküls komplexiert, was sich durch die Ausbildung einer Polymerkette im Kristall zeigt. Dazu ist am Zinkatom noch ein Molekül Tetrahydrofuran koordiniert. Außergewöhnlich ist die fast perfekte antiperiplanare Stellung der C-ZnI-Bindung zu der C-CN-Bindung.

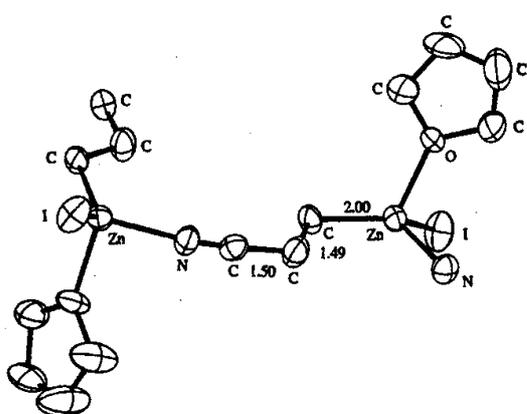


Abb. 12: Struktur von 2-Cyanoethylzinkiodid

Diorganozinkverbindungen zeigen eine nur geringe Tendenz zur Bildung von Assoziaten. Im monomeren und unsolvatisierten Zustand liegen die organischen Reste am Zinkatom normalerweise linear gebunden vor.³⁹ Dadurch, dass die C-Zn-Bindung leicht polar ist, können die Diorganozinkverbindungen am positiven Zinkatom Komplexbindungen mit polarisierbaren Molekülen wie Ethern oder tertiären Aminen eingehen. Diese Eigenschaft ist weniger ausgeprägt als bei Trialkylaluminium- oder -gallium-Verbindungen.⁴⁰ Mit der Komplexierung ändert sich die Koordinationszahl des Zinks von 2 auf 3 oder möglicherweise sogar bis auf 4.⁴¹

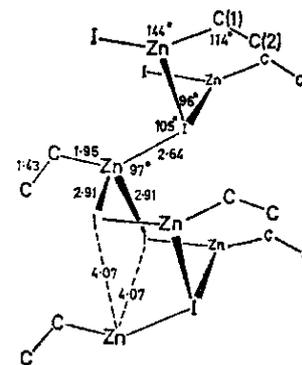


Abb. 11: Struktur von Ethylzinkiodid

Mit koordinierenden Lösungsmitteln wie Ethern und Aminen bilden Alkyl- und Arylzinkhalogenide 1:1 monomere Komplexe.³⁷ Die Koordinationsgeometrie des Pentadienylzinkchlorid-Komplexes mit einem bidentaten Donorliganden (z. B. TMEDA) deutet darauf hin (**Abb. 13**), dass das Zink-Atom eine nur leicht verzerrte tetraedrische Konfiguration aufweist und der $\angle\text{C-Zn-C}$ -Winkel bei 118.8° liegt.³⁸

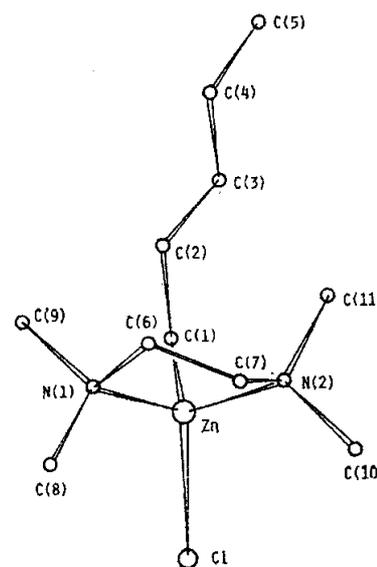


Abb. 13: Pentadienylzinkchlorid-TMEDA-Komplex

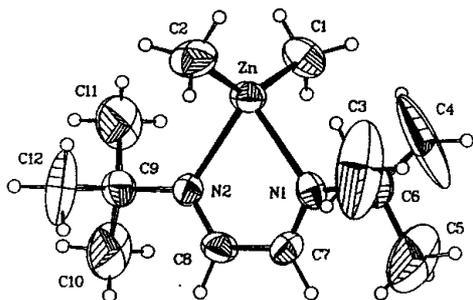


Abb. 14: Struktur des Dimethylzink-^tBu-DAB-Komplexes

Sperrigere Substituenten tragen dazu bei, dass der $\angle\text{C-Zn-C}$ -Winkel in Dialkylzinkverbindungen noch kleiner wird. In dem 1:1 Komplex von $[(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{CH}]_2\text{Zn}$ und bipy wird durch die Sperrigkeit der Bis-(trimethylsilyl)-methylgruppen ein $\angle\text{C-Zn-C}$ -Winkel von 126.4° ermöglicht.

Lösungsmittelfreies Diphenylzink ist als ein Assoziat aus zwei monomeren Diphenylzinkmolekülen zu beschreiben,⁴³ die durch zwei unsymmetrische μ -Phenylgruppen überbrückt sind (**Abb. 15**). Der $\angle\text{C}_{\text{ar}}\text{-Zn-C}_{\text{ar}}$ -Winkel entspricht jeweils 141.4° bzw. 142.2° .

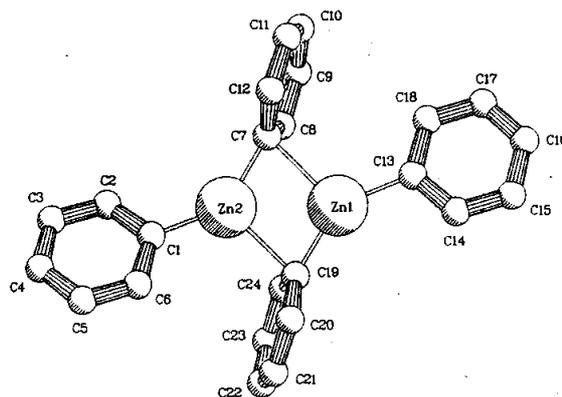


Abb. 15: Zwei assoziierte Diphenylzink-Moleküle

In den 1:1 Diphenylzink-Komplexen mit 1,2-Dimethoxyethan (Glyme) und Bis-(2-methoxyethyl)-ether (Diglyme) gleicht der Winkel $\angle\text{C}_{\text{ar}}\text{-Zn-C}_{\text{ar}}$ laut den

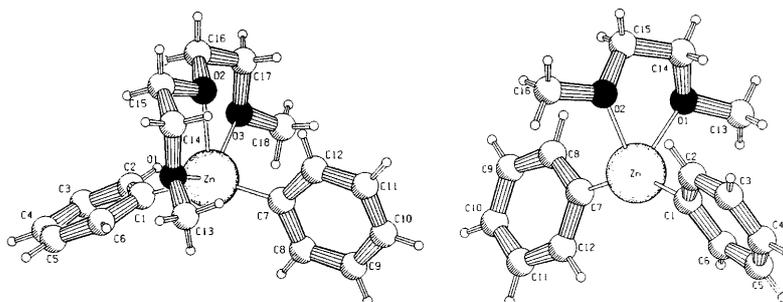


Abb. 16: 1:1 Komplexe von Diphenylzink mit Diglyme und Glyme

röntgenstrukturanalytischen Untersuchungen 146.6° bzw. 149.7° (**Abb. 16**).⁴¹

Im Vergleich zu intermolekularer Komplexierung von Diorganozinkverbindungen ist die intramolekulare Komplexierung im allgemeinen stabiler.

Dazu trägt die sterische und entropische Stabilisierung bei. Das Bis-[3-(diphenylphosphino)propyl]-zink ist beispielweise als verzerrter Tetraeder zu beschreiben (**Abb. 17**), wobei der $\angle\text{C-Zn-C}$ -Winkel 147.1° beträgt.⁴⁴

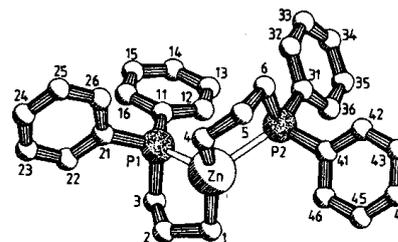


Abb. 17: Intramolekularer Komplex von Bis-[3-(diphenylphosphino)propyl]-zink

1.2.4 Transmetallierung der Organozinkverbindungen

Die funktionalisierten Organozinkhalogenide und Diorganozinkverbindungen sind, wie alle metallorganischen Verbindungen, die diese Funktionalitäten tolerieren, auch gegenüber den meisten Elektrophilen relativ unreaktiv.

Diese kinetische Trägheit kann dadurch umgangen werden, dass das Zinkatom der unreaktiven (stabilen) funktionalisierten Organozinkverbindung durch ein reaktiveres Metall ersetzt wird (Transmetallierung), so dass die folgende Umsetzung mit einem Elektrophil ermöglicht wird.

1982 haben *Negishi et al.* festgestellt, dass Organozinkhalogenide durch Palladium transmetalliert und damit nach der reduktiven Eliminierung in die weitere Kreuz-Kupplung (*cross-coupling*) einbezogen werden können (**Abb. 18**).⁴⁵

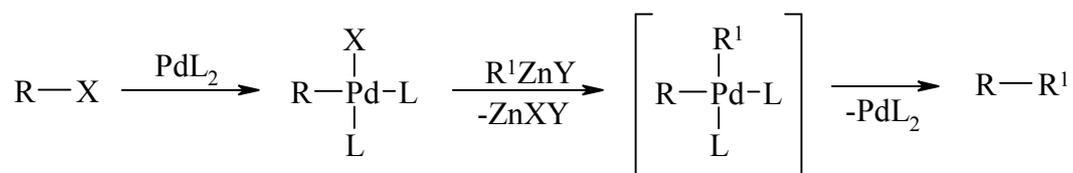


Abb. 18: Zn-Pd-Transmetallierung in einer Kreuz-Kupplung von *Negishi et al.*

Des Weiteren wurden neue Transmetallierungsreagenzien entwickelt. Kupfer-Salze wie $\text{CuBr} \cdot \text{Me}_2\text{S}$ ⁴⁶ in Ether-HMPA und im besonderen die in THF löslichen Salze $\text{CuCN} \cdot n\text{LiX}$ (*Knochel's Reagenzien*, **Abb. 19**) sind am besten zur Transmetallierung von Organozinkhalogeniden geeignet.^{8,21}

Durch Transmetallierung gebildete Kupfer-Zink-Verbindungen zeigen nur etwas geringere Reaktivität gegenüber Elektrophilen als Organocuprate, die aus Organolithium- oder Organomagnesium-Verbindungen dargestellt werden. Sie können Reaktionen mit verschiedenen Elektrophilen wie Enonen, Acylhalogeniden, aktivierten Alkinen,

Allylhalogeniden, Nitroalkenen, aktivierten Alkenyliodiden oder 1-Halogenalkinen eingehen. Dazu sind transmetallierte Organozinkverbindungen im Gegensatz zu Organolithium- und Grignard-Verbindungen von bemerkenswerter thermischer Stabilität.¹¹

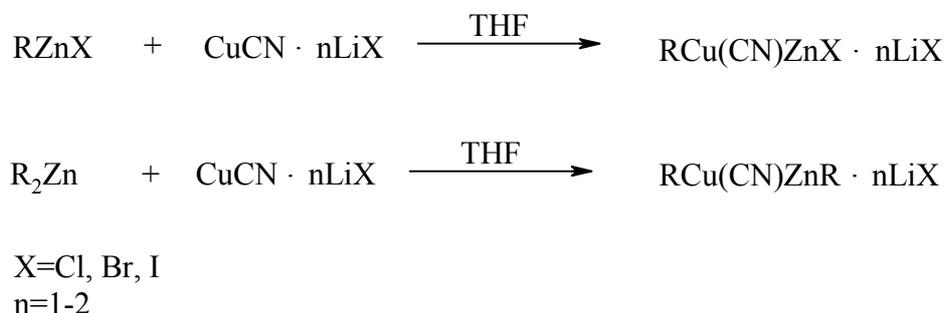


Abb. 19: Transmetallierung von Organozinkverbindungen mit $\text{CuCN} \cdot n\text{LiX}$

Die exakten Strukturen von RCu(CN)ZnX und RCu(CN)ZnR sind nicht bekannt. Laut neuester Untersuchungen sind durch Kupfer-Salze transmetallierte Organozinkverbindungen als gemischte Zn-Cu-Cluster zu deuten.¹¹ EXAFS-Daten von $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ weisen darauf hin, dass es sich um oligomere Einheiten von $(\text{CuCN})_n$ ($n > 2$) handelt,⁴⁷ wobei im Komplex RCu(CN)ZnX der Cyanid-Ligand immer noch am Kupferzentrum gebunden ist.

Wenn eine Organozinkverbindung und CuCN in einem stöchiometrischen Verhältnis von 2:1 eingesetzt werden, werden sogenannte *high order* Zinkcuprate gebildet.⁴⁸

1.2.5 Gemischte Organozink-Verbindungen

Der wesentliche Nachteil der Diorganozinkverbindungen R_2Zn ist der, dass nur einer der beiden Reste R von R_2Zn übertragen werden kann. Das ist insbesondere bei stereoselektiven Reaktionen von Nachteil, wenn ein hochfunktionalisierter Rest R übertragen werden soll. Ein weiterer Nachteil ist der hohe Überschuss an Organozinkverbindung (2-3 Äquivalente), der notwendig ist, um hohe Umsätze und Stereoselektivitäten zu erzielen. Organozinkhalogenide sind zwar "ökonomisch", sind jedoch wegen der geringeren Reaktivität benachteiligt.

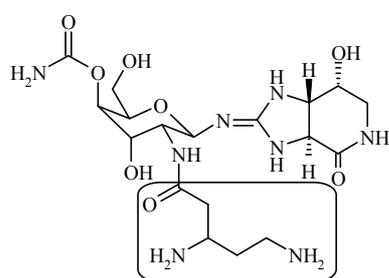
Von *Knochel et al.* wurde eine neue Klasse der gemischten Organozinkverbindungen $\text{RZnCH}_2\text{SiMe}_3$ eingeführt,⁴⁹ die sowohl hohe Reaktivität als auch Effizienz aufweisen. Der Trimethylsilylmethyl-Rest CH_2SiMe_3 fungiert hier als nichtransferierbarer "Dummy"-Ligand, so dass der "wertvolle" Rest R jetzt vollkommen effizient übertragen werden kann.⁵⁰ Auch werden geringere Mengen an Organozinkverbindung benötigt (<2 Äquivalente).⁴⁹

1.3 β -Aminosäuren

1.3.1 In der Natur vorkommende β -Aminosäuren

Zwar viel seltener als ihre α -Analoge, kommen β -Aminosäuren in freier wie in peptidisch gebundener Form in der Natur vor.^{51,52} β -Alanin ist beispielweise eine Vorstufe des Vitamins Panthothensäure und des Coenzym A. β -Alanin und (*R*)- β -Aminobuttersäure stellen Katabolite von Uracil und Thymin in Tieren, Pflanzen und einigen Microorganismen dar.⁵³

3-Aminobuttersäure ist als Katabolit von Valin gefunden worden und β -Leucin gilt als



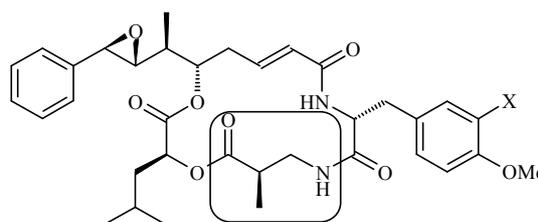
Streptothricin F

Vorstufe von α -Leucin.⁵⁴ (*3S*)- β -Lysin ist das erste Intermediat im anaeroben Katabolismus von (*2S*)- α -Lysin in *Clostridia*⁵⁵ und ist ein Baustein einer breiten Palette von Antibiotika⁵⁶ wie Streptothricin.⁵⁷ 2-Methyl- β -alanin ist ein weiterer Katabolit und wurde aus menschlichem Urin isoliert.⁵⁸ In höheren Organismen tritt β -Alanin in Form der Dipeptide Carnosin (β -Alanyl-histidin) und Anserin

(β -Alanyl-3-methyl-histidin) im Muskelgewebe auf.⁵⁹

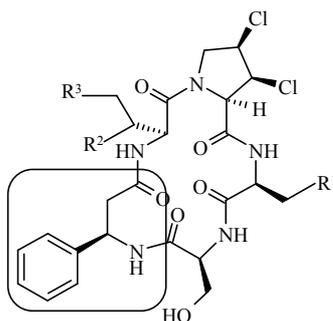
Die meisten natürlich vorkommenden β -Aminosäuren sind Bausteine biologisch aktiver Peptide oder Depsipeptide, die aus marinen Organismen oder Pflanzen isoliert wurden.⁵⁴

Cryptophycine^{60a} sind antitumoraktive und fungizide cyclische Depsipeptide und wurden aus den Cyanobakterien *Nostoc* sp. isoliert. Cryptophycine zeigen eine hohe Aktivität gegen mehrere Krebs-Linien, zu denen auch einige multiresistente (*multiple drug resistant*) Tumore gehören.^{60b} Der Wirkungsmechanismus der Cryptophycine beruht auf der Inhibierung der Tubulin-Polymerisation.^{60c}



Cryptophycin A: X = Cl
Cryptophycin B: X = H

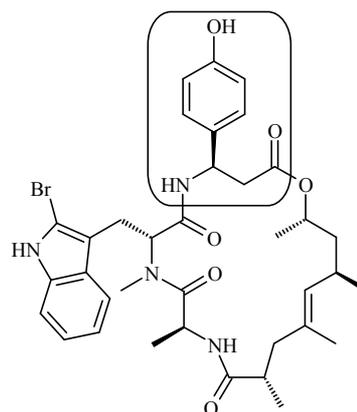
β -Phenylglycin ((+)-(*R*)-3-Amino-3-phenylpropansäure) ist ein Bestandteil einer Gruppe cyclischer Pentapeptide Astin A, B und C sowie Asterin,⁶¹ die aus der Heilpflanze *Aster tataricus* L.f. (Compositae) isoliert wurden und Antitumoraktivität besitzen. Eine ähnliche Struktur weist Cyclochlorotin, ein toxischer Metabolit von *Penicillium islandicum*, auf.⁶²



Astin A: $R^1 = H, R^2 = OH, R^3 = H$
 Astin B: $R^1 = OH, R^2 = H, R^3 = H$
 Astin C: $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = H$
 Cyclochlorotin: $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = OH$

Das im marinen Schwamm *Jaspis* sp. vorkommende Jasplakinolid⁶³ hat in seiner Struktur β -Tyrosin als Baustein. Jasplakinolid ist aufgrund seiner antihelminthischen, insektiziden, ichtiotoxischen und fungiziden Eigenschaften von Interesse.

Eine große β -Alanin enthaltende Substanzklasse sind die aus Pilzen *Oospora destructor* isolierten Hexapeptide Destruxine.⁶⁴



Jasplakinolid

Weitere in der Natur vorkommende Peptide und Depsipeptide, die β -Aminosäuren enthalten, sind im Anhang (s. **Kapitel 5.1**) aufgeführt.

Auch die α -Hydroxy- β -aminosäuren sind Bestandteile einer Reihe wichtiger Naturstoffe. Taxol⁶⁵ ist wegen seiner hohen Antitumoraktivität wahrscheinlich die meistuntersuchte Verbindung überhaupt und enthält in seinem Gerüst die für die Antitumor-Wirkung essentielle Phenylisoserin-Seitenkette. Pepstatin,^{54,66} Bestatin⁶⁷ und Keramamid F⁶⁸ sind weitere Beispiele für peptidische Enzyminhibitoren.

Weiterhin sind β -Aminosäuren wichtige Bausteine für β -Lactame, die auch in der Natur vorkommen und interessante biologische, meist antibiotische Aktivität aufweisen.⁶⁹

Erwähnenswert ist, dass eine Reihe von β -Aminosäuren 1969 in dem über Australien niedergegangenen Murchison-Meteoriten gefunden wurde (**Abb. 20**).⁷⁰

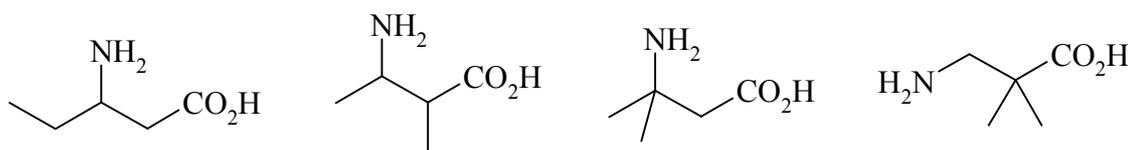


Abb. 20: Die im Murchison-Meteorit gefundenen β -Aminosäuren

Durch das zusätzliche C-Atom kommen folgende Veränderungen zustande: höhere Flexibilität des Molekülgerüsts (außer bei cyclischen β -Aminosäuren), schwächere Acidität der Carboxylgruppe und stärkere Basizität der Aminogruppe sowie beträchtlich erhöhte Proteasestabilität.^{54,71}

Peptide, die ausschließlich aus β -Aminosäuren aufgebaut sind, weisen interessante und auch neuartige Sekundärstrukturen (12-, 14- und 12/10/12-Helices (*helixes*),^{71a,72} Haarnadelschleifen (*hairpins*),⁷³ Faltblätter (*pleated sheets*),^{71a,b,73/4} Schleifen (*turns*)⁷³ oder Röhren (*tubes*)⁷⁵ auf.^{71b,74} Diese Vielfalt an beobachteten Sekundärstruktur-Typen zeigen, dass β -Aminosäuren zumindest ähnliches Strukturbildungspotential besitzen wie die α -Aminosäuren.

Eine Reihe von Methoden zur enantioselektiven Synthese von β -Aminosäuren wurde in den letzten Jahren entwickelt.^{51, 76}

1.4 1,4-Addition (Konjugierte Addition / *Michael*-Reaktion)

In 1887 berichtete *Michael* über die konjugierte Addition von Ethylacetonat und Diethylmalonats an den elektronenarmen Zimtsäureethylester in Anwesenheit einer Base (**Abb. 21**).⁷⁷

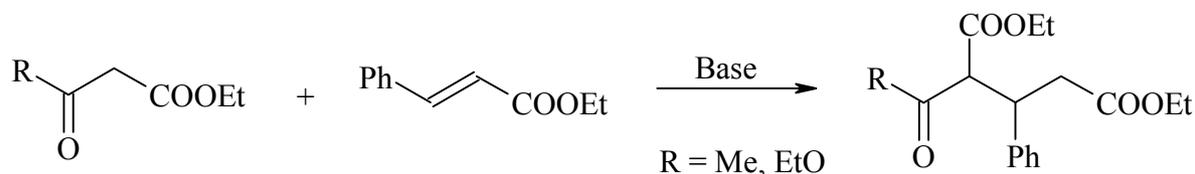
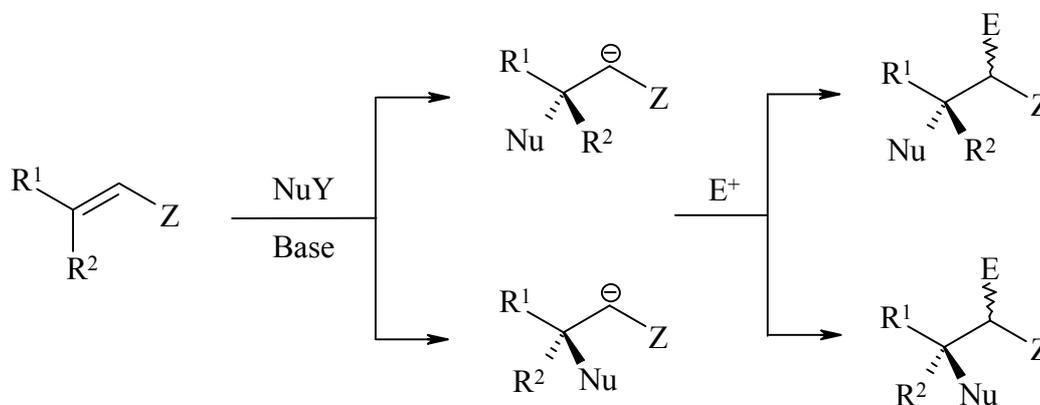


Abb. 21: Die erste 1,4-Addition von *Michael*

Heutzutage gehören diese Methode und ihre Modifikationen (*Mukaiyama-Michael*-Reaktion,⁷⁸ *Bruson*-Reaktion,⁷⁹ *Robinson*-Anellierung⁸⁰ u. a.), die prinzipiell alle eine konjugierte Addition eines Nucleophils an die akzeptor-substituierte Doppelbindung darstellen, zu den wichtigsten Varianten der Knüpfung von C-C, C-N, C-S und C-O-Bindungen (**Abb. 22**).^{81,82} Diese sind Schlüssel-Reaktionen für eine Reihe biologisch aktiver Verbindungen, unter anderem Steroide, Prostaglandine und Terpene.^{82a,83}



Z = COR, CHO, COOR, CONR₂, CN, SOR, SO₂R, NO₂ usw.

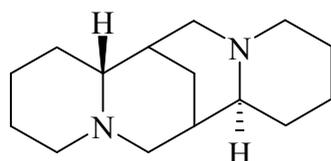
NuY = RLi, RMgX, R₂CuLi, RZnX; (RO₂C)₂CH₂, RCH₂NO₂ usw.

Abb. 22: Allgemeines Schema der 1,4-Addition

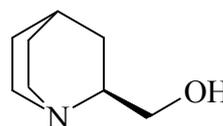
Zu den wichtigsten Nucleophilen zählen organometallische Reagenzien: Organolithium-, -magnesium-, -kupfer und -zink-Verbindungen.

1.4.1 Enantioselektive katalytische 1,4-Addition

Da bei der *Michael*-Reaktion in den meisten Fällen ein stereogenes Zentrum entsteht, wurden zahlreiche Arbeiten über die stereoselektive *Michael*-Reaktion veröffentlicht. 1972 *Kretchmer* berichtete über das erste Beispiel einer stöchiometrischen enantioselektiven 1,4-Addition mit (-)-Sparteïn als chiraler Base,⁸⁴ wobei der Enantiomerenüberschuss nur bis zu 6 % ee betrug. 1973 *Bergson et al.* berichteten über die erste katalytische stereoselektive 1,4-Addition unter Anwendung von (*R*)-(+)-2-(Hydroxymethyl)-chinucidin als chiraletm Katalysator in der *Michael*-Reaktion (**Abb. 23**).⁸⁵



(*R,S*)-(-)-Sparteïn



(*R*)-(+)-2-(Hydroxymethyl)-chinucidin

Abb. 23: Die ersten chirale Additive von *Kretchmer* und *Bergson et al.*

Diesen Publikationen folgend wurde eine Vielzahl erfolgreicher Methoden (Enantioselektivitätswerte teilweise über 90 % ee) zur stereoselektiven konjugierten Addition, basierend auf chiralen Auxiliaren oder stöchiometrisch eingesetzten chiralen Reagenzien, entwickelt.⁸²⁻⁸⁷ Obwohl diese Strategien angesichts der hohen Enantioselektivitäten sich als gut erwiesen haben, müssen meist stöchiometrische Mengen an chiralen Reagenzien eingesetzt werden, die sich in der Regel nicht regenerieren lassen. Ein weiterer Nachteil der beschriebenen Reaktionen ist ihre hohe Substratspezifität, so dass nur mit einem oder wenigen Substraten hohe Enantioselektivitätswerte mit dem selben katalytischen System erzielt werden konnten.

Demzufolge ist eines der prinzipiellen Ziele der heutigen Forschung auf dem Gebiet stereoselektiver 1,4-Additionen die Entwicklung chiraler Katalysatoren oder Reagenzien, die die konjugierte Addition mit hoher Stereokontrolle ermöglichen und auf eine möglichst breitere Palette der Substrate angewendet werden können. Im Idealfall sind die Katalysatoren auch leicht zu regenerieren.

In den letzten Jahren wurden eine Reihe von Katalysatoren für stereoselektive konjugierte Additionen entwickelt. Transformationen in der stereoselektiven katalytischen 1,4-Addition basieren meistens auf zwei Prinzipien:

A. Enantioselective Reaktionen von stabilisierten C-Nucleophilen katalysiert durch chirale Additive (Amine,^{82d,88} Kronenether,^{88,89} Phasen-Transferkatalysatoren⁹⁰ oder Metallkomplexe^{88,91}).

Cram et al. berichteten⁸⁹ über die durch Kronenether/Base-Komplexe katalysierte 1,4-Addition (**Abb. 24**). Der chirale Komplex spielt eine Doppelrolle in dem katalytischen Prozess. Erstens ist der KO^tBu-Kronenether-Komplex eine Brønsted-Base und abstrahiert das Proton. Zweitens wirkt dieser Komplex als Lewis-Säure und aktiviert das Enon.

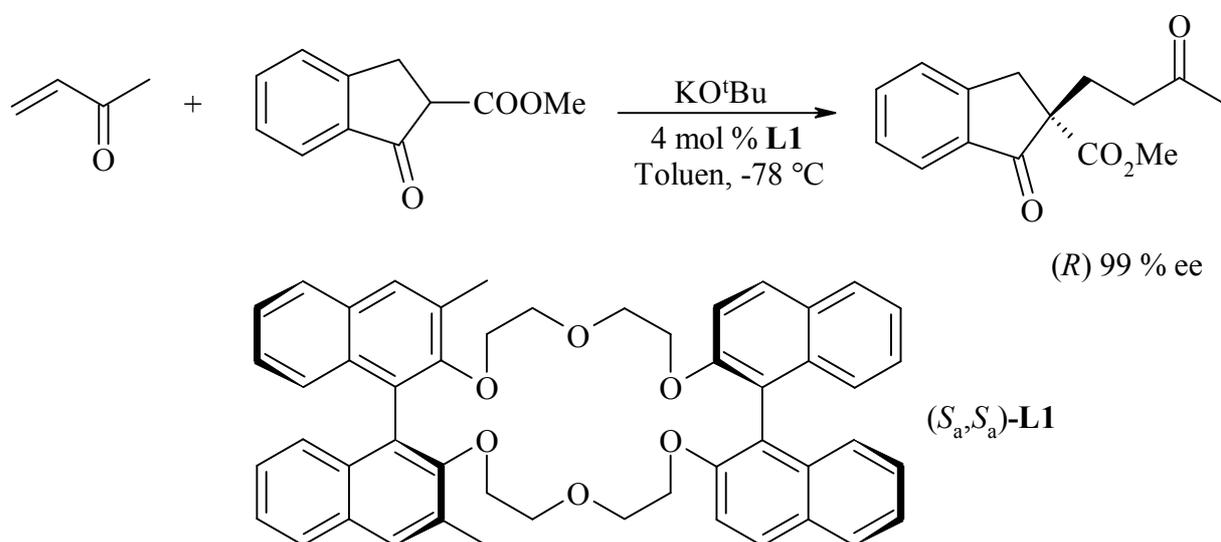


Abb. 24: Enantioselective 1,4-Addition nach *Cram et al.*

Der Katalysator kann mehrmals regeneriert werden. Die asymmetrische Induktion ist in einem weitem Bereich nur wenig von dem Ligand-Base-Verhältnis abhängig und beträgt 65-99 % ee.

B. Cu(I), Ni(II) (seltener Zn(II) und Co(II)) katalysierte enantioselective Reaktionen von organometallischen Reagenzien.

Die moderne asymmetrische Katalyse beruht auf der ligandenbeschleunigten Katalyse (*ligand accelerated catalysis, LAC*), wobei die Zugabe eines Liganden die Reaktionsgeschwindigkeit einer bestehenden katalytischen Umsetzung erhöht (**Abb. 25**).

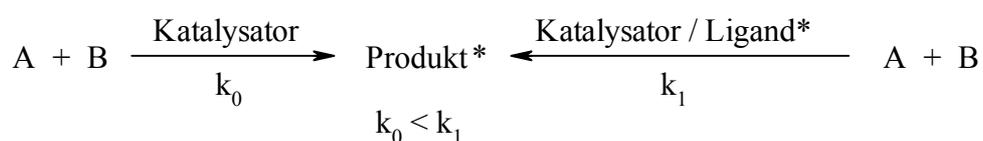


Abb. 25: Ligandenbeschleunigte Katalyse

Die an das Metallatom oder an einen Komplex gebundenen Liganden beeinflussen fast immer die Stereoselektivität und Geschwindigkeit der Reaktion, die durch solche Spezies katalysiert werden. Von der ligandenbeschleunigten Katalyse spricht man nur, wenn die Gesamtgeschwindigkeit der Produktbildung in Gegenwart des Liganden, v_{ML} , größer als die Geschwindigkeit der Referenzreaktion ohne den betreffenden Liganden v_M ($v_{ML} > v_M$) ist. Der Geschwindigkeitsvergleich muss für Reaktionen durchgeführt werden, die in der Referenzreaktion und in der ligandenbeschleunigten Version zum selben Produkt führen. Besonders attraktive Möglichkeiten eröffnen sich, wenn der beschleunigende Ligand gleichzeitig den stereochemischen Verlauf der Reaktion beeinflusst.⁹²

In den Reaktionen, die durch dynamische Ligandenaustauschprozesse gekennzeichnet sind, ist dabei entscheidend, dass unter den vielen in Lösung gebildeten Komplexen einer besonders reaktiv und zugleich selektiv ist, was als „*in-situ*-Selbstselektion“ bezeichnet wird. Wenn ein chiraler Ligand zur Reaktion zugeführt wird, kann ein stereoselektiver Reaktionsablauf über einen nichtselektiven dominieren.

Noyori et al. beschrieben die ligandbeschleunigte konjugierte Addition von Diethylzink an Cyclohexen-2-on (**Abb. 26**).⁹³

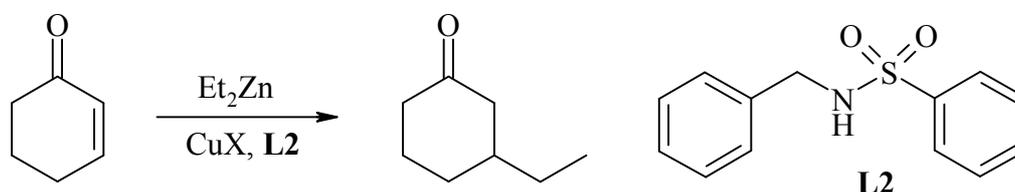


Abb. 26: Ligandenbeschleunigte katalytische 1,4-Addition von *Noyori et al.*

Die Reaktion mit Diethylzink ohne Additiv **L2** verläuft in Toluol langsam und liefert nur miserable Ausbeute (<2 %, 0 °C). Wenn jedoch das Sulfonamid **L2** in katalytischen Mengen zugegeben wird, liefert die beschleunigte Reaktion das erwünschte Produkt mit hervorragender Ausbeute (90-99 %, ca. 1 h).

Ligandenbeschleunigte Katalyse hat auch weitere Vorteile, wie effiziente Nutzung des Metalls und Vermeidung von Abfällen (Atomökonomie³).

1.4.1.1 Kupferkatalysierte 1,4-Addition

Die besten Ergebnisse bei enantioselektiven *Michael*-Reaktionen werden bisher unter Kupfer-Katalyse erzielt. Das erste Beispiel für die Umsetzung dieses Typs stammt von *Lippard et al.*⁹⁴ Der Ligand **L3** wurde von einem N,N'-Dialkylaminotropon abgeleitet. Die durch den *in situ* entstandenen chiralen Kupfer(I)-Komplex katalysierte 1,4-Addition von *Grignard*-Reagenzien an 2-Cyclohexenon ergab das β -Keton mit bis zu 74 % ee (**Abb. 27**).

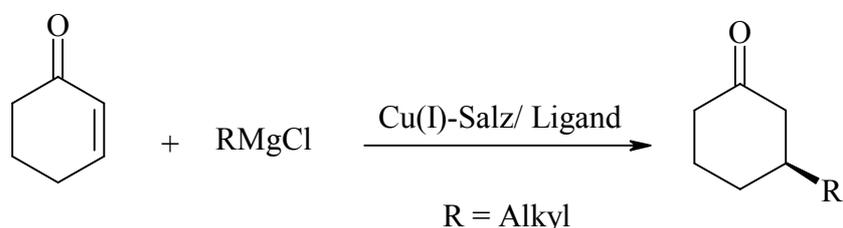
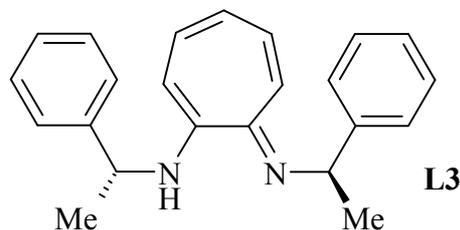
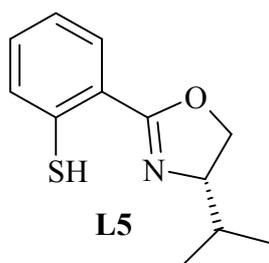
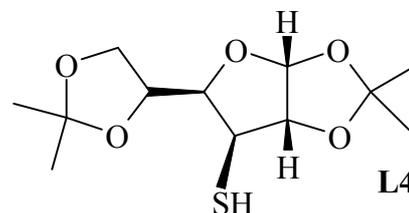


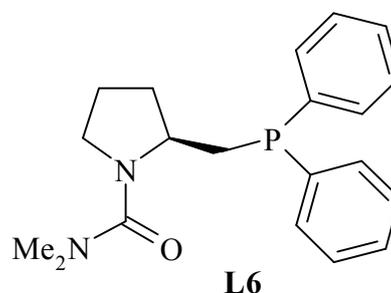
Abb. 27: Kupferkatalysierte 1,4-Addition an 2-Cyclohexenon als Modells substrat

Der von *Spescha et al.* verwendete Thioglucofuranose-Ligand **L4** erzielte dabei Enantioselektivitätswerte von bis zu 60 % ee in der gleichen Modellreaktion.⁹⁵



Pfaltz et al. setzten einen von Oxazolin abgeleiteten Ligand **L5** ein und erhielten 16-87 % ee. Die Enantioselektivität war jedoch stark von der Ringgröße des Cycloalkanons abhängig.⁹⁶

Von *Kanai und Tomioka* eingesetzte Phosphine **L6** erreichten Enantiomerenüberschüsse von bis zu 98 % ee.⁹⁷ Liganden konnten mit hohen Ausbeuten und ohne Verluste an optischer Reinheit regeneriert werden.

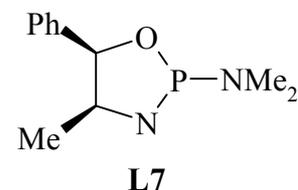


Eine Reihe von anderen Substanzklassen wurde als Liganden in einer katalytischen 1,4-Addition von *Grignard*-Reagenzien an Enone eingesetzt: Diamine und Aminoalkohole,^{87c,98} TADDOL-Derivate⁹⁹ und Aminothiole.¹⁰⁰

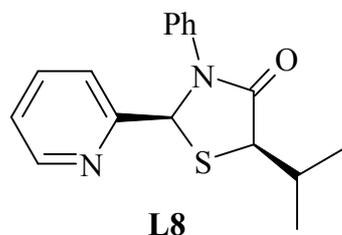
1.4.2 Organozinkverbindungen in der enantioselektiven kupferkatalysierten 1,4-Addition

Im Laufe des letzten Jahrzehnts ist die enantioselektive Knüpfung einer C-C-Bindung mit Organozinkreagenzien eine der erfolgreichsten Methoden in der asymmetrischen Synthese geworden.¹⁰¹

Die ersten Versuche der asymmetrischen Katalyse mit Organozinkverbindungen wurden mit chiralen Nickel-Katalysatoren durchgeführt.¹⁰² *Alexakis et al.* berichteten über die erste kupferkatalysierte



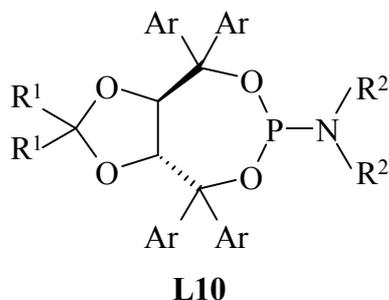
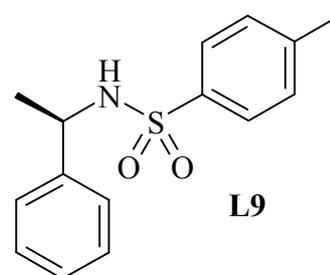
enantioselektive konjugierte Addition von Diethylzink an 2-Cyclohexanon.¹⁰³ Mit 10 mol % Katalysator **L7** wurden Enantioselektivitäten von 32 % ee erhalten. Ein acyclisches Enon, Chalkon (1,3-Diphenyl-2-propen-1-on), lieferte jedoch nur das racemische Produkt.



Einige weitere Liganden wurden in kupferkatalysierten 1,4-Additionen am 2-Cyclohexanon getestet. Neuartige N,S-haltige Liganden wurden von *Feringa* und *Kellogg* entwickelt.¹⁰⁴ Die 2-Pyridylthiazolidin-4-one **L8** zeigen nur

moderate Enantioselektivitätswerte. Als Kupfer-Quelle dient Kupfer(I)-triflat.

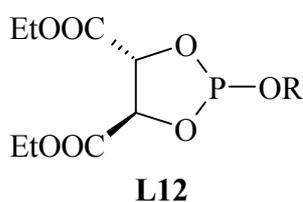
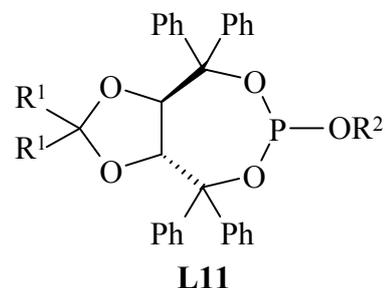
Von *Sewald et al.* eingesetzte chirale Sulfonamide **L9** lieferten Enantioselektivitäten bis zu 30 % ee.¹⁰⁵ Dabei wurde ein interessanter Kupfersalz-Effekt beobachtet. Bei der Verwendung von chiraalem Katalysator mit derselben Konfiguration, lieferte CuCN das (*R*)-3-Ethylcyclohexanon, während andere Kupfersalze die Bildung des (*S*)-konfigurierten Produkt ergaben.



Feringa et al. verwendeten neuartige, von kommerziell erhältlichem TADDOL abgeleitete Phosphoramidite **L10** als Liganden für die gleiche Test-Additionsreaktion an 2-Cyclohexanon.¹⁰⁶ Es wurden Enantioselektivitäten von bis zu 54 % ee ($R^1=R^2=Me$, $Ar=Ph$) erreicht. Interessanterweise erhöhte die Zugabe von gepulvertem

Molekularsieb (4Å) die Enantioselektivitätswerte bis auf 71 % ee. Als Ursache für diesen Effekt wird die Adsorption von Wasserspuren durch Molekularsieb im Reaktionsgemisch vermutet.

Strukturell ähnliche TADDOL-Derivate wurden auch von *Alexakis et al.* eingesetzt.¹⁰⁷ Das Phosphitderivat von 2-Phenylcyclohexanol **L11** ($R^1=Me$) lieferte 96 % ee. Durch andere getestete Reste R^2 wurden Enantioselektivitätswerte nur bis 50 % ee erzielt. Jedoch erwies sich der Ligand für die Addition an 2-Cyclopentenon als uneffektiv.



Eine weitere Gruppe von Phosphit-Liganden, die auf Dioxaphospholan basieren (**L12**) und wiederum in der Gruppe von *Alexakis* erforscht wurden, lieferte in den Test-Reaktionen Enantiomerüberschüsse von bis zu 65 % ee.¹⁰⁸

1.4.2.1 Auf BINOL basierende chirale Liganden für enantioselektive kupferkatalysierte 1,4-Addition

Optisch reines 1,1'-Binaphtalen-2,2'-diol (BINOL) hat eine ausgesprochen breite Anwendung in der chemischen Synthese^{109a,b} und Analytik erfahren.^{109c} In der asymmetrischen Synthese gehört BINOL neben Bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthalen (BINAP) zu den meistverwendeten Liganden.

Die ersten Reaktionen von BINOL-Derivaten in der stereoselektiven 1,4-Addition wurden von *Feringa et al.* durchgeführt (**Abb. 28**). Durch Verwendung katalytischer Mengen von BINOL abgeleiteter Phosphoramidite wird eine hochselektive ligandenbeschleunigte Katalyse erzielt.¹¹⁰

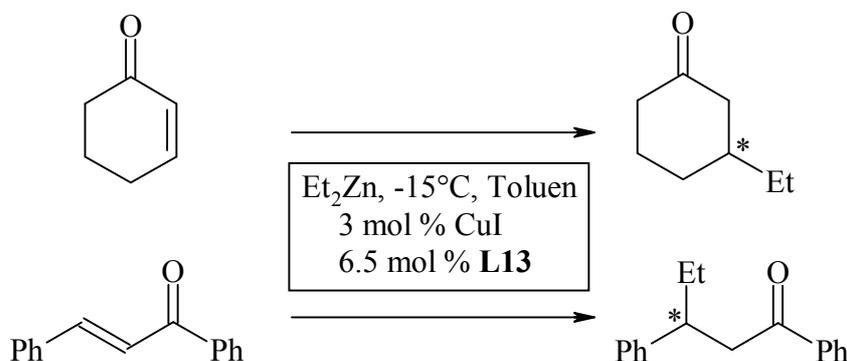
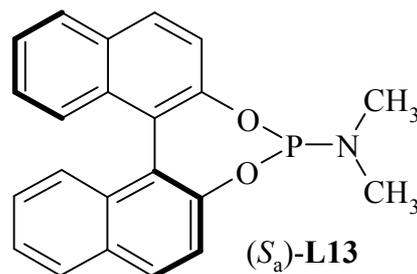
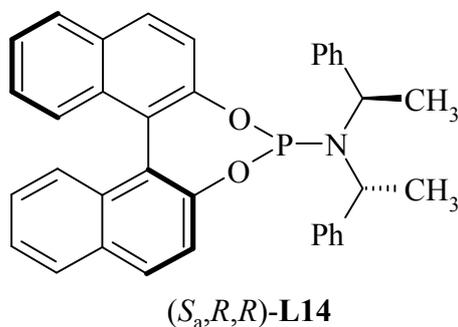


Abb. 28: Die ersten durch Phosphoramidit katalysierten 1,4-Additionen von *Feringa et al.*

Der Ligand **L13** lieferte gute Enantioselektivitäten bei der Addition an die Modellsubstrate 2-Cyclohexenon (60 % ee) und Chalcon (83 % ee). Damit ist **L13** der erste Ligand mit vergleichbarer Effizienz bei der 1,4-Addition an cyclische sowie acyclische Enone. Die kupferkatalysierte Reaktion ohne Ligand ist dagegen sehr langsam und führt zu mehreren



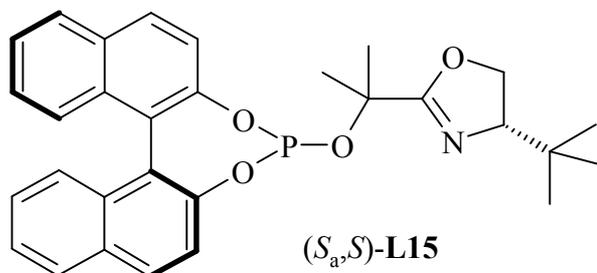
Nebenprodukten. Der Komplex von **L13** und Kupferiodid wurde aus Benzen kristallisiert. Die Röntgenstrukturanalyse ergab, dass drei Liganden an einem Kupferzentrum gebunden sind. Im aktiven Komplex werden zwei an Kupfer gebundene Liganden vermutet (s. **Kapitel 1.4.2.3**).



Durch die Einführung von zusätzlichen Chiralitätszentren im Amin ließen sich die Enantioselektivitätswerte noch stark steigern. Mit derartig modifizierten Liganden **L14** konnten unter etwas veränderten Reaktionsbedingungen ausgezeichnete Enantioselektivitäten der 1,4-Addition von diversen Diorganozinkverbindungen an 2-Cyclohexenon erzielt

werden (bis >98 % ee).¹¹¹ Bei fünf- und siebengliedrigen Enonen werden jedoch geringe Enantioselektivitäten erreicht. Als beste Kupfer-Quelle erwiesen sich die in organischen Lösungsmitteln besser löslichen Kupfer(II)-trifluormethansulfonate (Triflate).

Eine Reihe von Modifikationen der 3,3'-Positionen des BINOL's, die eine scheinbar wichtige Rolle für die Komplexstruktur spielt,^{109a,112} wurde in Phosphoramiditen durchgeführt.¹¹³ Jedoch lieferten die Untersuchungen keine eindeutige Aussagen über den Zusammenhang von Substituentengröße in 3,3'-Positionen und Effektivität des Liganden.



In Gegenwart des Phosphits **L15** mit Oxazolin-Struktur, das von *Pfaltz et al.* entwickelt wurde, verlaufen die 1,4-Additionen von Dimethyl- und Diethylzink an 2-Cyclohexenon mit Enantioselektivitäten von 96 % ee bzw. 90 % ee.¹¹⁴ Die Enantioselektivitätswerte

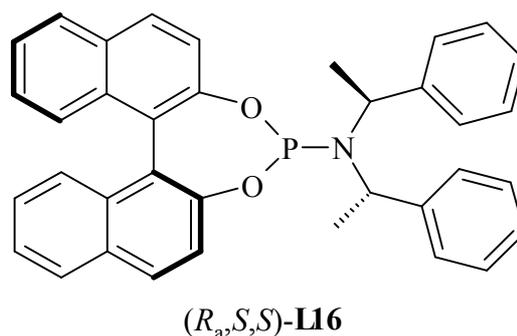
bei Reaktionen mit Enonen anderer Ringgrößen sind geringer (72-80 % ee). Die Menge an Ligand variiert im Bereich von 2-5 mol %.

Die dargestellten Beispiele belegen, dass die Verbrückung von BINOL und einem Amin bzw. Alkohol über ein Phosphoratom offenbar ein generelles Strukturelement von Katalysatoren ist, die die hochselektive kupferkatalysierte 1,4-Addition ermöglichen.

1.4.2.2 Enantioselektive kupferkatalysierte 1,4-Addition von Dialkylzink an Nitroalkene

Über die erste kupferkatalysierte 1,4-Addition von Diethylzink an Nitrostyren wurde zuerst von *Alexakis et al.* berichtet.¹¹⁵

Von *Sewald et al.* wurde die erste entsprechende asymmetrische Methode publiziert. *Sewald et al.* berichteten über die Anwendung der von *Feringa et al.* entwickelten Phosphoramidit-Liganden in der kupferkatalysierten 1,4-Addition von Diethylzink an Nitroalkene.¹¹⁶ Der Ligand **L16** liefert bei der Addition an



Nitrostyren und ein Acetal in Toluol Enantioselektivitäten von 48 % ee und 86 % ee (**Abb. 29**). Das Reaktionsergebnis ist stark von Lösungsmittel und Temperatur abhängig.

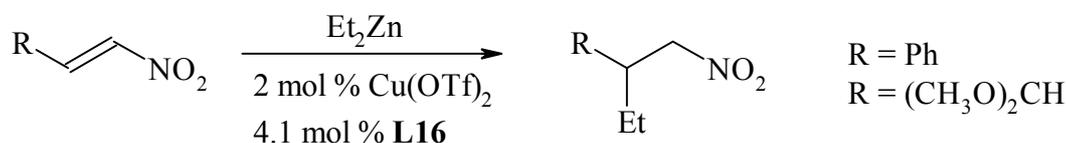
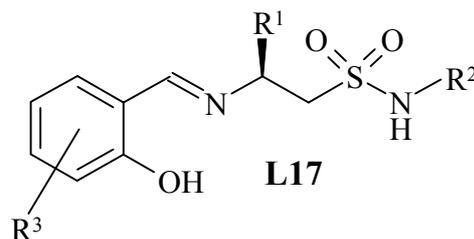


Abb. 29: Enantioselektive katalytische 1,4-Addition von Diethylzink an Nitroalkene von *Sewald et al.*

Eine Ligandenbibliothek, synthetisiert von *Gennari et al.*, wurde dem *Screening* an einer Reihe von aromatischen Nitroalkenen zur katalytischen 1,4-Addition unterworfen (**Abb. 30**).¹¹⁷



Die höchsten Enantioselektivitätswerte (bis 58 % ee) lieferte der Ligand **L17** ($\text{R}^1 = \text{tBu}$, $\text{R}^2 = (S)\text{-CH}(\text{Me})\text{Cy}$, $\text{R}^3 = 3,5\text{-Cl}_2$) an Nitrostyren ($\text{Ar} = \text{Ph}$).

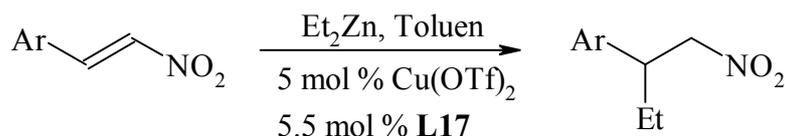
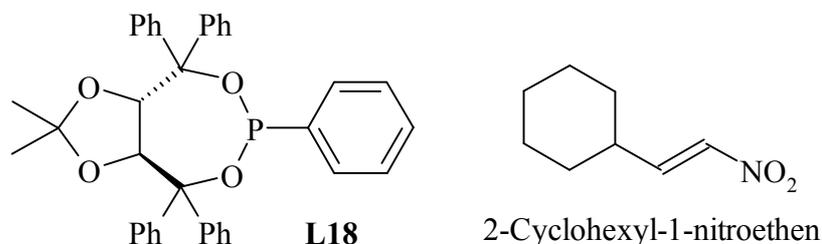


Abb. 30: Enantioselektive katalytische 1,4-Addition von Diethylzink an Nitroalkenen von Gennari *et al.*

Von Alexakis *et al.* wurde eine Reihe von bekannten Liganden in 1,4-Additionen an aromatische sowie aliphatische Nitroalkene getestet.¹¹⁸ Ein



überraschend gutes Ergebnis lieferte der Ligand **L18**, der auch erfolgreich in rhodiumkatalysierten Hydrosilylierungen und Hydroformylierungen eingesetzt wurde.¹¹⁹ Die Addition an 2-Cyclohexyl-1-nitroethen verläuft mit einer Enantioselektivität von 94 % ee bei einer Ausbeute von 99 %.

An einer Reihe von aromatischen Alkenen hat sich der Ligand **L14** von Feringa *et al.* (s. **Kapitel 1.4.2.1**) bewährt. Die Enantioselektivitäten erreichen bis zu 86 % ee.

1.4.2.3 Mechanistische Aspekte der Kupfer(I)-katalysierten 1,4-Addition von Dialkylzink-Verbindungen an Enone

Der Mechanismus einer durch Kupfer(I)-Phosphoramidit-Komplexe katalysierten 1,4-Addition von Dialkylzink an Enone wurde von Feringa *et al.* postuliert¹¹³ und kann am Cyclohexanon-Beispiel erläutert werden (**Abb. 31**).

Zuerst wird ein Rest R von Zink auf das Kupfer(I)-Ion transferiert.^{120,121} Das gebildete Kupferderivat koordiniert an das Enon durch die π -Komplexierung an die C-C-Doppelbindung.¹²² Das Zink(II)-Atom, das eine Lewis-Acidität besitzt, aktiviert wahrscheinlich das Enon durch die Komplexierung an der Carbonyl-Gruppe.

Die restlichen Plätze an der tetrahedralen Koordinationssphäre des Kupferions werden durch die Liganden besetzt, die den π -seitenselektiven Transfer des Restes R ermöglichen.

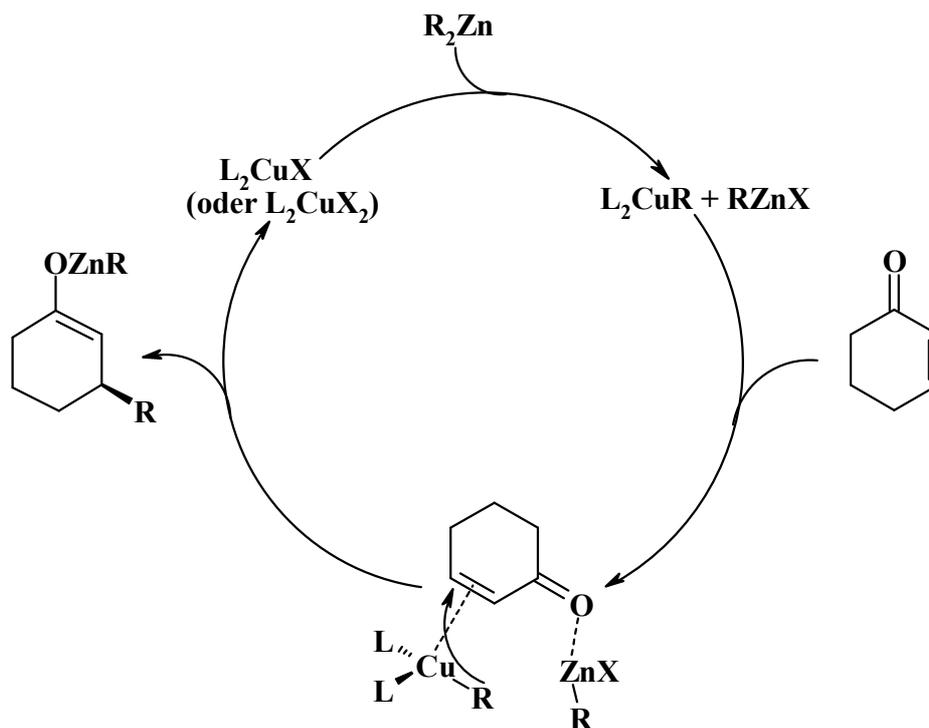


Abb. 31: Der postulierte Reaktionsmechanismus der enantioselektiven Cu-katalysierten 1,4-Addition

Die geringere Elektronegativität von Zink (1.6) gegenüber Kupfer (1.9) trägt dazu bei, dass das Zink- und nicht das Kupfer-Enolat gebildet wird.¹²³ Protonierung des Enolats führt zum β -substituierten Produkt.

1.5 Synthesemethoden von Nitroalkenen

Die Nitro-Gruppe übt sehr starke elektronenziehende $-I/-M$ -Effekte aus, die eine entscheidende Auswirkung auf die Eigenschaften der meisten Nitro-Verbindungen haben.

Nitroalkene sind starke *Diels-Alder*-Akzeptoren (Dienophile),^{124a} wobei die Regioselektivität in Reaktionen mit unsymmetrischen Dienen durch die Nitro-Gruppe kontrolliert werden kann.^{124b}

Weiterhin sind Nitroalkene auch gegenüber vielen Nukleophilen äußerst reaktiv.

Ein weiterer Faktor der Anwendbarkeit von Nitro-Verbindungen ist die breite Palette an verschiedenen Verbindungsklassen, in die Nitroalkene relativ leicht überführt werden können. Auf diese Weise ermöglichen Nitroalkene den Zugang zu synthetisch interessanten Intermediaten (z.B. Nitroalkane, Ketone, Amine, Oxime, Hydroxylamine, Nitrone, Nitronate, Nitrile und Amide).¹²⁵

Der wichtigste Syntheseweg zur Darstellung von Nitroalkenen (1-Nitro-1-alkenen) ist die Nitroaldol-Kondensation (s. **Kapitel 1.5.1**) mit der anschließenden Dehydratisierung des entstandenen β -Nitroalkanols (s. **Kapitel 1.5.2**).

Es ist bemerkenswert, dass in der Natur bis jetzt nur ein Nitroalken, das (*E*)-Nitro-1-pentadecen als Hauptkomponente des Abwehrsekretes von Termitensoldaten, gefunden worden ist.¹²⁶

1.5.1 Nitroaldol-Kondensation (*Henry-Reaktion*)

Seit den Arbeiten von *Henry*¹²⁷ gehört die Nitroaldol-Reaktion, auch als *Henry-Reaktion* bekannt, und ihre Varianten zu den klassischen Synthesemethoden zur Bildung der C-C-Bindung (**Abb. 32**).¹²⁸

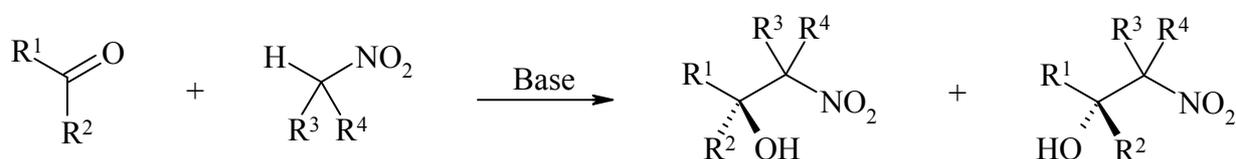


Abb. 32: Allgemeines Schema der Nitroaldol-Reaktion

β -Nitroalkanole, die die Produkte der *Henry-Reaktion* darstellen, sind wichtige und nützliche Intermediate in der Synthese von Nitroalkenen (s. **Kapitel 1.5.2, 1.5.3**), 2-Aminoalkoholen und α -Nitroketonen¹²⁹ sowie einigen weiteren funktionalisierten Verbindungen (**Abb. 33**).¹²⁵

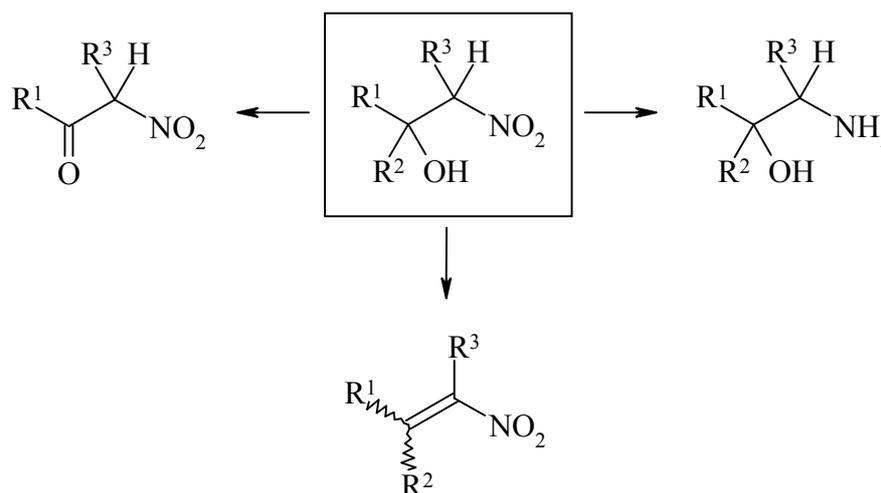


Abb. 33: Einige Transformationen der β -Nitroalkanole

2-Aminoalkohole, die leicht durch die Reduktion der Nitro-Gruppe zugänglich sind, sind wichtige Bausteine für die Synthese einiger wichtiger biologisch aktiver Verbindungen wie Epinephrinen,¹³⁰ Anthracyclin-Antibiotika¹³¹ oder HIV-Proteaseinhibitoren.¹³²

α -Nitroketone sind wertvolle Intermediate in einer Reihe von Naturstoffsynthesen, wie von Makroliden¹³³ oder insektiden Sexualferomonen.¹³⁴

Die β -Nitroalkanole selbst sind als Fungizide¹³⁵ von Bedeutung, sowie als Intermediate in der Synthese von Aminosuktern,¹³⁶ Antibiotika (Ezomycin,^{137a} Tunicamycin^{137b}), Alkaloiden ((+)-O-Methylhamatin und (-)-O-Methylancistrocladin)¹³⁸ sowie Riechstoffen (Jasmon¹³⁹).

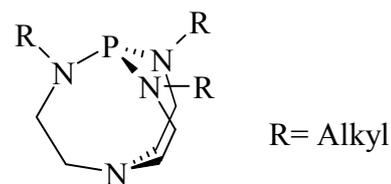
Eine klassische Nitroaldol-Reaktion ist die Kondensation von einem Carbonyl-Substrat und einem primären oder sekundären Nitroalkan in einem organischen Lösungsmittel und in Anwesenheit von anorganischen (ionischen) Basen wie Alkalimetallhydroxiden, Erdalkalimetalloxiden, Hydrogencarbonaten, Carbonaten, Alkoxiden, Erdalkalimetallhydroxiden oder Magnesium- und Aluminiumalkoxiden. Auch die Verwendung von organischen (nichtionischen) Basen, wie primären Aminen oder Triethylamin, ist bekannt.¹²⁹

Diese relativ einfache und wenig kostspielige Methode hat jedoch unattraktive Beschränkungen:

1. Bei der basenkatalysierten Reaktion kann es zur Wasserabspaltung kommen. Es wird ein Nitroalken gebildet, das leicht polymerisiert. Die Wassereliminierung ist besonders bei konjugierten Systemen fast immer der Fall.
2. In einigen Fällen ist es kompliziert, die Base vom Reaktionsgemisch abzutrennen. Überstöchiometrische Säurezugabe führt zur *Nef* Reaktion.¹⁴⁰
3. Auch die 1,3-Dinitroprodukte werden als Nebenprodukte beobachtet, insbesondere bei Verwendung von Diethylamin als Base.¹²⁹
4. Wenn Aldehyde in der Nitroaldol-Kondensation eingesetzt werden, stellt auch die *Cannizzaro*-Reaktion eine mögliche Nebenreaktion dar.
5. Primäre Nitroalkane können mit zwei Äquivalenten einer Carbonylverbindung zu 1,3-Dihydroxy-2-nitro-Derivaten reagieren.
6. Dialdehyde können leicht Cyclisierungsreaktionen eingehen.¹⁴¹

In den letzten Jahren wurden einige modifizierte Variationen der Nitroaldol-Reaktion entwickelt. Tetramethylguanidin,¹⁴² dendritische Katalysatoren,¹⁴³ Amberlyst A-21,¹⁴⁴ sowie Natriumhydroxid in Anwesenheit von Cetyltrimethylammoniumchlorid (CTACl)¹⁴⁵ wurden eingesetzt. Trotz hoher Ausbeuten, die diese Methoden mit Aldehyden ermöglichen, liefern die Reaktionen mit aliphatischen und alicyclischen Ketonen nur schlechte Ausbeuten, wenn die Kondensation überhaupt stattfindet. Als der mögliche Grund dafür wird die Selbstkondensation (*self-condensation*) vermutet.¹⁴²

Über ein vielversprechendes Verfahren mit Proazaphosphatranen als nicht-ionische, katalytisch eingesetzte Basen wurde kürzlich berichtet.¹⁴⁶



Proazaphosphatrane

1.5.2 Dehydratisierung von β -Nitroalkanolen

Eine Reihe von Dehydratisierungs-Agenten ist in der Literatur bekannt.¹⁴⁷ Die meisten Methoden beruhen auf dem Ersatz der Hydroxygruppe durch eine bessere Abgangsgruppe, die dann unter basischen Bedingungen eliminiert wird (**Abb. 34**).

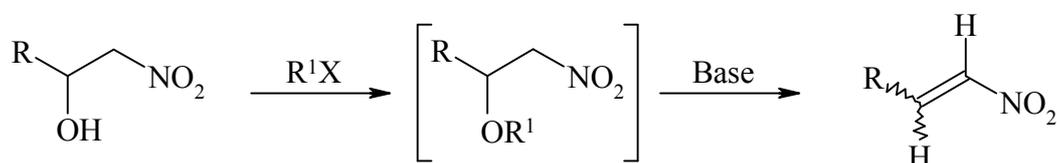


Abb. 34: Darstellung von Nitroalkene durch Dehydratisierung von β -Nitroalkoholen

Bei der Herstellung von Nitroalkenen als Strukturelement der Kohlenhydrate hat sich die Eliminierung mit Methansulfonylchlorid/Triethylamin in Dichlormethan,^{148a} Acetanhydrid/Natriumacetat,^{148a} und Trifluoressigsäureanhydrid/Triethylamin^{148b} sowie langsames Säulen durch Kieselgel^{148c} bewährt. Die Eliminierung mit Methansulfonylchlorid/Triethylamin führt zu relativ hohen Ausbeuten führt (3-Nitro-3-hepten, 78%),¹⁴⁹ jedoch wird dabei über die Entstehung von Konstitutionsisomeren mit verschobenen C-C-Doppelbindung berichtet.¹⁵⁰

Nitroalkene sind auch über 2-Acetoxy-1-nitroalkene durch Essigsäure-Eliminierung mit Natriumacetat zugänglich.¹⁵¹

Dadurch, dass Nitroalkene leicht Polymerisierungs- und Cyclisierungsreaktionen eingehen, werden nur in relativ seltenen Fällen gute Ausbeuten erhalten. Die Eliminierung von Wasser aus β -Nitroalkanolen unter sehr milden Bedingungen ist mit N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) bei gleichzeitiger Katalyse durch Kupfer(I)-chlorid in akzeptablen bis sehr guten Ausbeuten möglich.¹⁵²

β -Nitroalkane können auch spontan bei ihrer Entstehung dehydratisieren. Dies geschieht jedoch nur dann, wenn sich dabei ein ausgedehntes konjugiertes System ausbilden kann, was z.B. bei der Umsetzung von aromatischen Aldehyden der Fall ist.

1.5.3 Weitere Synthesemethoden von Nitroalkenen

Auch weniger anwendbare Methoden zur Synthese von Nitroalkenen wurden entwickelt.¹⁵³

Unaktivierte Alkene werden nach *Tomoda* und *Seebach* durch Nitroselenierung und anschließende Oxidation zu Nitroalkenen umgesetzt (**Abb. 35**).¹⁵⁴

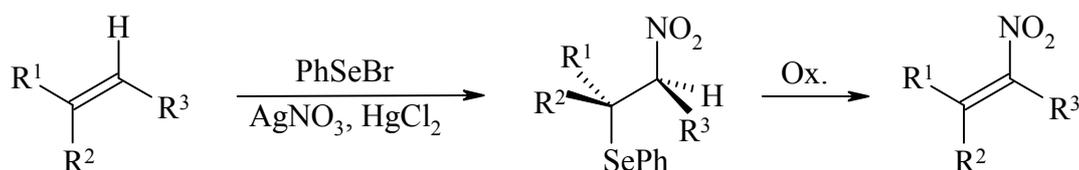


Abb. 35: Synthese von Nitroalkenen durch selenhaltige Reagenzien

Durch die Oxidation von α -Halogenketoximen mit Trifluorperoxyessigsäure gelingt nach *Sakakibara et al.* die Synthese von Nitroalkenen (**Abb. 36**).¹⁵⁵

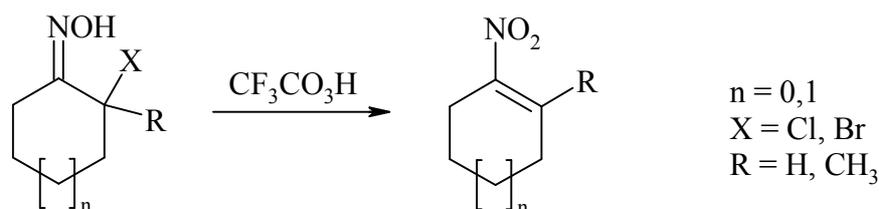


Abb. 36: Nitroalkene durch Oxidation von α -Halogenketoximen

Einige cyclische sowie acyclische Nitroalkene konnten mit dieser Methode in Ausbeuten von 31-66 % dargestellt werden.

Corey et al. berichteten über die Synthese von 2-Brom-1-nitrocyclopenten ausgehend von 1,2-Dibromocyclopenten, das zuerst durch Brom-Lithium-Austausch monolithiiert und anschließend mit Tetranitromethan nitrostannyliert wurde.¹⁵⁶ Als weitere Methode zur Darstellung von Nitroalkenen ist die Selenierung von Nitronaten mit Phenylselenylbromid und die folgende Oxidation mit Wasserstoffperoxid zu erwähnen.¹⁵⁷ Die Ausbeuten bei den letzten Syntheseverarianten sind jedoch moderat.

2. Spezieller Teil

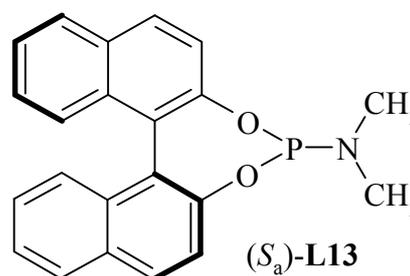
2.1 Aufgabenstellung

Nitroalkene gehören zu den stärksten bekannten *Michael*-Akzeptoren und sind gegenüber vielen Nukleophilen reaktiv.^{125b}

Hauptsächlich durch die relativ leichte Überführung der Nitrogruppe in diverse andere Funktionalitäten sind Nitroalkene wichtige Intermediate in der organischen Synthese. Unter anderem ermöglichen Nitroalkene den Zugang zu synthetisch interessanten Verbindungen wie Nitroalkanen, Ketonen, Aminen, Oximen, Hydroxylaminen, Nitronen, Nitronaten, Nitrilen und Amiden.¹²⁵

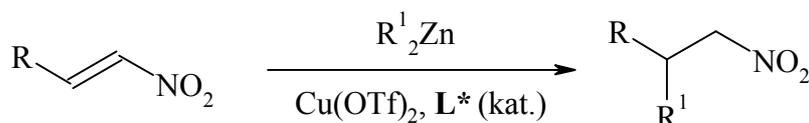
Im Rahmen dieser Arbeit soll eine Methode zur Synthese von Nitroalkenen, insbesondere von 3-Nitropropensäureestern, ausgearbeitet werden.

Die stereoselektive katalytische konjugierte Addition an Enone weckte in der letzten Dekade ein breites Interesse in der weltweiten chemischen Forschungsgemeinschaft.¹⁵⁸ Die enantioselective katalytische konjugierte Addition an synthetisch interessante Nitroalkene wurde bisher jedoch nur wenig untersucht.



Von *Feringa et al.* entwickelte Katalysatorkomplexe aus Phosphoramidit-Liganden vom Typ **L13** und Cu(I)-Ionen erzielten in der katalytischen asymmetrischen 1,4-Addition von Diethylzink an Enone die bisher besten Ergebnisse.¹¹⁰

Die enantioselective 1,4-Addition von Dialkylzinkverbindungen, vor allem von kommerziell erhältlichem Diethylzink, an die synthetisierten Nitroalkene, katalysiert durch Phosphoramidit-Cu(I)-salz-Komplexe, soll untersucht werden.



Des weiteren soll das Verhalten anderer Organozinkverbindungen, darunter auch funktionalisierter Organozinkverbindungen, in der 1,4-Addition an die synthetisierten

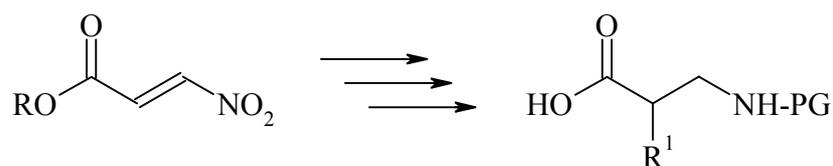
Nitroalkene ermittelt werden. Hier kommen vor allem die Trimethylsilylmethyl-Organozinkverbindungen $RZnCH_2TMS$ in Betracht. Da die Trimethylsilylmethyl-Gruppe als nicht übertragender Rest fungiert, kann dadurch der „wertvolle“ organische Rest effektiver übertragen werden.

Da das Problem der geringen Katalysatorspezifität in der katalytischen asymmetrischen 1,4-Addition noch nicht endgültig überwunden ist, soll der Einfluss der Phosphoramiditliganden-Modifizierung untersucht werden.

Die 3,3'-Positionen der BINOL-Einheit des Liganden sind von wesentlicher Bedeutung für die Stereoselektivität in katalytischen sowie stöchiometrischen asymmetrischen Reaktionen.^{109a,112}

Diese *ortho*-Positionen liegen in unmittelbarer Nähe zu reaktiven Zentren der asymmetrischen Synthesen, so dass der Ersatz des H-Atoms durch eine größere Gruppe (z.B. Methyl) zu entscheidenden strukturellen Veränderungen der stereodifferenzierenden Einheit und gleichzeitig zu verbesserter Stereoselektivität führen kann.

Ein Konzept zur Synthese von enantiomerenreinen β^2 -Homoaminosäuren soll bearbeitet werden. Die durch enantioselektive 1,4-Addition von Diorganozinkverbindungen an geeignete Nitroalkene dargestellten Addukte sollen durch Reduktion der Nitrogruppe und Esterspaltung in die β^2 -Homoaminosäuren überführt werden.



Dadurch, dass die Diorganozinkverbindungen viele funktionelle Gruppen tolerieren,¹¹ können auch funktionalisierte β^2 -Homoaminosäuren dargestellt werden.

2.2 Synthese von Nitroalkenen

Die Synthese von Nitroalkenen gelingt durch *Henry*-Reaktion (Nitroaldol-Kondensation) mit anschließender Wassereliminierung des gebildeten β -Nitroalkohols.

Zum aromatischen Vertreter der zu synthetisierenden Nitroalkene, Nitrostyren **4**, gelangt man durch Reaktion von Benzaldehyd mit Nitromethan (**Abb. 37**).¹⁵⁹ Bei der sauren Aufarbeitung entsteht das Nitroalken **4**, da spontan ein Wassermolekül abgespalten wird, wie es bei ausgedehnten konjugierten Systemen meistens beobachtet wird.

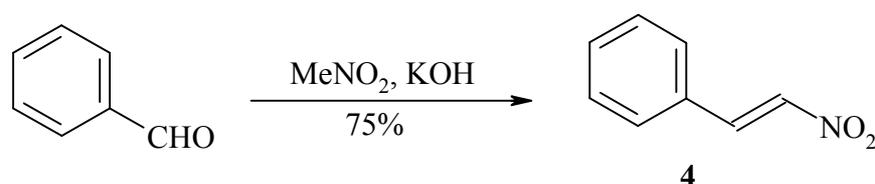


Abb. 37: Darstellung von Nitrostyren **4**

Die ^1H - ^1H -Kopplungskonstanten von vicinalen Protonen der Doppelbindung im ^1H -NMR-Spektrum von **4** deuten darauf hin, dass es sich ausschließlich um das (*E*)-Nitroalken handelt ($^3J_{\text{HH}}=13.6$ Hz).

Bei der Synthese des Nitroalkens **7** kann zuerst der in der *Henry*-Reaktion aus Glyoxalsäureacetal **5** und Nitromethan entstehende Nitroalkohol **6** isoliert werden (**Abb. 38**).

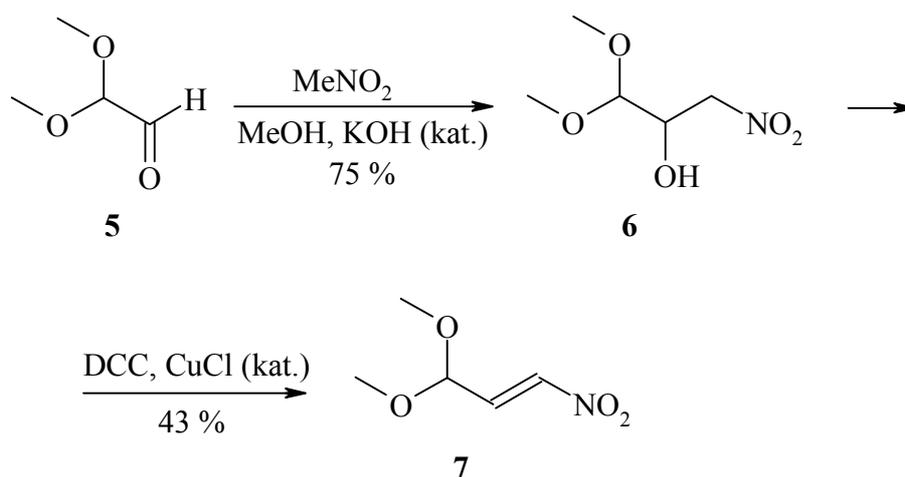
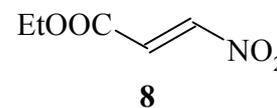


Abb. 38: Syntheschema des Nitroalkens **7**

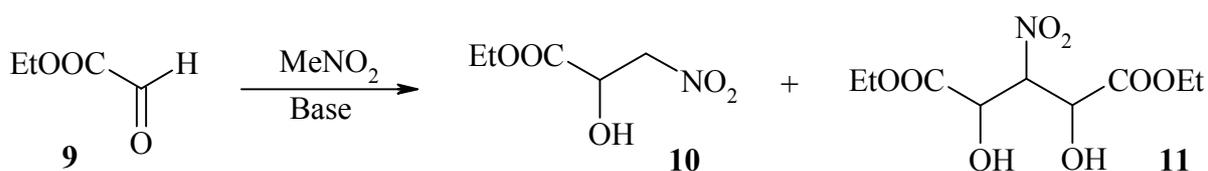
Für die Wassereliminierung aus dem Nitroalkohol **6** wird eine milde Dehydratisierungsmethode angewendet.¹⁵² Die Dehydratisierung gelingt mit *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) unter Katalyse durch Kupfer(I)-chlorid in Ether und liefert das Nitroalken **7** mit einer Ausbeute von 43 %.

Die ^1H - ^1H -Kopplungskonstanten der vicinalen Protonen der Doppelbindung im ^1H -NMR-Spektrum betragen 13.5 Hz, was wiederum für das (*E*)-Nitroalken **7** spricht.

Erhebliche Schwierigkeiten treten bei der Synthese des Nitroalkens **8** auf. Der bei der Kondensation von Glyoxylsäureethylester **9** und Nitromethan entstehende Nitroalkohol **10** (**Abb. 39**) besitzt offenbar schon in schwach basischem Milieu ein ausreichend acides



Wasserstoffatom in der α -Position zur Nitrogruppe, um mit einem zweiten Eduktmolekül **9** weiter zu reagieren, da das polarere Nebenprodukt **11** im Reaktionsgemisch deutlich dominiert.

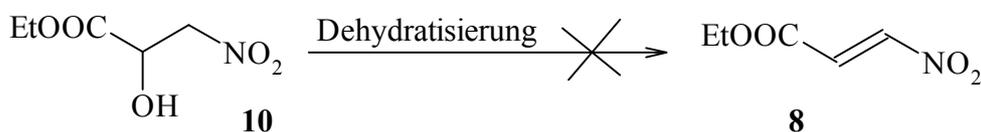


Base: EtONa, KOH, Et₃N, Py, Chinolin, Al₂O₃

Abb. 39: Darstellung von Nitroalkohol **10** durch *Henry*-Reaktion

Trotz breiter Variation der Reaktionsbedingungen (Temperatur, Geschwindigkeit und Reihenfolge der Komponentenzugabe) und der Basen, kann die Bildung des Nebenproduktes nicht ausreichend unterdrückt werden. Das ^1H -NMR Spektrum des isolierten Nebenproduktes deutet auf ein Gemisch von Diastereomeren der Dihydroxyverbindung **11** hin.

Bei der Dehydratisierung des Nitroalkohols **10** mit DCC in Ether wird keine Umsetzung beobachtet (**Abb. 40**). Als Alternative wurde versucht, in einer Eintopfreaktion die Hydroxygruppe durch eine bessere Abgangsgruppe zu ersetzen, um diese in einem weiteren Schritt zu eliminieren.



Verwendete Reagenzien: TsCl/Py; TFAA/Py; PTSA/Et₃N; H₃PO₄ (konz.); DCC/CuCl (kat.)

Abb. 40: Versuche zur Dehydratisierung des β -Nitroalkohols **10**

Jedoch führten alle Versuche unter diversen Reaktionsbedingungen (Temperatur, Lösungsmittel) hauptsächlich zu höhermolekularen unidentifizierbaren Verbindungen, was auf die schon erwähnte Empfindlichkeit von **8** unter basischen Bedingungen zurückzuführen ist.

Der acetylierte Nitroalkohol **12** wird in guter Ausbeute (85 %) isoliert (**Abb. 41**). Zur Abspaltung der Essigsäure wurden wiederum einige Basen und Reaktionsbedingungen variiert. Die Experimente zur Abspaltung der Essigsäure führten jedoch nicht zum Erfolg, da bei allen Umsetzungen hauptsächlich ein polymeres Produkt gebildet wird.

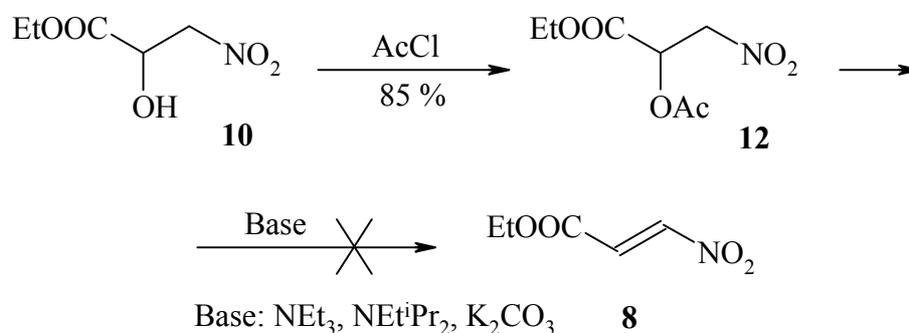


Abb. 41: Versuche zur Synthese von Nitroalken **8**

In einer weiteren Reihe von Versuchen zur Synthese von Nitroalken **8** hat sich Kaliumcarbonat in Ether als beste Base zur Katalyse der Reaktion erwiesen, wobei allerdings nur eine Ausbeute von 22 % erreicht wird (**Abb. 42**). Nach Substitution der Hydroxylgruppe durch Chlor gelingt die milde Eliminierung von HCl zum gewünschten Produkt **8** mit frisch geschmolzenem Natriumacetat in absolutem Ether. Die Ausbeuten zeigen jedoch klar, dass dieses Verfahren noch optimiert werden muss.

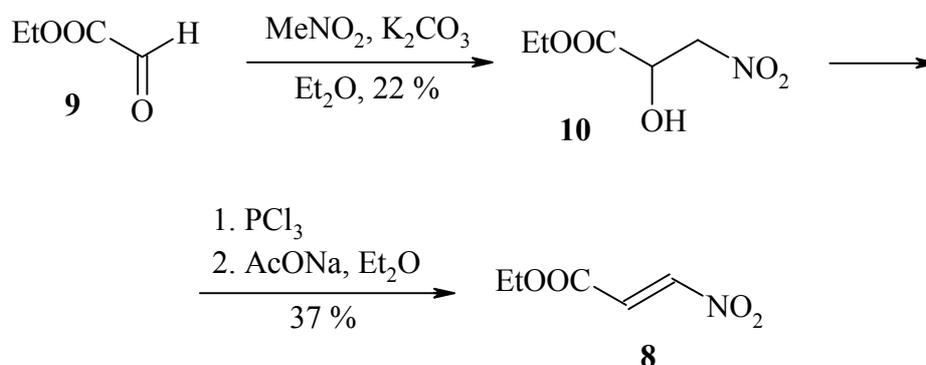


Abb. 42: Syntheschema zur Darstellung von Nitroalken **8**

Die $^1\text{H}-^1\text{H}$ -Kopplungskonstanten der vicinalen Protonen der Doppelbindung im ^1H -NMR-Spektrum deuten darauf hin, dass es sich ausschließlich um das (*E*)-Nitroalken **8** handelt ($^3J_{\text{HH}}=13.5$ Hz).

Als Ausgangsverbindung bei der Synthese von Nitroalkohol **15** dient Glyoxylsäure **13** (**Abb. 43**). Die ebenfalls durch *Henry*-Reaktion dargestellte 2-Hydroxy-3-nitropropansäure

bzw. das Kaliumsalz **14** kann ohne Isolierung mit Thionylchlorid umgesetzt werden. Das Abtrennen von überschüssigem Säurechlorid und anschließendes Refluxieren mit Methanol liefert den gewünschten Nitroalkohol **15**.

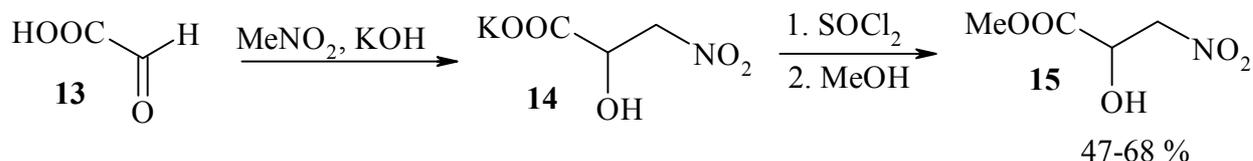


Abb. 43: Syntheschema zur Darstellung von Nitroalken **15**

Das acetylierte Derivat **16** wird analog zu **12** dargestellt (**Abb. 44**). Bei der Eliminierungsreaktion, die zum Nitroalken führen sollte, treten gleiche Probleme wie im Fall von Nitroalkohol **10** auf. Eine alternative Lösung, die Abspaltung von Essigsäure durch mehrstündiges Erhitzen von **16** mit zuvor ausgeheiztem Kieselgel in Methanol, führt letztendlich zum Nitroalken **17**.

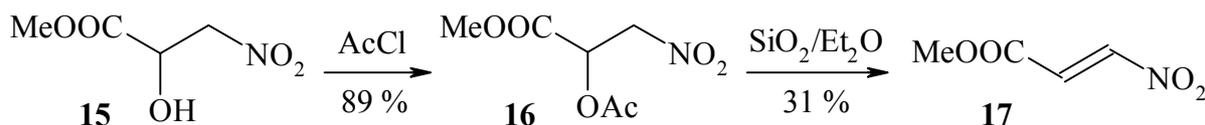


Abb. 44: Synthese von Nitroalken **17**

Trotz geringer Ausbeute der Essigsäureabspaltung (31 %) ermöglicht das dargestellte Verfahren prinzipiell die Synthese der Nitroalkene mit diversen Estergruppen.

Wie auch bei dem Nitroalken **8** deuten die ^1H - ^1H -Kopplungskonstanten im ^1H -NMR-Spektrum darauf hin, dass ausschließlich die (*E*)-Nitroalkene gebildet werden ($^3J_{\text{HH}}=13.5$ Hz).

Bei der *Henry*-Reaktion kann auch Kaliumfluorid als Base in Isopropanol eingesetzt werden. Dabei wird jedoch teilweise Umesterung beobachtet (**Abb. 45**).

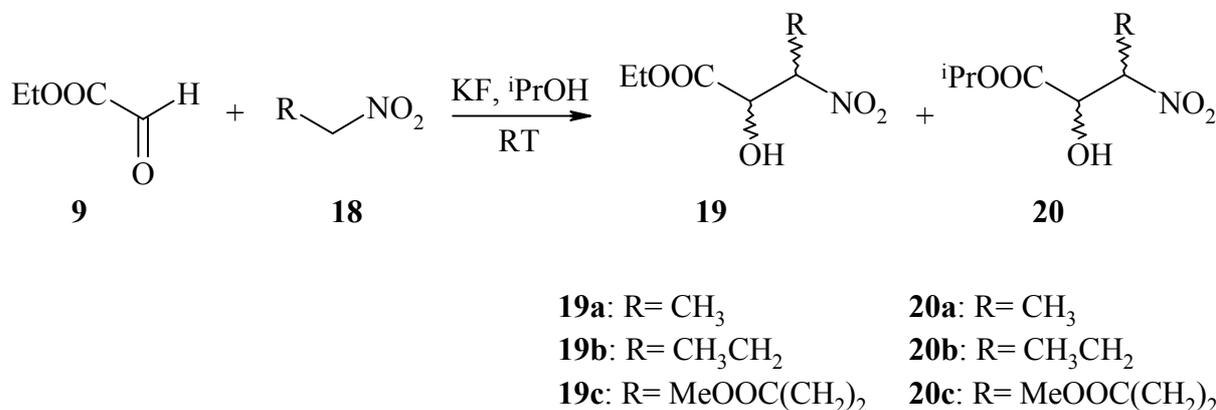


Abb. 45: *Henry*-Reaktion mit Kaliumfluorid als Base

Die milde Basizität des Fluorid-Anions und die Verwendung von Isopropanol als Lösungsmittel führen zu deutlich höheren Ausbeuten (bis zu 88 %) im Vergleich zu den Kondensationen mit Kaliumcarbonat als Base und Nitroalkanen als Lösungsmittel (**Tabelle 1**, Einträge 1 und 5).

Tabelle 1: Ergebnisse der *Henry*-Reaktion

Nr.:	R	Base	Lösungsmittel	19 : 20 ^a , %	Ausbeute, %
1	CH ₃	KF	¹ PrOH	77:23	93 ^b
2	CH ₃ CH ₂	KF	¹ PrOH	84:16	80 ^b
3	MeOOC(CH ₂) ₂	KF	¹ PrOH	100:0	60
4	H	K ₂ CO ₃	CH ₃ NO ₂	–	20
5	CH ₃	K ₂ CO ₃	CH ₃ CH ₂ NO ₂	–	20

^a in ¹PrOH als Lösungsmittel

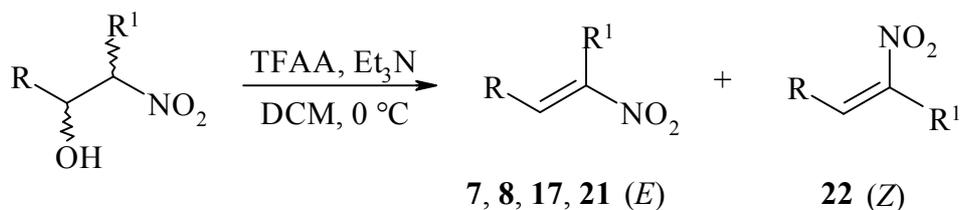
^b Gemisch von Ethyl- und Isopropylestern **19** und **20**

Auch die Reaktionsdauer kann bei der Synthese von **19a** durch den Einsatz von Kaliumfluorid reduziert werden (18 h mit Kaliumfluorid gegenüber 24-48 h mit Kaliumcarbonat).

Der wesentliche Nachteil der *Henry*-Reaktion mit Kaliumfluorid in Isopropanol ist die Umesterung des Ethylesters durch Isopropanol zu **20** (**Tabelle 1**). Der Anteil an Isopropylesterderivaten betrug 16-23 %. Nur bei der Synthese von Nitroalkohol **19c** wird keine Umesterungsnebenreaktion beobachtet, obwohl diese deutlich langsamer verläuft und längere Reaktionszeiten und höhere Temperatur (30 h, 45 °C) erfordert.

Um die Umesterung zu vermeiden, muss die Nitroaldolkondensation von Esterderivaten mit Kaliumfluorid als Base in dem gleichen Alkohol wie im Esterfragment durchgeführt werden. So führt die Kondensation von Glyoxylsäureethylester und Nitroethan in Ethanol zum Nitroalkohol **19a** mit einer Ausbeute von 57 %. Die Aufarbeitung der Reaktion ist etwas anders, da Kaliumfluorid unter den gleichen Bedingungen in Ethanol löslich ist.

Die Synthese der entsprechenden Nitroalkene gelingt nach einer von *Denmark* beschriebenen Methode (**Abb. 46**).^{148b} Der Nitroalkohol wird bei 0 °C in Dichlormethan mit Trifluoressigsäureanhydrid trifluoracetyliert. Die Eliminierung der Trifluoressigsäure erfolgt durch Zugabe von 2 Äquivalenten Triethylamin.

**Abb. 46:** Synthese von Nitroalkenen

Dabei werden in allen untersuchten Eliminierungsreaktionen ausschließlich (*E*)-Diastereomere gebildet. Eine Ausnahme stellt nur die Abspaltung der Trifluoressigsäure von **21c** dar. Die GC-MS-Analyse zeigt Spuren (ca. 1 %) des (*Z*)-Diastereomers **22c**.

Tabelle 2: Dehydratisierung von Nitroalkoholen

Nr.:	R	R ¹	Nitroalken	Ausbeute, %
1	CH(OMe) ₂	H	7	63
2	COOEt	H	8	60
3	COOMe	H	17	84
4	COOEt	CH ₃	21a	93
5	COOEt	CH ₃ CH ₂	21b	65
6	COOEt	MeOOC(CH ₂) ₂	21c	54 ^a

^a Enthält Spuren von (*Z*)-Diastereomer (ca. 1 %; GC-MS)

Die Ausbeute der auf diese Weise synthetisierten Nitroalkene beträgt 54-93 %, und übertrifft damit deutlich die anderen in dieser Arbeit getesteten Methoden.

Die experimentell bestimmten ¹H-Verschiebungen im NMR-Spektrum wurde mit nach der Inkrement-Methoden (**Abb. 47**)¹⁶⁰ berechneten Werten verglichen (**Tabelle 3**).

$\delta(\text{H}) = 5.25 + I_{\text{gem}} + I_{\text{Z}} + I_{\text{E}}$

R	I _{gem}	I _Z	I _E
H	0	0	0
Alkyl	0.45	-0.22	-0.28
NO ₂	1.87	1.32	0.62
CO ₂ R ^a	0.80	1.18	0.55
Aryl	1.38	0.36	-0.07

^a konjugiertes System

Abb. 47: Inkremente für ¹H-Verschiebungsabschätzungen von Ethylen-Derivaten

Die vinyllischen Protonen in den Nitroalkenen **8** und **21a** können laut der Verschiebungswerte der Inkrementen-Rechnung trotz geringer Abweichungen als (*E*)-Nitroalkene gedeutet werden. So zeigt das Nitroalken **21a** eine fast exakte Übereinstimmung von gemessenen und berechneten ^1H -Verschiebungswert (**Tabelle 3**, Eintrag 5). Die berechneten ^1H -Verschiebungswerte für Nitroalken **8** zeigen eine Abweichung von +0.29 ppm zu dem experimentellen Wert des (*E*)-Isomers und eine Differenz von -0.41 ppm zum experimentellen Wert der (*Z*)-Verbindung (**Tabelle 3**, Einträge 3 und 4). Da auch das literaturbekannte (*E*)-Isomer des Nitroalkens **4** eine Differenz der Werte von +0.37 ppm zeigt (**Tabelle 3**, Eintrag 1), kann die Verbindung **8** unter Berücksichtigung der $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplung von 13.5 Hz als (*E*)-Diastereomer interpretiert werden.

Zwar darf diese Methode nicht als ausschlaggebender Konfigurationsnachweis interpretiert werden, doch gibt sie zusätzliche Hinweise auf die Konfiguration der Nitroalkene.

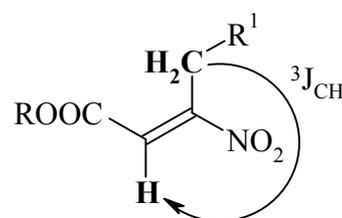
Tabelle 3: Berechnete und experimentell bestimmte ^1H -Verschiebungswerte in Nitroalkenen (s. auch **Abb. 47**)

Nr.:	R_{gem}	R_Z	R_E	$\delta_{\text{ber}}(\text{H}),^{\text{a}}$ ppm	$\delta_{\text{exp}}(\text{H}),^{\text{b}}$ ppm	$\delta_{\text{ber}}-\delta_{\text{exp}}$, ppm	Nitroalken
1	Ph	NO_2	H	7.95	7.58	+0.37	4
2	Ph	H	NO_2	7.25		(-0.33)	-
3	EtOOC	NO_2	H	7.37	7.08	+0.29	8
4	EtOOC	H	NO_2	6.67		(-0.41)	-
5	EtOOC	NO_2	CH_3	7.09	7.07	+0.02	21a
6	EtOOC	CH_3	NO_2	6.45		(-0.62)	-

^a nach der Inkrement-Methode berechnete Werte

^b experimentell beobachtete Werte

Die Konfigurationsbestimmung bei den Nitroalkenen **21** und **23** gelingt nicht mittels ^1H -NMR wegen der fehlenden vicinalen ^1H - ^1H -Kopplungen. ^{13}C -GATED-NMR-Experimente liefern die Kopplungskonstante $^3J_{\text{CH}}$ zwischen dem Methyl- bzw. Methylen-Kohlenstoffatom und dem olefinischen Proton. Diese ist geeignet, eine Aussage zur Konfiguration der Doppelbindung zu treffen.



23: R = *i*Pr; R¹ = H

Im ^{13}C -GATED-NMR-Spektrum des Nitroalkens **21a** beträgt die ^1H - ^{13}C -Kopplungskonstante $^3J_{\text{CH}}$ 5.2 Hz (Tabelle 4, Eintrag 1).

Tabelle 4: Kopplungen ($^3J_{\text{CH}}$) zwischen vicinalen Wasserstoff- und Kohlenstoffatomen in Nitroalkenen **21** und **23**

Nr.:	Nitroalken	$^3J_{\text{CH}}$, Hz
1	21a	5.2
2	21b	4.5
3	21c	5.7
4	23	5.2

Fast die gleichen $^3J_{\text{CH}}$ Kopplungskonstanten werden auch bei Verbindungen **21b**, **21c** ermittelt (Tabelle 4, Einträge 2 und 3).

Im Spektrum des Nitroalkens **23** hat die ^1H - ^{13}C -Kopplungskonstante $^3J_{\text{CH}}$ den Wert von 5.2 Hz (Tabelle 4, Eintrag 4; Abb. 48).

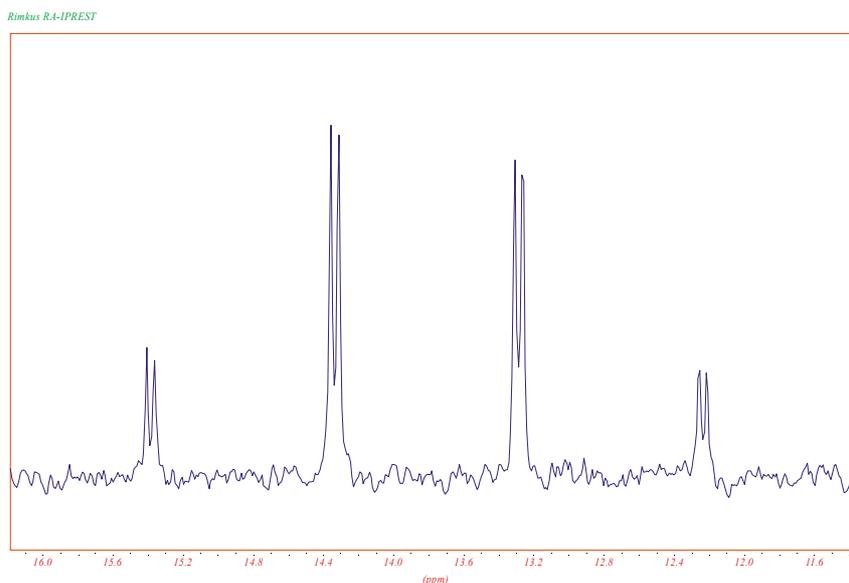


Abb. 48: Ausschnitt aus dem ^{13}C -GATED-NMR-Spektrum von **23** (Signal von $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{C}(\text{NO}_2)$)

Vicinale $^3J_{\text{CH}}$ -Kopplungskonstanten variieren in ihrer Größe im Bereich von 1-10 Hz.¹⁶¹ Die $^3J_{\text{CH}}$ -Werte für vicinale (*E*)-Stellung der Atome sind stets höher als im Falle der (*Z*)-Stellung. Die $^3J_{\text{CH}}$ -Werte liegen mit 4 bis 6 Hz damit in einem Bereich, in dem keine eindeutigen Aussagen getroffen werden können, da eine feste Aussage für die (*E*)-Stellung der Atome nur bei einem $^3J_{\text{CH}}$ -Wert größer als 7 Hz getroffen werden kann.

2.3 Mechanistische Aspekte der Bildung von Nitroalkenen

Da unter basischen Bedingungen ein durch die Nitrogruppe stabilisiertes Anion entstehen kann, verläuft die thermodynamisch kontrollierte Eliminierung der Trifluoressigsäure (TFA) zu Nitroalkenen höchstwahrscheinlich nach dem E1cb-Mechanismus. Die Interpretation der bevorzugten Bildung des (*E*)-Diastereomers kann durch Analyse der Übergangszustände der Eliminierungsreaktion erfolgen.

Es sind daher zwei Übergangszustände möglich, in denen die maximale Überlappung zwischen der brechenden C-O-Bindung und dem freien Elektronenpaar zustande kommt (**Abb. 49**).

Der zum (*Z*)-Nitroalken führende Übergangszustand **A** (**Abb. 49**) weist zwischen der Ester- und der Nitrogruppe eine wesentliche sterisch-elektronische Spannung auf. Im Übergangszustand **B** sind dagegen besonders bei kleinen Resten R Spannungen erwähnter Art ganz unwesentlich.

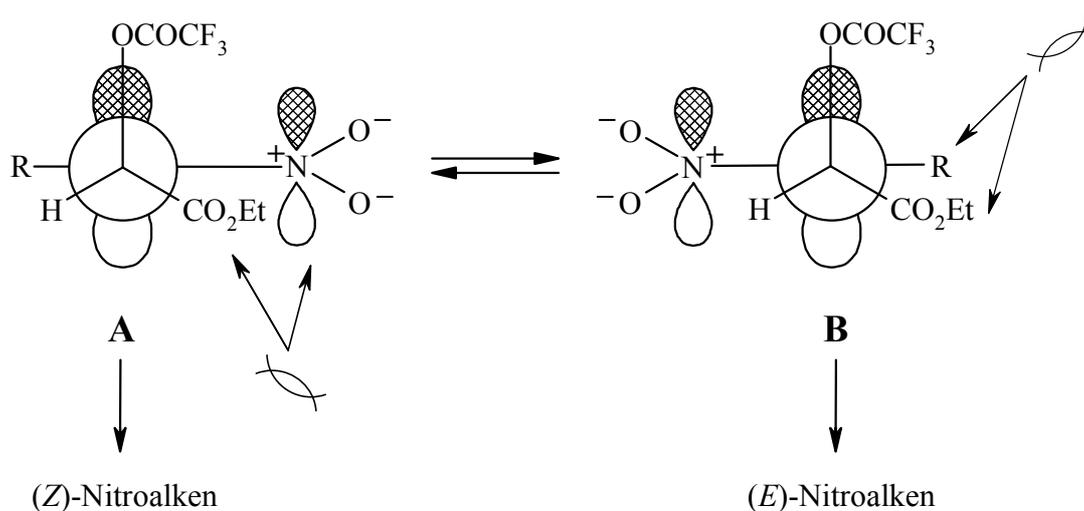


Abb. 49: Zwischenprodukte der Eliminierung von TFA

Entsprechend dem *Hammond*-Postulat entsteht bei der kinetisch kontrollierten Abspaltung des Trifluoracetats (reaktionsgeschwindigkeitsbestimmender Schritt) das Produkt, das aus der stabileren anionischen Zwischenstufe hervorgeht (*product-development control*).

Wie *ab initio* Rechnungen (Basis Set: 6-31G*; *PC Spartan Pro*) zeigen, sind für die Nitroalkene **21a** und **21c** die Strukturen **B1** und **B2** Konformere mit der geringsten Energie der Zwischenprodukte (**Abb. 50**).

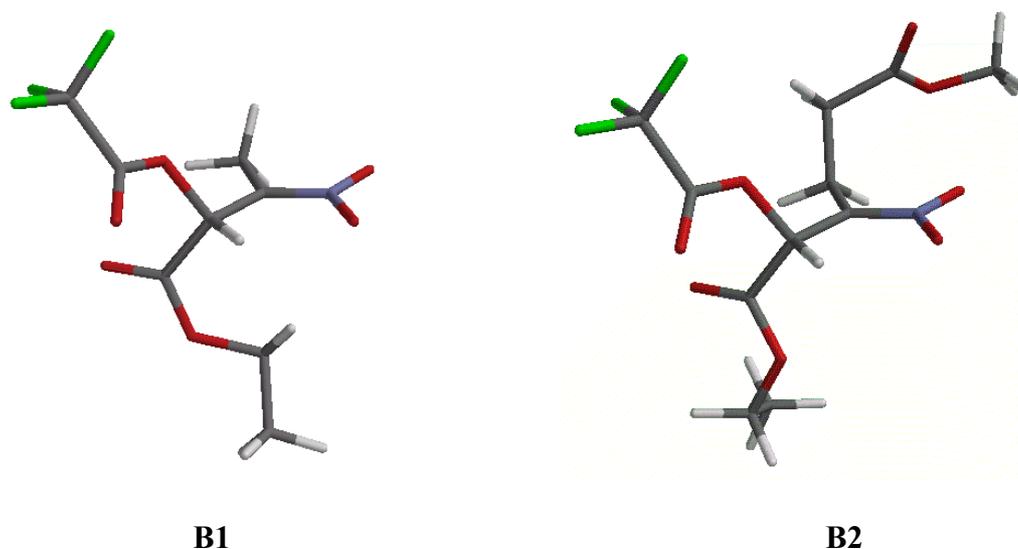


Abb. 50: Energetisch günstigste Konformere **B1** und **B2** der anionischen Zwischenstufen der Bildung von Nitroalkenen **21a** und **21c**

Damit kann den bei der Eliminierung von Trifluoressigsäure mit Triethylamin (**Kapitel 2.2**) gebildeten Nitroalkenen die (*E*)-Konfiguration zugeschrieben werden.

2.4 Synthese von Phosphoramiditen

Die Phosphoramidit-Liganden wurden nach einer modifizierten Methode von *Feringa et al.* hergestellt. Die Originalvorschrift von *Feringa et al.*¹¹⁰ zur Synthese von Phosphoramiditen kann allerdings nicht ohne weiteres reproduziert werden (**Abb. 51**), da hier neben geringen Mengen an erwartetem Produkt **25** fast ausschließlich das Addukt **26** gebildet wird.^{162,163}

Wird das Protokoll derart verändert, dass Phosphortrichlorid erst mit einem Äquivalent des Amins und anschließend mit BINOL **24** umgesetzt wird, so kann die Bildung des Nebenprodukts **26** vollkommen unterdrückt werden.

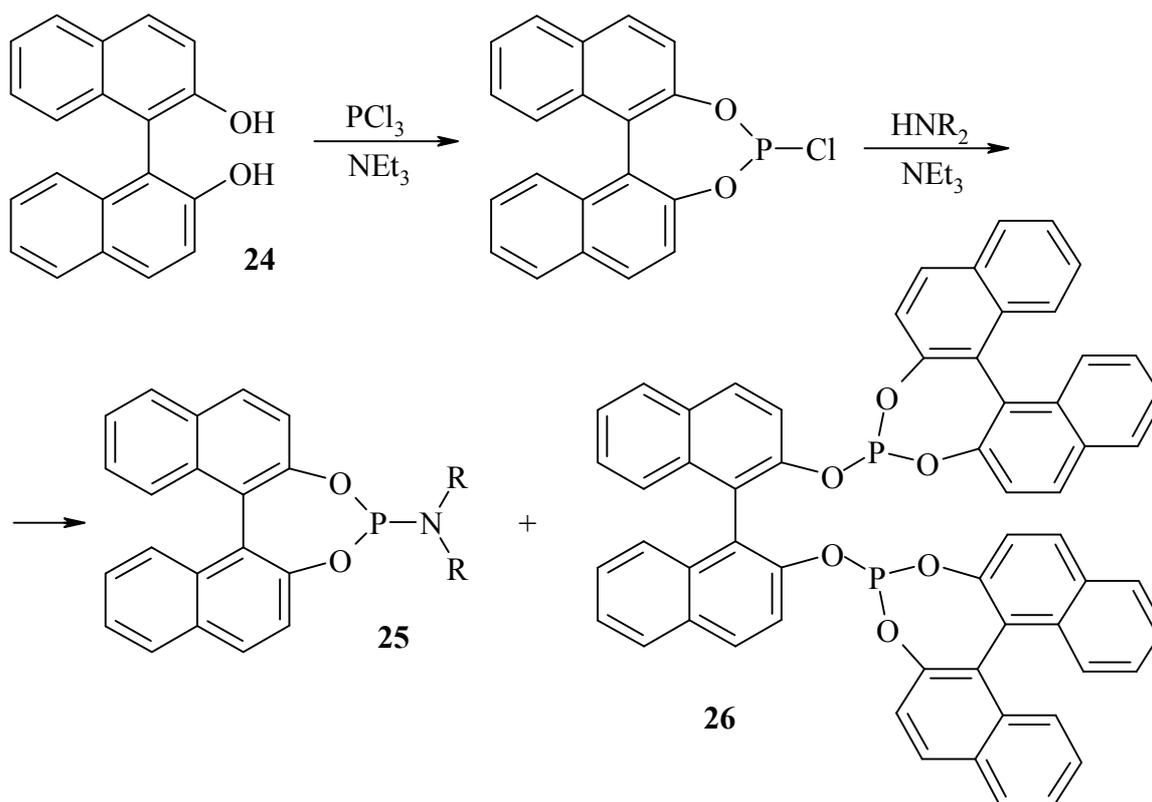


Abb. 51: Synthese von Phosphoramiditen nach *Feringa et al.*

Nach dem modifizierten Protokoll sind die Diastereomere **L16** und **L19** aus (*S,S*)-Bis-(1-phenylethyl)-amin und racemischem BINOL zugänglich (**Abb. 52**). Die entstandenen Diastereomere können säulenchromatographisch getrennt werden. Die Ausbeuten übertreffen die von *Feringa et al.* publizierten Werte.¹¹¹ Die Konfiguration der Diastereomere wird durch Vergleich der spezifischen Drehwerte und der chemischen Verschiebung der Signale im ^{31}P -Spektrum mit den Literaturwerten zugeordnet.¹¹¹

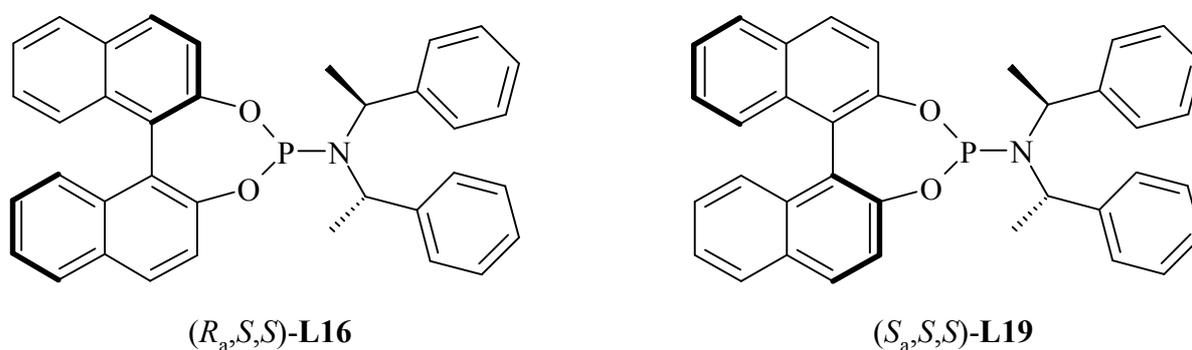


Abb. 52: Die diastereomere Phosphoramidite **L16** und **L19**

Um die aufwendige chromatographische Trennung der entstandenen Diastereomere zu vermeiden, kann von enantiomerenreinem BINOL ausgegangen werden. Eine Reihe von Methoden für die Darstellung des enantiomerenreinen BINOL ist publiziert.¹⁶⁴ Eine effiziente,

von *Kazlauskas* beschriebene Methode für die Racematspaltung des BINOL beruht auf einer enzymatischen Esterspaltung (**Abb. 53**).¹⁶⁵

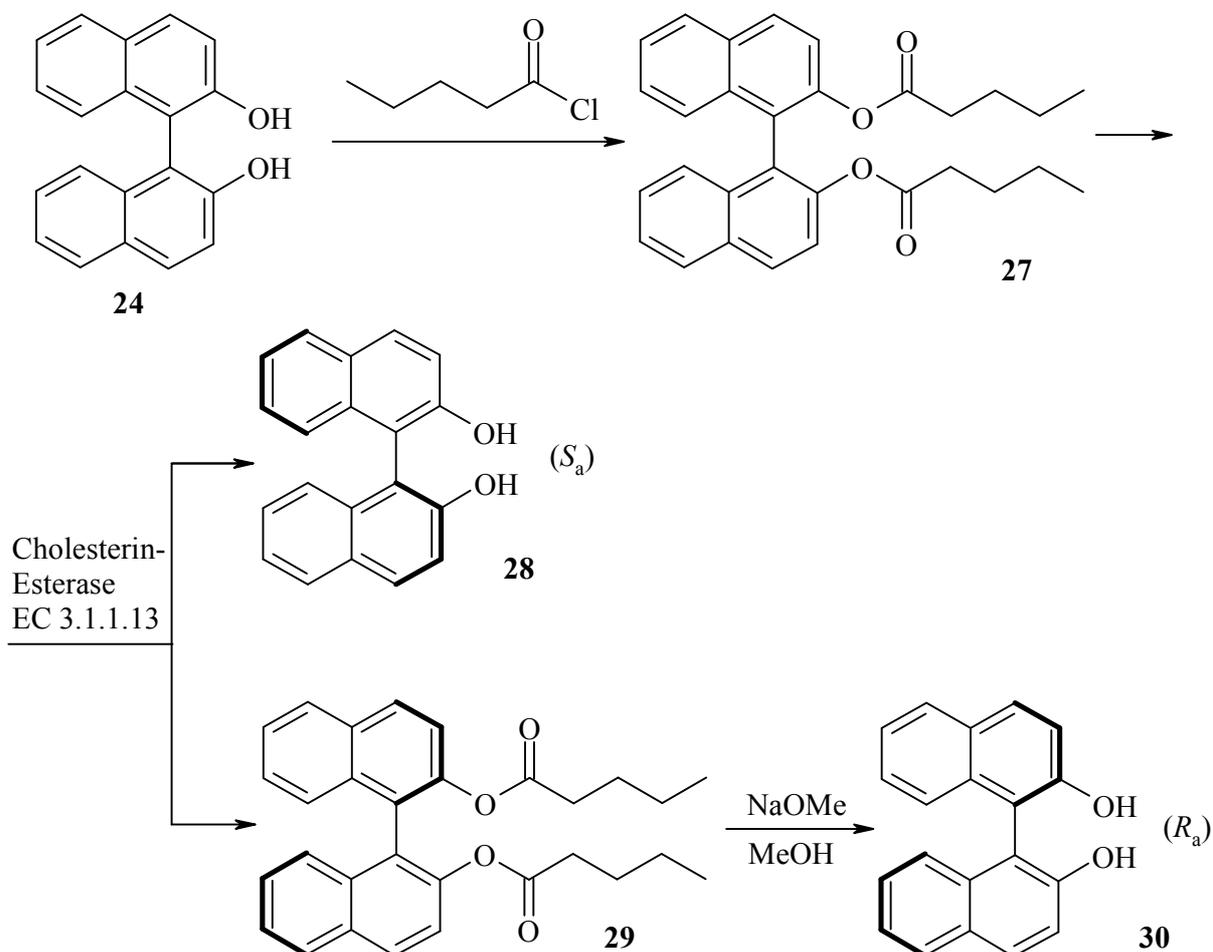


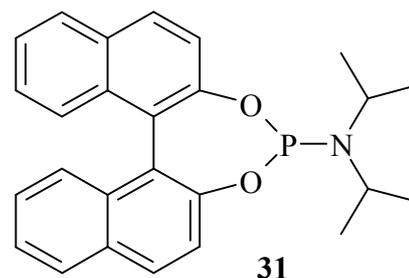
Abb. 53: Enzymatische Racematspaltung von BINOL

Das racemische BINOL **24** wird mit Pentanoylchlorid in den Diester **27** übergeführt, der durch einen Rohextrakt von Cholesterin-Esterase aus Rinderpankreas enantioselectiv hydrolysiert wird. Nur der (*S*)-Diester wird dabei gespalten. Das gebildete (*S*)-BINOL **28** wird aus Toluol kristallisiert. Zum (*R*)-Enantiomer **30** kommt man durch Esterspaltung des nicht hydrolysierten (*R*)-Diesters **29** mittels Natriummethanolat.

Wie die HPLC-Analytik und Drehwertmessungen zeigten, fallen die beiden Enantiomere in einer ausgezeichneten Enantioselectivität von >99 % ee an (s. **Kapitel 2.6.3**). Die gesamte Ausbeuten betragen für die (*S_a*)- und (*R_a*)-Enantiomere 62 % bzw. 46 %.

Zudem wurde eine weitere Methode für die Synthese von Phosphoramiditen angewendet.¹⁶⁶ Eine Suspension von getrocknetem BINOL sowie katalytische Mengen an N-Methylpyrrolidon (NMP) werden in mehrfachem Überschuss mit Phosphortrichlorid suspendiert und kurz

erwärmt. Flüchtige Bestandteile des Reaktionsgemisches werden *in vacuo* entfernt. Die anschließende Zugabe von Triethylamin und Diisopropylamin bei 0 °C und mehrstündiges Rühren bei Raumtemperatur ergeben das gewünschte racemische Phosphoramidit **31** mit einer Ausbeute von 76 %. Dies ist die höchste Ausbeute der im Rahmen dieser Arbeit getesteten Phosphoramidit-Synthesen.



2.5 Modifizierung von Phosphoramiditen

Die 3,3'-Positionen in BINOL und seinen Derivaten sind von großer Bedeutung für die Stereoselektivität in asymmetrischen katalytischen sowie stöchiometrischen Reaktionen.^{109a,112} Diese *ortho*-Positionen liegen in unmittelbarer Nähe zu reaktiven Zentren der asymmetrischen Synthesen, so dass der Ersatz des H-Atoms durch eine größere Gruppe zu entscheidenden strukturellen Veränderungen der stereodifferenzierenden Einheit und gleichzeitig zu verbesserter Stereoselektivität führen kann.

Die 3,3'-Dimethylierung des BINOL gelingt über *ortho*-Lithiierung des Dicarbamoyl-BINOL-Derivates mit ^sBuLi-TMEDA und anschließende Methylierung (**Abb. 54**).¹⁶⁷

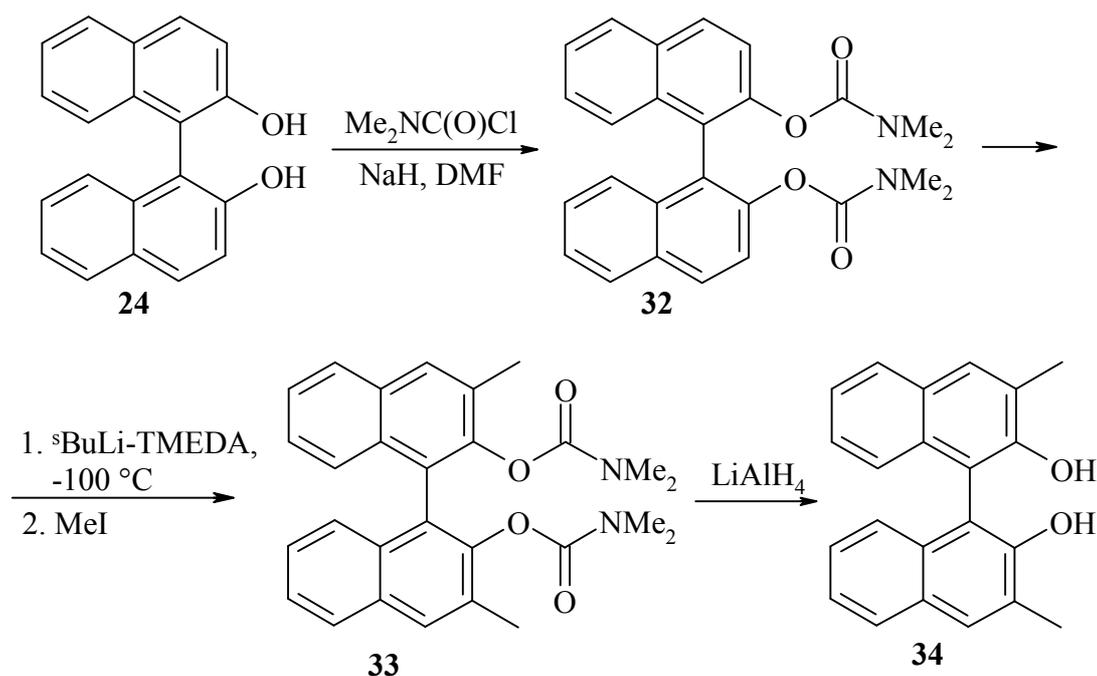


Abb. 54: Schema zur Modifizierung des BINOL

Im ersten Schritt wird das BINOL **24** mit Natriumhydrid deprotoniert und mit N,N-Dimethylcarbamoylchlorid umgesetzt. Das in 69 % Ausbeute entstehende Carbamat **32** wird weiter bei niedrigen Temperaturen mit *s*-Buthyllithium in Gegenwart von TMEDA *ortho*-lithiiert und das gebildete Anion durch Methyljodid abgefangen. Nach der anschließenden Reduktion des modifizierten Carbamats **33**, das nicht isoliert wurde, gelangt man zum 3,3'-dimethylmodifizierten BINOL **34** mit einer Gesamtausbeute von 37 % (3 Stufen).

Zur Verfolgung des Reaktionablaufes bei der Synthese des modifizierten BINOL wurden MALDI-ToF massenspektrometrische Messungen erfolgreich angewendet.

Das 3,3'-dimethylierte BINOL **34** wurde nach dem modifizierten Verfahren (s. **Kapitel 2.4**) zu den entsprechenden Phosphoramiditen **L20** und **L21** umgesetzt (**Abb. 55**).

Die Ausbeuten der Liganden **L20** und **L21** betragen jeweils 49 %.

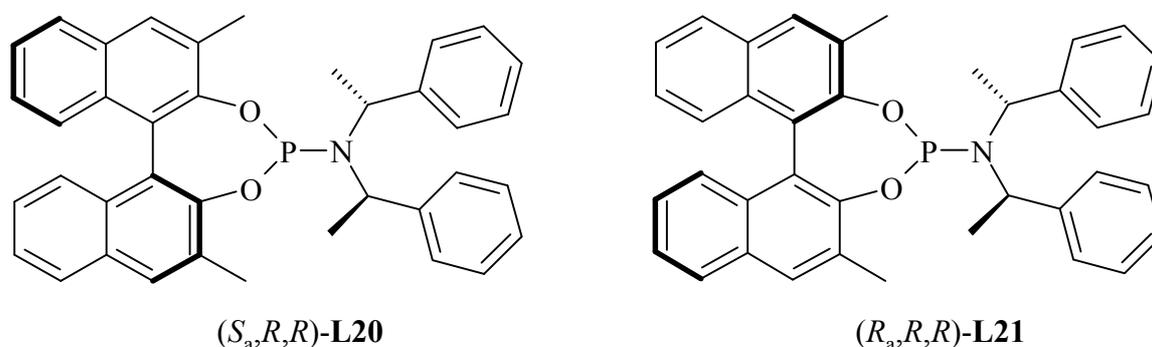


Abb. 55: Von 3,3'-dimethyliertem BINOL abgeleitete Phosphoramidite

Aus Ether konnten für die Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle des Liganden **L21** gewonnen werden (**Abb. 56**, s. auch **Kapitel 5.2**).

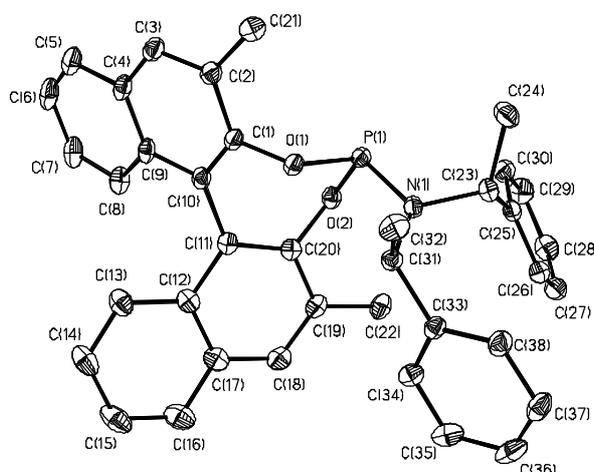
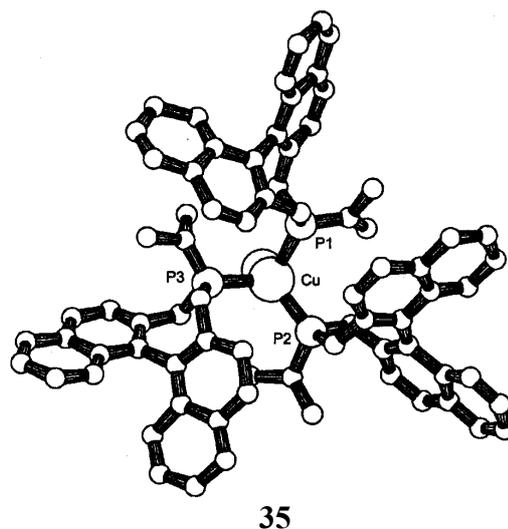


Abb. 56: Modell aus der Röntgenstrukturanalyse des Liganden **L21**. Die Numerierung entspricht nicht der Nomenklatur

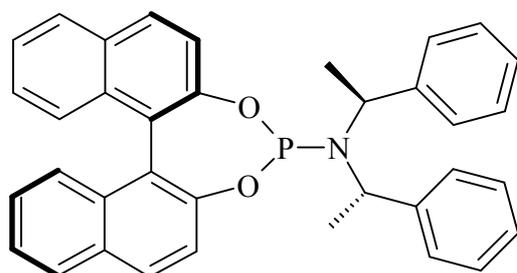
Der Torsionswinkel zwischen den BINOL-Ebenen $\angle C_{(1)}C_{(10)}C_{(11)}C_{(20)}$ beträgt dabei 52.8° . Bei dem C_3 -symmetrischen Komplex **35** des Liganden **L13** und Kupfer(I)-iodid (s. auch **Kapitel 1.4.2.1**), beträgt der oben erwähnte Torsionswinkel der BINOL-Einheit 46.6° .¹¹⁰



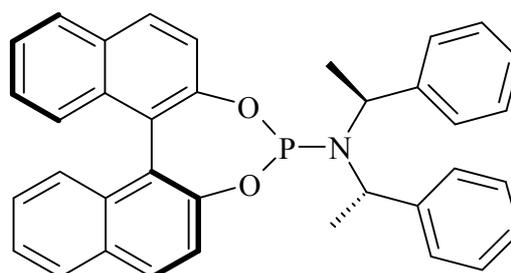
2.6 Kupferkatalysierte 1,4-Addition von Organozinkverbindungen an Nitroalkene

2.6.1 Kupferkatalysierte enantioselective 1,4-Addition von Diorganozinkverbindungen

Zuerst wurden in enantioselectiven 1,4-Additionen von Diorganozinkverbindungen an Nitroalkene die homochirale Kupfer-Komplexe mit auf BINOL basierenden Liganden **L16** und **L19** eingesetzt, da sie eine hohe Stereoselektivität in asymmetrisch katalysierten 1,4-Additionsreaktionen sowie niedrige Substratspezifität aufweisen.¹¹⁰

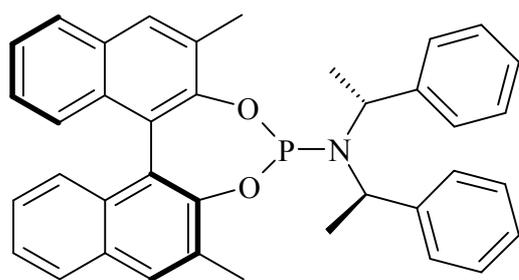
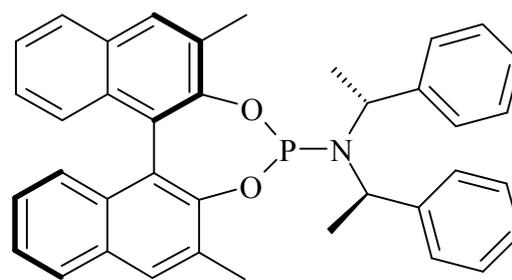


(R_a, S, S) -**L16**

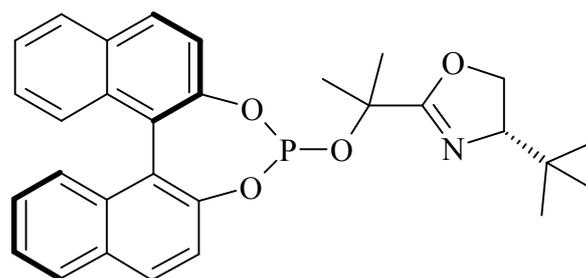


(S_a, S, S) -**L19**

In weiteren Additionsversuchen von Dialkylzinkverbindungen an Nitroalkene wurden die modifizierten Liganden **L20** und **L21** getestet. Dabei sollte der Einfluss der eingeführten Methyl-Substituenten im binolischen Ringsystem auf die Enantioselectivität der Additionen untersucht werden.

 (S_a, R, R) -L20 (R_a, R, R) -L21

Der Oxazolinphosphit-Ligand **L22** wurde von Prof. A. Pfaltz (Universität Basel, Schweiz) freundlicherweise zur Verfügung gestellt und in die Testreaktionen der 1,4-Addition von Diethylzink an Nitroalkene eingezogen.

 (R_a, S) -L22

Während im allgemeinen die 1,4-Addition von Diethylzink ohne Zusatz von Katalysator sehr langsam verläuft und zu vielen Nebenprodukten führt,¹¹⁰ kann bei kupferkatalysierten 1,4-Additionen mit chiralen Liganden an Nitroalkene schon nach 0.2-3 Stunden kein Edukt mehr nachgewiesen werden (**Abb. 57**). Zudem entstehen während der Synthese keine Nebenprodukte.

Der Ligand und das Kupfer-Salz werden in der entsprechenden Menge des Lösungsmittels gelöst und 0.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird die Lösung des Komplexes auf Reaktionstemperatur gebracht. Die Diethylzink-Lösung in Hexan (~1 M) wird zum Reaktionsgemisch langsam zugetropft und 15 Minuten gerührt. Anschließend wird die Lösung des *Michael*-Akzeptors in geeignetem Lösungsmittel langsam zugetropft. Die Reaktionskontrolle gelingt mittels Gaschromatographie. Als Standard kann Dodekan verwendet werden.

Kupferkatalysierte 1,4-Additionen an Enone in Gegenwart von größeren Mengen an chiralem Ligand (50 mol %) zeigen sogar abnehmende Reaktivität und Selektivität.

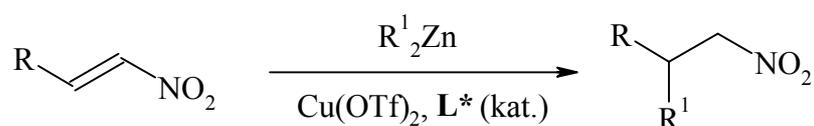


Abb. 57: Katalytische asymmetrische 1,4-Addition von Dialkylzink an Nitroalkene

Als beste Kupfer-Quelle hat sich Kupfer(II)-triflat erwiesen. Dies ist unter anderem auf die leichtere Handhabbarkeit und bessere Löslichkeit des Kupfersalzes in organischen Lösungsmitteln zurückzuführen.

Der tatsächliche chirale Katalysator ist eine Kupfer(I)-Spezies, die durch Dialkylzink unter den reduktiven Reaktionsbedingungen aus Kupfer(II) gebildet wird.¹¹⁰

In den meisten Ansätzen im Rahmen dieser Arbeit wurde der aktive Katalysatorkomplex aus 2.0 mol % Ligand und 4.1 mol % Kupfersalz gebildet.

2.6.1.1 Einsatz der Liganden L16, L19 und L22

Die ersten Additionsversuche an Nitroalken **17** wurden mit dem Liganden **L16** durchgeführt (**Abb. 58**), der sich bei den enantioselektiven 1,4-Additionen an andere Nitroalkene bewährt hat. Bei diesen Reaktionen werden Enantioselektivitätswerte von bis zu 86 % ee (Reaktionsbedingungen: -30 °C, Toluol) erzielt.¹¹⁶

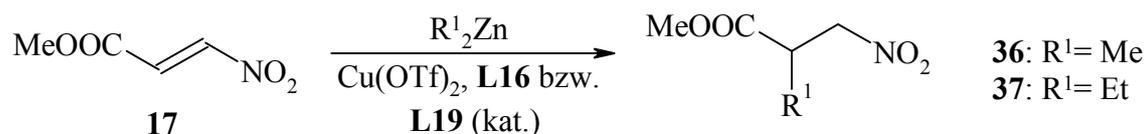


Abb. 58: Enantioselektive katalytische 1,4-Addition von Diethylzink an Nitroalken **17**

Die enantioselektiven katalytischen 1,4-Additionen zeigen eine starke Temperatur- und Lösungsmittelabhängigkeit. Die Enantioselektivitätswerte der 1,4-Addition von Diethylzink an Nitroalken **17** in Toluol bei niedrigen Temperaturen sind niedrig bis mittelmäßig (**Tabelle 5**, Einträge 1 und 3). Deutlich höhere Enantioselektivitäten werden bei Additionen in Ether erzielt und betragen bei Temperaturen von -30 °C und -78 °C 68 % ee bzw. 77 % ee (**Tabelle 5**, Einträge 4 und 5). In Tetrahydrofuran wird mit 16 % ee nur geringe Enantioselektivität erzielt (**Tabelle 5**, Eintrag 6).

Der Ligand **L19**, der das *mismatched pair* bei den Additionen an Nitroalken **17** darstellt, liefert nur 12 % ee im Gegensatz zum *matched pair* Liganden **L16**, der 28 % ee unter gleichen Bedingungen erzielt (**Tabelle 5**, Einträge 2 und 3).

Tabelle 5: Ergebnisse der 1,4-Addition von Dialkylzink an Nitroalken **17**

Nr.:	R ¹ ₂ Zn	Ligand	Lösungsmittel	T, °C	ee, %	Isomer	Ausbeute, %
1	Et ₂ Zn	L16	Toluen	-50	10	(+)	63
2	Et ₂ Zn	L16	Toluen	-30	28	(+)	74
3	Et ₂ Zn	L19	Toluen	-30	12	(-)	69
4	Et ₂ Zn	L16	Ether	-30	68	(+)	70
5	Et ₂ Zn	L16	Ether	-78	77	(+)	94
6	Et ₂ Zn	L16	THF	-30	16	(-)	86
7	Me ₂ Zn	L16	Ether	-30	13	(+)	93
8	Et ₂ Zn	L22 ^a	Toluen	-30	36	(+)	78

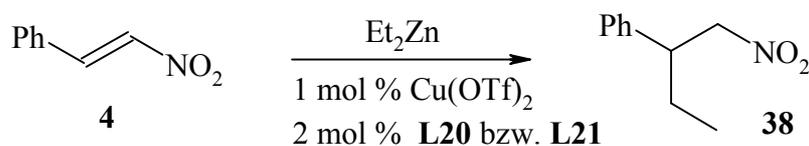
^a 3 mol % an Cu(OTf)₂ und 6 mol % an Ligand

Die 1,4-Addition von Dimethylzink an Nitroalken **17** in Ether bei -30 °C liefert mit 13 % ee nur geringe Enantioselektivität (**Tabelle 5**, Eintrag 7).

Der Einsatz des Oxazolin-Phosphits **L22** in Toluen bei -30 °C führt zu einer Enantioselektivität von 36 % ee (**Tabelle 5**, Eintrag 8).

2.6.1.2 Einsatz der Liganden **L20** und **L21**

Die modifizierten Liganden **L20** und **L21** werden an Nitrostyren **4** getestet (**Abb. 59**). Es werden nur geringe Enantioselektivitäten in Ether bei -78 °C festgestellt, die für den Liganden **L20** bzw. **L21** 16 % ee bzw. 6 % ee betragen (**Tabelle 6**).

**Abb. 59:** Enantioselektive katalytische 1,4-Addition von Diethylzink an Nitroalken **4**

Bei der 1,4-Addition, katalysiert durch den Liganden **L20**, sowie durch den Liganden **L21**, wird das (*R*)-Enantiomer im Überschuss erhalten. Die Zuordnung der absoluten Konfiguration erfolgt durch den Vergleich der Retentionszeit des Produkts **38** mit den Ergebnissen der Enantiomerentrennung von *Seebach et al.*, die mit der gleichen Säule unter ähnlichen Bedingungen arbeiteten.¹⁶⁸

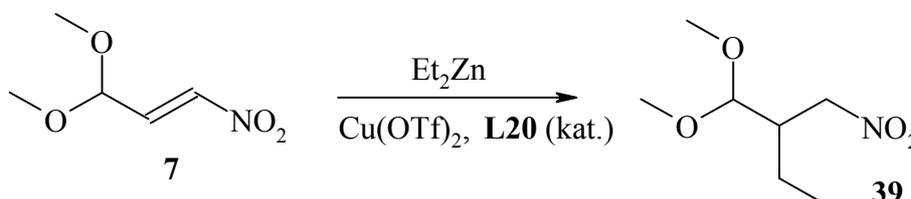
Tabelle 6: Ergebnisse der 1,4-Addition von Diethylzink an Nitroalken **4**

Nr.:	Ligand	Lösungsmittel	T, °C	ee, %	Isomer	Umsatz, ^a %
1	L20	Ether	-78	16	(<i>R</i>)	99
2	L21	Ether	-78	6	(<i>R</i>)	79 ^b

^a GC-Bestimmung^b isolierte Ausbeute

Interessanterweise liefert die Verwendung von Liganden, die aus Amininen der (*R,R*)-Reihe bestehen (**L20** und **L21**), das Additionsprodukt, in dem das (*R*)-Enantiomer im Überschuss vorliegt. In den Versuchen von *Sewald et al.* wurden Liganden auf Basis der (*S,S*)-Amine eingesetzt¹¹⁶ (**L19** und **L16**) und lieferten das Additionsprodukt, in denen das (*S*)-Enantiomer überwiegt. Dieses deutet auf die stärker ausgeprägte Chiralitätskontrolle der Additionsreaktion durch die Bis-(phenylethyl)-amino-Einheit hin.

Ein deutlich besseres Ergebnis wird bei der 1,4-Addition von Diethylzink an das Nitroacetal **7** unter Einsatz von 1 mol % Kupfer(II)-triflat und 2 mol % des Liganden (*S_a,R,R*)-**L20** bei -30 °C in Toluol erzielt (**Abb. 60**).

**Abb. 60:** Enantioselektive katalytische 1,4-Addition von Diethylzink an Nitroalken **7**

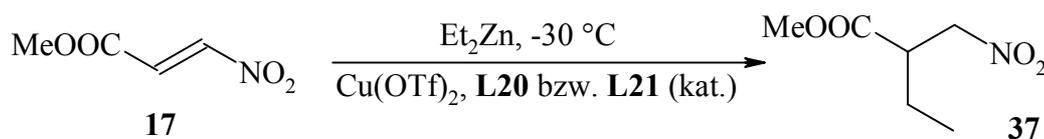
Das Addukt **39** wurde mit einer Enantioselektivität von 87 % ee und einer Ausbeute von 73 % isoliert. Es wird überwiegend das rechtsdrehende Enantiomer gebildet (**Tabelle 7**, Eintrag 1). Ein ähnlicher Enantioselektivitätswert ist bei der 1,4-Addition von Diethylzink an Nitroalken **7** mit dem Liganden (*R_a,S,S*)-**L16** (s. **Abb. 52**) unter gleichen Reaktionsbedingungen von *Sewald et al.* erzielt worden.¹¹⁶ Dabei wird unter Verwendung von 2 mol % Kupfer(II)-triflat und 4.1 mol % des Liganden (*S_a,R,R*)-**L20** Enantioselektivität von 86 % ee erreicht. In diesem Fall wird das linksdrehende Enantiomer bevorzugt gebildet (**Tabelle 7**, Eintrag 2).

Tabelle 7: Ergebnisse der 1,4-Addition von Diethylzink an Nitroalken **7** bei -30 °C mit Liganden **L16** und **L20** in Toluol

Nr.:	Ligand	ee, %	Isomer von 39	Ausbeute, %
1	L20	87	(+)	73
2	L16	86	(-)	84 ¹¹⁶

Der Einsatz der Liganden **L20** und **L21** in den 1,4-Additionen von Diethylzink an Nitroalken **17** bei -30 °C liefert höhere Enantioselektivitätswerte im Vergleich zu den Liganden **L19** und **L16** (Abb. 61).

Der Ligand **L20** führt bei der Addition von Diethylzink an Nitroalken **17** in Toluol zu Enantioselektivitäten von 67 % ee (**Tabelle 8**, Eintrag 1) gegenüber 12 % ee mit **L19** (**Tabelle 5**, Eintrag 3). Der Ligand **L21** erzielt in Toluol einen Enantioselektivitätswert von 52 % ee (**Tabelle 8**, Eintrag 2), der Ligand **L16** dagegen nur einen Wert von 28 % ee (**Tabelle 5**, Eintrag 2).

**Abb. 61:** Enantioselektive katalytische 1,4-Addition von Diethylzink an Nitroalken **17**

Der arylmodifizierte Ligand **21** liefert nur bei Addition an Nitroalken **17** in Ether einen geringeren Enantioselektivitätswert (12 % ee, **Tabelle 8**, Eintrag 4) als der Ligand **L16** (68 % ee, **Tabelle 5**, Eintrag 4).

Tabelle 8: Ergebnisse der Addition von Diethylzink an Nitroalken **17** bei -30 °C mit den Liganden **L20** und **L21**

Nr.:	Ligand	Lösungsmittel	ee, %	Isomer	Ausbeute, %
1	L20	Toluol	67	(-)	12
2	L21	Toluol	52	(-)	49
3	L20	Ether	73	(-)	76
4	L21	Ether	12	(+)	65

Die besten Ergebnisse der enantio- selektiven katalytischen 1,4-Addition von Diethylzink an Nitroalken **17** werden mit dem Liganden **L20** erzielt. Die Addition in Ether bei -78 °C liefert eine Enantioselektivität von 92 % ee und eine isolierte Ausbeute von 94 % (Tabelle 9, Eintrag 1, Abb. 63). Der Einsatz des diastereomeren Liganden **L21** führt dagegen zu einer Enantioselektivität von 15 % ee. In beiden Fällen werden geringere

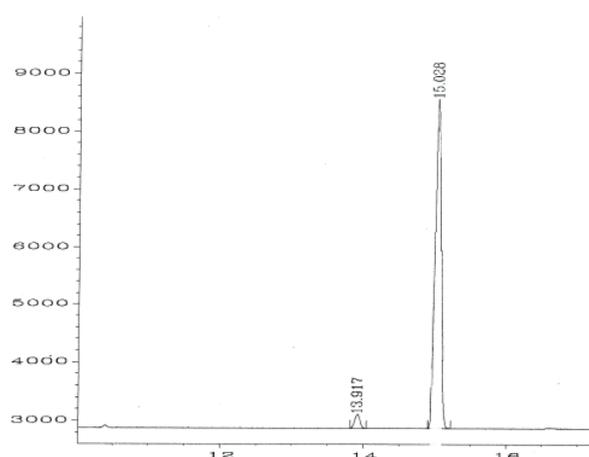


Abb. 62: Enantiomerentrennung von **37** (92 % ee)

Katalysatormengen eingesetzt (0.5 mol % Kupfer(II)-triflat und 1.0 mol % Ligand). Dennoch verläuft die Addition ohne merkbare Veränderungen in Reaktionsgeschwindigkeit.

Tabelle 9: Ergebnisse der 1,4-Addition von Diethylzink an Nitroalken **17** bei -78 °C mit Liganden **L20** und **L21**

Nr.:	Ligand	Lösungsmittel	T, °C	ee, %	Isomer	Ausbeute, %
1	L20	Ether	-78	92	(+)	94
2	L21	Ether	-78	15	(+)	99 ^a

^a Umsatz (GC)

Bei der 1,4-Addition von Nucleophilen an trisubstituierte Nitroalkene entstehen zwei benachbarte stereogene Zentren. Demzufolge wird ein Diastereomergemisch der Reaktionsprodukte **40** erwartet (Abb. 63).

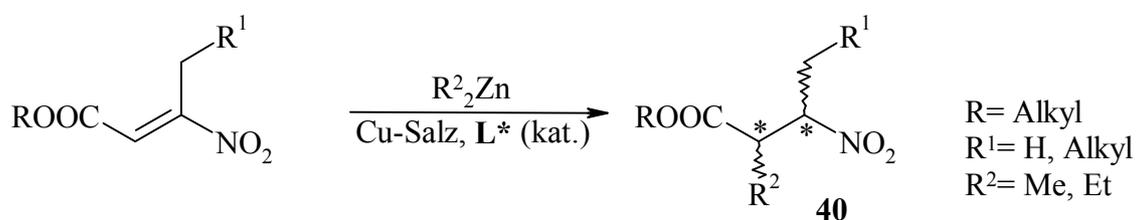


Abb. 63: 1,4-Addition von Dialkylzink an trisubstituierte Nitroalkene

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Versuche zur 1,4-Addition von Diethylzink an Nitroalken **21a** vorgenommen (Abb. 64). Da die gaschromatographische Enantiomerentrennung von

Addukt **41** an vorhandenen chiralen Säulen (Lipodex D, Lipodex E; à 50 m, Macherey-Nagel) sich als nicht möglich erwies, wurden nur die Diastereomerenverhältnisse (d.r.) bestimmt.

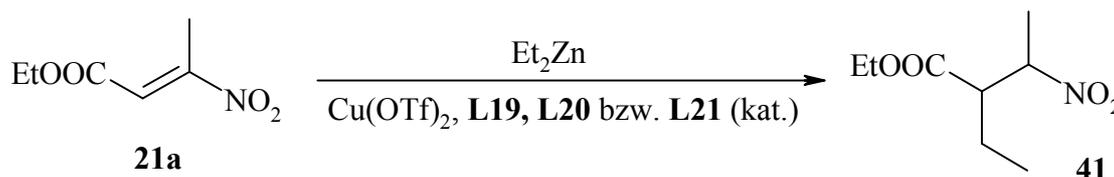


Abb. 64: Enantioselektive katalytische 1,4-Addition von Diethylzink an Nitroalken **21a**

Beide 3,3'-modifizierte Liganden **L20** sowie **L21** erzielen ähnliche Diastereomerenverhältnisse bei der 1,4-Addition an Nitroalken **21a** (**Tabelle 10**). Beim Liganden **L20** schwankt das Diastereomerenverhältnis der Additionsprodukte zwischen 57:43 und 70:30 (**Tabelle 10**, Einträge 3 und 6). Der Ligand **L21** liefert Diastereomerenverhältnisse zwischen 60:40 und 65:35 (**Tabelle 10**, Einträge 4 und 2).

Tabelle 10: Ergebnisse der Addition von Diethylzink an Nitroalken **21a**

Nr.:	Ligand; mol %	Cu(OTf) ₂ , mol %	Lösungsmittel	T, °C	d. r., %	Umsatz, ^a %
1	L20 ; 1.0	2.0	Ether	-78	63 : 37	57 ^b
2	L21 ; 1.0	2.0	Ether	-78	65 : 35	99
3	L20 ; 1.0	2.0	Toluen	-78	57 : 43	99
4	L21 ; 1.0	2.0	Toluen	-78	60 : 40	99
5	L16 ; 1.0	2.0	Ether	-30	45 : 55	99
6	L20 ; 0.5	1.0	Ether	-78	70 : 30	99
7	L21 ; 2.0	4.1	THF	-20	63 : 37	99
8	L16 ; 1.0	2.0	Toluen	-30	89 : 11	99

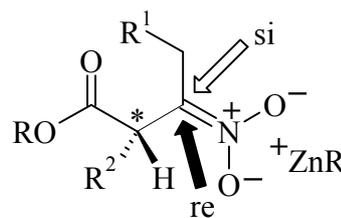
^a GC-Bestimmung

^b isolierte Ausbeute

Bei dem Einsatz von Liganden **L16** überwiegt dagegen das Enantiomerenpaar mit längerer Retentionszeit im Verhältniss 45:55 (**Tabelle 5**, Eintrag 5).

Die variierten Reaktionsbedingungen (Lösungsmittel, Temperatur, Stöchiometrie) haben offenbar keinen ausschlaggebenden Einfluss auf das Diastereomerenverhältnis. Nur bei Einsatz des Liganden **L16** in Toluen bei -30 °C wird eine bemerkenswerte Steigerung der Diastereoselektivität auf 89:11 festgestellt.

Die Natur des Phosphoramidit-Liganden soll laut postuliertem Katalysemechanismus (s. **Kapitel 1.4.2.3**) keinen Einfluss auf die Diastereoselektivität des Adduktes haben. Die Ursache für die Entstehung der Diastereoselektivität liegt in der 1,2-Stereoinduktion auf das trigonale Zentrum des Nitronat-Zwischenproduktes durch den benachbarten chiralen Kohlenstoffatom.



1,4-Additionen, katalysiert durch Kupfer(I)-Komplexe der Liganden **L20** und **L21**, wurden auch an Nitroalken **21b** getestet (**Abb. 65**).

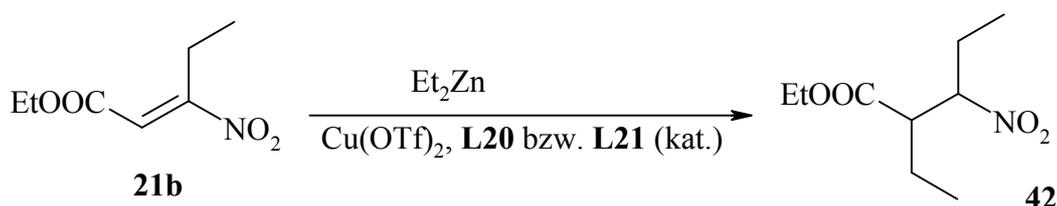


Abb. 65: Enantioselektive katalytische 1,4-Addition von Diethylzink an Nitroalken **21b**

Die gaschromatographische Trennung der Enantiomere von **42** ist zwar möglich (Lipodex D, 50 m, Macherey-Nagel; 70 °C, isotherm; Vordruck (Wasserstoff): 1.25 bar), jedoch konnten die Enantiomerenüberschüsse wegen zu langer Retentionszeiten (über 130 Minuten) nicht mit der erforderlichen Genauigkeit ermittelt werden. Bei der Addition, katalysiert durch Kupfer(I)-Komplex des Liganden **L20** (**Tabelle 11**, Eintrag 3) beträgt das Enantiomerenverhältnis 56:44 (Genauigkeit: ca. ± 5 %).

Die Additionsprodukte weisen relativ geringe Diastereomerenüberschüsse auf (**Tabelle 11**).

Tabelle 11: Ergebnisse der Addition von Diethylzink an Nitroalken **21b**

Nr.:	Ligand; mol %	Lösungsmittel	Cu(OTf) ₂ , mol %	T, °C	d. r., %	Ausbeute, %
1	L20 ; 4.0	Ether	2.0	-78	64 : 36	74
2	L21 ; 4.0	Ether	2.0	-78	49 : 51	99 ^a
3	L20 ; 4.1	Toluen	2.0	-30	57 : 43	88 ^a

^a Umsatz (GC)

2.6.2 Versuche zur diastereoselektiven Protonierung des gebildeten Nitronats

Da bekannt ist, dass die Aufarbeitung mit sperrigen Protonierungsreagenzien zu hohen Diastereomerenüberschüssen führen kann,¹⁶⁹ wurden Versuche zum stereoselektiven Abfangen des gebildeten Carbanions (Nitronats) bei der 1,4-Addition von Diethylzink an Nitroverbindungen durchgeführt.

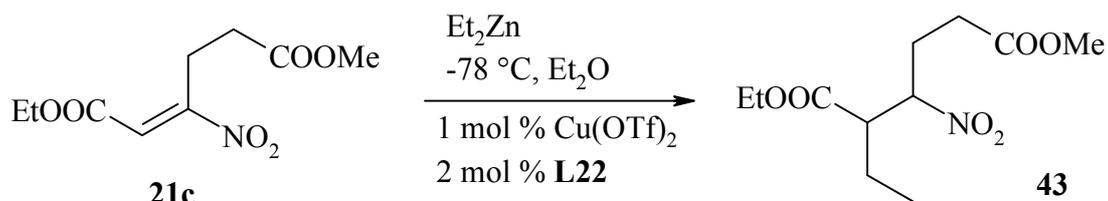
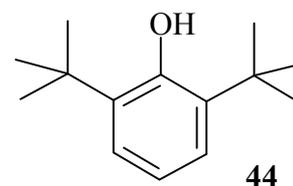


Abb. 66: Versuche zur diastereoselektiven Protonierung von **21c**

Aufarbeiten des Reaktionsgemisches mit wässriger gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung liefert bei der katalytischen Addition von Diethylzink an Nitroalken **21c** ein Diastereomergemisch von **43** im Verhältnis von 55:44 % (**Tabelle 12**).



Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches mit dem sperrigen Protonendonator 2,6-Di-*tert*-butylphenol **44** liefern jedoch nur wenig selektivere Ergebnisse. Das Diastereomerenverhältnis beträgt 46:54 % (**Tabelle 12**).

Tabelle 12: Ergebnisse der Versuche zur diastereoselektiven Protonierung von **21c**

Nr.:	Protonierung	d. r., %	Umsatz, % ^a
1	NH ₄ Cl aq., gesättigt	55:45	99
2	Phenol 44	46:54	99

^a Umsatz (GC)

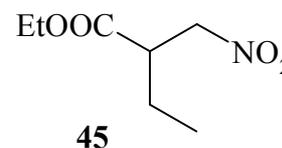
Da die gaschromatographische Enantiomertrennung von Addukt **43** an den getesteten chiralen Säulen (Lipodex D, Lipodex E; à 50 m, Macherey-Nagel) nicht gelingt, wurden nur die Diastereomerenverhältnisse (d.r.) mit einer achiralen Säule (HP-5MS, 30 m, Hewlett-Packard) bestimmt.

2.6.3 Bestimmung von Enantiomerenüberschüssen

Die Enantiomerenüberschüsse wurden mittels Gaschromatographie unter Verwendung der chiralen Kapillarsäulen Lipodex E (Macherey & Nagel, 50 m) und Lipodex D (Macherey & Nagel, 50 m) bestimmt. Jedoch lassen sich nicht alle der synthetisierten Nitroverbindungen vollständig auf der chiralen Phase gaschromatographisch trennen. Die relativ hohe Flüchtigkeit der meisten Verbindungen erfordern niedrige Trennungstemperaturen, um überhaupt eine Aufspaltung des zu trennenden Racemats zu erzielen, was zu langen Retentionszeiten sowie breiten und teilweise nicht bis zur Basislinie getrennten Enantiomerenpeaks führt. Damit ist die genaue Integration und Reproduzierbarkeit der Daten in einigen Fällen nicht ausreichend.

Für die Trennung von Enantiomeren der 1,4-Additionsprodukte sind chirale HPLC-Säulen wie LiChroCART[®] 250-4 ChiraDex[®] (250 mm, 4 mm ID, Merck) und Nucleodex β -OH (200 mm, 4 mm ID, Macherey-Nagel) ungeeignet. Es kann keine Enantiomerentrennung mit diesen Säulen erreicht werden.

Als Alternative zu den chiralen GC- und HPLC-Trennmethoden wurden Versuche zur Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse mittels ¹H-NMR vorgenommen. Dabei wurden chirale Verschiebungsreagenzien (*shift*-Reagenzien) wie (*R*)-(-)-1-(9-



Anthryl)-2,2,2-trifluorethanol **46** und Europium(III)-tris-[3-(trifluormethylhydroxymethylen)-d-camphorat] (Eu(tfc)₃) **47** getestet (**Abb. 67**). Zur 0.3-0.5 mM Lösung von Nitroester **45** wurden Lösungen von 10-40 mg des Verschiebungsreagens in deuteriertem Chloroform zugesetzt. Jedoch konnte keine ausreichende Verschiebungsdifferenz der Signale erreicht werden, um quantitative Aussagen zu machen.

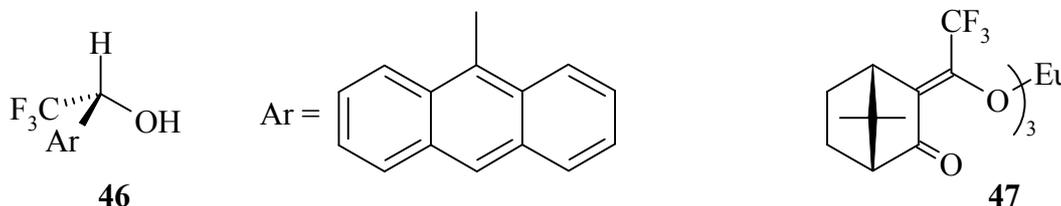


Abb. 67: Verschiebungsreagenzien zur Bestimmung der Enantiomerenüberschüssen von **45**

Die Enantiomerenüberschüsse der Racematspaltung des BINOL **24** können mit der chiralen HPLC-Säule (LiChroCART[®] 250-4 ChiraDex[®] (250 mm, 4 mm ID, Merck)) bestimmt werden (**Abb. 68**; s. auch Analytische HPLC Methode 1, **Kapitel 4.1**).

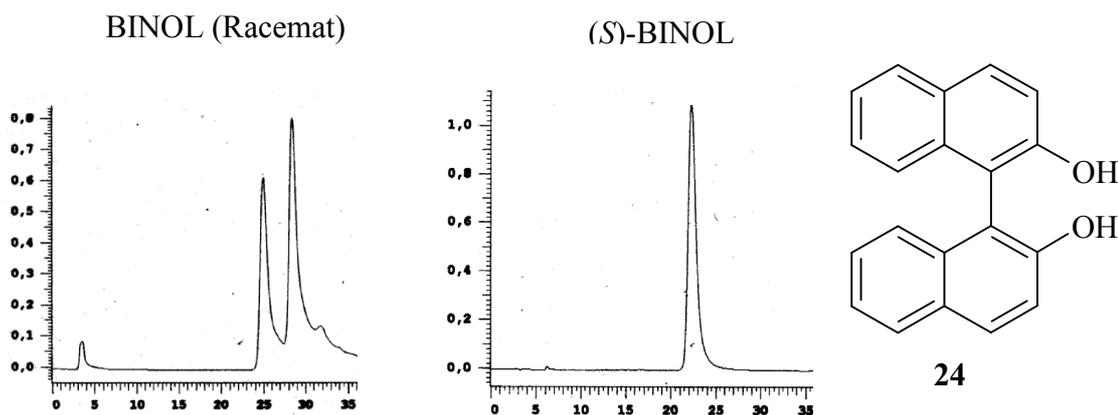


Abb. 69: Zur Enantiomerentrennung von BINOL 24

Die gaschromatographische Enantiomerentrennung einiger weiterer Additionsprodukte gelingt mit den oben genannten chiralen Kapillarsäulen ebenfalls nur unvollständig (**Abb. 70**).

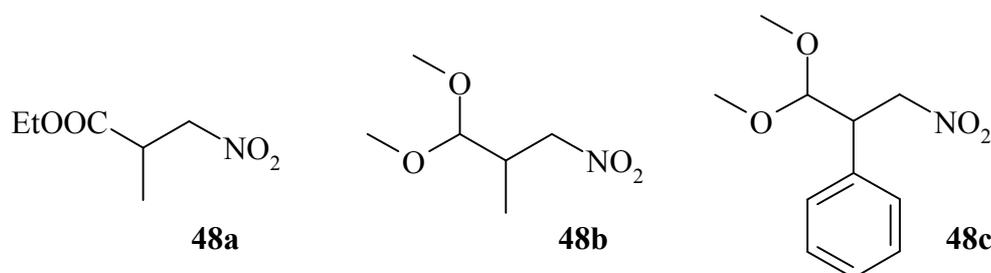


Abb. 70: Additionsprodukte, die unvollständige Enantiomerentrennung zeigen

Zur Enantiomerentrennung dieser Substanzen sollten andere chirale Phasen getestet werden.

2.6.4 Einfluss des Kupfers in den 1,4-Additionen von Trimethylsilylmethyl-Organozinkverbindungen an Nitroalkene. *Ips*o-Substitution

Es ist in der Literatur bekannt,¹⁷⁰ dass 1,4-Additionen von Dialkylzink an arylsubstituierte Nitroalkene zu den *ip*so-Substitutionsprodukten **49b** führen (**Abb. 71**).

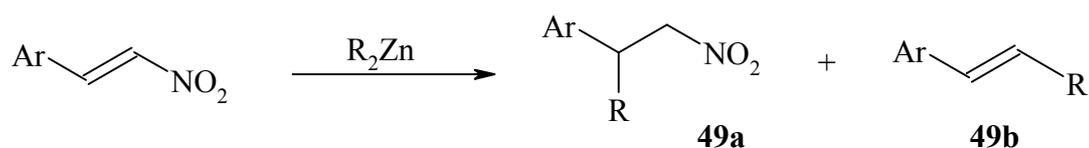


Abb. 71: Produkte der 1,4-Addition und der *ip*so-Substitution der Nitrogruppe

Knochel *et al.* berichten,¹⁷¹ dass die Bildung der *ipso*-substituierten Produkte ausgeschlossen werden kann, wenn NMP als *cosolvent* eingesetzt wird, auch dann, wenn keine Übergangsmetalle als Katalysatoren verwendet werden. Die erwarteten Additionsprodukte werden auf diesem Wege in Ausbeuten von bis zu 89 % isoliert. Die 1,4-Addition von Alkylzinkhalogeniden ist wesentlich langsamer, erfordert Aktivierung des Edukts durch Trimethylsilylhalogenide und liefert nur moderate Ausbeuten.

In den im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Versuchen wurde jedoch festgestellt, dass bei der Addition von Trimethylsilylmethyl-Organozinkverbindungen an Nitrostyren **4** auch bei Anwesenheit von NMP die *ipso*-substituierten Produkte **50b** und **51b** die Hauptprodukte der Reaktion darstellen (**Abb. 72**).

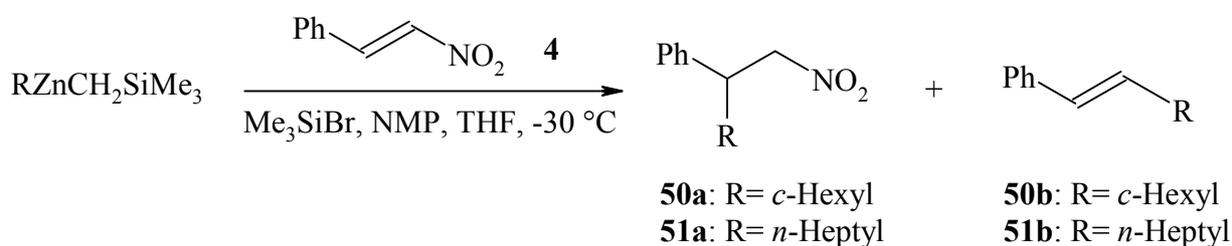


Abb. 72: Addition von Trimethylsilylmethyl-Organozinkverbindungen an Nitrostyren **4**

Bei der Addition von TMSM-Cyclohexylzink in Anwesenheit von TMSBr sowie NMP bei -30 °C in THF (**Tabelle 13**, Eintrag 1) ist das molare Verhältnis zwischen *ipso*-Substitution und 1,4-Addition ca. 7:1. Ein fast identisches Verhältnis mit etwas höherer Ausbeute wird bei der Reaktion mit TMSM-*n*-Heptylzink festgestellt (**Tabelle 13**, Eintrag 2).

Tabelle 13: Weitere Additionen von Trimethylsilylmethyl-Organozinkverbindungen an Nitrostyren **4**

Nr.:	R	Cu-Salz	Ausbeute, %	
1	<i>c</i> -Hexyl	-	50a: 5	50b: 28
2	<i>n</i> -Heptyl	-	51a: 15	51b: 43
3	<i>c</i> -Hexyl	CuCl	50a: 70	-
4	<i>n</i> -Heptyl	Cu(OTf) ₂	51a: 83	-
5	<i>n</i> -Heptyl	Cu(OTf) ₂	51a: 62 ^a	-

^a längere Reaktionszeit (24 h anstatt 12 h)

Nach Zugabe von katalytischen Mengen (ca. 5 mol % in bezug auf Nitroalken) an Kupfer(I)-chlorid bzw. Kupfer(II)-triflat können ausschließlich die 1,4-Additionsprodukte in Ausbeuten von 70 % bzw. 83 % isoliert werden (**Tabelle 13**, Einträge 3 und 4). Bei der kupferkatalysierten Additionsvariante wird die Bildung des *ipso*-substituierten Produktes auch nach längeren Reaktionszeiten nicht beobachtet, allerdings nimmt die Ausbeute ab (**Tabelle 13**, Eintrag 5).

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von *ipso*-substituierten Produkten **50b** und **51b** beträgt die vicinale Kopplungs-Konstante 15.8 Hz bzw. 16.1 Hz (**Abb. 72**), was darauf hinweist, dass es sich dabei um die (*E*)-Verbindungen handelt.

Bei der 1,4-Addition von Organozinkhalogeniden an ein konjugiertes System, das in der β -Position eine gute Abgangsgruppe R enthält, wird im allgemeinen eine *ipso*-Substitution dieser Gruppe beobachtet (**Abb. 73**).¹⁷²

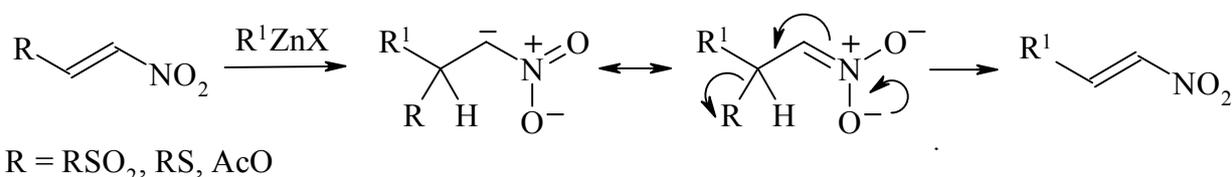


Abb. 73: *ipso*-Substitution einiger guter Abgangsgruppen

Knochel et al. berichten auch über die abnormale *ipso*-Substitution.¹⁷² In diesem Falle wird nicht die Phenylsulfonyl-, sondern die Nitro-Gruppe durch ein Nukleophil substituiert (**Abb. 74**).

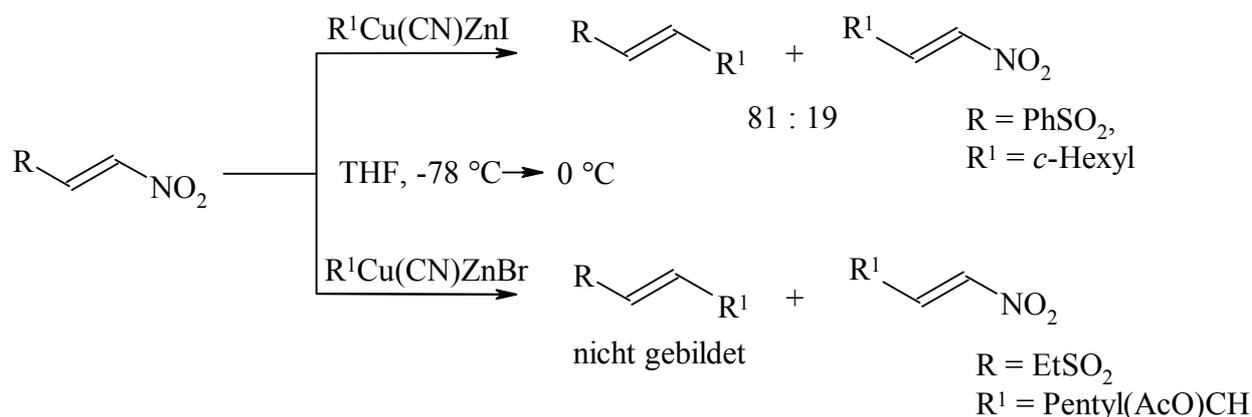


Abb. 74: *ipso*-Substitution einer guten Abgangsgruppe oder/und der Nitrogruppe

Bei Addition an die entsprechende Ethylsulfonylverbindung wird die abnormale *ipso*-Substitution nicht beobachtet. Als Ursache für diese abnormale *ipso*-Substitution wird der sterische Effekt der Phenylgruppe genannt.

Der Mechanismus der *ipso*-Substitution wurde von *Hassner et al.* bei der Additionsreaktion von *Grignard*-Reagenzien an Arylnitroalkene postuliert.¹⁷³

Den möglichen Entstehungsweg der *ipso*-Substitutionsprodukte liefert der Additions-Migrations-Eliminierungs-Mechanismus (AME-Mechanismus, **Abb. 75**).

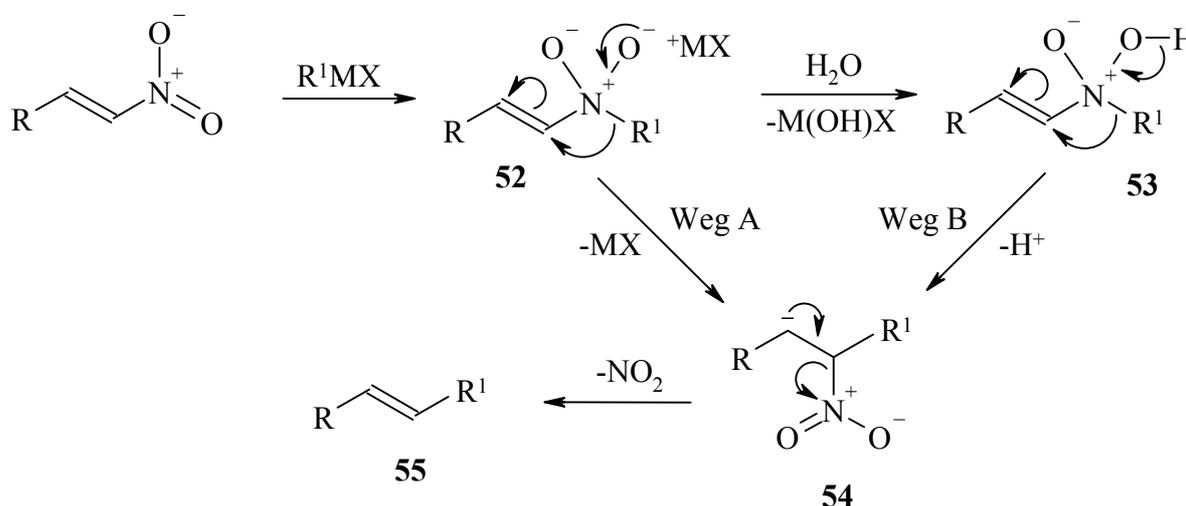


Abb. 75: Von *Hassner et al.* postulierter Mechanismus der *ipso*-Substitution an Arylnitroalkene

Zu Beginn des AME-Mechanismus steht die 1,2-Additionsreaktion von organometallischen Verbindungen an Nitroalkene. Nach der 1,2-Addition der organometallischen Verbindung an die N,O-Doppelbindung kann das Carbanion auf zwei verschiedenen Wegen (wasserfreie Bedingungen, Weg A oder hydrolytisches Milieu, Weg B) gebildet werden. Dabei findet eine Migration des R^1 Restes zum α -Kohlenstoff des Substrats statt. Die Tatsache, dass keine Protonierungsprodukte des Carbanions **54** im Reaktionsgemisch festgestellt wurden, ist auf die sofortige Eliminierung der Nitrogruppe zurückzuführen.

Die Bildung von Produkten durch *ipso*-Substitution der Nitrogruppe wird nur bei aromatischen Nitroverbindungen beobachtet ($R=Ar$, **Abb. 75**).

1,2-Additionen von Organozinkverbindungen an konjugierte Systeme sind jedoch untypisch. Nur wenige Beispiele davon sind in der Literatur bekannt. Einige Organozinkhalogenide vom Reformatsky-Typ¹⁷⁴ sowie Allylzinkhalogenide¹⁷⁵ liefern Gemische von 1,2- und 1,4-Additionsprodukten. Über eine saubere 1,2-Addition an konjugierte aromatische Aldehyde wird bei der Verwendung von Bortrifluorid-Diethylether-Komplex berichtet (**Abb. 76**).

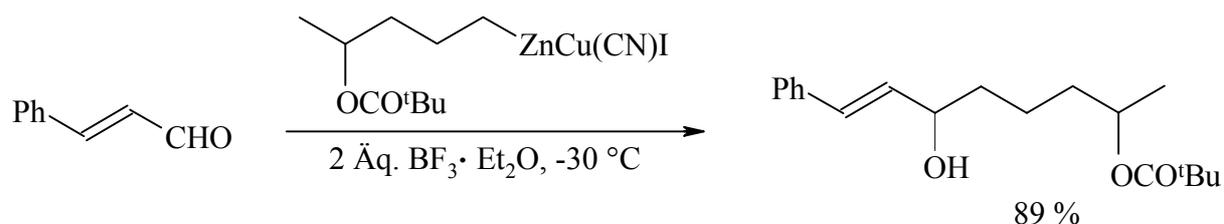


Abb. 76: 1,2-Addition von transmetallierten Organozinkverbindungen an konjugierte Aldehyde

Es ist anzunehmen, dass bei der Addition von Trimethylsilylmethyl-Organozinkverbindungen an Nitroalkene ohne Zusatz von Kupfer-Salzen die Addition nach dem von *Hassner et al.* beschriebenen 1,2-Additionsmechanismus verläuft. Die Anwesenheit eines Kupfersalzes führt zur Transmetallierung der organometallischen Spezies zum Kupfer. Das gebildete Organokupferreagenz addiert an Nitroalkene ausschließlich in einem 1,4-Mechanismus, wie es bei konjugierten Verbindungen üblich ist.

2.6.5 Kupferkatalysierte 1,4-Additionen von Trimethylsilylmethyl-Organozinkverbindungen an Nitroalkene

Das kupferkatalysierte Additionsverfahren von transmetallierten TMSM-Organozinkverbindungen an Nitroalkene (**Kapitel 2.6.4**) wurde für die Synthese von Nitroderivaten **56** verwendet (**Abb. 77**).

Als katalytische Cu-Quelle (1.2-4.4 mol % in bezug auf Nitroalken) wurden sowohl Cu(I)- als auch Cu(II)-Salze eingesetzt.

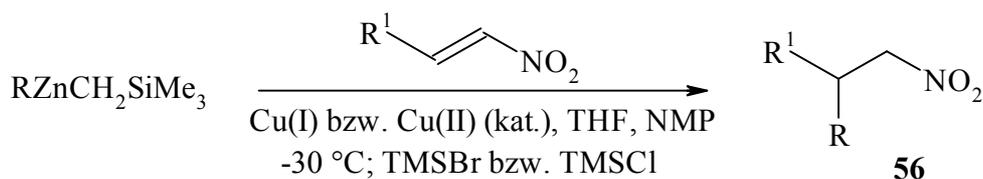


Abb. 77: 1,4-Addition von TMSM-Organozinkverbindungen an Nitroalkene

In dem Standardprotokoll kommen ca. 2.5 Äquivalente des Trimethylsilylhalogenids (bezogen auf Nitroalken) zum Einsatz. Trimethylsilylhalogenide dienen als Lewis-Säuren zur Aktivierung des Nitroalkens.^{46a} Auch die Organozinkverbindung wird, ähnlich wie bei Organocupraten, durch die Komplexbildung mit Trimethylsilylhalogeniden aktiviert.¹⁷⁶ Auf diese Weise wird die Nukleophilie des an das Metallion gebundenen Kohlenstoffatoms erhöht.

Die Additionsprodukte werden in moderater bis guter Ausbeute (45-72 %, **Tabelle 14**) isoliert. Produkte der 1,2-Addition werden nicht erhalten.

Tabelle 14: Ergebnisse der kupferkatalysierten 1,4-Addition von TMSM-Organozinkverbindungen an Nitroalkene

Nr.:	R ¹	R	Cu-Salz	Ausbeute, %	Produkt
1	Ph	<i>c</i> -Hexyl	CuCl	70	50a
2	Ph	<i>n</i> -Heptyl	Cu(OTf) ₂	64	51a
3	Ph	<i>n</i> -Bu	Cu(OTf) ₂	72	57a
4	(MeO) ₂ CH	<i>c</i> -Hexyl	Cu(OTf) ₂	45	57b
5	(MeO) ₂ CH	<i>n</i> -Heptyl	Cu(OTf) ₂	72	57c
6	COOMe	<i>n</i> -Heptyl	Cu(OTf) ₂	46	57d
7	COOMe	<i>c</i> -Hexyl	Cu(OTf) ₂	69	57e
8	COOMe	<i>n</i> -Hexyl	Cu(OTf) ₂	56	57f

Bei Versuchen zu einer enantioselektiven Reaktionsführung wird nur das racemische Additionsprodukt **37** in einer Ausbeute von 81 % isoliert. (**Abb. 78**)

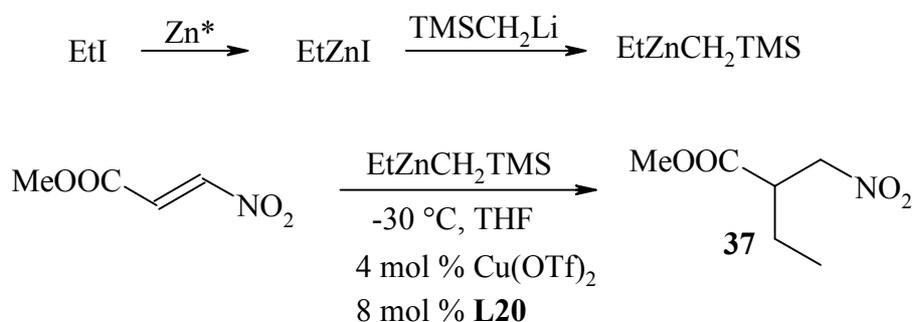


Abb. 78: Versuche zur enantioselektiven katalytischen 1,4-Addition von Trimethylsilylmethyl-ethylzink an Nitroalken **17**

Die Anwesenheit von Nebenprodukten der Synthese der Trimethylsilylmethyl-alkylverbindung (Lithiumiodid und Spuren von Zinkpartikeln) im Reaktionsgemisch der Additionsreaktion behindert wahrscheinlich die Bildung des chiralen Komplexes. Es sollte deswegen entweder auf die salzfreie Herstellungsmethode von Trimethylsilylmethyl-alkylzink zurückgegriffen⁴⁹ oder aber das Trimethylsilylmethyl-alkylzink nach der Darstellung gereinigt werden.

2.6.6 Weitere 1,4-Additionen an Nitroalkene

2.6.6.1 Synthese funktionalisierter Alkyliodide

In einer Chlor-Iod- bzw. Brom-Iod-Austauschreaktion vom S_N2-Typ können funktionalisierte Iodverbindungen dargestellt werden (**Abb. 79**).

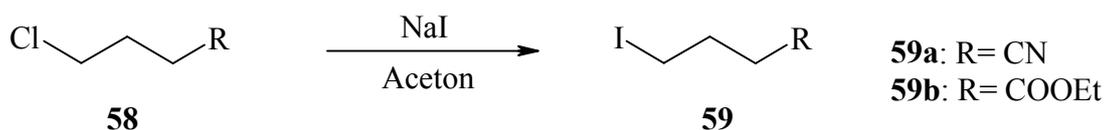


Abb. 79: Chlor-Iod-Austauschreaktion

Die entsprechenden Chlor-Verbindungen **58** werden in absolutem Aceton mit getrocknetem Natriumiodid umgesetzt. Mehrstündiges Rühren unter erhöhten Temperaturen führt zu den iodsubstituierten Produkten **59** in sehr guten Ausbeuten (88-94 %).

2.6.6.2 1,4-Addition von transmetallierten funktionalisierten Organozinkverbindungen an Nitroalkene

Versuche zur 1,4-Addition von funktionalisierten transmetallierten Diorganozinkverbindungen an Nitroalkene wurden durchgeführt. Ausgehend von Iod-Derivaten **59** (s. **Kapitel 2.6.6.1**) entstehen nach mehrstündiger Umsetzung mit lösungsmittelfreiem Diethylzink funktionalisierte Diorganozinkverbindungen **60**, die weiter mit dem Kupfercyanid-Lithiumchlorid-Komplex in THF zu den Verbindungen **61** transmetalliert werden können (**Abb. 80**).

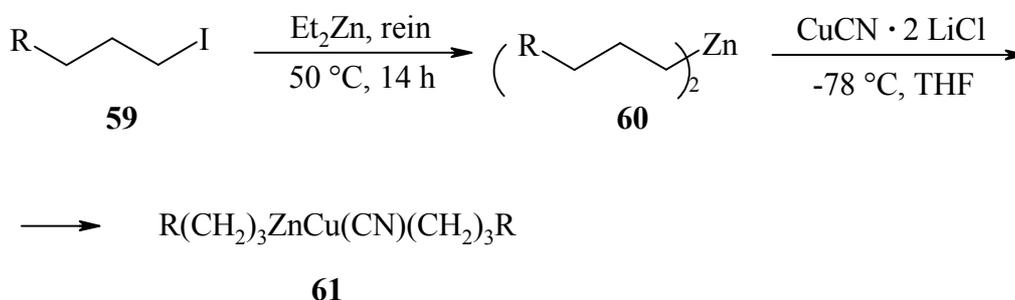


Abb. 80: Herstellung von transmetallierten funktionalisierten Diorganozinkverbindungen **61**

Die funktionalisierten transmetallierten Diorganozinkverbindungen **61** reagieren in einer 1,4-Addition mit Nitroalkenen (**Abb. 81**).

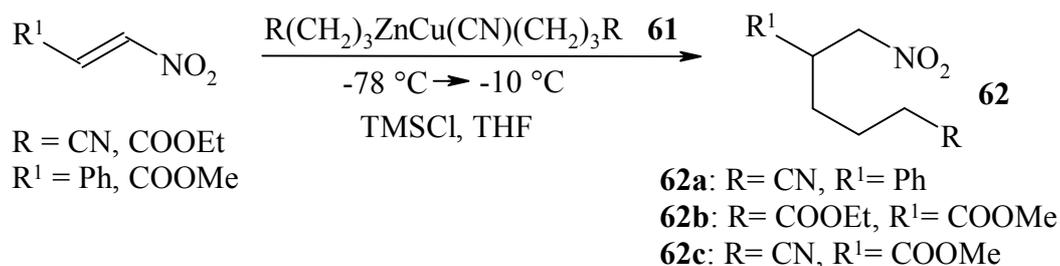


Abb. 81: Addition von funktionalisierten transmetallierten Diorganozinkverbindungen an Nitroalkene

Die Additionsprodukte **62** werden in moderaten Ausbeuten von 53-67 % isoliert (**Tabelle 15**).

Tabelle 15: Ergebnisse der Addition von transmetallierten funktionalisierten Diorganozinkverbindungen an Nitroalkene

Nr.:	R ¹	R	Ausbeute, %	Produkt
1	Ph	CN	67	62a
2	COOMe	COOEt	53	62b
3	COOMe	CN	66	62c

Eine weitere Übergangsmetallkatalysierte Addition von transmetalliertem 2-Phenylethylzinkbromid **63** an Nitrostyren **4** wurde getestet (**Abb. 82**). 2-Phenylethylbromid **63** wird unter Ni(II)-Katalyse mit reinem Diethylzink zum 2-Phenylethylzinkbromid **64** umgesetzt, dessen Transmetallierung durch den THF-löslichen Kupfercyanid-Lithiumchlorid-Komplex zu der reaktiven Spezies **65** führt.

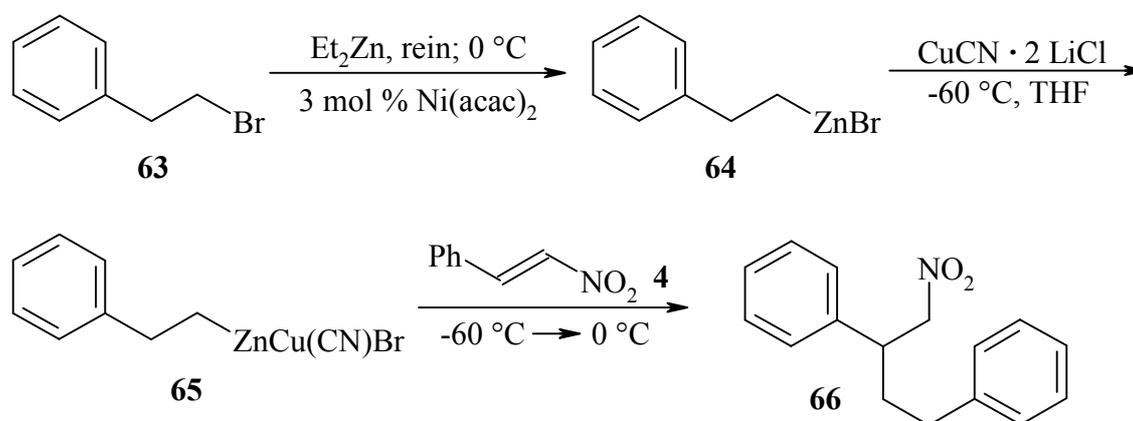


Abb. 82: Synthese von transmetalliertem Organozinkbromid **65** und 1,4-Addition an Nitrostyren **4**

Addition von **65** an Nitrostyren **4** liefert das Nitroprodukt **66** mit einer Ausbeute von 58 %.

2.6.6.3 Synthese und Einsatz von Bis-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-zink in der 1,4-Addition an Nitrostyren

Es ist in der Literatur bekannt, dass die Ringöffnung des Cyclopropanrings durch verschiedene Hauptgruppen-Metallhalogenide erfolgen kann, wenn das temporäre Kation **68** durch zwei Donoren (OR und OSiMe₃) stabilisiert wird (**Abb. 83**).¹⁷⁷ In der Heterometallierung sind maximal zwei Cyclopropan-Einheiten beteiligt.

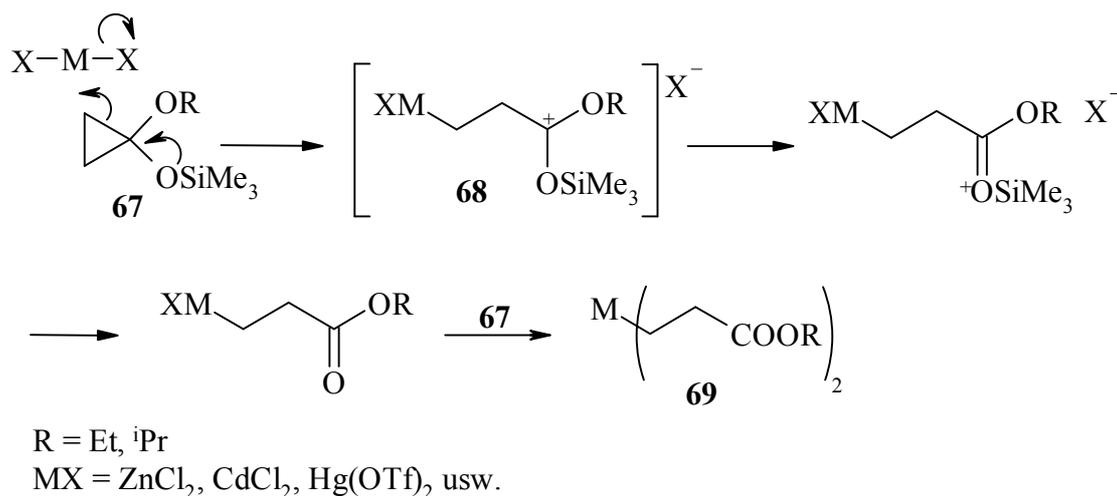


Abb. 83: Heterometallierung von Cyclopropanderivaten

Auf solche Weise gebildete funktionalisierte Diorganozink-Verbindungen **69** wurden erfolgreich von *Nakamura et al.* in einer 1,4-Addition an Enone eingesetzt.^{46a} Dabei werden katalytische Mengen an Kupfersalz und ein Überschuss an HMPA verwendet. Die Reaktion wird bei 0 °C durchgeführt. Die Ausbeuten schwanken im Bereich von 63-93 %.

Die Synthese von 1-Trimethylsilyloxy-1-ethoxycyclopropan gelingt nach der Vorschrift von *Rühlmann*.¹⁷⁸ 1-Trimethylsilyloxy-1-ethoxycyclopropan **70** wird durch Cyclisierung von Ethyl-4-chlorbutyrat mit metallischem Natrium in Ether und anschließendes Abfangen des gebildeten Anions durch Trimethylsilylchlorid mit einer Ausbeute von 56 % synthetisiert (**Abb. 81**).

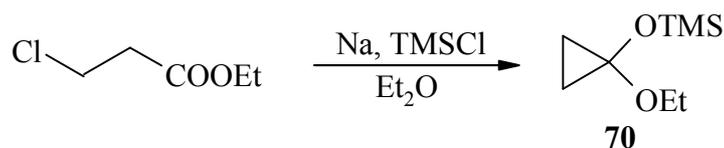


Abb. 84: Synthese von 1-Trimethylsilyloxy-1-ethoxycyclopropan **70**

Durch die Heterometallierung mit Zinkchlorid gelangt man von dem 1-Trimethylsilyloxy-1-ethoxycyclopropan **70** zum Bis-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-zink **71** (**Abb. 85**).

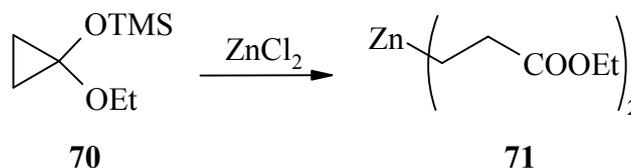


Abb. 85: Cyclopropanringöffnung mit Zinkchlorid

Das entstandene Bis-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-zink **71** kann *in situ* mit Nitrostyren **4** als Elektrophil in Gegenwart katalytischer Mengen an $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (1.3 mol %) zum Nitroester **72** umgesetzt werden (**Abb. 86**).

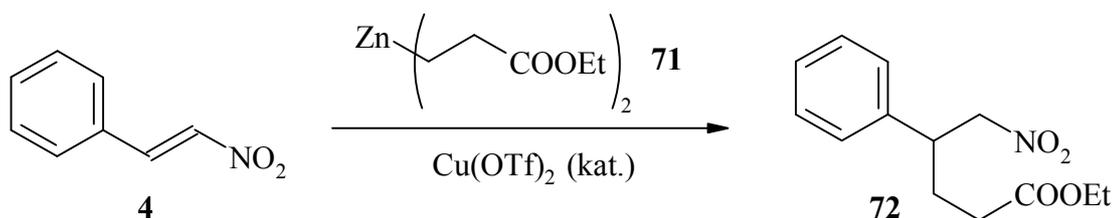


Abb. 86: Addition von Bis [2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-zink **71** an Nitrostyren **4**

Im Gegensatz zu *Nakamura et al.*⁴⁶ hat sich HMPA als nicht essentiell für die Additionsreaktion erwiesen, da der Nitroester **72** sogar bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$ ohne Verwendung von HMPA mit akzeptabler Ausbeute von 65 % gebildet wird.

2.6.6.4 Versuche zur kupferkatalysierten 1,4-Addition von Dimyrtanylzink an Nitroalkene

Versuche zur Darstellung von substituierten Diorganozinkverbindungen durch Bor-Zink-Austausch wurden ebenfalls durchgeführt.

(1*S*)-(-)- β -Pinen **73** wird durch Hydroborierung mit Boran-Dimethylsulfid-Komplex zum Trimyrtanylboran **74** umgesetzt. Die ohne Isolierung von Trimyrtanylboran **74** folgende Bor-Zink-Transmetallierung mit reinem Diethylzink liefert Dimyrtanylzink **75** (**Abb. 87**). Nach dem Lösungsmittelwechsel ist die dargestellte Dimyrtanylzink-Lösung in THF einige Monate bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ haltbar.¹⁷⁹

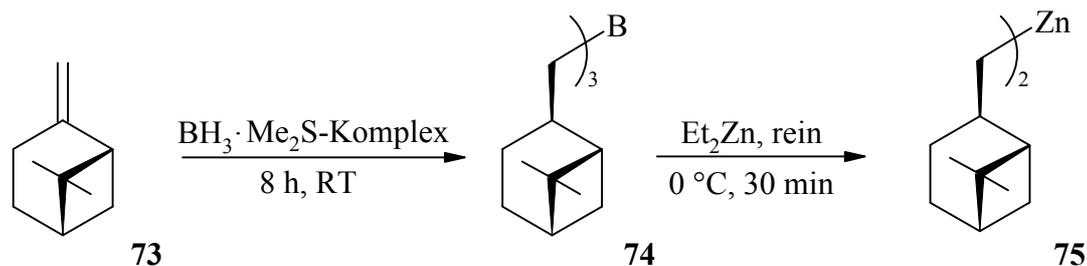


Abb. 87: Herstellung von Dimyrtanylzink **75**

Das Dimyrtanylzink **75** wird mit Nitrostyren **4** in einer kupferkatalysierten 1,4-Addition in Gegenwart katalytischer Mengen von Kupfer(II)-Triflat (5 mol % in bezug auf Nitroalken) umgesetzt. Das erwartete 1,4-Addukt **76** kann jedoch im Reaktionsgemisch nicht nachgewiesen werden. Anstatt des erwarteten 1,4-Adduktes **76** wurde ausschließlich das *ipso*-Substitutionsprodukt **77** in einer Ausbeute von 46 % isoliert (**Abb. 88**).

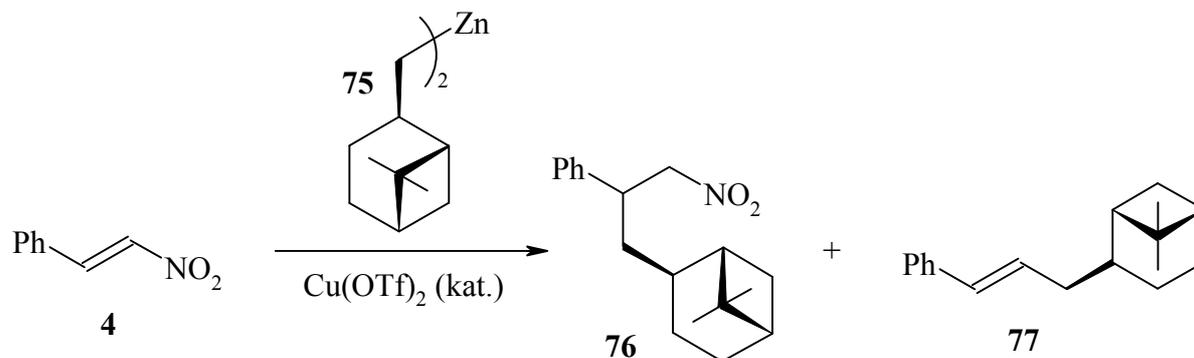


Abb. 88: 1,4-Addition von Dimyrtanylzink **75** an Nitrostyren **4**

Die ^1H - ^1H -Kopplungskonstante im NMR-Spektrum des *ipso*-Produktes **77** spricht für eine (*E*)-konfigurierte Verbindung ($^3J_{\text{HH}}=15.8 \text{ Hz}$).

Addition von Dimyrtanylzink **65** an das Nitroalken **17** in Gegenwart von einem Äquivalent Trimethylsilylchlorid und 5 mol % Kupfer(II)-triflat liefert jedoch das erwartete 1,4-Additionsprodukt **78** in einer guten Ausbeute von 89 % (**Abb. 89**).

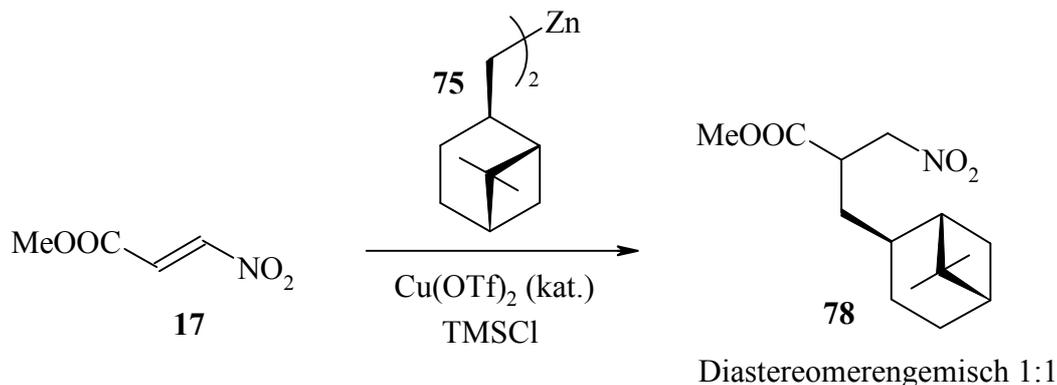


Abb. 89: 1,4-Addition von Dimyrtanylzink **75** an Nitroalken **17**

Der Additionsversuch unter Zugabe von Trimethylsilylchlorid an Nitrostyren **4** lieferte das 1,4-Additionsprodukt **76** in einer Ausbeute von 74 %. Die Bildung von *ipso*-substituiertem Produkt **77** wurde dabei nicht beobachtet (**Abb. 88**).

Dieses Ergebnis zeigt, dass die stattfindende Transmetallierung der Diorganozinkverbindung zum Diorganozinkcuprat alleine nicht ausreichend für den Ablauf der 1,4-Addition an Nitroalkene ist. Die Trimethylsilylhalogenide sind, wie auch im Falle von 1,4-Additionen von Trimethylsilylmethyl-Organozinkverbindungen an Nitroalkene für die Aktivierung des Nitroalkens nötig (s. **Kapitel 2.6.5**). Es sind Beispiele in der Literatur bekannt, dass Trialkylsilylhalogenide eine beschleunigende Wirkung auf konjugierte Additionen von *Gilman*-Cupraten^{180a} sowie *Grignard*-Reagenzien^{180b} ausüben. Des weiteren wird bei der Verwendung von Trialkylsilylhalogeniden auch das 1,4/1,2-Additionsverhältnis drastisch gesteigert. In vielen Fällen wird die 1,2-Addition vollständig unterdrückt.^{180a}

Diese Beobachtung bekräftigt die Annahme, dass das *ipso*-Derivat als Produkt der 1,2-Addition entstanden sein könnte.

2.7 Versuche zur Synthese von β^2 -Homoaminosäuren

Das in dieser Arbeit untersuchte Konzept zur Synthese von β^2 -Homoaminosäuren beruht auf der asymmetrisch katalysierten 1,4-Addition von Nucleophilen an geeignete Nitroalkene (**Abb. 90**). In erster Linie steht hier die 1,4-Addition von Organozinkverbindungen an Nitroester zur Einführung von R^1 im Vordergrund.

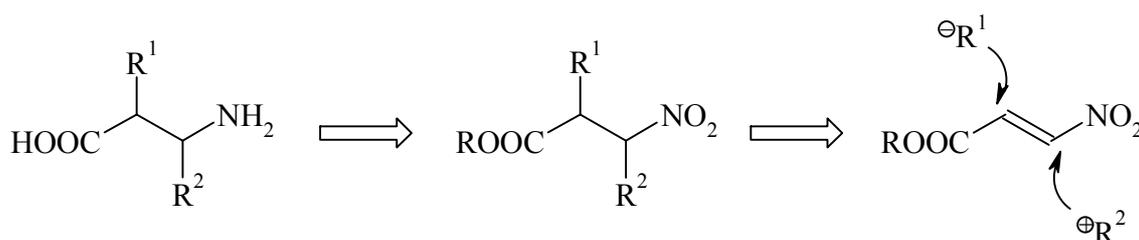


Abb. 90: Prinzipielles Retrosynthese-Schema der β^2 -Homoaminosäuren und α,β -disubstituierten β -Aminosäuren

Der elektrophile Rest R^2 könnte in einer stufenweisen oder Tandem-Reaktion z. B. durch Alkylierung eingeführt werden. Die danach folgende Reduktion der Nitrogruppe liefert das entsprechende Amin, das in der nächsten Stufe durch Esterhydrolyse in die gewünschte β -Aminosäure überführt wird.

Eine Reihe von Reagenzien für die Reduktion einer aromatischen Nitrogruppe sind bekannt.¹⁸¹ Die Reduktion einer aliphatischen Nitrogruppe ist wesentlich anspruchsvoller und erfolgt normalerweise durch katalytische Hochdruck- bzw. Normaldruck-Hydrierung¹⁸² oder chemische Reduktion.¹⁸³ Jedoch haben die beiden Methoden wesentliche Nachteile. Die Hydrierung erfordert lange Reaktionszeiten, während bei chemischer Reduktion nur geringe Ausbeuten erzielt werden.¹⁸⁴

Sowohl eine aliphatische als auch eine aromatische Nitrogruppe können mit Ammoniumformiat als Wasserstofflieferant in einer katalytischen Transferhydrierung zum Amin **79** reduziert werden (**Abb. 91**).¹⁸⁵

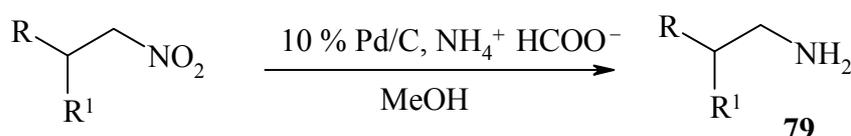


Abb. 91: Transferhydrierung der Nitrogruppe nach *Ram* und *Ehrenkauffer*

Die Transferhydrierungsreaktionen verlaufen ausgesprochen schnell. Die Dauer der Hydrierung beträgt bei Raumtemperatur ca. 10-30 min.

Da sich insbesondere bei β -Aminoestern, die relativ leicht flüchtig und wasserlöslich sind, die Isolierung des freienamins aus der wässrigen Phase als schwierig erwies, ist es vorteilhaft, Aminogruppe unmittelbar nach der Abtrennung des Pd/C-Katalysators weiter mit Boc_2O zu Boc-geschützten Aminen **80** umzusetzen (**Abb. 92**).

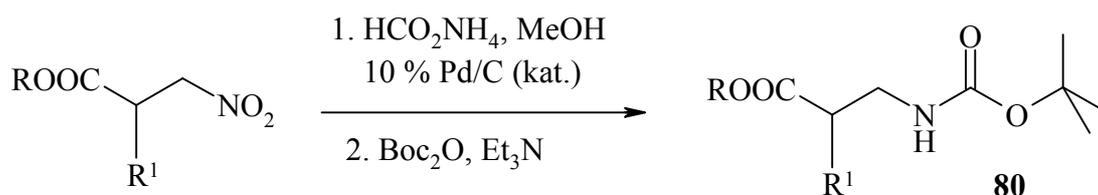


Abb. 92: Reduktion der Nitrogruppe und Einführung der Boc-Schutzgruppe

Die Ausbeuten dieser nacheinander folgenden Reaktionen betragen 59-79 % (**Tabelle 16**). Um höhere Ausbeuten zu erzielen, muss ein größerer Überschuss an Boc_2O (>1.3 Äquivalent) eingesetzt werden, da wahrscheinlich der im Reaktionsmilieu aus Ammoniumformiat freigesetzte Ammoniak eine Reaktion mit Boc_2O eingeht.

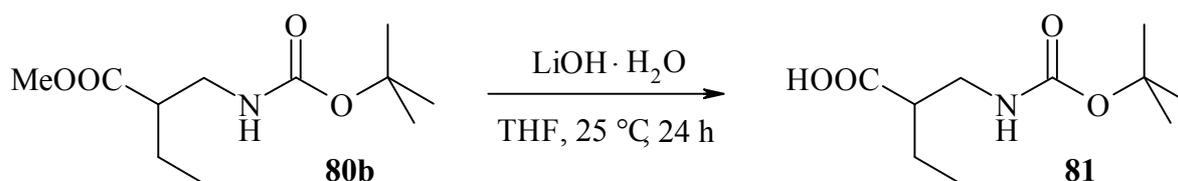
Tabelle 16: Reduktion des Nitroalkens und Einführung der Boc-Schutzgruppe

Nr.:	R	R ¹	Ausbeute, % ^a	Produkt
1	Et	Et	59	80a
2	Me	Et	79	80b
3	Me	<i>n</i> -Hexyl	73	80c
4	Me	<i>c</i> -Hexyl	55	80d

^a zwei Schritte

Die Anwesenheit von nicht vollständig zum Amin abreagierten Zwischenprodukten im Reaktionsgemisch kann ein weiterer Grund für die nur moderate Ausbeuten von geschütztem Amin sein.

Die Spaltung des Methylesters **80b** gelingt mit Lithiumhydroxid-Monohydrat in THF (**Abb. 93**). Die Reaktion bei Raumtemperatur liefert in 24 h die N-geschützte 2-(Boc-aminomethyl)-butansäure **81** mit sehr guter Ausbeute (95 %).

**Abb. 93:** Spaltung des Methylesters der β -Aminosäure **80b**

Allerdings hat dieses Verfahren noch gewisse Beschränkungen:

1. Die Enantioselektivität der 1,4-Addition von Dialkylzinkverbindungen an Nitroalkene beträgt unter Verwendung der getesteten Liganden **L19-L21** nur in einzelnen Fällen über 70 % ee. Demzufolge müssten die Endprodukte (z.B. Boc-geschützte β -Aminosäuren wie **81**) in einem weiteren Schritt einer Enantiomerenanreicherung (z. B. durch Kristallisation) unterzogen werden.
2. Die enantioselective katalytische 1,4-Addition von gemischten funktionalisierten Organozinkverbindungen führte bislang nur zu racemischen Produkten. Wie schon erwähnt, ist dieses vermutlich durch Anwesenheit von Lithiumsalzen und Zinkstaubresten verursacht. Hier sollten andere Darstellungsmethoden der funktionalisierten Organozinkverbindungen aufgegriffen werden. In erster Linie kommen die Zink-Bor-Austauschreaktionen, die sehr saubere Organozinkverbindungen liefern (s. **Kapitel 1.2.2.2**), in Frage.

Zur Synthese von α,β -disubstituierten β -Aminosäuren müssen weitere Versuche zum elektrophilen Abfangen des durch Addition eines Nucleophils gebildeten Nitronats durchgeführt werden (s. **Kapitel 2.9**).

2.8 Synthese und Einsatz des Amidophosphin-Liganden in der asymmetrischen katalytischen 1,4-Addition von Organozinkverbindungen an Nitroalkene

Von *Tomioka et al.* wurde eine Reihe von Amidophosphinen als externe chirale Liganden entwickelt, die für asymmetrische katalytische 1,4-Additionen von Organocupraten an cyclische (bis 94 % ee) sowie acyclische Enone (bis 90 % ee) gut geeignet sind.¹⁸⁶

Die Synthese eines der erfolgversprechendsten Liganden **L23** wurde nachvollzogen (**Abb. 94**), um die Effizienz dieses Ligand / Kupfer(I)-Salz-Systems auch für Dialkylzink-Additionen an Nitroalkene zu testen.

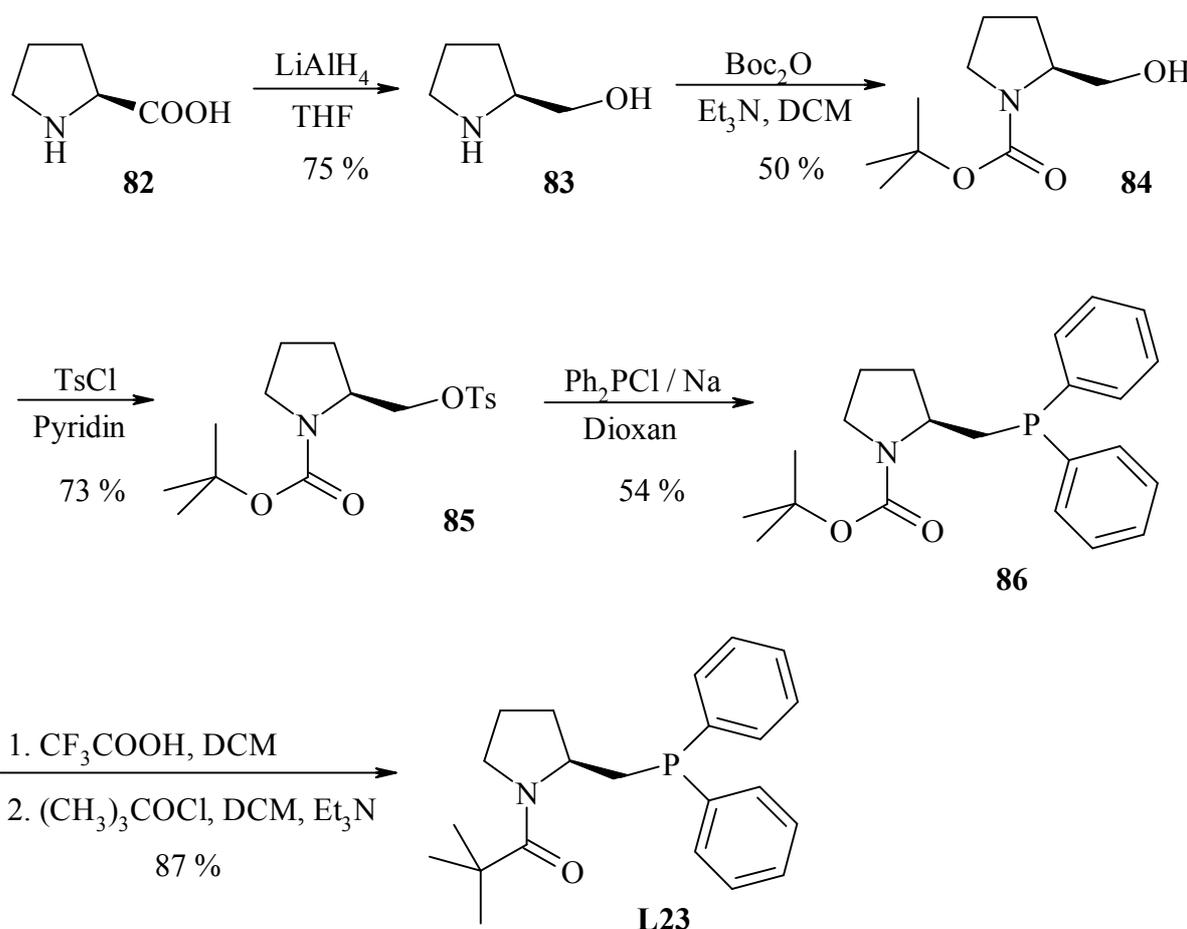


Abb. 94: Synthese des chiralen bidentaten Amidophosphins **L23**

Ausgehend von der Aminosäure Prolin **82** liefert die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in THF Prolinol **83** in einer Ausbeute von 75 %. Die sekundäre Amino-Gruppe des Prolinols wird mit *tert*-Butoxycarbonyl-Gruppe (Boc) geschützt. Die Hydroxyl-Gruppe wird mit Tosylchlorid zu **85** umgesetzt. Das entstandene Tosylat wird in einer S_N2-Substitution durch ein *in situ* generiertes Diphenylphosphin-Anion ersetzt. Die Boc-Schutzgruppe des entstandenen Phosphins **86** wird anschließend mit TFA in Dichlormethan abgespalten und nach Entfernung von flüchtigen Nebenprodukten und Reaktanden weiter mit Pivaloylchlorid zum Phosphin **L23** umgesetzt, das in einer Gesamtausbeute von 13 % (Literaturausbeute: 33 %) über sechs Stufen zugänglich ist.

Der Reaktionsablauf der 1,4-Addition mit dem Phosphin-Liganden **L23** wies einige Unterschiede zu der üblichen 1,4-Addition mit Phosphoramiditen auf. Bei der Zugabe von gelöstem Liganden zu der Kupfersalz-Lösung in THF entsteht eine tief grün-bräunliche Lösung, die sofort nach Beginn des Zutropfens von Diethylzink in Gelb umschlägt. Die Temperatur des Reaktionsgemisches spielt für die Farbenentstehung keine Rolle. Der Farbenwechsel ist wahrscheinlich auf die Reduktion des Kupfer(II)-salzes durch Diethylzink zurückzuführen.

In Gegenwart des Liganden **L23** in der Modell-Addition von Diethylzink an das Nitroalken **17** wird keine Stereoinduktion beobachtet (**Abb. 95**).

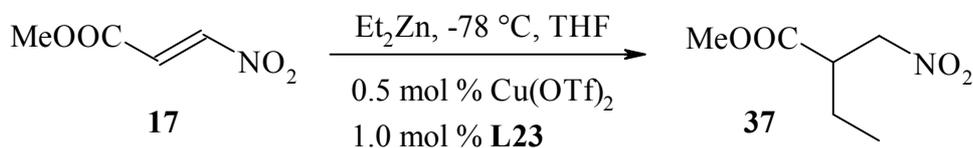


Abb. 95: Einsatz des Liganden **L23** in der katalytischen 1,4-Addition an Nitroalken **17**

Bei Verwendung von 3 mol % Liganden **L23** und 0.5 mol % Kupfer wird das racemische Additionsprodukt **37** isoliert (**Tabelle 17**).

Tabelle 17: Ergebnisse der 1,4-Addition mit dem Ligand **L23**

Nr.:	L23, mol %	Ausbeute, %	ee, %
1	3	74	0
2	6	81	0
3	30	83	0

Versuche mit erhöhter Liganden-Menge (bis 30 mol %) liefern ebenso racemische Produkte. Jedoch verlaufen die Additionsreaktionen sogar bei niedrigen Temperaturen rasch (Reaktionsdauer ca. 45 min) und liefern gute Ausbeuten (74-83 %).

Die Dissoziationskonstante der in der Reaktion entstandenen Kupfer-Phosphin-Komplexe, die zu einer enantioselektiven Reaktion führen könnten, ist wahrscheinlich zu groß, so dass sogar bei relativ hoher Ligandkonzentration keine Enantioselektivität bei der Addition festgestellt werden konnte.

2.9 Versuche zum Abfangen des Nitronat-Anions durch ein Elektrophil in einer 1,4-Addition

1,4-Additionen von Nucleophilen an konjugierte Systeme führen zur Bildung eines konjugierten Carbanions **77** (Abb. 96), das durch ein Elektrophil in einer Anschluss- bzw. in einer Tandem-Reaktion abgefangen werden kann. In der Literatur sind dafür einige Beispiele solcher Umsetzungen an Enonen beschrieben.¹¹¹

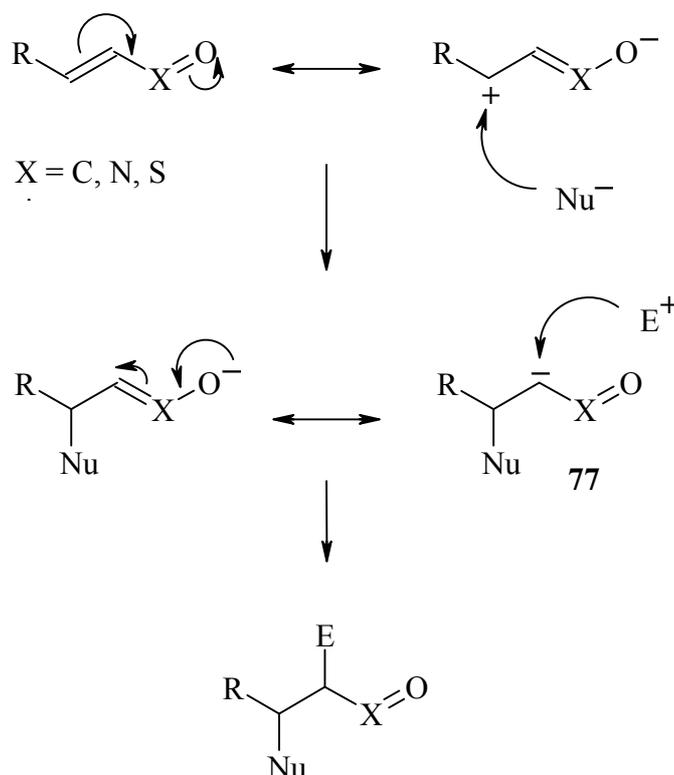


Abb. 96: Allgemeines Schema zum Abfangen des Nitrocarbanions **77** mit Elektrophilen

Die ersten Versuche, das in der 1,4-Addition an Nitroalkene gebildete Carbanion mit einem Elektrophil abzufangen, blieben ohne Erfolg. Bei der Addition von Diethylzink an Nitroalken **4**

und anschließende Zugabe von Elektrophil (Benzaldehyd bzw. Methyljodid) bei -30°C konnte kein durch das Elektrophil abgefangenes Produkt **78** nachgewiesen werden (**Abb. 97**). Es wird nur die Bildung von regulärem 1,4-Addukt beobachtet. Dies ist vermutlich auf die zu geringe Elektrophilie des verwendeten Methyljodids bzw. Benzaldehyds sowie auf die relativ hohe Stabilität der gebildeten Salze des anionischen Nitro-Intermediats (Nitronats) **75** (**Abb. 96**, X gleich N=O) zurückzuführen.

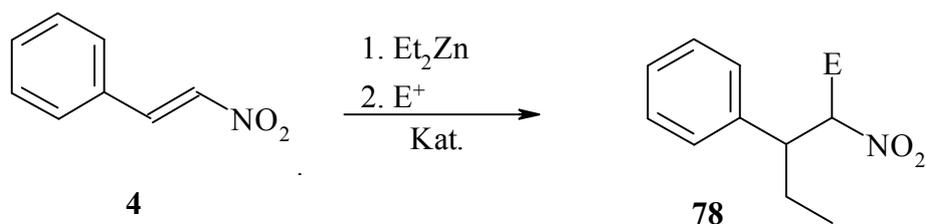
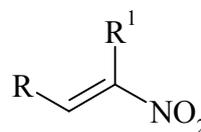


Abb. 97: Versuche zum elektrophilen Abfangen des in 1,4-Addition gebildeten Nitronats

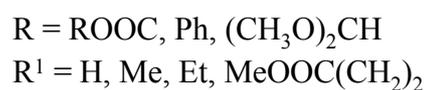
Es sollten zusätzliche Aktivierungsmethoden des Elektrophils bzw. Nitroalkens verwendet werden. Daher sind weitere Versuche mit noch aktiveren Elektrophilen wie Allylhalogeniden oder Benzylhalogeniden nötig. Auch die Zugabe von Lewis-Säuren, HMPT, DMPU oder TMEDA als *cosolvent* könnte einen erfolgreichen Verlauf der Tandem-Reaktion an Nitroalkenen ermöglichen.

3. Zusammenfassung

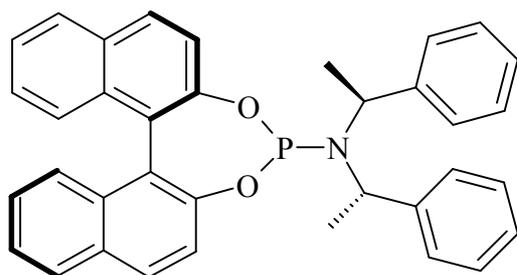
Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine Reihe von Nitroalkenen durch Henry-Reaktion (Nitroaldol-Kondensation) synthetisiert.



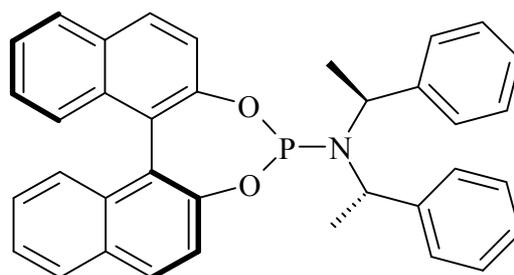
Laut NMR-Spektroskopie und theoretischen Berechnungen wurde ausschließlich die Bildung von (*E*)-Diastereomeren festgestellt.



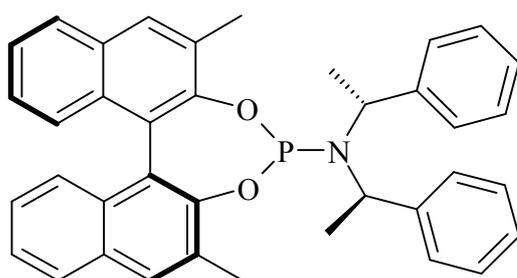
Neben der Synthese bekannter Phosphoramidit-Liganden **L16** und **L19**, wurden auch modifizierte Phosphoramidite **L20** und **L21** für den Einsatz in der stereoselektiven katalytischen 1,4-Addition von Diorganozinkverbindungen an Nitroalkene dargestellt.



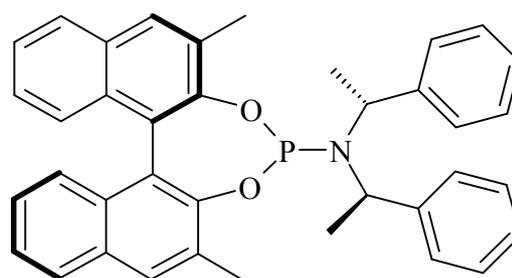
(*R_a,S,S*)-**L16**



(*S_a,S,S*)-**L19**



(*S_a,R,R*)-**L20**

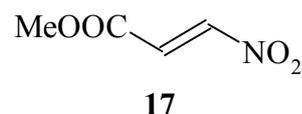


(*R_a,R,R*)-**L21**

Die Konfiguration von **L21** konnte mittels Röntgenstrukturanalyse ermittelt werden.

Die kupferkatalysierte enantioselective 1,4-Addition von Dialkylzinkverbindungen an die synthetisierten Nitroalkene wurde untersucht. Die Reaktionen zeigen eine starke Temperatur- und Lösungsmittelabhängigkeit. Das beste Ergebnis wird bei der 1,4-Addition von Diethylzink

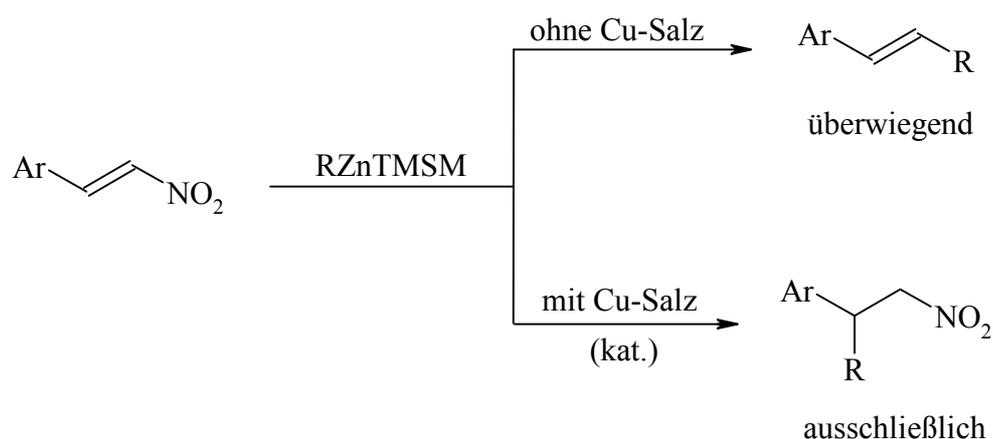
an 3-Nitropropensäuremethylester **17** unter Verwendung von Kupfer(II)-triflat und modifiziertem Phosphoramidit **L20** (0.5 mol % bzw. 1.0 mol % in bezug auf das Nitroalken) erhalten. Dabei wird bei einer sehr guten



Ausbeute von 94 % eine sehr hohe Enantioselektivität der 1,4-Addition von 92 % ee ermittelt. In den meisten Fällen wurden beim Einsatz von 3,3'-modifizierten Liganden in der 1,4-Addition von Diorganozinkverbindungen an Nitroalkene nur unwesentlich höhere Enantioselektivitätswerte im Vergleich zu den unmodifizierten Liganden erhalten.

Die 1,4-Addition von funktionalisierten Trimethylsilylmethyl-Organozinkverbindungen an Nitroalkene liefert unter den getesteten Reaktionsbedingungen nur racemische Addukte. Es sollte deswegen entweder auf die salzfreie Herstellungsmethode von Trimethylsilylmethyl-Alkylzinkverbindungen zurückgegriffen oder aber das Trimethylsilylmethyl-Alkylzink nach der Darstellung zusätzlich gereinigt werden. Auch Zink-Bor Austauschreaktionen, die saubere Diorganozinkverbindungen liefern, sollten eingesetzt werden.

Die Verwendung von katalytischen Mengen an Kupfersalz in den Additionen von Trimethylsilylmethyl-Organozinkverbindungen an Nitrostyren zeigt einen deutlichen Effekt. Während die kupferfreien Additionsversuche überwiegend Produkte von *ipso*-Substitution der Nitrogruppe liefern, werden bei den Additionen in Gegenwart katalytischer Mengen an Kupfersalz ausschließlich die gewünschten Produkte der 1,4-Addition gebildet.

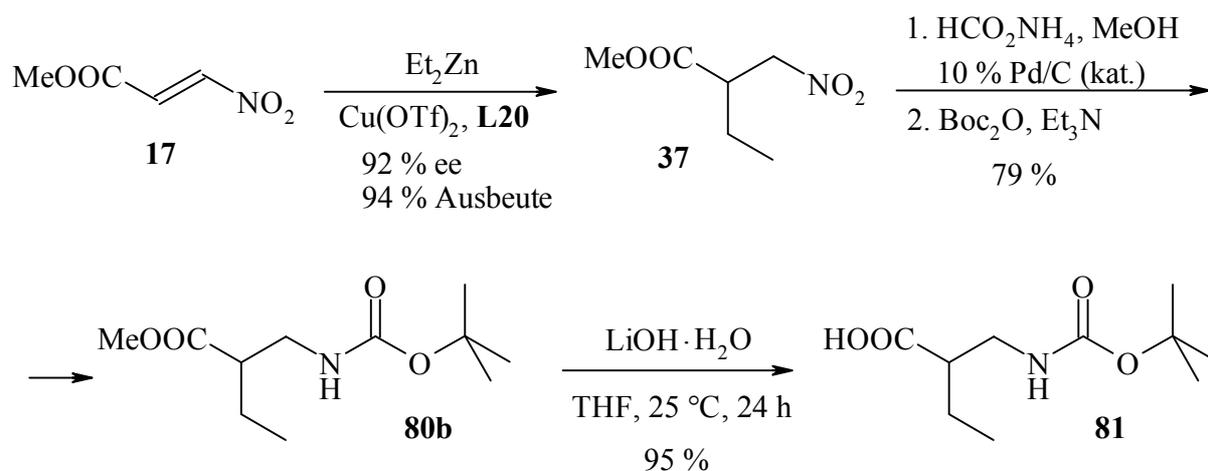


Die *ipso*-Substitution verläuft höchstwahrscheinlich über den von *Hassner et al.* postulierten 1,2-Additionsmechanismus (s. **Kapitel 2.6.4**). Die Zugabe von Kupfersalz führt zur Transmetallierung der Organozinkverbindung durch Kupfer. Das gebildete

Organokupferreagenz addiert dann ausschließlich im 1,4-Mechanismus an Nitroalkene, wie es bei konjugierten Verbindungen üblich ist.

Die bisherigen Versuche zum Abfangen des gebildeten Nitronats blieben ohne Erfolg. Weitere Versuche mit zusätzlicher Aktivierung des Elektrophils bzw. Nitroalkens sind daher erforderlich. Damit würde eine Zugabe von Lewis-Säuren, HMPT, DMPU oder TMEDA als *cosolvent* in Frage kommen.

Ein neues modulares Synthesekonzept für die katalytische asymmetrische Synthese von β^2 -Homoaminosäuren geht von 3-Nitropropensäuremethylester **17** aus. Enantioselektive 1,4-Addition (92 % ee) von Diethylzink, Reduktion der Nitrogruppe sowie Einführung einer säurelabilen Schutzgruppe (Boc) und Spaltung des Methylesters führt zu 2-(Boc-aminomethyl)-butansäure **81**.



1,4-Addition von Trimethylsilylmethyl-Organozinkverbindungen an Nitroalkene liefert eine Reihe funktionalisierter racemischer Boc-geschützter β^2 -Homoaminosäureester, allerdings in racemischer Form.

4. Experimenteller Teil

4.1 Lösungsmittel, Geräte und Arbeitsmethoden

Lösungsmittel:

Diethylether (Ether), THF:	destilliert über Kaliumhydroxid, Calciumhydrid und anschließend über Natrium/Benzophenon unter Stickstoff.
Dichlormethan:	wurde über Calciumchlorid und anschließend über Calciumhydrid unter Stickstoff destilliert.
Hexan:	destilliert über Natrium unter Stickstoff.
Petrolether:	destilliert, Fraktion 30-60 °C.
Toluen:	destilliert über Calciumhydrid und anschließend über Natrium unter Stickstoff.
Triethylamin, Diisopropylamin:	destilliert über Calciumhydrid unter Stickstoff.

Schutzgas:

Stickstoff, getrocknet über Phosphorpentoxid

Argon

Schmelzpunktbestimmungsgeräte:

Melting Point B-540 (Büchi)

Tottoli Schmelzpunkt Apparat (Büchi)

Electrothermal[®] IA 6304 (Electrothermal)

Elementaranalyse:

CHN-O-Rapid (Heraeus)

Vario EL (Heraeus)

CHNS-932 (Leco)

Flash-Chromatographie:

Kieselgel 60, 40-63 µm (Merck)

Kieselgel 60, 15-40 µm (Merck)

Dünnschichtchromatographie (DC):Kieselgel 60 F₂₅₄ auf Aluminiumfolie (Merck)**GC-MS:**Gerät 1:

Gaschromatograph:	Hewlett Packard HP 5890
Massendetektor:	Hewlett Packard HP 5972 A
Säule:	HP-5MS (30 m, 0.25 mm ID, 0.25 µm, Hewlett Packard)
Ionisationsenergie (EI):	70 eV
Trägergas:	Helium
Fluss:	1 mL min ⁻¹
Injektor:	250 °C

Gerät 2:

GC-MS:	Shimadzu GCMS-QP5050A
Säule:	HP-5MS (25 m, 0.25 mm ID, 0.33 µm, Hewlett Packard)
Ionisationsenergie (EI):	70 eV
Reagent-Gas (CI):	Isobutan
Trägergas:	Helium
Fluss:	0.7 mL min ⁻¹
Injektor:	250 °C
Split-Verhältnis:	1:25

GC-MS Methode 1:

Gerät 1

Temperaturprogramm:	60 °C für 2 min
	60-270 °C bei 25 °C min ⁻¹
	270 °C für 3 min

GC-MS Methode 2:

Gerät 2

Temperaturprogramm:	75 °C für 5 min
	75-280 °C bei 10 °C min ⁻¹
	280 °C für 14.5 min

GC-MS Methode 3:

Gerät 2

Temperaturprogramm: 50-80 °C bei 5 °C min⁻¹
 80-280 °C bei 10 °C min⁻¹
 280 °C für 4 min

Gaschromatographie (GC):

Säule: HP-5MS (25 m, 0.25 mm ID, 0.33 µm, Hewlett Packard)

Gerät 1:

Gaschromatograph HP 5890 Series II (Hewlett Packard)
 Autoinjektor 7673 (Hewlett Packard)
 HP ChemStation Version A.03.21 (Hewlett Packard)

Gerät 2:

Gaschromatograph GC-17A (Shimadzu)
 Autoinjektor AOC-20i (Shimadzu)
 Software CLASS VP43a

Gerät 3:

Gaschromatograph GC-8A (Shimadzu)
 Integrator C-R 3A (Shimadzu)

Gerät 4:

Gaschromatograph Fractovap Series 2150 (Carlo Erba Instruments)
 Electrometer Model 180
 Integrator 3393A (Hewlett Packard)

Chirale GC Methoden:

Säulen: FS-Lipodex E (50 m, 0.25 mm ID, Macherey-Nagel)
 FS-Lipodex D (50 m, 0.25 mm ID, Macherey-Nagel)
Trägergas: Wasserstoff

GC Methode 1:

FS-Lipodex E (50 m, 0.25 mm ID, Macherey-Nagel)

Temperaturprogramm: 140 °C, isotherm

Vordruck (*Head Pressure*): 1.25 bar

Injektor: 250 °C

Detektor: 250 °C

Split-Verhältnis: 1:100

GC Methode 2:

FS-Lipodex E (50 m, 0.25 mm ID, Macherey-Nagel)

Temperatur: 125 °C, isotherm

Vordruck (*Head Pressure*): 1.25 bar

Injektor: 250 °C

Detektor: 250 °C

Split-Verhältnis: 1:100

GC Methode 3:

FS-Lipodex E (50 m, 0.25 mm ID, Macherey-Nagel)

Temperatur: 150 °C, isotherm

Vordruck (*Head Pressure*): 1.8 kg cm⁻²

Injektor: 175 °C

Detektor: 250 °C

Split-Verhältnis: 1:100

GC Methode 4:

FS-Lipodex E (50 m, 0.25 mm ID, Macherey-Nagel)

Temperatur: 140 °C, isotherm

Vordruck (*Head Pressure*): 1.6 kg cm⁻²

Injektor: 175 °C

Detektor: 250 °C

Split-Verhältnis: 1:100

GC Methode 5:

FS-Lipodex E (50 m, 0.25 mm ID, Macherey-Nagel)

Temperatur: 135 °C, isotherm
Vordruck (*Head Pressure*): 1.6 kg cm⁻²
Injektor: 175 °C
Detektor: 250 °C
Split-Verhältnis: 1:100

GC Methode 6:

FS-Lipodex E (50 m, 0.25 mm ID, Macherey-Nagel)

Temperatur: 120 °C, isotherm
Vordruck (*Head Pressure*): 1.6 kg cm⁻²
Injektor: 175 °C
Detektor: 250 °C
Split-Verhältnis: 1:100

GC Methode 7:

FS-Lipodex D (50 m, 0.25 mm ID, Macherey-Nagel)

Temperatur: 120 °C, isotherm
Vordruck (*Head Pressure*): 1.2 bar
Injektor: 200 °C
Detektor: 250 °C
Split-Verhältnis: 1:160
Make-Up-Gas: Stickstoff

Polarimetrische Analyse:

Digital Polarimeter DIP-360 (Jasco)

Polatronic-D (Schmidt & Haensch), Natrium D-Linie

IR-Spektroskopie:

FT-IR-Spektrometer Genesis (Mattson)

FT-IR-Spektrometer FT/IR-410 (Jasco)

NMR-Spektroskopie:

Standarts: TMS (¹H, ¹³C); 85 % H₃PO₄, external Standard (³¹P)

Gemini 200 (Varian): ^1H : 199.975 MHz, ^{13}C : 50.289 MHz

Gemini 2000 (Varian): ^1H : 200.041 MHz, ^{13}C : 50.305 MHz, ^{31}P : 80.977 MHz

DRX 500 (Bruker): ^1H : 500.130 MHz, ^{13}C : 125.758 MHz, ^{31}P : 202.456 MHz

AC 250-P (Bruker): ^1H : 250.133 MHz, ^{13}C : 62.896 MHz

Analytische HPLC:

LaChrom System (Merck)

Interface: 1-7000

Diodarray-Detektor: DAD L-7450

Pumpe: L-7100

SpectraSYSTEM[®] P4000 Gradient Pump (Thermo Separation[™] Products)

UV 6000 LP Detektor

SpectraSERIES AS100 Autosampler

SCM 1000 Vacuum Membrane Degasser

SpectraSYSTEM[®] SN 4000 Controller

Säulen: LiChroCART[®] 250-4 ChiraDex[®] (250 mm, 4 mm ID, Merck).

Nucleodex β -OH (200 mm, 4 mm ID, Macherey-Nagel).

Analytische HPLC, Methode 1:

Säule: LiChroCART[®] 250-4 ChiraDex[®] (250 mm, 4 mm ID, Merck).

Fluss: 1.0 mL min⁻¹

Lösungsmittel A: 95 % Acetonitril, 5 % Wasser

Lösungsmittel B: 95 % Wasser, 5 % Acetonitril; zusätzlich 0.1% TFA

Gradient-Programm: 10 min, 100 % Lösungsmittel A

10-60 min, Gradient 100 % bis 25 % Lösungsmittel A

MALDI-ToF Mass-Spektrometer:

Voyager-DE[™] BioSpectrometry[™] Workstation (PerSeptive Biosystems)

Matrix: DHB (2,5-dihydroxybenzoesäure)

Ultraschall-Bäder:

Sonorex RK 510 H (Bandelin)

Sonorex TK 52 (Bandelin)

T 480/H Digital (Elma)

Kugelrohrdestillationsapparat:

Glass Oven B-580 (Büchi)

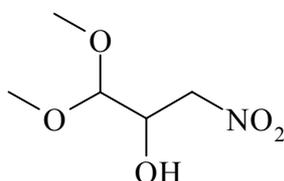
Tiefemperaturthermostat:

RLS 6 (Lauda)

4.2 Synthese von Nitroalkoholen

1,1-Dimethoxy-3-nitro-2-propanol (6)

Zum Gemisch von 2,2-Dimethoxyacetaldehyd **5** (100 mL, 0.39 mol, 45 % in *tert*-Butylmethylether) und Nitromethan (25.0 g, 0.41 mol) in Methanol (147 mL) wird eine Lösung von Kaliumhydroxid (0.88 g, 0.02 mol) in Methanol (15 mL) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 4 h bei RT gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels *in vacuo* wird der Rest in Ether aufgenommen und mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen (2×150 mL). Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Es wird filtriert, das Lösungsmittel wird *in vacuo* entfernt und liefert fast analytisch sauberes Produkt.

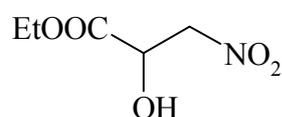


Leicht gelbliches Öl

Ausbeute:	77 % (49.4 g)
Molekularmasse:	165.15 (C ₆ H ₁₃ NO ₂)
Siedepunkt:	143°C (0.38 mbar), Kugelrohr
¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃):	3.07 (1H, s, <u>OH</u> , br.); 3.44 (3H, s, <u>CH</u> ₃ O); 3.45 (3H, s, <u>CH</u> ₃ O); 4.26-4.65 (4H, m, (CH ₃ O) ₂ <u>CH</u> , <u>CH</u> (OH), <u>CH</u> ₂ NO ₂)
¹³ C-NMR (50 MHz, CDCl ₃):	56.3, 56.9 (<u>CH</u> ₃ O); 69.6 (<u>CH</u> (OH)); 77.3 (<u>CH</u> ₂ NO ₂); 105.1 ((CH ₃ O) ₂ <u>CH</u>)
GC-MS:	t _R (EI, GC-MS Methode 1): 5.7 min Peaks (m/z): 134 (2 %, M ⁺ -CH ₃ O); 87 (21 %); 75 (100 %, (CH ₃ O) ₂ CH ⁺); 47 (25 %, HNO ₂ ⁺); 31 (25 %, CH ₃ O ⁺)
IR (Film):	3433 (m, OH); 2942 (m, CH); 1557 (s, NO ₂); 1383 (m, NO ₂); 1194 (m); 1074 (s, CH ₃ O); 976 (m)
R _f -Wert:	0.17 (PE:EE / 2:1)
Elementaranalyse (%):	Ber.: C 36.36; H 6.71; N 8.48 Gef.: C 36.79; H 6.77; N 9.04

2-Hydroxy-3-nitropropansäureethylester (10)

Eine Suspension von Kaliumcarbonat (16.0 g, 0.16 mol) in Nitromethan (40.0 mL, 0.75 mol) wird 2.5 h bei RT intensiv gerührt. Das Gemisch wird auf 0 °C gekühlt und Glyoxylsäureethylester **9** (8 mL, ca. 0.08 mol, 50 %ige Lösung in Toluol; Fluka) wird binnen 50 min zutropft. Das Reaktionsgemisch wird 24 h bei RT gerührt und filtriert. Zur Mutterlauge wird Ether (80 mL) gegeben. Die Mischung wird nacheinander mit 1N HCl (20 mL), Wasser (20 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (20 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird *in vacuo* entfernt. Das Produkt wird flash-chromatographischer Reinigung unterworfen.



Farblose Kristalle

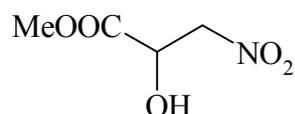
Ausbeute:	ca. 22 % (2.80 g)
Molekularmasse:	163.13 (C ₅ H ₉ NO ₅)
Schmelzpunkt:	44-46 °C
¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃):	1.33 (3H, t, ³ J=7.1 Hz, <u>CH</u> ₃ CH ₂); 3.35 (br., s, <u>OH</u>); 4.34 (2H, m, CH ₃ <u>CH</u> ₂); 4.63 (1H, m, <u>CH</u>); 4.78 (2H, m, <u>CH</u> ₂ NO ₂)
¹³ C-NMR (50 MHz, CDCl ₃):	14.0 (<u>CH</u> ₃ CH ₂); 63.6 (CH ₃ <u>CH</u> ₂); 68.0 (<u>CH</u>); 78.1 (<u>CH</u> ₂ NO ₂); 171.3 (<u>CO</u>)
GC-MS:	t _R (EI, GC-MS Methode 1): 5.7 min Peaks (m/z): 90 (22 %, M ⁺ -EtOCO); 71 (13 %); 62 (46 %); 45 (51 %, EtO ⁺); 44 (81 %); 43 (72 %); 42 (12 %); 30 (28 %, NO ⁺); 29 (100 %, Et ⁺); 27 (40 %)
IR (KBr):	3396 (s, OH, br.); 2987 (w, CH); 2940 (w, CH); 1743 (s, CO); 1562 (s, NO ₂); 1382 (m, NO ₂); 1216 (s); 1126 (s); 1016 (m)
R _F -Wert:	0.35 (PE:EE / 2:1)
Elementaranalyse (%):	Ber.: C 36.81; H 5.56; N 8.59 Gef.: C 37.16; H 5.69; N 8.22

2-Hydroxy-3-nitropropansäuremethylester (15)Variante 1:

Eine Lösung von Glyoxylsäure **13** (50 % in Wasser, 40 mL, 0.36 mol) wird mit 5 N NaOH (Phenolphthalein als Indikator) bei 0 °C neutralisiert. Dazu wird Nitromethan (117 mL, 2.17 mol) tropfenweise bei 0 °C zugegeben. Das entstandene Gemisch wird 25 h bei RT gerührt, mit 6 N H₂SO₄ neutralisiert und *in vacuo* eingengt. Zum Rückstand wird Thionylchlorid (39 mL, 0.54 mol) bei 0 °C langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird unter Rückfluss erhitzt bis keine Entstehung von Chlorwasserstoff mehr zu beobachten war. Das überschüssige Thionylchlorid wird destillativ abgetrennt. Zu dem gebildeten braunen Öl wird Methanol (80 mL) bei 0 °C portionsweise zugegeben. Die Lösung wird 20 min unter Rückfluss erhitzt und das überschüssige Methanol *in vacuo* abgezogen. Das Produkt wird flash-chromatographisch gereinigt. Ausbeute 47 % (25.1 g).

Variante 2:

Eine Lösung von Glyoxylsäure **13** (50 % in Wasser, 8.7 mL, 0.08 mol) wird mit 5 N NaOH (Phenolphthalein als Indikator) bei 0 °C neutralisiert. Dazu wird Nitromethan (25.4 mL, 0.47 mol) tropfenweise bei 0 °C zugegeben. Das entstandene Gemisch wird 30 h bei RT und anschließend 1 h bei 50 °C gerührt, mit 6 N H₂SO₄ neutralisiert und *in vacuo* eingengt. Der Rest wird in Methanol (50 mL) aufgenommen. Dazu wird bei 0 °C Thionylchlorid (9 mL, 0.12 mol) tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 1 h unter Rückfluss erhitzt. Das überschüssige Methanol und Thionylchlorid werden abdestilliert. Der Rückstand wird flash-chromatografisch gereinigt. Ausbeute 68 % (7.9 g).



Weißer Feststoff

Schmelzpunkt: 42-44 °C

Molekularmasse: 149.10 (C₄H₇NO₅)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 3.37 (br., s, OH); 3.89 (3H, s, CH₃O); 4.66 (1H, m, CH); 4.77 (2H, m, CH₂NO₂)

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): 54.0 (CH₃O); 68.0 (CH); 77.1 (CH₂NO₂); 171.7 (CO)

GC-MS: t_R (EI, GC-MS Methode 1): 5.2 min

	Peaks (m/z): 90 (18 %, $M^+ - \text{CH}_3\text{OCO}$); 71 (20 %); 62 (46 %); 61 (16 %); 59 (69 %, CH_3OCO^+); 45 (24 %); 44 (72 %); 43 (100 %); 42 (18 %); 33 (20 %); 31 (17 %, CH_3O^+); 30 (44 %, NO^+); 29 (34 %); 27 (10 %)
IR (KBr):	3390 (s, OH, br.); 2966 (w, CH); 1747 (s, CO); 1558 (s, NO_2); 1446 (m, C-H(NO_2)); 1382 (m, NO_2); 1228 (s); 1128 (s)
R _F -Wert:	0.30 (PE:EE / 3:2)
Elementaranalyse (%):	Ber.: C 32.22; H 4.73; N 9.39 Gef.: C 32.48; H 4.83; N 9.19

Allgemeine Vorschrift zur Synthese von Nitroalkoholen mit Kaliumfluorid als Base

Eine Lösung von Aldehyd (4.5 mmol) und Nitro-Verbindung (9.0 mmol) in Isopropanol (50 mL, p.a.) wird auf 0 °C gekühlt. Dazu wird trockenes Kaliumfluorid (2.85 g, 0.05 mol, p.a.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf RT erwärmt und ca. 24 h unter Argonatmosphäre gerührt. Das Lösungsmittel wird bis auf ein Drittel seines Volumens *in vacuo* entfernt. Es wird Wasser (100 mL) zugegeben und mit Ether (3×100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (50 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (50 mL) gewaschen. Die Lösung wird mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und in *in vacuo* eingengt. Das Produkt wird flash-chromatographisch gereinigt.

2-Hydroxy-3-nitrobutansäureethylester (19a)

Variante 1: s. allgemeine Vorschrift für Synthese von Nitroalkoholen mit Kaliumfluorid als Base in Isopropanol. Ausbeute: 93 % (6.73 g).

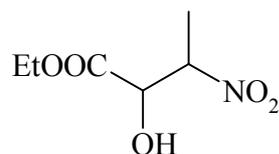
Variante 2:

Eine Suspension von trockenem Kaliumcarbonat (16.2 mmol, 2.24 g) in Nitroethan (69.9 mmol, 5.0 mL) wird 1 h bei RT gerührt. Dazu wird Glyoxylsäureethylester **9** (8.1 mmol, 1.61 mL, 50 %ige Lösung in Toluol) tropfenweise bei RT innerhalb von 40 min zugegeben. Die Suspension wird 40 min bei RT gerührt, Ether (50 mL) wird zugegeben und Kaliumcarbonat abfiltriert. Das Filtrat wird mit 0.5 N HCl Lösung (5 mL), Wasser (10 mL) und

gesättigter Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen. Die Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und *in vacuo* eingeeengt. Das Produkt wird flash-chromatografisch gereinigt. Ausbeute: 20 % (290 mg).

Variante 3:

Eine Lösung von Glyoxylsäureethylester **9** (4.1 mL, 20.7 mmol, 50 %ige Lösung in Toluol) und Nitroethan (2.9 mL, 40.6 mmol) in destilliertem Ethanol (250 mL) wird auf 0 °C gekühlt. Dazu wird trockenes Kaliumfluorid (12.5 g, 0.22 mol, p.a.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf RT erwärmt und ca. 28 h unter Argonatmosphäre gerührt. Das Lösungsmittel wird *in vacuo* abgezogen. Der Rückstand wird in Ether (150 mL) aufgenommen und mit Wasser (4×80 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (50 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wird mit Ether (50 mL) zurückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung (30 mL) gewaschen. Die Lösung wird mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und *in vacuo* eingeeengt. Das Produkt wird flash-chromatografisch gereinigt. Ausbeute: 58 %.



Farblose Öle

Diastereomerenverhältnis 1:1

Molekularmasse: 177.15 (C₆H₁₁NO₅)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): Diastereomer 1: 1.34 (3H, t, ³J=7.2 Hz, CH₃CH₂); 1.57 (3H, d, ³J=6.9 Hz, CH₃CH); 3.22 (br., s, OH); 4.34 (2H, m, CH₃CH₂); 4.79-4.89 (2H, m, CH₃CH, CH(OH))
Diastereomer 2: 1.34 (3H, t, ³J=7.2 Hz, CH₃CH₂); 1.70 (3H, d, ³J=6.9 Hz, CH₃CH); 3.24 (br., s, OH); 4.27-4.43 (3H, m, CH₃CH₂, CH(OH)); 4.94 (1H, dq, ³J=6.9 Hz, ³J=3.0 Hz, CH₃CH)

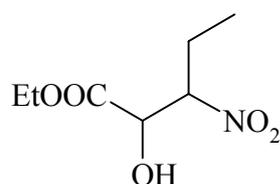
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): Diastereomer 1: 14.1 (CH₃CH₂); 21.5 (CH₃CH); 63.1 (CH₃CH₂); 71.4, 83.4 (CH(OH), CH₃CH); 171.0 (CO)
Diastereomer 2: 14.1 (CH₃CH₂); 15.1 (CH₃CH); 63.0 (CH₃CH₂); 71.9, 83.0 (CH(OH), CH₃CH); 170.9 (CO)

GC-MS: t_R (CI, GC-MS Methode 3), min:

	<u>Diastereomer 1</u> : 12.5
	<u>Diastereomer 2</u> : 12.8
	Peaks (m/z): 178 (26 %, M^{+1}); 133 (9 %); 131 (11 %, M^{+1} -HNO ₂); 103 (100 %, M^{+1} -EtOCO)
IR (Film):	3475 (OH, br.); 2987; 1739 (s, CO); 1556 (s, NO ₂); 1450 (w, C-H(NO ₂)); 1390 (w); 1365 (w); 1224 (w); 1149 (w); 1022 (m)
R _f -Wert:	<u>Diastereomer 1</u> : 0.49 (PE:EE / 2:1) <u>Diastereomer 2</u> : 0.44 (PE:EE / 2:1)
Elementaranalyse (%):	Ber.: C 40.68; H 6.26; N 7.91 Gef.: C 40.75; H 6.23; N 7.86

2-Hydroxy-3-nitropentansäureethylester (19b)

S. allgemeine Vorschrift für Synthese von Nitroalkoholen mit Kaliumfluorid als Base.



Farbloses Öl

Diastereomerenverhältnis 1:1

Molekularmasse: 191.18 (C₇H₁₃NO₅)

Ausbeute: 82 % (6.36 g)

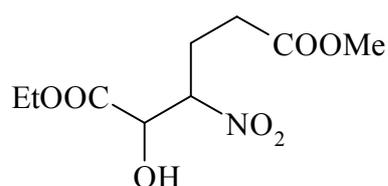
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): Diastereomeregemisch: 1.03 (3H, t, ³J=7.3 Hz, CH₃CH₂CH); 1.08 (3H, t, ³J=7.3 Hz, CH₃CH₂CH); 1.33 (3H, t, ³J=7.2 Hz, CH₃CH₂O); 1.34 (3H, t, ³J=7.2 Hz, CH₃CH₂O); 1.82-2.11 (2H, m, CH₃CH₂CH); 2.12-2.38 (2H, m, CH₃CH₂CH); 3.24 (br., s, OH); 4.22-4.46 (5H, m, CH₃CH₂O, CH(OH)); 4.54-4.77 (3H, m, CH(OH), CH(NO₂))

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): Diastereomer 1: 10.6 (CH₃CH₂CH); 14.2 (CH₃CH₂O); 22.3 (CH₃CH₂CH); 63.1 (CH₃CH₂O); 70.9, 90.9 (CH(OH), CHNO₂); 171.0 (CO)

	<u>Diastereomer 2</u> : 10.5 (<u>CH</u> ₃ CH ₂ CH); 14.1 (<u>CH</u> ₃ CH ₂ O); 22.9 (CH ₃ <u>CH</u> ₂ CH); 62.9 (CH ₃ <u>CH</u> ₂ O); 70.5, 89.6 (<u>CH</u> (OH), <u>CH</u> NO ₂); 171.1 (CO)
GC-MS:	t _R (CI, GC-MS Methode 3), min: <u>Diastereomer 1</u> : 14.0 <u>Diastereomer 2</u> : 14.2 Peaks (m/z): 192 (11 %, M ⁺ +1); 147 (8 %); 145 (13 %); 129 (8 %); 104 (6 %); 103 (100 %)
IR (Film):	<u>Diastereomerengemisch</u> : 3482 (m, br., OH); 2981 (m, CH); 1739 (s, CO); 1554 (s, NO ₂); 1465 (w, C-H(NO ₂)); 1373 (m, NO ₂); 1245 (m, br.); 1130 (m); 1022 (m); 860 (w)
R _F -Wert:	<u>Beide Diastereomere</u> : 0.37 (PE:EE / 5:1)
Elementaranalyse (%):	Ber.: C 43.98; H 6.85; N 7.33 Gef.: C 43.96; H 7.04; N 7.31

2-Hydroxy-3-nitrohexandicarbonsäure-1-ethyl-6-methylester (19c)

S. allgemeine Vorschrift für Synthese von Nitroalkoholen mit Kaliumfluorid als Base.
Reaktionsbedingungen: 30 h bei 45 °C.



Leicht gelbliche Öle

Diastereomerenverhältnis 1:1

Molekularmasse: 249.22 (C₉H₁₅NO₇)

Ausbeute: 60 % (beide Diastereomere, 670 mg)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): Diastereomer 1: 1.35 (3H, t, ³J=7.0 Hz, CH₃CH₂); 2.11 (1H, m, CH₂CH₂NO₂); 2.40-2.57 (3H, m, CH₂CH₂NO₂); 3.29 (br., s, OH); 3.70 (3H, s, CH₃O); 4.31-4.40 (2H, m, CH₃CH₂); 4.73 (1H, d, ³J=4.4 Hz, CH(OH)); 4.87 (1H, m, CHNO₂)

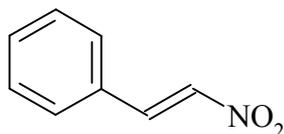
	<u>Diastereomer 2:</u> 1.34 (3H, t, $^3J=7.2$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2$); 2.29 (1H, m, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{NO}_2$); 2.48-2.63 (3H, m, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{NO}_2$); 3.30 (1H, s, br., $\underline{\text{O}}\text{H}$); 3.72 (3H, s, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{O}$); 4.30-4.40 (2H, m, $\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 4.41 (1H, d, $^3J=3.1$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{OH})$); 4.98 (1H, m, $\underline{\text{C}}\text{HNO}_2$)
^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3):	<u>Diastereomer 1:</u> 14.0 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2$); 23.3, 29.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 52.0 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{O}$); 63.3 ($\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 71.3 ($\underline{\text{C}}\text{HOH}$); 87.7 ($\underline{\text{C}}\text{HNO}_2$), 170.7, 172.4 ($2\times\underline{\text{C}}\text{O}$) <u>Diastereomer 2:</u> 14.0 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2$); 24.7, 29.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 52.0 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{O}$); 63.1 ($\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 71.0 ($\underline{\text{C}}\text{HOH}$); 86.6 ($\underline{\text{C}}\text{HNO}_2$), 170.8, 172.5 ($2\times\underline{\text{C}}\text{O}$)
GC-MS:	t_{R} (CI, GC-MS Methode 2), min: <u>Diastereomer 1:</u> 18.08 <u>Diastereomer 2:</u> 18.14 Peaks (m/z): 170 (11 %); 149 (5 %); 148 (100 %); 132 (8 %); 130 (31 %); 117 (10 %); 116 (21 %); 114 (74 %); 112 (6 %); 101 (14 %)
IR (Film):	3467 (m, br., OH); 2985 (m, CH); 1739 (s, CO); 1554 (s, NO_2); 1442 (m, C-H(NO_2)); 1369 (m, NO_2); 1214 (s); 1126 (w); 1022 (m); 860 (w)
R_{F} -Wert:	<u>Beide Diastereomere:</u> 0.33 (PE:EE / 2:1)
Elementaranalyse (%):	Ber.: C 43.37; H 6.07; N 5.62 Gef.: C 43.62; H 6.29; N 5.38

4.3 Synthese von Nitroalkenen

(E)-(2-Nitroethenyl)benzen ((E)- β -Nitrostyren) (4)

Zu einer intensiv gerührten Lösung aus Benzaldehyd (30.6 mL, 0.3 mol) und Nitromethan (16.2 mL, 0.3 mol) in Methanol (60 mL) wird eine Lösung von Kaliumhydroxid (16.8 mg, 0.3 mmol) im Wasser langsam bei 0 °C zugetropft. Die Temperatur soll +5 °C nicht überschreiten. Das Reaktionsgemisch wird weitere 15 min bei +5 °C gerührt und in eiskalte

wässrige 20 %ige Salzsäure (105 mL) zugegossen. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Essigester-Wasser umkristallisiert.



Gelbe Kristalle

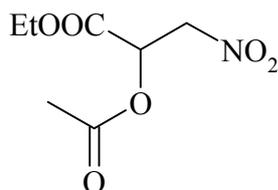
Molekularmasse:	149.15 (C ₈ H ₇ NO ₂)
Ausbeute:	53 % (23.8 g)
Schmelzpunkt:	57-58 °C; Lit.: ¹⁵⁹ 58 °C
¹ H-NMR (250 MHz, CDCl ₃):	7.38-7.64 (5H, m, 5×CH _{ar}); 7.58 (1H, d, ³ J=13.6 Hz, CHCHNO ₂); 8.00 (1H, d, ³ J=13.6 Hz, CHNO ₂)
¹³ C-NMR (63 MHz, CDCl ₃):	129.1, 129.4 (CH _{ar}); 130.2 (C _{ar}); 132.1, 137.2, 139.0 (PhCH, CHNO ₂ , CH _{ar})
GC-MS:	t _R (EI, GC-MS Methode 1): 7.0 min Peaks (m/z): 149 (50 %, M ⁺); 103 (29 %, M ⁺ -NO ₂); 102 (69 %); 91 (65 %, PhCH ₂ ⁺); 77 (100 %, Ph ⁺); 51 (58 %)
IR (KBr):	3106 (m, CH); 1700 (w); 1631 (s); 1506 (s, NO ₂); 1450 (s); 1344 (s, NO ₂); 1263 (m); 1184 (m); 966 (s); 840 (m); 769 (s); 705 (s); 593 (m); 534 (m); 484 (s)
R _f -Wert:	0.35 (PE:EE / 7:1)
Elementaranalyse (%):	Ber.: C 64.42; H 4.73; N 9.39 Gef.: C 64.34; H 4.61; N 9.20

Allgemeine Vorschrift für Acetylierung von Nitroalkoholen

Der Nitroalkohol (15.1 mmol) wird 3 h mit Acetylchlorid (49.3 mmol, 3.5 mL) unter Rückfluss erhitzt. Das überschüssige Acetylchlorid wird *in vacuo* abdestilliert. Das Produkt wird durch Destillation *in vacuo* bzw. Flash-Chromatographie gereinigt.

2-Acetoxy-3-nitropropansäureethylester (12)

S. allgemeine Vorschrift für Acetylierung von Nitroalkoholen

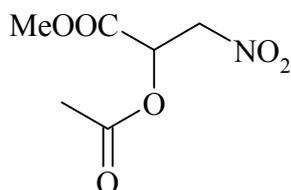


Farbloses Öl

Ausbeute:	87 % (670 mg)
Molekularmasse:	205.17 (C ₇ H ₁₁ NO ₆)
¹ H-NMR (250 MHz, CDCl ₃):	1.31 (3H, t, ³ J=7.2 Hz, <u>CH</u> ₃ CH ₂); 2.18 (3H, s, <u>CH</u> ₃ CO); 4.29 (2H, q, ³ J=7.2 Hz, CH ₃ <u>CH</u> ₂); 4.80 (1H, dd, ² J=14.5 Hz, ³ J=3.8 Hz, <u>CH</u> ₂ NO ₂); 4.89 (1H, dd, ² J=14.5 Hz, ³ J=6.6 Hz, <u>CH</u> ₂ NO ₂); 5.72 (1H, dd, ³ J=6.6 Hz, ³ J=3.8 Hz, <u>CH</u>)
¹³ C-NMR (63 MHz, CDCl ₃):	14.0 (<u>CH</u> ₃ CH ₂); 20.4 (<u>CH</u> ₃ CO); 62.8 (CH ₃ <u>CH</u> ₂); 68.0 (<u>CH</u>); 74.3 (<u>CH</u> ₂ NO ₂); 166.0, 169.4 (<u>CO</u>)
GC-MS:	t _R (CI, GC-MS Methode 3): 14.5 min Peaks (m/z): 206 (7 %, M ⁺ +1); 170 (8 %); 159 (7 %, M ⁺ +1-HNO ₂); 116 (100 %); 115 (8 %); 114 (28 %); 102 (16 %); 101 (11 %)
IR (Film):	2985 (m, CH); 2939 (w, CH); 1754 (s, CO (EtOCO)); 1565 (s, NO ₂); 1423 (w, C-H(NO ₂)); 1376 (s, NO ₂); 1297 (m); 1213 (s, CO (CH ₃ CO)); 1099 (s); 1020 (m); 952 (w); 860 (w)
R _F -Wert:	0.44 (PE:EE / 5:1)
Elementaranalyse (%):	Ber.: C 40.98; H 5.40; N 6.83 Gef.: C 41.15; H 5.32; N 6.85

2-Acetoxy-3-nitropropansäuremethylester (16)

S. allgemeine Vorschrift für Acetylierung von Nitroalkoholen



Farbloses Öl

Ausbeute:	89 % (2.57 g)
Molekularmasse:	191.14 (C ₆ H ₉ NO ₆)
Siedepunkt:	150 °C (0.09 mbar)
¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃):	2.18 (s, 3H, <u>CH</u> ₃ CO); 3.85 (s, 3H, <u>CH</u> ₃ O); 4.85 (m, 2H, <u>CH</u> ₂ NO ₂); 5.75 (m, 1H, <u>CH</u>)
¹³ C-NMR (50 MHz, CDCl ₃):	20.4 (<u>CH</u> ₃ CO); 53.4 (<u>CH</u> ₃ O); 67.8 (<u>CH</u>); 74.2 (<u>CH</u> ₂ NO ₂); 166.6, 169.3 (CH _{3<u>C</u>O, CH₃O<u>C</u>O)}
GC-MS:	t _R (EI, GC-MS Methode 1): 6.0 min Peaks (m/z): 132 (8 %, M ⁺ -CH ₃ COO); 59 (8 %, CH ₃ COO ⁺); 43 (100 %, CH ₃ CO ⁺); 30 (8 %, NO ⁺); 27 (8 %); 15 (16 %)
IR (Film):	3037 (w, CH); 2960 (w, CH); 1754 (s, CO); 1565 (s, NO ₂); 1438 (m, C-H(NO ₂)); 1378 (s, NO ₂); 1295 (w); 1216 (s); 1101 (s); 1014 (w); 854 (w)
R _f -Wert:	0.55 (PE:EE / 3:2)
Elementaranalyse (%):	Ber.: C 37.70; H 4.75; N 7.33 Gef.: C 37.68; H 4.73; N 7.27

Allgemeine Vorschrift für Synthese von Nitroalkenen durch basische TFA-Eliminierung

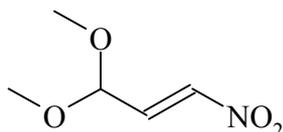
Zu einer Lösung von Nitroalkohol (1.36 mmol) in Dichlormethan (3 mL) wird Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA, 371 mg, 1.77 mmol, 1.3 Äquivalente) bei -10 °C zugegeben. Die Lösung wird weitere 5 min bei -10 °C gerührt. Trockenes Triethylamin (358 mg, 2.1 Äquivalente) wird innerhalb von 20 min zugetropft. Das Gemisch wird weitere 30 min bei -10 °C gerührt und in Dichlormethan (20 mL) gegossen. Die Lösung wird mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (2×7 mL) gewaschen. Die Phase werden getrennt und die mit Dichlormethan (2×7 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung (7 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird *in vacuo* entfernt. Das Produkt wird flash-chromatographisch gereinigt.

(E)-3,3-Dimethoxy-1-nitro-1-propen (7)

Variante 1: s. allgemeine Vorschrift für Synthese von Nitroalkenen durch basische TFA-Eliminierung. Ausbeute: 63 % (1.12 g).

Variante 2:

Ein Gemisch aus 1,1-Dimethoxy-3-nitro-2-propanol **6** (19.75 g, 0.12 mol), Dicyclohexylcarbodiimid (DCC, 29.20 g, 0.14 mol) und Kupfer(I)-chlorid (0.70 g, 7.1 mmol) in abs. Ether (110 mL) wurde unter Argon für 24 h bei RT gerührt. Nach Beendigung der Reaktion (DC-Kontrolle) wurde Pentan (130 mL) zugegeben. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt. Der ausgefallene Harnstoff wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde eingeeengt und der Rest wurde *in vacuo* destilliert und lieferte das Produkt. Ausbeute: 43 % (7.59 g).

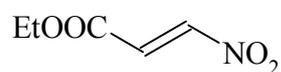


Farbloses Öl

Molekularmasse:	147.13 (C ₅ H ₉ NO ₄)
Siedepunkt:	48°C (0.35 Torr)
¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃):	3.36 (6H, s, CH ₃ O); 5.12 (1H, dd, ³ J=3.1 Hz, ⁴ J=1.4 Hz, (CH ₃ O) ₂ CH); 7.03 (1H, dd, ³ J=13.5 Hz, ³ J=3.1 Hz, CHCHNO ₂); 7.21 (1H, dd, ³ J=13.5 Hz, ⁴ J=1.4 Hz, CHNO ₂)
¹³ C-NMR (50 MHz, CDCl ₃):	53.5 (CH ₃ O); 98.5 ((CH ₃ O) ₂ CH); 137.0 (CHCHNO ₂); 143.0 (CHNO ₂)
GC-MS:	t _R (EI, GC-MS Methode 1): 4.8 min Peaks (m/z): 116 (87 %, M ⁺ -CH ₃ O); 87 (15 %); 85 (15 %, M ⁺ -2×CH ₃ O); 75 (25 %, (CH ₃ O) ₂ CH ⁺); 69 (100 %, ⁺ CHNO ₂); 55 (11 %); 47 (12 %); 39 (23 %); 30 (31 %, NO ⁺); 29 (36 %)
IR (Film):	2490 (m, CH); 1534 (s, NO ₂); 1351 (s, NO ₂); 1194 (m); 1128 (s); 1065 (s, CH ₃ O); 992 (m)
R _F -Wert:	0.43 (PE:EE / 2:1)
Elementaranalyse (%):	Ber.: C 40.82; H 6.17; N 9.52 Gef.: C 40.98; H 6.01; N 10.20

(E)-3-Nitropropensäureethylester (8)

Zu einer Suspension von 2-Hydroxy-3-nitropropensäureethylester **10** (2.76 g, 16.9 mmol) in abs. Ether (27 mL) wird Phosphortrichlorid (0.6 mL, 6.8 mmol) in abs. Ether (3 mL) bei 0 °C langsam zugetropft. Das Gemisch wird 1 h bei RT gerührt. Dazu wird Calciumcarbonat (ca. 1 g) zugegeben. Die Suspension wird für weitere 2 h bei RT gerührt. Die Salze werden abfiltriert. Das Filtrat wird *in vacuo* auf ca. 10 mL Lösung eingengt und zu einer Suspension (vorher 2 h gerührt) von Natriumacetat (*in vacuo* frisch geschmolzen; 1.13 g, 13.8 mmol) in abs. Ether (40 mL) gegeben. Die Suspension wird 24 h bei RT gerührt und filtriert. Das Filtrat wird mit Wasser (10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird *in vacuo* entfernt und der Rest *in vacuo* destilliert (Kugelrohr).



Gelbe Kristalle

Ausbeute: 37 % (0.90 g, 2 Schritte)

Molekularmasse: 145.12 (C₆H₇NO₄)

Schmelzpunkt: 26-27 °C

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 1.35 (3H, t, ³J=7.1 Hz, CH₃CH₂); 4.32 (2H, q, ³J=7.1 Hz, CH₃CH₂); 7.08 (1H, d, ³J=13.5 Hz, CHCO); 7.68 (1H, d, ³J=13.5 Hz, CHNO₂)

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): 14.0 (CH₃CH₂); 62.5 (CH₃CH₂); 127.7 (CHCO); 149.0 (CHNO₂); 162.6 (CO)

GC-MS: t_R (EI, GC-MS Methode 1): 4.5 min

Peaks (m/z): 146 (1 %, M⁺+1); 100 (73 %, M⁺-EtO); 85 (15 %); 54 (22 %, M⁺-EtO-NO₂); 53 (63 %, M⁺-EtO-HNO₂); 46 (13 %, NO₂⁺); 45 (21 %, EtO⁺); 43 (31 %); 30 (49 %, NO⁺); 29 (100 %, Et⁺); 27 (57 %); 26 (37 %)

IR (Film): 2922 (m, CH); 2362 (w, CH); 1731 (s, CO); 1650 (m); 1541 (s, NO₂); 1401 (s, C-H(NO₂)); 1356 (s, NO₂); 1175 (m); 1035 (s); 952 (m)

R_f-Wert: 0.70 (PE:EE / 4:1)

Elementaranalyse (%): Ber.: C 41.38; H 4.86; N 9.65

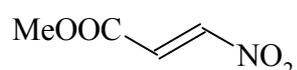
Gef.: C 41.34; H 5.49; N 9.78

(E)-3-Nitropropensäuremethylester (17)

Variante 1: s. allgemeine Vorschrift für Synthese von Nitroalkenen durch basische TFA-Eliminierung. Ausbeute: 84 % (1.50 g).

Variante 2:

2-Acetoxy-3-nitropropensäuremethylester **16** (3.29 g, 17.2 mmol) und frisch ausgeheiztes (4 h bei 150 °C) Kieselgel (8.0 g) wurde für 6 Tage in abs. Ether (100 mL) refluxiert. Das Kieselgel wurde abfiltriert, das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Der Rest wurde flash-chromatographisch gereinigt. Ausbeute: 31 % (700 mg).



Gelbe Kristalle

Schmelzpunkt: 26-27 °C; Lit.:¹⁸⁷ 25.5-26.5 °C

Molekularmasse: 131.09 (C₄H₅NO₄)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 3.85 (3H, s, CH₃O); 7.07 (1H, d, ³J=13.5 Hz, CHCO); 7.67 (1H, d, ³J=13.5 Hz, CHNO₂)

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): 53.5 (CH₃O); 127.7 (COCH); 149.6 (CHNO₂); 163.6 (CO)

GC-MS: t_R (EI, GC-MS Methode 1): 4.6 min

Peaks (m/z): 131 (1 %, M⁺); 100 (33 %, M⁺-CH₃O); 85 (26 %, M⁺-NO₂); 59 (100 %, CH₃OCO⁺); 54 (19 %); 53 (56 %, M⁺-CH₃O-HNO₂); 46 (11 %); 41 (37 %); 39 (16 %); 30 (40 %, NO⁺); 29 (17 %); 26 (26 %); 15 (18 %)

IR (Film): 3079 (m, CH); 1725 (s, CO); 1542 (s, NO₂); 1436 (m, C-H(NO₂)); 1359 (s, NO₂); 1316 (s); 1173 (m); 966 (m); 678 (m)

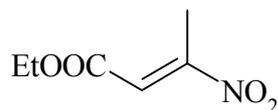
R_f-Wert: 0.38 (PE:EE / 4:1)

Elementaranalyse (%): Ber.: C 36.65; H 3.85; N 10.69

Gef.: C 36.72; H 3.66; N 10.41

(E)-3-Nitro-2-butensäureethylester (21a)

S. allgemeine Vorschrift für Synthese von Nitroalkenen durch basische TFA-Eliminierung.

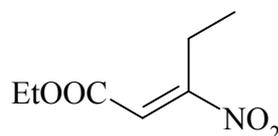


Gelbe Flüssigkeit

Molekularmasse:	159.14 (C ₆ H ₉ NO ₄)
Ausbeute:	93 % (201 mg)
¹ H-NMR (500 MHz, CDCl ₃):	1.34 (3H, t, ³ J=7.2 Hz, <u>CH</u> ₃ CH ₂); 2.59 (3H, d, ⁴ J=1.1 Hz, <u>CH</u> ₃ C); 4.29 (2H, q, ³ J=7.2 Hz, CH ₃ <u>CH</u> ₂); 7.07 (1H, d, ⁴ J=1.1 Hz, <u>CH</u>)
¹³ C-NMR (126 MHz, CDCl ₃):	14.0, 14.1 (<u>CH</u> ₃ CH ₂ , <u>CH</u> ₃ C); 61.8 (CH ₃ <u>CH</u> ₂); 121.4 (<u>CH</u>); 159.9 (CH ₃ <u>C</u>); 164.2 (<u>CO</u>)
GC-MS:	t _R (CI, GC-MS Methode 3): 11.1 min Peaks (m/z): 161 (17 %, MH ⁺ +1); 160 (100 %, MH ⁺); 130 (8 %); 113 (35 %, M ⁺ +1-HNO ₂)
IR (Film):	2985 (m, CH); 1729 (s, CO); 1542 (s, NO ₂); 1330 (s, NO ₂); 1209 (s); 1039 (s); 850 (m)
R _f -Wert:	0.68 (PE:EE / 8:1) 0.25 (PE + 2 % Et ₂ O)
Elementaranalyse (%):	Ber.: C 45.28; H 5.70, N 8.80 Gef.: C 45.60; H 5.56; N 8.52

(E)-3-Nitro-2-propensäureethylester (21b)

S. allgemeine Vorschrift für Synthese von Nitroalkenen durch basische TFA-Eliminierung.



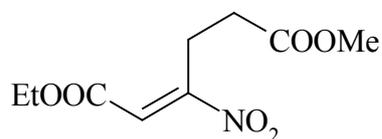
Gelbe Flüssigkeit

Molekularmasse:	173.17 (C ₇ H ₁₁ NO ₄)
Ausbeute:	53 % (3.08 g)
¹ H-NMR (500 MHz, CDCl ₃):	1.19 (3H, t, ³ J=7.4 Hz, <u>CH</u> ₃ CH ₂ C); 1.34 (3H, t, ³ J=7.1 Hz, <u>CH</u> ₃ CH ₂ O); 3.08 (2H, q, ³ J=7.4 Hz, CH ₃ <u>CH</u> ₂ C); 4.29 (2H, q, ³ J=7.1 Hz, CH ₃ <u>CH</u> ₂ O); 6.97 (1H, s, <u>CH</u>)

^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3):	12.4 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2\text{C}$); 14.1 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2\text{O}$); 21.1 ($\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{C}$); 61.8 ($\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$); 120.7 ($\underline{\text{C}}\text{H}$); 164.0 ($\underline{\text{C}}\text{O}$); 165.3 ($\underline{\text{C}}(\text{NO}_2)$)
GC-MS:	t_{R} (CI, GC-MS Methode 2): 11.3 min Peaks (m/z): 173 (27 %, M^+); 144 (10 %); 143 (100 %); 142 (9 %); 141 (16 %); 128 (6 %); 127 (9 %); 126 (84 %); 110 (10 %)
IR (Film):	2984 (m; CH); 2943 (w); 1729 (s, CO); 1670 (m); 1539 (s, NO ₂); 1461 (m); 1372 (m); 1342 (s); 1309 (s); 1278 (m); 1201 (s); 1118 (m); 1042 (m); 902 (w); 837 (w); 769 (w)
R_{f} -Wert:	0.26 (PE + 2% Et ₂ O)
Elementaranalyse (%):	Ber.: C 48.55; H 6.40; N 8.09 Gef.: C 48.95; H 6.39; N 8.00

(E)-3-Nitro-2-hexendicarbonsäureethyl-6-methylester (21c)

S. allgemeine Vorschrift für Synthese von Nitroalkenen durch basische TFA-Eliminierung.



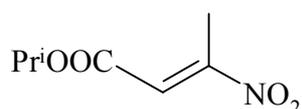
Gelbes Öl

Molekularmasse:	231.20 ($\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_6$)
Ausbeute:	54 % (310 mg)
^1H -NMR (250 MHz, CDCl_3):	1.34 (3H, t, $^3\text{J}=7.1$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2$); 2.64 (2H, t, $^3\text{J}=7.6$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2$); 3.36 (2H, t, $^3\text{J}=7.6$ Hz, $\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 3.68 (3H, s, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{O}$); 4.30 (q, $^3\text{J}=7.1$ Hz, $\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 7.08 (1H, s, $\underline{\text{C}}\text{H}$).
^{13}C -NMR (63 MHz, CDCl_3):	14.0 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2$); 23.0, 31.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 51.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{O}$); 62.0 ($\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 122.6 ($\underline{\text{C}}\text{H}$); 161.8, 163.8, 171.8 ($2\times\underline{\text{C}}\text{O}$, $\underline{\text{C}}\text{NO}_2$)
GC-MS:	t_{R} (CI, GC-MS Methode 2): 17.5 min Peaks (m/z): 233 (10 %, MH^++1); 232 (100 %, MH^+); 200 (15 %); 185 (22 %); 170 (69 %); 168 (11 %); 114 (77 %); 103 (14 %)

IR (Film):	3088 (w); 2986 (m); 2956 (m); 2853 (m); 1735 (s, CO); 1670 (w); 1542 (s, NO ₂); 1438 (m); 1375 (m); 1336 (m); 1284 (m); 1178 (s); 1036 (m); 901 (m); 852 (m)
R _f -Wert:	0.83 (PE:EE / 2:1); 0.43 (PE:DCM / 2:3)
Elementaranalyse (%):	Ber.: C 46.75; H 5.67; N 6.06 Gef.: C 46.85; H 5.61; N 5.98

3-Nitro-(*E*)-2-butensäureisopropylester (23)

S. allgemeine Vorschrift für Synthese von Nitroalkenen durch basische TFA-Eliminierung.



Gelbe Flüssigkeit

Molekularmasse:	173.17 (C ₇ H ₁₁ NO ₄)
Ausbeute:	12 % (25 mg)
¹ H-NMR (250 MHz, CDCl ₃):	1.32 (6H, d, ³ J=6.3 Hz, (CH ₃) ₂ CH); 2.58 (3H, d, ⁴ J=1.2 Hz, CH ₃ C); 5.14 (1H, septett, ³ J=6.3 Hz, (CH ₃) ₂ CH); 7.04 (1H, d, ⁴ J=1.2 Hz, CH)
¹³ C-NMR (63 MHz, CDCl ₃):	14.0 (CH ₃ C); 21.7 ((CH ₃) ₂ CH); 69.7 ((CH ₃) ₂ CH); 121.9 (CH); 159.6 (CH ₃ C); 163.7 (CO)
GC-MS:	t _R (CI, GC-MS Methode 2): 11.1 min Peaks (m/z): 175 (11 %, MH ⁺ +1); 174 (100 %, MH ⁺); 144 (77 %); 127 (35 %); 132 (26 %); 100 (18 %); 145 (11 %)
IR (Film):	2985 (m); 2360 (m); 2339 (m); 1725 (s, CO); 1540 (s); 1387 (m); 1328 (s); 1213 (s); 1107 (s); 1025 (m)
R _f -Wert:	0.59 (PE:EE / 8:1)
Elementaranalyse (%):	Ber.: C 48.55; H 6.40; N 8.09 Gef.: C 48.77; H 6.69; N 7.92

4.4 1,4-Addition von Dialkylzinkverbindungen an Nitroalkene

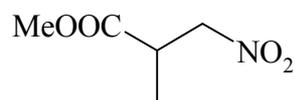
Allgemeine Vorschrift für die kupferkatalysierte enantioselektive 1,4-Addition von Dialkylzink an Nitroalkene

Das Kupfersalz (0.5-2.0 mol % in bezug auf Nitroalken) und der Phosphoramidit-Ligand (1.0-4.1 mol %) werden in einem entsprechenden abs. Lösungsmittel (Katalysatorkonzentration: ca. 0.50 mM) gelöst und 1 h bei RT unter Argon gerührt. Die Lösung wird auf die Reaktionstemperatur gebracht. Zum Gemisch wird Dialkylzink-Lösung (1.5 Äq.; ca. 1 M Diethylzink in Hexan; ca. 2 M Dimethylzink in Heptan; ca. 0.5 M Diphenylzink in Ether) langsam zugetropft. Anschließend wird dazu die Lösung von Nitroalken (ca. 0.8 M) in einem entsprechendem Lösungsmittel und unter entsprechender Temperatur langsam zugetropft.

In den Fällen, in denen das Produkt nicht isoliert wurde, wurde Dodekan als interner Standard zur Bestimmung des Umsatzes eingesetzt.

2-Methyl-3-nitropropansäuremethylester (36)

S. allgemeine Vorschrift für die kupferkatalysierte enantioselektive 1,4-Addition von Dialkylzink an Nitroalkene.



Enantioselektivitätswerte:

Ligand	Bedingungen	Produkt
L16	Ether, -30 °C	13 % ee, (+)

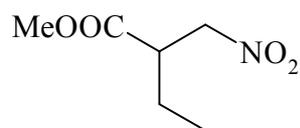
Farbloses Öl

Ausbeute:	87 % (97 mg)
Molekularmasse:	147.13 (C ₅ H ₉ NO ₄)
¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃):	1.29 (3H, d, ³ J=7.3 Hz, CH ₃ CH); 3.29 (1H, m, CH); 3.75 (3H, s, CH ₃ O); 4.41 (1H, dd, ² J=14.2 Hz, ³ J=5.6 Hz, CH ₂ NO ₂), 4.73 (1H, dd, ² J=14.2 Hz, ³ J=8.2 Hz, CH ₂ NO ₂)
¹³ C-NMR (50 MHz, CDCl ₃):	14.7 (CH ₃ CH); 37.9 (CH); 52.9 (CH ₃ O); 76.8 (CH ₂ NO ₂); 173.4 (CO)
GC-MS:	t _R (EI, GC-MS Methode 1): 4.7 min Peaks (m/z): 116 (12 %, M ⁺ -CH ₃ O); 73 (21 %); 69 (41 %, M ⁺ -EtO-HNO ₂); 59 (100 %, CH ₃ OCO ⁺); 42 (20 %); 41 (51 %); 39 (30 %); 30 (18 %, NO ⁺); 29 (14 %); 27 (14 %)

Chirales GC:	t_R (GC Methode 1), min: <u>(-)-Enantiomer</u> : 8.3 <u>(+)-Enantiomer</u> : 9.1
IR (Film):	2958 (w, CH); 1739 (s, CO); 1558 (s, NO ₂); 1463 (m, C-H(NO ₂)); 1436 (m); 1382 (s, NO ₂); 1207 (s); 1081 (w); 987 (w); 840 (w)
R _f -Wert:	0.49 (PE:EE / 4:1)
Elementaranalyse (%):	Ber.: C 40.82; H 6.17; N 9.52 Gef.: C 41.03; H 6.12; N 9.34

2-(Nitromethyl)-butansäuremethylester (37)

S. allgemeine Vorschrift für die kupferkatalysierte enantioselektive 1,4-Addition von Dialkylzink an Nitroalkene.



Enantioselektivitätswerte: bis 94 % ee
(Tabelle 5, S.47; Tabelle 8, S.34; Tabelle 9, S.50)

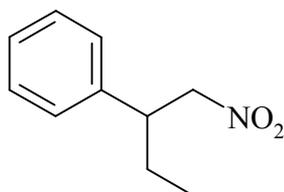
Farbloses Öl

Molekularmasse:	161.16 (C ₆ H ₁₁ NO ₄)
¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃):	0.98 (3H, t, ³ J=7.5 Hz, CH ₃ CH ₂); 1.71 (2H, m, CH ₃ CH ₂); 3.17 (1H, m, CH); 3.75 (3H, s, CH ₃ O); 4.43 (1H, dd, ² J=14.3 Hz, ³ J=4.4 Hz, CH ₂ NO ₂); 4.75 (1H, dd, ² J=14.3 Hz, ³ J=9.2 Hz, CH ₂ NO ₂)
¹³ C-NMR (50 MHz, CDCl ₃):	11.5 (CH ₃ CH ₂); 23.0 (CH ₃ CH ₂); 44.6 (CH); 52.8 (CH ₃ O); 75.4 (CH ₂ NO ₂); 173.1 (CO)
GC-MS:	t_R (EI, GC-MS Methode 1): 5.8 min Peaks (m/z): 130 (15 % M ⁺ -CH ₃ O); 87 (22 %); 83 (48 %, M ⁺ -CH ₃ O-HNO ₂); 73 (25 %); 59 (91 %, CH ₃ OCO ⁺); 56 (13 %); 55 (100 %); 45 (16%); 41 (29 %); 39 (22 %); 30 (19 %); 29 (31 %); 27 (34 %); 15 (30 %)
Chirales GC:	t_R (GC Methode 1), min: <u>(+)-Enantiomer</u> : 10.9 <u>(-)-Enantiomer</u> : 9.9

IR (Film):	2971 (m, CH); 2881 (w, CH); 1737 (s, CO); 1556 (s, NO ₂); 1438 (m, C-H(NO ₂)); 1380 (s, NO ₂); 1257 (s); 1205 (s); 1182 (s); 971 (w); 848 (w)
R _F -Wert:	0.51 (PE:EE / 6:1)
Elementaranalyse (%):	Ber.: C 44.72; H 6.88; N 8.69 Gef.: C 45.00; H 6.94; N 8.55

1-Nitro-2-phenylbutan (38)

S. allgemeine Vorschrift für die kupferkatalysierte enantioselektive 1,4-Addition von Dialkylzink an Nitroalkene.



Enantioselektivitätswerte:

Ligand	Bedingungen	Produkt
L20	Ether, -78 °C	16 % ee, (R)
L21	Ether, -78 °C	6 % ee, (R)

Farbloses Öl

Molekularmasse: 179.22 (C₁₀H₁₃NO₂)

Ausbeute: 79 % (95 mg)

¹H-NMR (250 MHz, CHCl₃): 1.24 (3H, t, ³J=7.5 Hz, CH₃CH₂); 1.26 (2H, m, CH₃CH₂); 3.76 (1H, m, CH); 4.93 (1H, dd, ³J=7.9 Hz, ³J=12.1 Hz, CH₂NO₂); 4.99 (1H, dd, ³J=7.5 Hz, ³J=12.1 Hz, CH₂NO₂); 7.52-7.79 (5H, m, CH_{ar}.)

¹³C-NMR (63 MHz, CHCl₃): 11.5 (CH₃CH₂); 26.2 (CH₃CH₂); 46.0 (CH); 80.8 (CH₂NO₂); 127.6, (2×CH_{ar}); 128.9 (CH_{ar}); 139.4 (C_{ar}.)

GC-MS: t_R (EI, GC-MS Methode 1): 7.1 min

Peaks (m/z): 179 (1 %, M⁺); 132 (76 %, M⁺-HNO₂); 117 (41 %, M⁺-HNO₂-Me); 104 (35 %, M⁺-HNO₂-Et); 91 (100 %, PhCH₂⁺); 77 (17 %, Ph⁺); 51 (14 %)

Chirales GC: t_R (GC Methode 6), min:

(S)-Enantiomer: 27.7

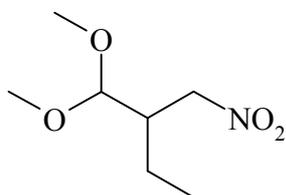
(R)-Enantiomer: 28.7

IR (Film): 3030 (w); 2967 (m); 2931 (w); 2877 (w); 1554 (s, NO₂);
 1494 (w); 1454 (w); 1430 (w); 1380 (s, NO₂); 1119 (w);
 1120 (w); 759 (m); 701 (s)

R_F-Wert: 0.38 (PE:EE / 20:1)

1,1-Dimethoxy-2-nitromethylbutan (39)

S. allgemeine Vorschrift für die kupferkatalysierte enantioselektive 1,4-Addition von Dialkylzink an Nitroalkene.



Enantioselektivitätswerte:

Ligand	Bedingungen	Produkt
L20	Ether, -30 °C	87 % ee, (+)

Farbloses Öl

Ausbeute: 78 % (94 mg)

Molekularmasse: 177.20 (C₇H₁₅NO₄)

Siedepunkt: 102°C (0.2 Torr), Kugelrohr

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 0.91 (3H, t, ³J=7.2 Hz, CH₃CH₂); 1.44 (2H, m, CH₃CH₂); 2.42 (1H, m, CHCH₂NO₂); 3.32 (3H, s, CH₃O); 3.34 (3H, s, CH₃O); 4.24 (1H, dd, ²J=13.0 Hz, ³J=7.4 Hz, CH₂NO₂); 4.24 (1H, d, ³J=5.4 Hz, (CH₃O)₂CH); 4.48 (1H, dd, ²J=13.0 Hz, ³J=5.8 Hz, CH₂NO₂)

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): 11.3 (CH₃); 21.0 (CH₂CH₃); 42.5 (CHCH₂NO₂); 55.1, 56.3 (2×CH₃O); 75.7 (CH₂NO₂); 105.9 ((CH₃O)₂CH)

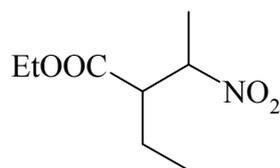
GC-MS: t_R (EI, GC-MS Methode 1): 6.1 min
 Peaks (m/z): 146 (3 %, M⁺-CH₃O); 99 (39 %, M⁺-HNO₂-CH₃O); 75 (100 %, (CH₃O)₂CH⁺); 47 (16 %, HNO₂⁺); 41 (19 %); 29 (14 %, Et⁺); 27 (10 %)

Chirales GC: t_R (GC Methode 2), min:
(+)-Enantiomer: 14.3
(-)-Enantiomer: 15.2

IR (Film):	2939 (m, CH); 2967 (m, CH); 1553 (s, NO ₂); 1383 (m, NO ₂); 1109 (s); 1068 (s)
R _f -Wert:	0.76 (PE:EE / 2:1)
Elementaranalyse (%):	Ber.: C 47.45; H 8.53; N 7.90 Gef.: C 47.36; H 8.64; N 7.88

2-Ethyl-3-nitrobutansäureethylester (41)

S. allgemeine Vorschrift für die kupferkatalysierte enantioselektive 1,4-Addition von Dialkylzink an Nitroalkene.



Diastereomerenverhältnisse: von 89:11 bis 45:55
(Tabelle 10, S.51)

Farbloses Öl

Molekularmasse: 189.21 (C₈H₁₅NO₄)

Ausbeute: 57 % (101 mg, beide Diastereomere)

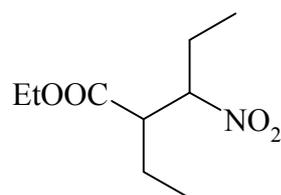
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): Diastereomer 1: 0.94 (3H, t, ³J=7.5 Hz, CH₃CH₂CH); 1.29 (3H, t, ³J=7.2 Hz, CH₃CH₂O); 1.55 (3H, d, ³J=6.6 Hz, CH₃C); 1.56 (1H, m, CH₃CH₂CH); 1.70 (1H, m, CH₃CH₂CH); 2.92 (1H, ddd, ³J=9.2 Hz, ³J=9.2 Hz, ³J=4.2 Hz, COCH); 4.20 (2H, q, ³J=7.2 Hz, CH₃CH₂O); 4.74 (1H, dq, ³J=9.2 Hz, ³J=6.7 Hz)
Diastereomer 2: 0.95 (3H, t, ³J=7.5 Hz, CH₃CH₂CH); 1.27 (3H, t, ³J=7.1 Hz, CH₃CH₂O); 1.59 (3H, d, ³J=6.9 Hz, CH₃C); 1.63 (2H, m, CH₃CH₂CH); 2.99 (1H, ddd, ³J=9.1 Hz, ³J=9.1 Hz, ³J=4.2 Hz, COCH); 4.18 (2H, q, ³J=7.1 Hz, CH₃CH₂O); 4.82 (1H, dq, ³J=9.1 Hz, ³J=6.9 Hz)

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): Diastereomer 1: 11.2 (CH₃CH₂CH); 14.2 (CH₃CH₂O); 17.5 (CH₃CH); 22.8 (CH₃CH₂CH); 51.2 (COCH); 61.2 (CH₃CH₂O); 84.0 (CH₃CH); 171.4 (CO)

	<u>Diastereomer 2</u> : 11.1 (<u>CH</u> ₃ CH ₂ CH); 14.2 (<u>CH</u> ₃ CH ₂ O); 17.4 (<u>CH</u> ₃ CH); 22.8 (CH ₃ <u>CH</u> ₂ CH); 51.4 (CO <u>CH</u>); 61.2 (CH ₃ <u>CH</u> ₂ O); 84.1 (CH ₃ <u>CH</u>); 172.0 (<u>C</u> O)
GC-MS:	t _R (CI, GC-MS Methode 3), min: <u>Diastereomer 1</u> : 12.8 Peaks (m/z): 191 (9 %, MH ⁺ +1); 190 (100 %, MH ⁺); 159 (4 %); 144 (7 %, MH ⁺ +1-HNO ₂); 145 (5 %); 143 (8 %, MH ⁺ -HNO ₂); 115 (6 %, MH ⁺ -CH ₃ (CH ⁺)NO ₂)
IR (Film):	<u>Diastereomer 2</u> : 13.6 <u>Diastereomerenmischung</u> : 2979 (m); 1734 (s, CO); 1555 (s, NO ₂); 1460 (m, C-H(NO ₂)); 1390 (m, NO ₂); 1273 (m); 1190 (m); 1107 (m)
R _F -Wert:	<u>Diastereomer 1</u> : 0.30 (PE:EE / 2:1) <u>Diastereomer 2</u> : 0.16 (PE:EE / 2:1)
Elementaranalyse (%):	Ber.: C 50.78; H 7.99; N 7.40 Gef.: C 51.35; H 8.38; N 6.90

2-Ethyl-3-nitropentansäureethylester (42)

S. allgemeine Vorschrift für die kupferkatalysierte enantioselektive 1,4-Addition von Dialkylzink an Nitroalkene.



Diastereomerenverhältnisse:

Ligand	Bedingungen	Produkt, d.r.
L20	Ether, -78 °C	64:36
L21	Ether, -78 °C	49:51
L20	Toluen, -30°C	57:43

Farbloses Öl

Molekularmasse: 203.24 (C₉H₁₇NO₄)

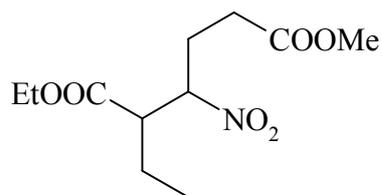
Ausbeute: 74 % (276 mg, beide Diastereomere)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): Diastereomer 1: 0.92 (3H, t, ³J=7.5 Hz, CH₃CH₂CH); 0.96 (3H, t, ³J=7.3 Hz, CH₃CH₂CH); 1.29 (3H, t, ³J=7.2 Hz, CH₃CH₂O); 1.54 (1H, m, CH₃CH₂CH); 1.71 (2H, m, CH₃CH₂CH); 1.98 (1H, m, CH₃CH₂CH); 2.87 (1H, ddd, ³J=10.0 Hz, ³J=10.0 Hz, ³J=3.5 Hz, CHCO); 4.20 (2H, q,

	$^3J=7.2$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 4.59 (1H, ddd, $^3J=10.4$ Hz, $^3J=10.4$ Hz, $^3J=3.5$ Hz, CHNO_2)
	<u>Diastereomer 2</u> : 0.94 (3H, t, $^3J=7.5$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}$); 0.97 (3H, t, $^3J=7.1$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}$); 1.26 (3H, t, $^3J=7.0$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 1.63 (1H, m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}$); 1.75 (1H, m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}$); 1.91 (1H, m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}$); 2.02 (1H, m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}$); 3.00 (1H, dt, $^3J=9.3$ Hz, $^3J=4.2$ Hz, CHCO); 4.17 (2H, q, $^3J=7.0$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 4.71 (1H, dt, $^3J=9.3$ Hz, $^3J=3.6$ Hz, CHNO_2)
^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3):	<u>Diastereomer 1</u> : 10.3, 11.0 ($2\times\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}$); 14.2 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 23.0, 25.7 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}$); 50.6 (COCH); 61.2 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 91.0 (CHNO_2); 171.6 (CO)
	<u>Diastereomer 2</u> : 9.5, 10.8 ($2\times\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}$); 14.1 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 21.6, 24.1 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}$); 48.4 (COCH); 61.2 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 89.1 (CHNO_2); 172.1 (CO)
GC-MS:	t_R (CI, GC-MS Methode 3), min:
	<u>Diastereomer 1</u> : 13.9
	Peaks (m/z): 205 (11 %, MH^++1); 204 (100 %, MH^+); 173 (4 %); 159 (7 %); 158 (10 %, $\text{MH}^++1\text{-HNO}_2$); 157 (19 %, $\text{MH}^+\text{-HNO}_2$); 129 (12 %)
	<u>Diastereomer 2</u> : 14.8
IR (Film):	2969 (m, CH); 2939 (m, CH); 1731 (s, CO); 1554 (s, NO_2); 1461 (m, C-H(NO_2)); 1376 (m, NO_2); 1272 (m); 1184 (m); 1025 (w)
R_f -Wert:	<u>Diastereomer 1</u> : 0.29 (PE:DCM / 2:1)
	<u>Diastereomer 2</u> : 0.16 (PE:DCM / 2:1)
Elementaranalyse (%):	Ber.: C 53.19; H 8.43; N 6.89
	Gef.: C 53.35; H 8.39; N 6.89

2-Ethyl-3-nitroadipinsäure-1-ethyl-6-methylester (43)

S. allgemeine Vorschrift für die kupferkatalysierte enantioselektive 1,4-Addition von Dialkylzink an Nitroalkene.



Diastereomerenverhältnisse: von 55:45 bis 46:54
(Tabelle 12, S.53)

Farbloses Öl

Molekularmasse: 261.27 (C₁₁H₁₉NO₆)

Ausbeute: 92 % (307 mg, beide Diastereomere)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃):
Diastereomer 1: 0.94 (3H, t, ³J=7.4 Hz, CH₃CH₂CH); 1.30 (3H, t, ³J=7.0 Hz, CH₃CH₂O); 1.56 (1H, m, CH₃CH₂CH); 1.70 (1H, m, CH₃CH₂CH); 2.11 (1H, m, CH₂CH₂CO₂Me); 2.24 (1H, m, CH₂CH₂CO₂Me); 2.38 (2H, m, CH₂CO₂Me); 2.91 (1H, ddd, ³J=9.6 Hz, ³J=9.6 Hz, ³J=4.1 Hz, COCH); 3.69 (3H, s, CH₃O); 4.21 (2H, q, ³J=7.1 Hz, CH₃CH₂O); 4.74 (1H, ddd, ³J=10.6 Hz, ³J=9.6 Hz, ³J=2.9 Hz, CHNO₂)
Diastereomer 2: 0.96 (3H, t, ³J=7.5 Hz, CH₃CH₂CH); 1.26 (3H, t, ³J=7.2 Hz, CH₃CH₂O); 1.70 (1H, m, CH₃CH₂CH); 1.79 (1H, m, CH₃CH₂CH); 2.12 (1H, m, CH₂CH₂CO₂Me); 2.31 (1H, m, CH₂CH₂CO₂Me); 2.42 (2H, m, CH₂CO₂Me); 2.99 (1H, dt, ³J=9.0 Hz, ³J=4.2 Hz, COCH); 3.70 (3H, s, CH₃O); 4.18 (2H, dq, ³J=7.1 Hz, J=1.9 Hz, CH₃CH₂O); 4.82 (1H, dt, ³J=9.7 Hz, ³J=2.9 Hz, CHNO₂)

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):
Diastereomer 1: 11.0 (CH₃CH₂CH); 14.2 (CH₃CH₂O); 22.8 (CH₃CH₂CH); 27.0, 30.0 (CH₂CH₂CO₂Me, CH₂CO₂Me); 50.6 (CHCO₂Et); 52.0 (CH₃O); 61.4 (CH₃CH₂O); 88.3 (CHNO₂); 171.2, 172.0 (2×CO)
Diastereomer 2: 10.8 (CH₃CH₂CH), 14.1 (CH₃CH₂O); 21.6 (CH₃CH₂CH); 25.9 (CH₂CO₂Me); 29.6 (CH₂CH₂CO₂Me); 49.2 (CHCO₂Et); 52.0 (CH₃O); 61.3 (CH₃CH₂O); 86.9 (CHNO₂); 171.7, 172.2 (2×CO)

GC-MS: t_R (CI, GC-MS Methode 2), min:

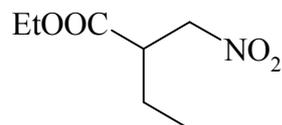
Diastereomer 1: 19.07

Diastereomer 2: 19.11

	Peaks (m/z): 263 (13 %, $MH^{+}+1$); 262 (100 %, MH^{+}); 217 (15 %); 216 (17 %); 215 (17%); 171 (12 %); 169 (19 %); 143 (12%)
IR (Film):	<u>Diastereomer 1</u> : 2955 (m, CH); 1739 (s, CO); 1555 (s, NO_2); 1439 (w, C-H(NO_2)); 1376 (m, NO_2); 1236 (w); 1178 (m); 1026 (w) <u>Diastereomer 2</u> : 2956 (m, CH); 1737 (s, CO); 1555 (s, NO_2); 1440 (m, C-H(NO_2)); 1371 (m, NO_2); 1259 (m); 1197 (s); 1025 (w)
R_f -Wert:	<u>Diastereomer 1</u> : 0.51 (PE:EE / 6:1) <u>Diastereomer 2</u> : 0.41 (PE:EE / 6:1)
Elementaranalyse (%):	Ber.: C 50.57; H 7.33; N 5.36 Gef.: C 50.78; H 7.39; N 5.15

2-(Nitromethyl)-butansäureethylester (45)

S. allgemeine Vorschrift für die kupferkatalysierte enantioselektive 1,4-Addition von Dialkylzink an Nitroalkene.



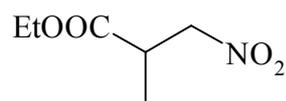
Farbloses Öl

Ausbeute:	82 % (220 mg)
Molekularmasse:	175.18 ($C_7H_{13}NO_4$)
1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$):	0.98 (3H, t, $^3J=7.5$ Hz, \underline{CH}_3CH_2); 1.28 (3H, t, $^3J=7.1$ Hz, \underline{CH}_3CH_2O); 1.60 (2H, m, $CH_3\underline{CH}_2$); 3.14 (1H, m, \underline{CH}); 4.21 (2H, q, $^3J=7.1$ Hz, $CH_3\underline{CH}_2O$); 4.42 (1H, dd, $^2J=14.3$ Hz, $^3J=9.2$ Hz, \underline{CH}_2NO_2); 4.74 (1H, dd, $^2J=14.3$ Hz, $^3J=5.1$ Hz, \underline{CH}_2NO_2)
^{13}C -NMR(50 MHz, $CDCl_3$):	11.5 (\underline{CH}_3CH_2CH); 14.6 ($CH_3\underline{CH}_2O$); 23.0 ($CH_3\underline{CH}_2CH$); 44.7 (\underline{CH}); 61.8 ($CH_3\underline{CH}_2O$); 75.4 (\underline{CH}_2NO_2); 172.5 (\underline{CO})
GC-MS:	t_R (EI, GC-MS Methode 1): 5.9 min

	Peaks (m/z): 130 (27 %, M ⁺ -EtO); 101 (39 %, M ⁺ -EtO-Et); 88 (19 %); 83 (80 %, M ⁺ -EtO-HNO ₂); 73 (26 %, EtOCO ⁺); 56 (30 %); 55 (100 %); 45 (15 %); 43 (22 %); 41 (33 %); 39 (18 %); 29 (80 %, Et ⁺); 30 (14 %); 27 (37 %)
Chirales GC:	t _R (GC Methode 7), min: <u>Enantiomer 1</u> : 16.8 <u>Enantiomer 2</u> : 17.3
IR (Film):	2975 (m, CH); 2939 (m, CH); 2881 (w, CH); 1733 (s, CO); 1560 (s, NO ₂); 1463 (m, C-H(NO ₂)); 1380 (s, NO ₂); 1257 (m); 1193 (s); 1097 (m); 1029 (m)
R _f -Wert:	0.39 (PE:EE / 8:1)
Elementaranalyse (%):	Ber.: C 47.99; H 7.48; N 8.00 Gef.: C 47.83; H 7.28; N 8.03

2-Methyl-3-nitropropansäureethylester (48a)

S. allgemeine Vorschrift für die kupferkatalysierte enantioselektive 1,4-Addition von Dialkylzink an Nitroalkene.



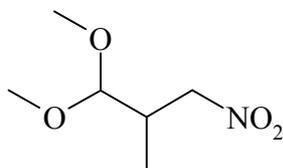
Farbloses Öl

Ausbeute:	78 % (95 mg)
Molmasse:	161.16 (C ₆ H ₁₁ NO ₄)
¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃):	1.21-1.31 (6H, m, <u>CH</u> ₃ CH ₂ , <u>CH</u> ₃ CH); 3.24 (1H, m, <u>CH</u>); 4.19 (2H, q, ³ J=7.1 Hz, CH ₃ <u>CH</u> ₂); 4.40 (1H, dd, ² J=14.2 Hz, ³ J=5.6 Hz, <u>CH</u> ₂ NO ₂); 4.72 (1H, dd, ² J=14.2 Hz, ³ J=8.2 Hz, <u>CH</u> ₂ NO ₂)
¹³ C-NMR(50 MHz, CDCl ₃):	14.4 (<u>CH</u> ₃ CH ₂); 14.7 (<u>CH</u> ₃ CH); 38.0 (<u>CH</u>); 62.0 (CH ₃ <u>CH</u> ₂); 76.9 (<u>CH</u> ₂ NO ₂); 173.0 (<u>CO</u>)
GC-MS:	t _R (EI, GC-MS Methode 1): 5.2 min

	Peaks (m/z): 161 (3 %, M ⁺); 116 (39 %, M ⁺ -EtO); 88 (46 %); 87 (31 %); 73 (26 %, ⁺ CO ₂ Et); 69 (95 %, M ⁺ -EtO-HNO ₂); 59 (28 %); 45 (28 %); 43 (51 %); 42 (46 %); 41 (76 %); 39 (26 %); 30 (24 %); 29 (100 %, Et ⁺); 28 (19 %); 27 (41 %)
IR (Film):	2985 (m); 2943 (m); 1732 (s, CO); 1556 (s, NO ₂); 1464 (m); 1423 (w); 1381 (m, NO ₂); 1248 (m); 1196 (m); 1151 (w); 1020 (m); 858 (w)
R _f -Wert:	0.54 (PE:EE / 5:1)
Elementaranalyse (%):	Ber.: C 44.72; H 6.88; N 8.69 Gef.: C 44.82; H 6.57; N 8.59

1,1-Dimethoxy-2-methyl-3-nitropropan (48b)

S. allgemeine Vorschrift für die kupferkatalysierte enantioselektive 1,4-Addition von Dialkylzink an Nitroalkene.



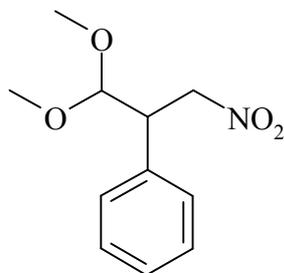
Farbloses Öl

Ausbeute:	87 % (97 mg)
Molekularmasse:	163.17 (C ₆ H ₁₃ NO ₄)
¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃):	1.04 (3H, d, ³ J=6.8 Hz, <u>CH</u> ₃ CH); 2.64 (1H, m, CH ₃ <u>CH</u>); 3.38 (3H, s, <u>CH</u> ₃ O); 3.40 (3H, s, <u>CH</u> ₃ O); 4.16-4.28 (2H, m, (CH ₃ O) ₂ <u>CH</u> , <u>CH</u> ₂ NO ₂); 4.53 (1H, dd, ² J=12.5 Hz, ³ J=5.3 Hz, <u>CH</u> ₂ NO ₂)
¹³ C-NMR (50 MHz, CDCl ₃):	13.2 (<u>CH</u> ₃ CH); 36.2 (CH ₃ <u>CH</u>); 54.9, 56.2 (2× <u>CH</u> ₃ O); 77.9 (<u>CH</u> ₂ NO ₂); 106.8 ((CH ₃ O) ₂ <u>CH</u>)
GC-MS:	t _R (EI, GC-MS Methode 1): 5.1 min Peaks (m/z): 85 (50 %); 75 (100 %, (CH ₃ O) ₂ CH ⁺); 55 (18 %); 47 (17 %, HNO ₂ ⁺); 41 (12 %); 31 (12 %, CH ₃ O ⁺); 29 (12 %)

IR (Film):	2938 (s, CH); 2836 (m, CH); 2360 (w, CH); 1554 (s, NO ₂); 1462 (m, C-H(NO ₂)); 1381 (s, NO ₂); 1281 (w); 1192 (m); 1067 (s); 951 (m); 925 (m); 756 (w)
R _F -Wert:	0.44 (PE:EE / 2:1)
Elementaranalyse (%):	Ber.: C 44.16; H 8.03; N 8.58 Gef. C 44.32; H 7.89; N 8.54

1,1-Dimethoxy-3-nitro-2-phenylpropan (48c)

S. allgemeine Vorschrift für die kupferkatalysierte enantioselektive 1,4-Addition von Dialkylzink an Nitroalkene.



Weißer Feststoff

Ausbeute:	41 % (95 mg)
Schmelzpunkt:	41-43 °C
Molekularmasse:	225.24 (C ₁₁ H ₁₅ NO ₄)
¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃):	3.36 (3H, s, <u>CH</u> ₃ O); 3.37 (3H, s, <u>CH</u> ₃ O); 3.79 (1H, m, Ph <u>CH</u>); 4.47 (1H, d, ³ J=4.9 Hz, (CH ₃ O) ₂ <u>CH</u>); 4.68 (1H, dd, ² J=13.2 Hz, ³ J=9.0 Hz, <u>CH</u> ₂ NO ₂); 4.87 (1H, dd, ² J=13.2 Hz, ³ J=5.7 Hz, <u>CH</u> ₂ NO ₂); 7.22-7.43 (5H, m, <u>CH</u> _{ar} .)
¹³ C-NMR (50 MHz, CDCl ₃):	47.9 (Ph <u>CH</u>); 55.5, 56.6 (2× <u>CH</u> ₃ O); 76.6 (<u>CH</u> ₂ NO ₂); 106.9 ((CH ₃ O) ₂ <u>CH</u>); 128.5, 129.0, 129.3 (<u>CH</u> _{ar}); 136.6 (<u>C</u> _{ar})
GC-MS:	t _R (EI, GC-MS Methode 1): 8.0 min Peaks (m/z): 147 (13 %, M ⁺ -HNO ₂ -CH ₃ O); 104 (8 %); 103 (8 %); 91 (8 %, PhCH ₂ ⁺); 77 (8 %, Ph ⁺); 75 (100 %, (CH ₃ O) ₂ CH ⁺); 47 (13 %, HNO ₂ ⁺)

IR (KBr):	2954 (m, CH); 2927 (m, CH); 2831 (m, CH); 2364 (w, CH); 1558 (s, NO ₂); 1450 (m, C-H(NO ₂)); 1384 (s, NO ₂); 1191 (s); 1114 (s); 1041 (m); 964 (m); 890 (w); 763 (m); 701 (m); 667 (m); 632 (m); 563 (m)
R _f -Wert:	0.21 (PE:EE / 5:1)
Elementaranalyse (%):	Ber.: C 58.66; 6.71; 6.22 Gef.: C 58.39; 6.48; 6.02

4.5 1,4-Additionen von Trimethylsilylmethyl-Organozinkverbindungen an Nitroalkene

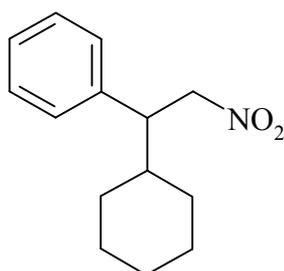
Allgemeine Vorschrift der 1,4-Addition von Trimethylsilylmethyl-Organozinkverbindungen an Nitroalkene

Zu einer Suspension aus Zink-Staub (0.52 g, 8.0 mmol, -100 mesh, 99.998 % Reinheit, Aldrich) in THF (2.5 mL) unter Argon wird unter leichtem Erhitzen (schwaches Sieden von THF) 1,2-Dibromethan (0.81 mmol, 0.07 mL) zugetropft. Innerhalb von 1 min beginnt das Reaktionsgemisch zu schäumen und das Erhitzen wird unterbrochen. Nach 2-3 min wird diese Prozedur noch zweimal wiederholt. Das Reaktionsgemisch wird auf RT gebracht und Trimethylsilylchlorid (0.55 mmol, 0.07 mL) wird ebenso bei leichtem Erhitzen in 5 min zugetropft. Das Gemisch wird für weitere 5 min gerührt und die Mischung von Iod-Verbindung (2.0 mmol) und Dodekan als interner Standard für die GC-Analyse (ca. 0.4 mL) in THF (ca. 1.5 mL) wird tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei 50 °C gerührt. Nach Beendigung der Insertion (2-4 h, GC-Kontrolle) wird das Gemisch auf RT gebracht. Nach dem Absetzen des restlichen Zink-Staubes (ca. 15 min) wird die Lösung in einen ausgeheizten Kolben mit einer auf -40 °C gekühlten Lösung aus Kupfer(II)-triflat (18 mg, 0.05 mmol, 4.7 mol % in bezug auf Nitroalken) in THF (2.0 mL) transferiert. Eine Lösung von Trimethylsilylmethylolithium (2.0 mL, 2.0 mmol, 1 M in Pentan) wird zugetropft. Es wird 1 h bei -40 °C gerührt, 1-Methyl-2-pyrrolidon (NMP, 0.33 mL, 3.4 mmol) und Trimethylsilylbromid (0.35 mL, 2.7 mmol) und anschließend Nitroalken (1.1 mmol) in THF (1.5 mL) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird auf -30 °C erwärmt, über Nacht gerührt und auf RT gebracht. Eine gesättigte Lösung von Ammoniumchlorid (10 mL) wird zugegeben. Die Lösung wird mit Ether (3×30 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte werden mit

gesättigter Natriumchlorid-Lösung (30 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und *in vacuo* eingengt. Die Reinigung des Produktes erfolgt durch Flash-Säulenchromatographie.

(1-Cyclohexyl-2-nitroethyl)-benzen (50a)

S. allgemeine Vorschrift der 1,4-Addition von Trimethylsilylmethyl-Organozinkverbindungen an Nitroalkene.



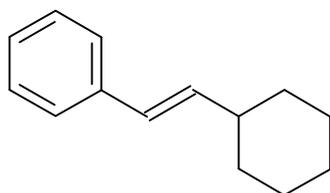
Weißer Feststoff

Schmelzpunkt:	64-65 °C
Molekularmasse:	233.31 (C ₁₄ H ₁₉ NO ₂)
Ausbeute:	174 mg (70 %)
¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃):	0.77-1.88 (11H, m, <u>CH</u> ₂ (<i>c</i> -Hexyl), <u>CH</u> (<i>c</i> -Hexyl)); 3.27 (1H, ddd, ³ J=9.9 Hz, ³ J=8.0 Hz, ² J=5.9 Hz, Ph <u>CH</u>); 4.62 (1H, dd, ² J=12.3 Hz, ³ J=9.9 Hz, <u>CH</u> ₂ NO ₂); 4.80 (1H, dd, ² J=12.3 Hz, ³ J=5.9 Hz, <u>CH</u> ₂ NO ₂); 7.06-7.43 (5H, m, <u>CH</u> _{ar} .)
¹³ C-NMR (50 MHz, CDCl ₃):	26.5 (2× <u>CH</u> ₂ (<i>c</i> -Hexyl)); 26.6, 31.0, 31.4 (3× <u>CH</u> ₂ (<i>c</i> -Hexyl)); 41.3 (<u>CH</u> (<i>c</i> -Hexyl)), 50.7 (Ph <u>CH</u>); 79.3 (<u>CH</u> ₂ NO ₂); 127.9, 128.7, 129.1 (<u>CH</u> _{ar} .); 139.3 (<u>C</u> _{ar} .)
GC-MS:	t _R (EI, GC-MS Methode 1): 9.4 min Peaks (m/z): 186 (24 %, M ⁺ -HNO ₂); 105 (17 %); 104 (100 %); 91 (23 %); 83 (20 %); 55 (50 %); 41 (24 %); 39 (10 %)
Chirales GC:	t _R (GC Methode 3), min: <u>Enantiomer 1</u> : 70.5 <u>Enantiomer 2</u> : 73.1

IR (KBr):	2915 (s, CH); 2852 (s, CH); 1548 (s, NO ₂); 1442 (s, C-H(NO ₂)); 1380 (s, NO ₂); 755 (s); 700 (s)
R _f -Wert:	0.37 (PE + 5 % Et ₂ O)
Elementaranalyse (%):	Ber.: C 72.07; H 8.21; N 6.00 Gef.: C 72.32; H 7.91; N 5.98

(E)-(2-Cyclohexylethenyl)-benzen (50b)

S. allgemeine Vorschrift der 1,4-Addition von Trimethylsilylmethyl-Organozinkverbindungen an Nitroalkene.

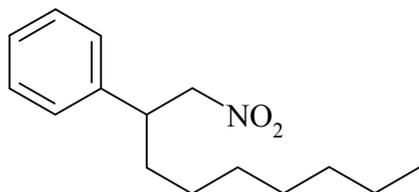


Farbloses Öl

Molekularmasse:	186.30 (C ₁₄ H ₁₈)
Ausbeute:	50 mg (25 %)
¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃):	1.08-1.95 (10H, m, <u>CH</u> ₂ (<i>c</i> -Hexyl)); 2.18 (1H, m, <u>CH</u> (<i>c</i> -Hexyl)); 6.22 (1H, dd, ³ J=6.6 Hz, ³ J=16.1 Hz, Ph <u>CHCH</u>); 6.40 (1H, d, ³ J=16.1 Hz, Ph <u>CH</u>); 7.14-7.47 (5H, m, <u>CH</u> _{ar})
¹³ C-NMR (50 MHz, CDCl ₃):	26.6, 26.7, 33.5 (<u>CH</u> ₂ (<i>c</i> -Hexyl)); 41.7 (<u>CH</u> (<i>c</i> -Hexyl)); 126.5, 127.2, 127.8, 129.0 (<u>CH</u> _{ar} , Ph <u>CH</u>); 137.3 (Ph <u>CHCH</u>); 138.6 (<u>C</u> _{ar})
GC-MS:	t _R (EI, GC-MS Methode 1): 8.1 min Peaks (m/z): 186 (24 %, M ⁺); 129 (27 %); 128 (23 %); 117 (10 %); 115 (23 %); 105 (11 %); 104 (100 %); 91 (20 %, PhCH ₂ ⁺)
IR (Film):	3025 (s, CH); 2924 (s, CH); 2850 (s, CH); 1492 (m); 1446 (s); 963 (s); 742 (s); 692 (s)
R _f -Wert:	0.60 (PE)

1-Nitro-2-phenylnonan (51a)

S. allgemeine Vorschrift der 1,4-Addition von Trimethylsilylmethyl-Organozinkverbindungen an Nitroalkene.



Leicht gelbliches Öl

Molekularmasse: 249.36 (C₁₅H₂₃NO₂)

Ausbeute: 64 % (106 mg)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 0.86 (3H, m, CH₃CH₂); 1.11-1.35 (10H, m, CH₃(CH₂)₅CH₂); 1.67 (2H, m, CH₃(CH₂)₅CH₂); 3.44 (1H, m, PhCH); 4.54 (2H, m, CH₂NO₂); 7.13-7.41 (5H, m, CH_{ar}.)

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): 14.0 (CH₃(CH₂)₆); 22.6, 26.9, 29.0, 29.3, 31.7, 33.1 (CH₃(CH₂)₆); 44.4 (PhCH); 81.1 (CH₂NO₂); 127.5, 127.6, 128.8, 128.9, 129.0 (CH_{ar}); 139.6 (C_{ar}.)

GC-MS: t_R (EI, GC-MS Methode 2): 21.9 min

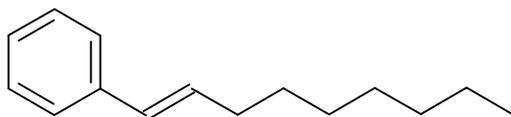
Peaks (m/z): 273 (13 %, MH⁺+1-2×OH+Isobutan); 272 (69 %, MH⁺-2×OH+Isobutan); 219 (11 %); 218 (16 %); 217 (21 %, MH⁺+1-2×OH); 216 (100 %, MH⁺-2×OH); 214 (35 %); 203 (16 %); 189 (28 %)

IR (Film): 2927 (s, CH); 2856 (m, CH); 1554 (s, NO₂); 1454 (w, C-H(NO₂)); 1376 (m); 1056 (w); 763 (w); 701 (m)

R_F-Wert: 0.33 (PE 2 % Et₂O)

(E)-1-Phenyl-1-nonen (51b)

S. allgemeine Vorschrift der 1,4-Addition von Trimethylsilylmethyl-Organozinkverbindungen an Nitroalkene.

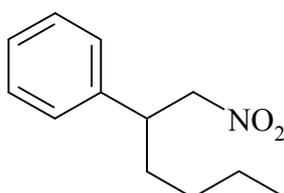


Farbloses Öl

Molekularmasse:	202.34 (C ₁₅ H ₂₂)
Ausbeute:	43 % (176 mg)
¹ H-NMR (250 MHz, CDCl ₃):	0.89 (3H, t, ³ J=7.0 Hz, <u>CH</u> ₃ (CH ₂) ₆); 1.26-1.39 (10H, m, CH ₃ (<u>CH</u> ₂) ₅ CH ₂); 1.46 (2H, m, CH ₃ (CH ₂) ₅ <u>CH</u> ₂); 2.19 (2H, m, CHC <u>H</u> ₂); 6.22 (1H, dt, ³ J=15.8 Hz, ³ J=6.6 Hz, <u>CH</u> CH ₂); 6.38 (1H, d, ³ J=15.8 Hz, Ph <u>CH</u>); 7.12-7.40 (5H, m, <u>CH</u> _{ar} .)
¹³ C-NMR (63 MHz, CDCl ₃):	14.1 (<u>CH</u> ₃); 22.7 (CH ₃ <u>CH</u> ₂); 29.2, 29.4, 29.7, 31.9, 33.1 (CH ₃ CH ₂ (<u>CH</u> ₂) ₅); 125.9, 126.7, 128.5 (<u>CH</u> _{ar}); 129.7, 131.3 (<u>CH</u> CH); 138.0 (<u>C</u> _{ar} .)
GC-MS:	t _R (CI, GC-MS Methode 3): 19.2 min Peaks (m/z): 245 (14 %, 189+Isobuten); 204 (15 %, MH ⁺ +1); 203 (100 %, MH ⁺); 202 (43 %, M ⁺); 201 (19 %); 190 (12 %); 189 (81 %); 175 (7 %); 141 (9 %); 133 (13 %); 119 (14 %); 117 (19 %); 105 (26 %)
IR (Film):	2954 (m, CH); 2923 (s, CH); 2854 (m, CH); 1461 (w); 964 (w)
R _f -Wert:	0.60 (PE)
Elementaranalyse (%):	Ber.: C 89.04; H 10.96 Gef.: C 88.97; H 11.15

2-Phenyl-1-nitrohexan (57a)

S. allgemeine Vorschrift der 1,4-Addition von Trimethylsilylmethyl-Organozinkverbindungen an Nitroalkene.

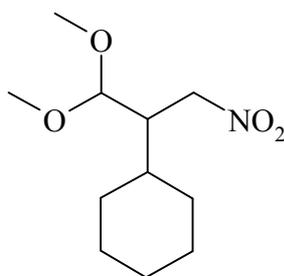


Leicht gelbliches Öl

Molekularmasse:	207.27 (C ₁₂ H ₁₇ NO ₂)
Ausbeute:	180 mg (72 %)
¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃):	0.84 (3H, t, CH ₃); 1.05-1.41 (4H, m, CH ₃ CH ₂ , CH ₃ CH ₂ CH ₂); 1.70 (2H, m, PhCHCH ₂ CH ₂); 3.44 (1H, m, PhCH); 4.55 (2H, m, CH ₂ NO ₂); 7.13-7.41 (5H, m, CH _{ar})
¹³ C-NMR (50 MHz, CDCl ₃):	14.2 (CH ₃ CH ₂); 22.8 (CH ₃ CH ₂); 29.4 (CH ₃ CH ₂ CH ₂); 33.1 (CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂); 44.8 (PhCH); 81.5 (CH ₂ NO ₂); 128.0, 128.0, 129.4 (CH _{ar}); 140.1 (C _{ar})
GC-MS:	t _R (EI, GC-MS Methode 1): 8.0 min Peaks (m/z): 160 (17 %, M ⁺ -HNO ₂); 119 (10 %); 118 (100 %, M ⁺ -NO ₂ -Pr); 117 (14 %); 105 (11 %); 104 (23 %); 91 (55 %, PhCH ₂)
IR (Film):	2960 (m, CH); 2931 (m, CH); 2859 (m, CH); 1552 (s, NO ₂); 1454 (m, C-H(NO ₂)); 1378 (m, NO ₂); 763 (m); 700 (s)
R _f -Wert:	0.47 (PE:EE / 15:1)
Elementaranalyse (%):	Ber.: C 69.54; H 8.27; N 6.76 Gef.: C 69.59; H 8.17; N 6.79

2-Cyclohexyl-1,1-dimethoxy-3-nitropropan (57b)

S. allgemeine Vorschrift der 1,4-Addition von Trimethylsilylmethyl-Organozinkverbindungen an Nitroalkene.



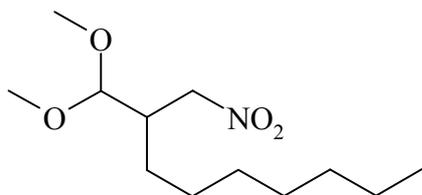
Leicht gelbliches Öl

Molekularmasse:	231.29 (C ₁₁ H ₂₁ NO ₄)
Ausbeute:	64 mg (45 %)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3):	0.82-1.84 (11H, m, CH_2 (<i>c</i> -Hexyl), CH (<i>c</i> -Hexyl)); 2.53 (1H, m, CHCH_2NO_2); 3.34 (3H, s, CH_3O); 3.36 (3H, s, CH_3O); 4.29 (1H, dd, $^2\text{J}=13.5$ Hz, $^3\text{J}=5.6$ Hz, CH_2NO_2); 4.35 (1H, d, $^3\text{J}=4.8$ Hz, $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{CH}$); 4.51 (1H, dd, $^2\text{J}=13.5$ Hz, $^3\text{J}=6.4$ Hz, CH_2NO_2)
$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3):	26.7, 26.8, 26.9, 30.0, 31.1 ($5\times\text{CH}_2$ (<i>c</i> -Hexyl)); 37.6 (CH (<i>c</i> -Hexyl)); 45.8 (CHCH_2NO_2); 54.8, 56.0 ($2\times\text{CH}_3\text{O}$); 74.3 (CH_2NO_2); 105.4 ($(\text{CH}_3\text{O})_2\text{CH}$)
GC-MS:	t_R (EI, GC-MS Methode 1): 8.2 min Peaks (m/z): 153 (5 %); 75 (100 %); 71 (10 %); 55 (9 %); 47 (11 %); 41 (13 %)
Chirales GC:	t_R (GC Methode 4), min: <u>Enantiomer 1</u> : 28.2 <u>Enantiomer 2</u> : 30.4
IR (Film):	2927 (s, C-H (<i>c</i> -Hexyl)); 2852 (s, C-H(OCH_3)); 1554 (s, NO_2); 1448 (m, C-H(NO_2)); 1380 (m, NO_2); 1205 (m); 1130 (m); 1068 (s); 966 (m); 732 (m)
R_f -Wert:	0.35 (PE:EE / 15:1)
Elementaranalyse (%):	Ber.: C 57.12; H 9.15; N 6.06 Gef.: C 57.18; H 9.04; N 6.03

1,1-Dimethoxy-2-nitromethylnonan (57c)

S. allgemeine Vorschrift der 1,4-Addition von Trimethylsilylmethyl-Organozinkverbindungen an Nitroalkene.



Farbloses Öl

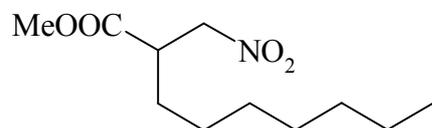
Molekularmasse: 247.34 ($\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{NO}_4$)

Ausbeute: 72 % (120 mg)

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3):	0.88 (3H, t, $^3\text{J}=6.6$ Hz, CH_3CH_2); 1.19-1.41 (10H, m, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}_2$); 1.57 (2H, m, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}_2$); 2.53 (1H, m, CHCH_2NO_2); 3.39 (3H, s, CH_3O); 3.40 (3H, s, CH_3O); 4.28 (1H, d, $^3\text{J}=4.9$ Hz, $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{CH}$); 4.29 (1H, dd, $^2\text{J}=12.9$ Hz, $^3\text{J}=6.6$ Hz, CH_2NO_2); 4.54 (1H, dd, $^2\text{J}=12.8$ Hz, $^3\text{J}=5.8$ Hz, CH_2NO_2)
$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3):	14.1 (CH_3CH_2); 22.6, 26.7, 27.7, 29.1, 29.6, 31.8 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6$); 40.9 (CHCH_2NO_2); 54.9, 56.1 ($2\times\text{CH}_3\text{O}$); 75.6 (CH_2NO_2); 105.8 ($(\text{CH}_3\text{O})_2\text{CH}$)
GC-MS:	t_R (EI, GC-MS Methode 2): 18.9 min Peaks (m/z): 85 (10 %, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2^+$); 75 (100 %, $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{CH}^+$); 47 (11 %); 41 (16 %); 29 (10 %) t_R (CI, GC-MS Methode 2): 19.0 min Peaks (m/z): 216 (32 %); 214 (54 %); 182 (26 %); 170 (11 %, $\text{MH}^+ + 1\text{-HNO}_2\text{-CH}_3\text{O}$); 169 (100 %, $\text{MH}^+ - \text{HNO}_2 - \text{CH}_3\text{O}$)
Chiral GC:	t_R (GC Methode 5), min: <u>Enantiomer 1</u> : 39.9 <u>Enantiomer 2</u> : 42.6
IR (Film):	2929 (s); 2858 (s); 1554 (s, NO_2); 1466 (m, $\text{C-H}(\text{NO}_2)$); 1381 (s, NO_2); 1190 (m); 1117 (s); 1072 (s); 970 (w); 723 (w)
R_f -Wert:	0.23 (PE + 5 % Et_2O)
Elementaranalyse (%):	Ber.: C 58.27; H 10.19; N 5.66 Gef.: C 58.54; H 10.28; N 5.61

2-(Nitromethyl)-nonansäuremethylester (57d)

S. allgemeine Vorschrift der 1,4-Addition von Trimethylsilylmethyl-Organozinkverbindungen an Nitroalkene.

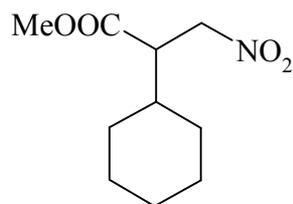


Farbloses Öl

Molekularmasse:	231.29 (C ₁₁ H ₂₁ NO ₄)
Ausbeute:	46 % (80 mg)
¹ H-NMR (250 MHz, CDCl ₃):	0.88 (3H, t, ³ J=6.9 Hz, CH ₃ (CH ₂) ₅ CH ₂); 1.14-1.48 (9H, m, CH ₃ (CH ₂) ₅ CH ₂); 1.46-1.78 (3H, m, CH ₃ (CH ₂) ₅ CH ₂); 3.20 (1H, m, CH); 3.75 (3H, s, CH ₃ O); 4.41 (1H, dd, ² J=14.2, ³ J=4.9, CH ₂ NO ₂); 4.73 (1H, dd, ² J=14.2, ³ J=9.2, CH ₂ NO ₂)
¹³ C-NMR (63 MHz, CDCl ₃):	14.0 (CH ₃ CH ₂); 22.6, 26.6, 28.9, 29.2, 29.3, 31.7 (CH ₃ (CH ₂) ₆); 43.0 (CH); 52.3 (CH ₃ O); 75.2 (CH ₂ NO ₂); 172.8 (CO)
GC-MS:	t _R (CI, Methode 2): 18.4 min Peaks (m/z): 254 (34 %, 198+Isobuten); 232 (29 %, M ⁺ +1); 200 (65 %); 198 (59 %); 196 (16 %); 186 (16 %); 185 (100 %); 173 (28 %); 142 (82 %); 141 (11 %); 140 (34 %)
IR (Film):	2959 (w, CH); 2926 (m, CH); 2856 (m, CH); 1739 (s, CO); 1559 (s, NO ₂); 1438 (m, C-H(NO ₂)); 1379 (s, NO ₂); 1251 (w); 1203 (w); 1174 (w)
R _F -Wert:	0.35 (PE:EE / 10:1)
Elementaranalyse (%):	Ber.: C 57.12; H 9.15; N 6.06 Gef.: C 57.82; H 9.09; N 5.72

2-Cyclohexyl-3-nitropropansäuremethylester (57e)

S. allgemeine Vorschrift der 1,4-Addition von Trimethylsilylmethyl-Organozinkverbindungen an Nitroalkene.



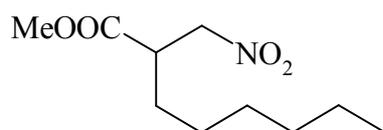
Farbloses Öl

Molekularmasse:	215.25 (C ₁₀ H ₁₇ NO ₄)
Ausbeute:	69 % (453 mg)

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3):	0.97-1.36 (5H, m, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$ (<i>c</i> -Hexyl)); 1.59-1.84 (6H, m, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$ (<i>c</i> -Hexyl)); 3.11 (1H, m, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{C}}\underline{\text{O}}$); 3.74 (3H, s, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3\text{O}$); 4.44 (1H, dd, $^2\text{J}=14.6$ Hz, $^3\text{J}=4.0$ Hz, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{NO}_2$); 4.79 (1H, dd, $^2\text{J}=14.6$ Hz, $^3\text{J}=10.5$ Hz, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{NO}_2$)
$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3):	25.9, 26.1, 26.2, 30.4, 30.5 ($5\times\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$ (<i>c</i> -Hexyl)); 38.5 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$ (<i>c</i> -Hexyl)); 48.7 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{C}}\underline{\text{O}}$); 52.2 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3\text{O}$); 73.9 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{NO}_2$); 172.4 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{O}}$)
GC-MS:	t_{R} (CI, GC-MS Methode 2): 18.1 min Peaks (m/z): 215 (19 %, M^+); 183 (53 %); 181 (55 %); 179 (19 %); 168 (79 %); 156 (69 %); 125 (100 %); 123 (68 %); 121 (39 %); 111 (17 %); 109 (17 %)
IR (Film):	2931 (s, CH); 2854 (m, CH); 1735 (s, CO); 1558 (s, NO_2); 1438 (m, C-H(NO_2)); 1376 (m, NO_2); 1253 (w); 1203 (m); 1172 (w); 1041 (w)
R_{F} -Wert:	0.45 (PE:EE / 10:1)

2-(Nitromethyl)-octansäuremethylester (57f)

S. allgemeine Vorschrift der 1,4-Addition von Trimethylsilylmethyl-Organozinkverbindungen an Nitroalkene.



Farbloses Öl

Molekularmasse:	217.26 ($\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_4$)
Ausbeute:	56 % (131 mg)
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3):	0.88 (3H, t, $^3\text{J}=6.9$ Hz, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3\text{CH}_2$); 1.17-1.42 (8H, m, $(\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2)_4\text{CH}_3$); 1.46-1.79 (2H, m, $\text{CH}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{CH}_2$); 3.19 (1H, m, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\text{CH}_2\text{NO}_2$); 3.75 (3H, s, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3\text{O}$); 4.42 (1H, dd, $^2\text{J}=14.3$ Hz, $^3\text{J}=4.9$ Hz, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{NO}_2$); 4.74 (1H, dd, $^2\text{J}=14.3$ Hz, $^3\text{J}=9.5$ Hz, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{NO}_2$)
$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3):	14.0 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3\text{CH}_2$); 22.5, 26.6, 28.9, 29.3, 31.5 ($5\times\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$); 42.9 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$); 52.4 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3\text{O}$); 75.2 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{NO}_2$); 172.8 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{O}}$)

GC-MS:	t_R (CI, GC-MS Methode 2): 16.9 min Peaks (m/z): 240 (13 %, 159+Isobutan); 219 (13 %, $MH^+ + 1$); 218 (100 %, MH^+); 186 (23 %); 184 (14 %); 173 (11 %); 172 (10 %); 171 (36 %); 139 (7 %); 128 (5 %)
IR (Film):	2954 (m, CH); 2931 (m, CH); 2858 (m); 1739 (s, CO); 1558 (s, NO_2); 1438 (m, C-H(NO_2)); 1380 (m, NO_2); 1253 (w); 1203 (m); 1176 (m); 1049 (w)
R_f -Wert:	0.35 (PE:EE / 10:1)
Elementaranalyse (%):	Ber.: C 55.28; H 8.81; N 6.45 Gef.: C 55.07; H 8.95; N 6.76

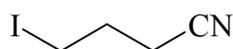
4.6 Weitere 1,4-Additionen

Allgemeine Vorschrift für Chlor-Iod-Austauschreaktionen

Eine Suspension von Natriumiodid (9.89 g, 66.0 mmol) und dem entsprechenden Chlorid (33.4 mmol) in trockenem Aceton (70 mL) wird 48 h bei 50 °C gerührt und filtriert. Das Lösungsmittel wird *in vacuo* eingeeengt. Ether (100 mL) wird zugegeben. Die Lösung wird mit Natriumthiosulfat-Lösung (20 mL, 0.2 M) und Wasser (2×20 mL) gewaschen. Die wässrigen Extrakte werden mit Ether (2×20 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung (20 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird *in vacuo* entfernt.

4-Iod-butyronitril (59a)

S. allgemeine Vorschrift für Chlor-Iod-Austauschreaktionen.



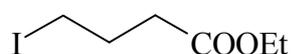
Farbloses Öl

Molekularmasse:	195.00 (C_4H_6IN)
Ausbeute:	88 % (1.13 g)
1H -NMR (250 MHz, $CDCl_3$):	2.15 (2H, m, ICH_2CH_2); 2.53 (2H, t, $^3J=7.2$ Hz, CH_2CN); 3.30 (2H, t, $^3J=6.6$ Hz, ICH_2)

^{13}C -NMR (63 MHz, CDCl_3):	2.7 (ICH_2); 18.4 (CH_2CN); 28.9 (ICH_2CH_2); 118.2 (CN).
GC-MS:	t_{R} (CI, GC-MS Methode 3): 10.7 min Peaks (m/z): 251 (55 %, M^+ +Isobuten); 195 (100 %, M^+); 139 (8 %); 125 (17 %)
IR (Film):	2958 (m, CH); 2246 (s, CN); 1427 (s); 1224 (s); 1176 (m); 748 (m)

4-Iodbutansäureethylester (59b)

S. allgemeine Vorschrift für Chlor-Iod-Austauschreaktionen.



Farbloses Öl

Molekularmasse:	242.06 ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{IO}_2$)
Ausbeute:	94 % (7.59 g)
^1H -NMR (250 MHz, CDCl_3):	1.27 (3H, t, $^3\text{J}=7.1$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 2.14 (2H, m, ICH_2CH_2); 2.44 (2H, t, $^3\text{J}=7.0$ Hz, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$); 3.24 (2H, t, $^3\text{J}=6.7$ Hz, ICH_2); 4.15 (2H, q, $^3\text{J}=7.1$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$)
^{13}C -NMR (63 MHz, CDCl_3):	5.4 (ICH_2); 14.2 (CH_2CH_3); 28.6 (ICH_2CH_2); 34.9 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$); 60.6 (CH_2CH_3); 172.3 (CO)
GC-MS:	t_{R} (CI, GC-MS Methode 2): 12.0 min Peaks (m/z): 244 (6 %, MH^++1); 243 (100 %, MH^+); 117 (5 %); 115 (13 %, M^+-I)
IR (Film):	2977 (m, CH); 1735 (s, CO); 1444 (w); 1375 (m); 1193 (s); 1118 (w); 1035 (m)

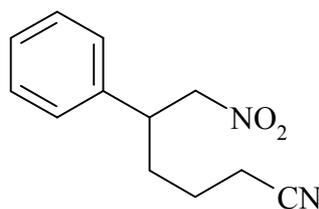
Allgemeine Vorschrift für 1,4-Addition von transmetallierten Diorganozinkverbindungen an Nitroalkene

Ein Gemisch aus einer Iod-Verbindung (4.7 mmol) und reinem Diethylzink (2.95 g, 23.9 mmol) wird 14 h bei 50 °C gerührt (GC-Kontrolle von hydrolysierten Reaktionsproben). Das gebildete Ethyliodid und überschüssiges Diethylzink werden *in vacuo* entfernt (35 °C, 1 h,

ca. 0.01 mbar). Der Rest wird in abs. THF (4 mL) gelöst. Dazu wird eine Lösung von $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ (CuCN : 211 mg, 2.4 mmol; LiCl : 199 mg, 4.7 mmol) in THF (5.0 mL) bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ zugetropft. Zur entstandenen leicht grünen Lösung werden bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ Trimethylchlorsilan (598 mg, 5.5 mmol) und eine Lösung von Nitroalken (2.3 mmol) in THF (1.5 mL) langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht auf $-10\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt, dazu werden Ether (20 mL) und gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (10 mL) gegeben. Die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Ether ($2\times 10\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und *in vacuo* eingeengt. Das Produkt wurde flash-chromatographisch gereinigt.

6-Nitro-5-phenylhexansäurenitril (62a)

S. allgemeine Vorschrift für 1,4-Addition von transmetallierten Diorganozinkverbindungen an Nitroalkene.



Farbloses Öl

Molekularmasse: 218.25 ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$)

Ausbeute: 67 % (196 mg)

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): 1.38-1.71 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 1.72-1.98 (2H, m, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CN}$); 2.29 (2H, t, $^3\text{J}=7.0\text{ Hz}$, CH_2CN); 3.48 (1H, m, PhCH); 4.57 (2H, m, CH_2NO_2); 7.07-7.52 (5H, m, CH_{ar})

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): 17.0 (CH_2CN); 23.0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 31.9 ($\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CN}$); 43.8 (PhCH); 80.6 (CH_2NO_2); 127.5, 128.2, 129.3 (CH_{ar}); 138.1 (C_{ar})

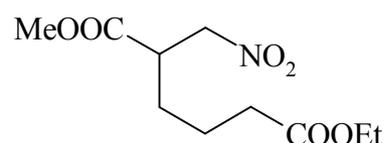
GC-MS: t_{R} (EI, GC-MS Methode 2): 22.1 min

Peaks (m/z): 184 (19 %, $\text{M}^+-2\times\text{OH}$); 158 (10 %, $\text{M}^+(\text{CH}_2)_3\text{CN}$); 132 (30 %); 130 (42 %); 118 (44 %); 117 (54 %); 116 (91 %); 115 (24 %); 104 (31 %); 103 (36 %);

	91 (100 %, PhCH ₂ ⁺); 90 (21 %); 89 (49 %); 78 (28 %); 77 (39 %, Ph ⁺); 65 (24 %); 51 (24 %); 41 (22 %); 39 (27 %)
IR (Film):	2937 (w, CH); 2246 (w, CN); 1550 (s, NO ₂); 1454 (w); 1430 (w); 1380 (m, NO ₂); 1043 (w); 763 (w); 701 (w)
R _f -Wert:	0.77 (PE:EE / 3:1)
Elementaranalyse (%):	Ber.: C 66.04; H 6.47; N 12.84 Gef.: C 66.12; H 6.23; N 12.79

2-(Nitromethyl)-hexandicarbonsäure-1-methyl-6-ethylester (62b)

S. allgemeine Vorschrift für 1,4-Addition von transmetallierten Diorganozinkverbindungen an Nitroalkene.



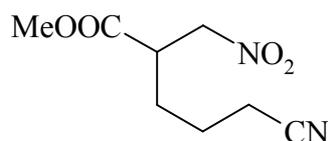
Farbloses Öl

Molekularmasse:	247.25 (C ₁₀ H ₁₇ NO ₆)
Ausbeute:	53 % (150 mg)
¹ H-NMR (250 MHz, CDCl ₃):	1.26 (3H, t, ³ J=7.1 Hz, CH ₃ CH ₂ O); 1.56-1.80 (4H, m, (CH ₂) ₂ CH ₂ CO); 2.34 (2H, t, ³ J=6.9 Hz, CH ₂ CO); 3.23 (1H, m, CH); 3.76 (3H, s, CH ₃ O); 4.13 (2H, q, 7.1 Hz, CH ₃ CH ₂ O); 4.46 (1H, dd, ² J=14.3 Hz; ³ J=4.9 Hz, CH ₂ NO ₂); 4.76 (1H, dd, ² J=14.3 Hz, ³ J=9.2 Hz, CH ₂ NO ₂)
¹³ C-NMR (63 MHz, CDCl ₃):	14.2 (CH ₃ CH ₂); 22.0, 28.6, 33.6 ((CH ₂) ₂); 42.7 (CH); 52.5 (CH ₃ O); 60.6 (CH ₃ CH ₂ O); 75.0 (CH ₂ NO ₂); 172.4, 172.8 (2×CO)
GC-MS:	t _R (CI, GC-MS Methode 2): 19.6 min Peaks (m/z): 249 (15 %, MH ⁺ +1); 248 (100 %, MH ⁺); 214 (8 %); 203 (6 %); 202 (9 %); 201 (37 %); 169 (6 %); 155 (8 %)
IR (Film):	2958 (m, CH); 1735 (s, CO); 1558 (s, NO ₂); 1438 (w, C-H(NO ₂)); 1378 (m, NO ₂); 1203 (m); 1180 (m); 1031 (m)

R _f -Wert:	0.16 (PE:EE / 6:1)
Elementaranalyse (%):	Ber.: C 48.58; H 6.93; N 5.67 Gef.: C 48.56; H 6.84; N 5.67

5-Cyano-2-(nitromethyl)-pentansäuremethylester (62c)

S. allgemeine Vorschrift für 1,4-Addition von transmetallierten Diorganozinkverbindungen an Nitroalkene.

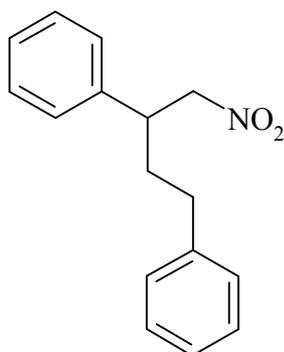


Farbloses Öl

Molekularmasse:	200.19 (C ₈ H ₁₂ N ₂ O ₄)
Ausbeute:	66 % (310 mg)
¹ H-NMR (250 MHz, CDCl ₃):	1.56-1.94 (4H, m, (CH ₂) ₂ CH ₂ CN); 2.41 (2H, t, ³ J=6.6 Hz, CH ₂ CN); 3.23 (1H, m, CH); 4.46 (1H, dd, ² J=14.3 Hz, ³ J=5.2 Hz, CH ₂ NO ₂); 4.76 (1H, dd, ² J=14.3 Hz, ³ J=8.6 Hz, CH ₂ NO ₂)
¹³ C-NMR (63 MHz, CDCl ₃):	17.0, 22.9, 28.2 ((CH ₂) ₃ CN); 42.3 (CH); 52.7 (CH ₃ O); 75.1 (CH ₂ NO ₂); 118.6 (CN); 171.7 (CO)
GC-MS:	t _R (EI, GC-MS Methode 2): 18.4 min Peaks (m/z): 122 (33 %, M ⁺ -HNO ₂ -MeO); 94 (50 %); 67 (66 %); 59 (68 %, MeOCO ⁺); 55 (70 %); 53 (20 %); 42 (34 %); 41 (100 %); 39 (33 %); 30 (25 %); 29 (22 %); 27 (28 %) t _R (CI, GC-MS Methode 2): 18.5 min Peaks (m/z): 202 (10 %, MH ⁺ +1); 201 (100 %, MH ⁺); 169 (41 %, M ⁺ -CH ₃ O); 154 (11 %, M ⁺ +1-HNO ₂); 122 (27 %)
IR (Film):	2956 (s, CH); 2246 (m, CN); 1735 (s, CO); 1560 (s, NO ₂); 1436 (s, C-H(NO ₂)); 1380 (s, NO ₂); 1207 (s); 1058 (m); 970 (m); 736 (w)
R _f -Wert:	0.48 (PE:EE / 2:1)
Elementaranalyse (%):	Ber.: C 48.00; H 6.04; N 14.00 Gef.: C 48.17; H 5.98; N 13.88

2,4-Diphenyl-1-nitro-butan (66)

In einem ausgeheizten Kolben wird ein Gemisch aus 2-Phenylethylbromid **63** (531 mg, 2.87 mmol) und Nickel(II)-acetylacetonat (22 mg, 0.09 mmol, 3.1 mol % in bezug auf Bromid) unter Argon auf 0 °C gekühlt. Dazu wird reines Diethylzink (709 mg, 5.74 mmol) mit Hilfe einer Doppelspitzennadel vorsichtig zugetropft. Das Gemisch wird im vorgeheiztem Ölbad für 2 h bei 55 °C gerührt. Das überschüssige Diethylzink wird *in vacuo* (ca. 0.1 mbar, RT, 2 h) entfernt. Der schwarze Rückstand wird in THF (1.5 mL) gelöst und auf -60 °C gekühlt. Dazu wird eine Lösung von CuCN·2LiCl (CuCN: 231 mg, 2.58 mmol; LiCl: 219 mg, 5.17 mmol) in THF (3.0 mL) und eine Lösung von Nitrostyren (300 mg, 2.01 mmol) in THF (2 mL) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht auf 0 °C erwärmt und mit Ether (20 mL) verdünnt. Dazu wird gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (30 mL) zugegeben und 15 min gerührt. Die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit Ether (3×20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung (20 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und *in vacuo* eingeeengt. Das Produkt wird flash-chromatographisch gereinigt.



Weißer Feststoff

Schmelzpunkt: 45-46 °C

Molekularmasse: 255.32 (C₁₆H₁₇NO₂)

Ausbeute: 58 % (425 mg)

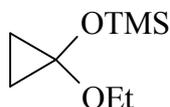
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1.95-2.10 (2H, m, PhCH₂); 2.48 (2H, m, PhCH₂CH₂); 3.47 (1H, m, PhCH); 4.54 (2H, m, CH₂NO₂); 7.02-7.42 (10H, m, CH_{ar}.)

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): 33.0, 34.6 (PhCH₂CH₂, PhCH₂); 43.8 (PhCH); 80.9 (CH₂NO₂); 126.2, 127.7, 127.8, 128.3, 128.5, 129.1 (CH_{ar}.); 139.0, 140.9 (C_{ar}.)

GC-MS:	t_R (EI, GC-MS Methode 2): 24.1 min Peaks (m/z): 221 (55 %, $M^+-2\times OH$); 132 (24 %); 130 (45 %); 117 (33 %); 116 (14 %); 106 (11 %); 105 (72 %, $PhCH_2CH_2^+$); 104 (24 %); 103 (40 %); 93 (12 %); 92 (100 %); 91 (97 %, $PhCH_2^+$); 89 (19 %); 79 (37 %); 78 (14 %); 77 (53 %, Ph^+); 65 (25 %); 51 (14 %); 27 (13 %)
	t_R (CI, GC-MS Methode 2): 24.2 min Peaks (m/z): 224 (21 %); 223 (22 %, $MH^++1-2\times OH$); 222 (100 %, $MH^+-2\times OH$)
IR (KBr):	3023 (m, CH); 2921 (m, CH); 1544 (s, NO_2); 1378 (s, NO_2); 1207 (m); 1081 (s); 1012 (m); 912 (m); 757 (s); 698 (s)
R_f -Wert:	0.25 (PE + 5 % Et_2O)
Elementaranalyse (%):	Ber.: C 75.27; H 6.71; N 5.49 Gef.: C 75.26; H 6.76; N 5.33

1-Ethoxy-1-(trimethylsilyl)-cyclopropan (70)

Zu einer intensiv gerührten Suspension aus frischem Natrium-Sand (1.28 g, 55.7 mmol) und Trimethylsilylchlorid (3.72 mL, 47.5 mmol) in Ether (30 mL) wird 3-Chlorpropansäureethylester (3.90 g, 28.6 mmol) so zugetropft, dass der Ether schwach siedet. Das Gemisch wird 3 h bei RT gerührt und filtriert. Die Lösung wird *in vacuo* eingeeengt. Das Produkt wird destillativ gereinigt.



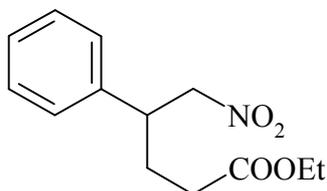
Farbloses Öl

Molekularmasse:	174.31 ($C_8H_{18}O_2Si$)
Ausbeute:	56 % (2.81 g)
Siedepunkt:	43-45 °C (12 mbar)
1H -NMR (250 MHz, $CDCl_3$):	0.58 (9H, s, $(CH_3)_3SiO$); 1.19-1.24 (2H, m, CH_2 (<i>c</i> -Propan)); 1.26-1.30 (2H, m, CH_2 (<i>c</i> -Propan)); 1.57 (3H, t, $^3J=7.2$ Hz, CH_2CH_3); 4.06 (2H, q, $^3J=7.2$ Hz, CH_2CH_3)

^{13}C -NMR (63 MHz, CDCl_3):	0.7 ($(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3\text{SiO}$); 13.9 ($2\times\underline{\text{C}}\text{H}_2$ (<i>c</i> -Propan)); 15.3 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 61.7 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$); 86.5 ($\underline{\text{C}}$ (<i>c</i> -Propan))
GC-MS:	t_{R} (EI, GC-MS Methode 2): 4.4 min Peaks (m/z): 115 (9 %); 75 (35 %); 74 (10 %); 73 (100 %, Me_3Si^+); 45 (11 %, EtO^+) t_{R} (CI, GC-MS Methode 2): 4.6 min Peaks (m/z): 176 (18 %, MH^++1); 175 (100 %, MH^+); 174 (12 %, M^+); 131 (11 %); 130 (13 %); 129 (75 %, M^+-EtO); 119 (65 %); 117 (10 %)
IR (Film):	2964 (m, CH); 2358 (w, CH); 2337 (w, CH); 1456 (m); 1311 (s); 1224 (s); 1012 (s); 875 (s); 842 (s)

4-Phenyl-5-nitropentansäureethylester (72)

Zinkchlorid (ca. 305 mg, ca. 2.24 mmol) wird im Reaktionsgefäß gewogen und *in vacuo* (ca. 0.01 mbar) zum Schmelzen gebracht. Von dem wasserfreiem Zinkchlorid werden 285 mg (2.09 mmol) unter Argon in abs. Ether (9 mL) unter Ultraschall-Anwendung (Ultraschall-Bad) gelöst. 1-Ethoxy-1-(trimethylsilyl)-cyclopropan **70** (0.91 g, 5.22 mmol) wird zugegeben. Es wird 4 h bei RT gerührt, ca. $\frac{2}{3}$ des Ethers *in vacuo* entfernt und Hexan (8 mL) zugegeben. Die obere Lösungsmittelschicht wird mit einer Spritze in ein anderes Gefäß transferiert und das Lösungsmittel *in vacuo* abgezogen, dazu wird Ether (3 mL) gegeben und die erhaltene Mischung wird zu einer Lösung von Nitrostyren **4** (155 mg, 1.04 mmol) und Kupfer(II)-triflat (5 mg, 0.014 mmol, 1.3 mol % in bezug auf Nitroalken) in abs. Ether (5 mL) bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$ zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt. Es wird mit Ether (20 mL) verdünnt und gesättigte wässrige Ammoniumchlorid-Lösung (20 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wird mit Ether (3×30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung (20 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und *in vacuo* eingengt. Das erhaltene Produkt wird flash-chromatographisch gereinigt.



Farbloses Öl

Molekularmasse:	251.28 (C ₁₃ H ₁₇ NO ₄)
Ausbeute:	65 % (170 mg)
¹ H-NMR (250 MHz, CDCl ₃):	1.21 (3H, t, ³ J=7.2 Hz, CH ₃ CH ₂ O); 1.88-2.24 (4H, m, CH ₂ CH ₂); 3.49 (1H, m, PhCH); 4.08 (2H, q, ³ J=7.2 Hz, CH ₃ CH ₂ O); 4.57 (2H, m, CH ₂ NO ₂); 7.12-7.43 (5H, m, CH _{ar} .)
¹³ C-NMR (63 MHz, CDCl ₃):	14.2 (CH ₃ CH ₂ O); 28.1 (CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et); 31.7 (CH ₂ CO ₂ Et); 43.7 (PhCH); 60.6 (CH ₃ CH ₂ O); 80.6 (CH ₂ NO ₂); 127.6, 128.0, 129.1 (CH _{ar} .); 138.3 (C _{ar} .); 172.5 (CO)
GC-MS:	t _R (EI, GC-MS Methode 2): 21.6 min Peaks (m/z): 217 (21 %); 172 (19 %); 171 (26 %); 145 (16 %); 143 (14 %); 131 (21 %); 129 (100 %); 117 (24 %); 116 (32 %); 115 (21 %); 104 (14 %); 103 (15 %); 91 (25 %); 90 (13 %); 89 (29 %); 88 (14 %); 77 (17 %); 60 (11 %); 31 (19 %) t _R (CI, GC-MS Methode 2): 21.7 min Peaks (m/z): 252 (10 %, M ⁺ +1); 219 (14 %, MH ⁺ +1-2×OH); 218 (100 %, MH ⁺ -2×OH); 172 (11 %)
IR (Film):	2981 (w, CH); 1731 (s, CO); 1552 (s, NO ₂); 1454 (m, C-H(NO ₂)); 1378 (m, NO ₂); 1182 (m); 1159 (m); 1037 (m); 765 (w); 701 (m)
R _f -Wert:	0.35 (PE:EE / 7:1)
Elementaranalyse (%):	Ber.: C 62.14; H 6.82; N 5.57 Gef.: C 62.19; H 6.89; N 5.60

Allgemeine Vorschrift für die 1,4-Addition von Dimyrtanylzink an Nitroalkene

Schritt 1:

In einem ausgeheiztem Kolben wird (1S)-(-)-Pinen **73** (1.05 g, 7.7 mmol) unter Argon auf -10 °C gekühlt. Dazu wird eine Lösung von Boran-Dimethylsulfid-Komplex (2.3 mmol, 1.15 mL, 2 M in THF) zugetropft. Das Gemisch wird langsam auf RT erwärmt und weitere 8 h

gerührt. Das Lösungsmittel und das überschüssige Pinen werden *in vacuo* (ca. 0.1 mbar, RT, 1 h) entfernt.

Schritt 2:

Hexan (3.5 mL) wird zugegeben und die erhaltene Lösung auf 0 °C gekühlt. Reines Diethylzink (ca. 568 mg, ca. 4.6 mmol) wird mit Hilfe einer Doppelspitzennadel vorsichtig zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 30 min bei 0 °C gerührt, das Lösungsmittel, überschüssiges Diethylzink sowie Triethylboran werden *in vacuo* (ca. 0.1 mbar, RT, 1 h) entfernt.

Der *Schritt 2* wird wiederholt.

Schritt 3:

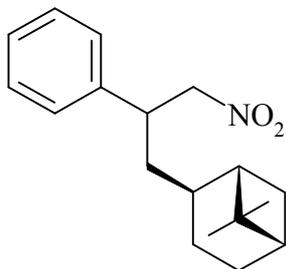
Die letzten Spuren von Diethylzink werden *in vacuo* (ca. 0.1 mbar, 40 °C, 3 h) entfernt. Das Gemisch wird auf RT gebracht und in THF (1.0 mL) gelöst.

Schritt 4:

In einem ausgeheizten Kolben wird zu einem Gemisch aus Nitroalken (1.53 mmol) und Kupfer(II)-triflat (29 mg, 0.08 mmol, 5 mol % in bezug auf Nitroalken) in THF (5 mL) Trimethylsilylchlorid (0.19 mL, 1.53 mmol) bei –30 °C zugetropft. Nach 10 min wird dazu die Dimyrtanylzink-Lösung aus dem *Schritt 3* zugetropft und 4 h bei –30 °C gerührt. Das Gemisch wird mit THF (10 mL) verdünnt, in 10 %ige Salzsäure (5 mL) gegossen und 15 min gerührt. Die Lösung wird in einen *Erlenmeyer*-Kolben mit Ether (100 mL) und gesättigter Lösung von Ammoniumchlorid (50 mL) gegeben und durch Celit[®] filtriert. Die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit Ether (2×30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung (30 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und *in vacuo* eingeeengt. Das Produkt wird flash-chromatographisch gereinigt.

(1S,2S,5S)-6,6-Dimethyl-2-(3'-nitro-2'-phenylpropyl)-bicyclo[3.1.1]heptan (76)

S. allgemeine Vorschrift für die 1,4-Addition von Dimyrtanylzink an Nitroalkene.



Farbloses Öl

Molekularmasse: 287.40 (C₁₈H₂₅NO₂)

Ausbeute: 74 % (325 mg, Diastereomerengemisch 1:1)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): Diastereomerengemisch: 0.98 (6H, s, C(CH₃)₂); 1.13 (3H, s, C(CH₃)₂); 1.20 (3H, s, C(CH₃)₂); 1.36 (1H, m); 1.53 (1H, m); 1.64-1.98 (18H, m); 2.22 (1H, m); 2.29 (1H, m); 3.47-3.57 (2H, m, PhCH); 4.45-4.57 (4H, m, CH₂NO₂); 7.15-7.21 (4H, m, CH_{ar.}); 7.23-7.29 (2H, m, CH_{ar.}); 7.30-7.36 (4H, m, CH_{ar.})

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): Diastereomerengemisch: 21.3, 22.8 (CH₂); 23.2, 23.4 (C(CH₃)₂); 26.2, 26.3 (CH₂); 28.0, 28.1 (C(CH₃)₂); 33.3, 33.6 (CH₂); 37.6, 38.0 (PhCH); 38.6, 38.7 (C(CH₃)₂); 40.4, 40.7 (CH₂); 41.2, 41.3 (CH); 42.3, 42.4 (CH); 44.7, 47.3 (CH); 81.1, 81.4 (CH₂NO₂); 127.5, 127.7, 128.9 (CH_{ar.}); 139.2, 139.7 (C_{ar.})

GC-MS: t_R (CI, GC-MS Methode 2), min:

Diastereomer 1: 25.0

Diastereomer 2: 25.1

Peaks (m/z): 309 (18 %, M⁺-2×OH+Isobutan); 255 (18 %); 254 (20 %, M⁺+1-2×OH); 253 (100 %, M⁺-2×OH); 131 (10 %) 110 (11 %)

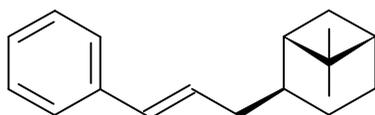
IR (Film): Diastereomerengemisch: 2910 (s); 1552 (s, NO₂); 1495 (w); 1468 (w); 1454 (w); 1378 (m, NO₂); 762 (m); 700 (m)

R_F-Wert: Beide Diastereomere: 0.71 (PE:EE / 10:1)

Elementaranalyse (%): Ber.: C 75.22; H 8.77; N 4.84
 Gef.: C 75.32; H 9.19; N 4.84

(1*S*,2*S*,5*S*)-6,6-Dimethyl-2-[(*E*)-3-phenylpropen-2-yl]-bicyclo[3.1.1]heptan (77)

S. allgemeine Vorschrift für die 1,4-Addition von Dimyrtanylzink an Nitroalkene.



Farbloses Öl

Molekularmasse: 240.38 (C₁₈H₂₄).

Ausbeute: 45 % (60 mg)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.09 (3H, s, CH₃); 1.16 (3H, s, CH₃); 1.54 (1H, m); 1.84-1.96 (6H, m); 2.17 (1H, m); 2.27-2.35 (3H, m); 6.18 (1H, dd, ³J=15.8 Hz, ³J=7.1 Hz, PhCHCH); 6.35 (1H, d, ³J=15.8 Hz, PhCH); 7.17-7.34 (5H, m, CH_{ar})

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): 22.2 (CH₂); 23.4 (CH); 26.5 (CH₂); 28.2 (CH); 33.8 (CH₂); 38.8 (C(CH₃)₂); 41.0 (CH₂); 41.5, 41.6, 45.8 (CH, 2×CH₃); 125.9, 126.7, 128.5 (CH_{ar}); 130.4, 130.6 (PhCH, PhCHCH); 137.9 (C_{ar})

GC-MS: t_R (CI, GC-MS Methode 2): 22.8 min

Peaks (m/z): 297 (15 %, 239+Isobutan); 282 (13 %); 242 (13 %, MH⁺+1); 241 (70 %, MH⁺); 240 (15 %, M⁺); 239 (15 %); 137 (15 %); 123 (100 %); 105 (28 %)

t_R (EI, GC-MS Methode 2): 22.7 min

Peaks (m/z): 240 (10 %, M⁺); 123 (70 %); 117 (100 %); 115 (50 %); 91 (65 %); 81 (98 %); 69 (45 %); 67 (75 %); 41 (75 %)

R_F-Wert: 0.64 (PE)

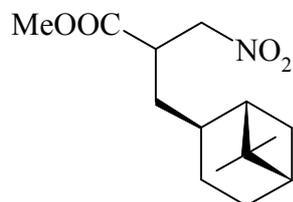
IR (Film): 2921 (br., s); 2360 (m); 2341 (m); 1467 (w); 963 (m)

Elementaranalyse (%): Ber.: C 89.94; H 10.06

Gef.: C 89.79; H 10.16

3-((1'S,2'S,5'S)-6',6'-Dimethyl-bicyclo[3.3.1]hept-2'-yl)-2-(nitromethyl)-propansäuremethylester (78)

S. allgemeine Vorschrift für die 1,4-Addition von Dimyrtanylzink an Nitroalkene.



Farbloses Öl

Molekularmasse: 269.34 (C₁₄H₂₃NO₄).

Ausbeute: 89 % (368 mg, Diastereomerengemisch 1:1)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): Diastereomerengemisch: 0.99 (2 Signale à 3H, s, C(CH₃)₂); 1.19 (6H, s, C(CH₃)₂); 1.39-1.50 (2H, m); 1.54-1.63 (2H, m); 1.63-2.09 (16H, m); 2.30-2.41 (2H, m, CH); 3.18-3.29 (2H, m, COCH); 3.74 (3H, s, CH₃O), 3.75 (3H, s, CH₃O); 4.40 (1H, dd, ²J=14.3, ³J=10.4, CH₂NO₂), 4.41 (1H, dd, ²J=14.3, ³J=10.1, CH₂NO₂); 4.70 (1H, dd, ²J=14.4, ³J=2.5, CH₂NO₂), (1H, dd, ²J=14.4, ³J=2.5, CH₂NO₂)

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): Diastereomerengemisch: 22.0, 22.1 (CH₂); 23.2 (C(CH₃)₂); 26.2 (CH₂); 28.0 (C(CH₃)₂); 33.4, 33.5 (CH₂); 36.8, 37.1 (CH₂); 38.5 (2×CH); 38.6 (2×C(CH₃)₂); 41.2 (2×CH); 41.4, 41.5 (CH); 45.8, 46.2 (CH); 52.4, 52.5 (CH₃O); 75.2, 75.7 (CNO₂); 173.1, 173.2 (CO)

GC-MS: t_R (EI, GC-MS Methode 2), min:

Beide Diastereomere: 21.9

Peaks (m/z): 234 (4 %); 82 (34 %); 81 (33 %); 79 (32 %); 69 (100 %); 67 (87 %); 55 (91 %); 41 (94 %); 18 (61 %); 15 (37 %)

R_F-Wert: Beide Diastereomere: 0.28 (PE:Et₂O / 10:1)

IR (Film): Diastereomerengemisch: 2912 (s, br.); 1736 (s, CO); 1558 (s, NO₂); 1439 (m, C-H(NO₂)); 1379 (m, NO₂); 1248 (m); 1203 (m); 1174 (m)

Elementaranalyse (%): Ber.: C 62.43; H 8.61; N 5.20
Gef.: C 62.47; H 8.70; N 5.34

4.7 Synthese von Phosphoramidit-Liganden

Darstellung des enantiomerenreinen BINOL:

(S)-BINOL (28)

Zu einer Suspension aus racemischem BINOL **24** (18.8 g, 65 mmol) und Triethylamin (20 mL, 0.14 mol) in Ether (185 mL) wird Pentanoylchlorid (17.1 mL, 0.14 mol) innerhalb von 10 min bei 0 °C zugetropft. Das Gemisch wird 1.5 h bei RT gerührt, mit 1 M Natriumhydrogencarbonatlösung (2×185 mL) und dest. Wasser (185 mL) gewaschen. Es wird eine klare orange etherische Lösung von racemischem 3,3'-Dimethyl-2,2'-bis-pentanoyloxy-1,1'-binaphtyl **27** erhalten. In einem Rundkolben (Volumen: 1 Liter) wird zu der erhaltenen Lösung Ether (300 mL), Phosphat-Puffer (370 mL) und Natriumtaurocholat (5.6 g) gegeben. Zur entstandenen Emulsion wird Rohextrakt von Cholesterin-Esterase aus Rinderpankreas (13.9 g) hinzugefügt. Es wird bei RT gerührt, dabei wird der pH-Wert durch Zugabe von 1 M Natriumhydroxyd-Lösung im Bereich 7.2±0.3 gehalten. In den ersten 3 h werden ungefähr 20 mL und in den folgenden 20 h noch ca. 35 mL an Base verbraucht. Das Gemisch wird weitere 3 Tage gerührt und mit Ethanol (35 mL) versetzt. Es bilden sich drei Schichten. Die obere etherische Schicht wird abgetrennt. Die untere wässrige Schicht (braun) wird verworfen. Zu der Emulsion (mittlere Schicht) wird in einem Kolben Magnesiumsulfat (20 g) portionsweise gegeben. Es bilden sich zwei Schichten. Die etherische Schicht wird abgetrennt. Die vereinigten etherischen Extrakte werden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und *in vacuo* auf ca. 30 mL Volumen eingeeengt. Nach der Zugabe von Toluol (45 mL) wird die Lösung über Nacht bei 4 °C aufbewahrt. Die Kristalle werden abfiltriert und mit kaltem Toluol (2×3 mL) nachgewaschen. Die Mutterlauge wird auf ca. 55 mL eingeeengt und nochmal über Nacht bei 4 °C gelagert. Die Kristalle werden filtriert und mit Toluol (2×3 mL) nachgewaschen. Die vereinigten Kristalle werden aus Toluol umkristallisiert. Das enantiomerenreine (S)-BINOL **28** fällt in einer Ausbeute von 62 % (5.6 g, 20 mmol; $[\alpha]_D^{26}$: -33.0, c 0.2 THF; Schmelzpunkt: 212-214 °C) an.

(R)-BINOL (30)

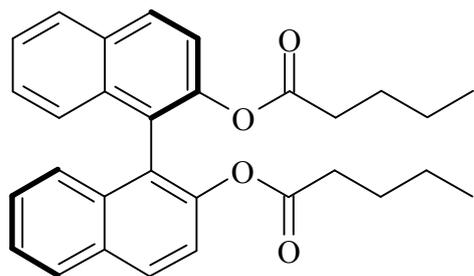
Das Filtrat der (S)-BINOL-Darstellung wird *in vacuo* eingeeengt, der Rückstand mit Methanol versetzt. Die bei 4 °C über Nacht entstandenen gelben Kristalle werden filtriert und mit Hexan (2×3 mL) gewaschen. Umkristallisierung aus Methanol führt zu reinem (R)-(+)-3,3'-Dimethyl-2,2'-bis-pentanoyloxy-1,1'-binaphtyl **29** in einer Ausbeute von 58 % (8.7 g, 19 mmol).

(R)-(+)-3,3'-Dimethyl-2,2'-bis-pentanoyloxy-1,1'-binaphtyl **29** (8.5 g, 18.7 mmol) wird in Methanol (100 mL) mit Natriummethanolat (65mg, 12 mmol) gelöst. Das Gemisch wird 4 h bei RT gerührt und mit konzentrierter Salzsäure neutralisiert (pH<7). Die Lösung wird mit Phosphat-Puffer (0.1 M, 90 mL) versetzt und mit Ether-Toluen-Gemisch (90:45 mL) extrahiert. Die organische Schicht wird mit Wasser (90 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, auf ca. 25mL Lösung *in vacuo* eingeeengt und über Nacht bei 4 °C kristallisiert. Weisse Kristalle werden abfiltriert, mit kaltem Toluol (2×3 mL) nachgewaschen. Das enantiomerenreine (R)-BINOL **30** fällt in einer Ausbeute von 46 % (4.23 g, 15 mmol; $[\alpha]_D^{26}$: +34.2, c 0.2 THF; Schmelzpunkt: 210-212 °C) an.

Die Reinheit des BINOL wird durch HPLC-Analyse auf der chiralen Säule bestimmt (s. Analytische HPLC Methode 1, **Kapitel 4.1**).

(R)-(+)-3,3'-Dimethyl-2,2'-bis-pentanoyloxy-1,1'-binaphtyl (29)

s. Vorschrift zur Darstellung des enantiomerenreinen BINOL



Leicht gelbliche Kristalle

Molekularmasse: 454.56 (C₃₀H₃₀O₄)

Schmelzpunkt: 63-65 °C; Lit.:¹⁶⁵ 63-65 °C

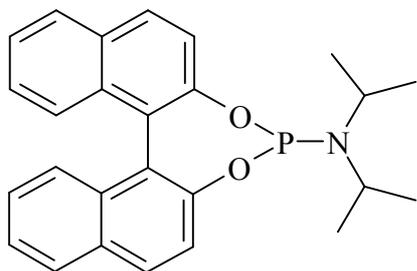
Ausbeute: 58 % (8.70 g)

¹H-NMR (250 MHz, CHCl₃): 0.63 (6H, t, ³J=7.2 Hz, CH₃CH₂); 0.80-1.20 (8H, m, CH₃(H₂)₂); 2.08 (4H, m, COCH₂); 7.18-7.34 (4H, m, CH_{ar}); 7.36-7.51 (4H, m, CH_{ar}); 7.86-8.03 (4H, m, CH_{ar})

^{13}C -NMR (63 MHz, CHCl_3):	13.5 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2$); 21.7, 26.5, 33.8 ($\text{CH}_3(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_3$); 121.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{ar}}$); 123.6 ($\underline{\text{C}}_{\text{ar}}$); 125.6, 126.2, 126.7, 127.9, 129.4 ($\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{ar}}$); 131.6, 133.4, 146.8 ($\underline{\text{C}}_{\text{ar}}$); 171.9 ($\underline{\text{C}}\text{O}$)
IR (KBr):	2956 (m); 2867 (m); 1760 (s, CO); 1589 (m); 1508 (m); 1456 (m); 1255 (m); 1207 (s); 1172 (s); 1078 (s); 966 (m); 817 (m); 767 (m)
R_f -Wert:	0.71 (Cyclohexan:EE / 4:1)
$[\alpha]_D^{26}$:	+15.6 (c 0.4, CHCl_3)

(Bis-naphtaleno[1,2-f;2,1-d]-1,3-dioxa-2-phospha-cycloheptan-2-yl)-diisopropylamin (31)

Eine Suspension aus racemischem BINOL **24** (500 mg, 1.75 mmol; getrocknet bei 0.1 mbar, 50 °C, 0.5 h) und 1-Methyl-2-pyrrolidon (NMP, 2 mg, 0.02 mmol) in Phosphortrichlorid (3.61 g, 26.30 mmol) wird unter Argon auf 75 °C erwärmt und 5 min gerührt. Eine klare Lösung wird erhalten. Das überschüssige Phosphortrichlorid wird *in vacuo* entfernt. Die letzten Spuren von Phosphortrichlorid werden durch Azeotropbildung mit abs. Toluol (5 mL) aus dem Reaktionsgemisch eliminiert. Der gebildete weisse Niederschlag wird in Toluol (10 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dazu wird nacheinander Triethylamin (267 mg, 2.64 mmol) und Diisopropylamin (531 mg, 5.25 mmol) getropft. Das Gemisch wird bei RT 12 h gerührt. Lösungsmittel und flüchtige Bestandteile werden *in vacuo* entfernt. Das Produkt wird flash-chromatographisch gereinigt.



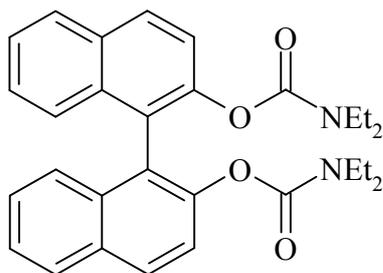
Weißes amorphes Pulver

Molekularmasse:	415.46 ($\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{NO}_2\text{P}$)
Ausbeute:	73 % (253 mg)
Schmelzpunkt:	174-176 °C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):	1.18 (6H, d, $^3J_{\text{HH}}=6.7$ Hz, CH_3CH); 1.22 (6H, d, $^3J_{\text{HH}}=6.7$ Hz, CH_3CH); 3.38 (2H, m, CH_3CH); 7.19-7.54 (8H, m, CH_{ar}); 7.86-7.98 (4H, m, CH_{ar})
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3):	24.5 (d, $^3J_{\text{CP}}=8.7$ Hz, CH_3CH); 44.8 (d, $^2J_{\text{CP}}=12.7$ Hz, CH_3CH); 121.9 (C_{ar}); 122.4, 122.5 (CH_{ar}); 124.0, 124.0 (C_{ar}); 124.2, 124.6 (CH_{ar}); 125.8, 125.9 (CH_{ar}); 127.1, 127.1 (CH_{ar}); 128.2, 128.3 (CH_{ar}); 129.3, 130.1 (CH_{ar}); 130.5, 131.3 (C_{ar}); 132.7, 132.8 (C_{ar}); 150.2 (C_{ar}); 150.2, 150.4 (C_{ar})
$^{31}\text{P-NMR}$ (202 MHz, CDCl_3):	152.9 (s)
ESI-MS:	Peaks: 416.11 (M^++1); 374.1; 333.0; 315.0
IR (KBr):	3061 (w); 2965 (m); 2868 (w); 1588 (m); 1504 (m); 1461 (m); 1366 (m); 1327 (m); 1236 (m); 1203 (m); 1173 (m); 1123 (m); 1070 (m); 1026 (m); 976 (m); 946 (m); 824 (m); 799 (m); 750 (m)
R_f -Wert:	0.26 (DCM:PE / 1:4)

2,2'-Bis-(N,N-diethylcarbamoyloxy)-1,1'-binaphtyl (32)

Zu einer Suspension von NaH (3.5 g, 87.50 mmol; 60% Dispersion in Mineralöl) in trockenem DMF (100 mL) wird bei 0 °C unter Stickstoff-Atmosphäre langsam das racemische BINOL **24** (10.01 g, 34.96 mmol) in trockenem DMF (500 mL) zugetropft. Anschließend wird N,N-Diethylcarbamoylchlorid (11.78 g, 86.87 mmol) in trockenem DMF (50 mL) zu der Reaktionsmischung hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird 16 h bei 70 °C gerührt, auf Raumtemperatur gebracht und durch Zugabe von 10 %iger wässriger Kaliumhydroxid-Lösung aufgearbeitet. Anschließend wird mit Dichlormethan (3×400 mL) extrahiert. Die organische Phase wird mit 2 M HCl Lösung (5×200 ml), dest. Wasser (300 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (200 mL) gewaschen. Die Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird *in vacuo* eingeengt. Das Produkt wird aus Methanol-Wasser umkristallisiert.



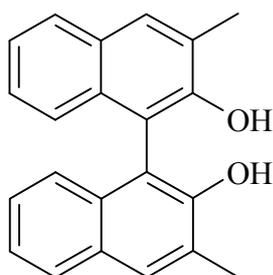
Weißes amorphes Pulver

Molmasse:	484.59 (C ₃₀ H ₃₂ N ₂ O ₄)
Ausbeute:	69 % (11.63 g)
Schmelzpunkt:	117-118 °C
¹ H-NMR (500 MHz, CDCl ₃):	0.38 (6H, t, ³ J=6.8 Hz, CH ₃); 0.84 (6H, t, ³ J=6.8 Hz, CH ₃); 2.55-2.78 (4H, m, CH ₂); 2.91-3.19 (4H, m, CH ₂); 7.25-7.36 (4H, m, CH _{ar}); 7.38-7.45 (2H, m, CH _{ar}); 7.59 (2H, d, ³ J=9.0 Hz, CH _{ar}); 7.89 (2H, d, ³ J=8.2 Hz, CH _{ar}); 7.95 (2H, d, ³ J=9.0 Hz, CH _{ar})
¹³ C-NMR (126 MHz, CDCl ₃):	13.0 (2×CH ₃); 41.2 (CH ₂); 41.7 (CH ₂); 122.5 (CH _{ar}); 123.7 (C _{ar}); 125.2 (CH _{ar}); 126.0 (CH _{ar}); 126.3 (CH _{ar}); 127.7 (CH _{ar}); 128.8 (CH _{ar}); 131.2 (C _{ar}); 133.4 (C _{ar}); 147.5 (C _{ar}); 153.3 (CO)
GC-MS:	t _R (EI, GC-MS Methode 2): 36.4 min Peaks (m/z): 413 (1 %, M ⁺ -Et ₂ N); 323 (3 %); 296 (8 %, M ⁺ -Et ₂ N-Et ₂ NCO ₂); 101 (6 %); 100 (100 %, CONEt ₂ ⁺); 72 (78 %, Et ₂ N ⁺); 44 (13 %, CO ₂ ⁺)
MALDI-ToF-MS:	Gef.: 485.57, 486.63 (M ⁺ +H); 507.62, 508.66 (M ⁺ +Na) Ber.: 485.59 (M ⁺ +H); 507.58 (M ⁺ +Na)
IR (KBr):	3060 (w); 2927 (m); 1708 (s, CO); 1415 (s); 1276 (m); 1207 (s); 1153 (s); 983 (m); 752 (m)
R _f -Wert:	0.43 (PE:EE / 5:1)

3,3'-Dimethyl-1,1'-binaphthyl-2,2'-diol (34)

Zu einer Lösung von 2,2'-Bis-(N,N-diethylcarbamoyloxy)-1,1'-binaphthyl **32** (5.51 g, 11.37 mmol) und TMEDA (3.5 mL, 23.71 mmol) in trockenem THF (115 mL) wird unter

Stickstoffatmosphäre bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ tropfenweise eine Lösung von *sec*-Buthyllithium (20 mL, 26.0 mmol, 1.3 M in Cyclohexan) zugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wird die Reaktionsmischung 10 min bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend wird Methyljodid (1.5 ml, 24.23 mmol) zugetropft. Nach langsamen Erwärmen auf RT wird Lithiumaluminiumhydrid (2.16 g, 56.90 mmol) in kleinen Portionen zugegeben. Unter Stickstoffatmosphäre wird die Reaktionsmischung 20 h unter Rückfluß gerührt. Nach Abkühlen wird die Reaktion durch Zugabe von dest. Wasser (1.2 mL), 15 %iger KOH Lösung (1.2 ml) und dest. Wasser (15 mL) beendet. Anschließend wird die Reaktionsmischung solange mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung und 3 N HCl behandelt, bis sich das ausgefallene Aluminiumhydroxid gelöst hat. Es wird mit Dichlormethan (5×80 mL) extrahiert, die organische Phase wird nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (100 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (100 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird *in vacuo* entfernt. Das Produkt wird flash-chromatographisch gereinigt.



Farblose Kristalle

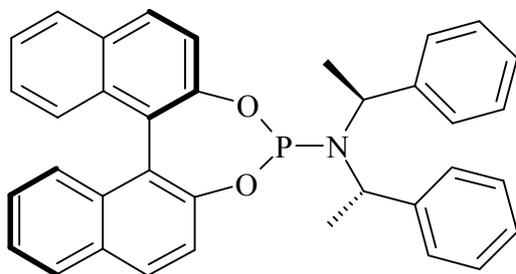
Molmasse:	314.38 (C ₂₂ H ₁₈ O ₂)
Ausbeute:	54 % (1.93 g)
Schmelzpunkt:	212-213 °C, Lit.: ¹⁸⁸ 204-206 °C
¹ H-NMR (500 MHz, CDCl ₃):	2.50 (6H, s, <u>CH</u> ₃); 5.11 (2H, s, <u>OH</u>); 7.07 (2H, d, ³ J=8.3 Hz, <u>CH</u> _{ar.}); 7.20-7.25 (2H, m, <u>CH</u> _{ar.}); 7.30-7.35 (2H, m, <u>CH</u> _{ar.}); 7.77-7.82 (4H, m, <u>CH</u> _{ar.})
¹³ C-NMR (126 MHz, CDCl ₃):	17.0 (<u>CH</u> ₃); 110.4 (<u>C</u> _{ar.}); 123.9 (<u>CH</u> _{ar.}); 124.0 (<u>CH</u> _{ar.}); 126.4 (<u>CH</u> _{ar.}); 127.0 (<u>C</u> _{ar.}); 127.5 (<u>CH</u> _{ar.}); 129.4 (<u>C</u> _{ar.}); 130.7 (<u>CH</u> _{ar.}); 132.1 (<u>C</u> _{ar.}); 152.0 (<u>C</u> _{ar.} (OH))
MALDI-ToF-MS:	Gef.: 315.23 (M ⁺ +H) Ber.: 315.39 (M ⁺ +H)
IR (KBr):	3218 (m); 3139 (m); 3060 (w.); 2960 (w); 1436 (m); 1390 (m); 1230 (s); 1145 (s); 1097 (s); 750 (s)
R _f -Wert:	0.49 (PE:EE / 6:1)

Allgemeine Synthese von Phosphoramiditen

Zu einer Lösung von Phosphortrichlorid (1.25 g, 9.16 mmol) in abs. Toluol (120 mL) wurde eine Lösung von Bis-(1-phenylethyl)-amin (2.06 g, 9.16 mmol) und frisch destilliertem Triethylamin (1.05 g, 10.38 mmol) in Toluol (8 mL) unter Argon zugetropft. Das Gemisch wurde bei 70 °C für 6 h gerührt und auf RT gebracht. Dazu wurde Triethylamin (2.10 g, 20.76 mmol) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde auf -78 °C gekühlt und das BINOL (bzw. das 3,3'-Dimethylderivat; 9.17 mmol) wurde in abs. Toluol (24 mL) und abs. THF (4 mL) gelöst und langsam zu der Reaktionsmischung zugetropft. Es wurde langsam auf RT erwärmt und über Nacht gerührt. Das ausgefallene Triethylaminhydrochlorid wurde abfiltriert und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Die Reinigung des Produktes (bzw. auch die Trennung der Diastereomere) erfolgte über Flash-Säulenchromatographie.

((R)-Bis-naphtaleno[1,2-f;2,1-d]-1,3-dioxa-2-phospha-cycloheptan-2-yl)-(S,S)-bis-(1-phenylethyl)-amin (L16)

S. allgemeine Synthese von Phosphoramiditen.



Weißes Pulver

Molekularmasse: 539.62 (C₃₆H₃₀NO₂P)

Ausbeute: 46 % (1.15 g)

Schmelzpunkt: 102-104 °C

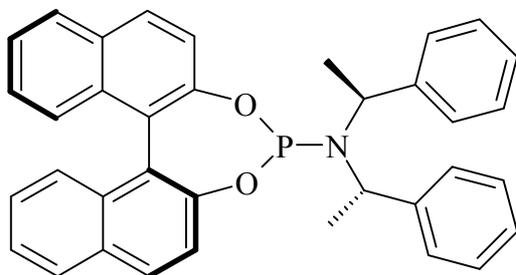
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 1.76 (6H, d, ³J_{HH}=7.2 Hz, CH₃); 4.55 (2H, dq, ³J_{HP}=11.5 Hz, ³J_{HH}=7.2, CH); 7.03-7.71 (18H, m, CH_{ar}); 7.85-8.07 (4H, m, CH_{ar})

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): 22.6 (d, ³J_{CP}=8.2 Hz, CH₃); 52.7 (d, ²J_{CP}=12.2 Hz, CH); 122.3, 122.4 (C_{ar}); 123.0 (CH_{ar}); 124.6, 122.7 (C_{ar}); 125.1, 125.3 (CH_{ar}); 126.6, 127.2 (CH_{ar}); 127.7, 127.8 (CH_{ar}); 128.3 (CH_{ar}); 128.5, 128.6 (CH_{ar}); 128.7, 128.9

	(<u>CH</u> _{ar.}); 130.0, 130.8 (<u>CH</u> _{ar.}); 131.0, 132.0, 133.4, 143.4, 150.2 (<u>C</u> _{ar.}); 150.6, 150.8 (<u>C</u> _{ar.})
³¹ P-NMR (81 MHz, CDCl ₃):	146.5 (t, ³ J=11.5 Hz)
GC-MS:	t _R (EI, GC-MS Methode 1): 24.2 min
	Peaks (m/z): 434 (100 %, M ⁺ -PhCHCH ₃); 105 (77 %, PhCHCH ₃ ⁺); 268 (21 %, C ₂₀ H ₁₂ O ⁺); 79 (16 %); 77 (13 %, Ph); 239 (9 %); 315 (7 %, C ₂₀ H ₁₂ O ₂ P ⁺); 252 (6 %, C ₂₀ H ₁₂ ⁺); 391 (5 %)
IR (KBr):	3057 (w, CH); 2970 (w, CH); 2927 (w, CH); 1590 (m); 1460 (m); 1327 (m); 1231 (s); 1204 (m); 947 (s).
R _f -Wert:	0.29 (DCM:PE / 1:3)

((S)-Bis-naphtaleno[1,2-f;2,1-d]-1,3-dioxa-2-phospha-cycloheptan-2-yl)-(S,S)-bis-(1-phenylethyl)-amin (L19)

S. allgemeine Synthese von Phosphoramiditen.



Weißes Pulver

Molekularmasse: 539.62 (C₃₆H₃₀NO₂P)

Ausbeute: 54 % (1.35 g)

Schmelzpunkt: 87-89 °C

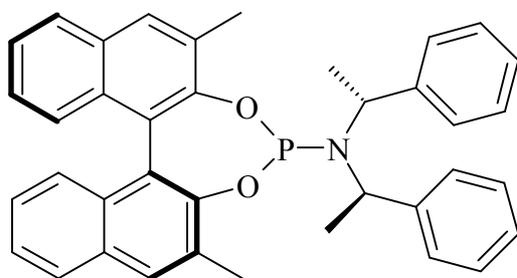
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 1.74 (6H, d, ³J_{HH}=7.1 Hz, CH₃); 4.47 (2H, dq, ³J_{HP}=11.0 Hz, ³J_{HH}=7.1, CH); 7.12-7.68 (18H, m, CH_{ar.}); 7.75-8.09 (4H, m, CH_{ar.})

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): 23.5 (d, ⁴J_{CP}=11.8 Hz, CH₃); 55.0 (d, ³J_{CP}=11.1 Hz, CH); 121.7, 121.8 (C_{ar.}); 123.0, 123.1 (CH_{ar.}); 124.7, 124.7 (C_{ar.}); 125.0, 125.1 (CH_{ar.}); 126.4, 126.6 (CH_{ar.}); 127.3 (CH_{ar.}); 127.7, 127.9 (CH_{ar.}); 128.3 (CH_{ar.}); 128.5, 128.6

	(<u>CH</u> _{ar.}); 128.7, 128.9 (<u>CH</u> _{ar.}); 130.2, 130.9 (<u>CH</u> _{ar.}); 131.0, 131.9 (<u>C</u> _{ar.}); 133.4, 133.4 (<u>C</u> _{ar.}); 143.7, 150.4 (<u>C</u> _{ar.}); 151.0, 151.2 (<u>C</u> _{ar.})
³¹ P-NMR (81 MHz, CDCl ₃):	151.6 (t, ³ J=11.0 Hz)
GC-MS:	t _R (EI, GC-MS Methode 1): 26.8 min
	Peaks (m/z): 434 (100 %, M ⁺ -PhCHCH ₃); 105 (77 %, PhCHCH ₃ ⁺); 268 (21 %, C ₂₀ H ₁₂ O ⁺); 79 (16 %); 77 (13 %, Ph); 239 (9 %); 315 (7 %, C ₂₀ H ₁₂ O ₂ P ⁺); 252 (6 %, C ₂₀ H ₁₂ ⁺); 391 (5 %)
IR (KBr):	3057 (w, CH); 2970 (w, CH); 2927 (w, CH); 1590 (m); 1460 (m); 1327 (m); 1231 (s); 1204 (m); 947 (s).
R _f -Wert:	0.35 (DCM:PE / 1:3)

**((S_a)-Bis-3,3'-dimethyl-naphtaleno[1,2-f;2,1-d]-1,3-dioxa-2-phospha-cycloheptan-2-yl)-
(R,R)-bis-(1-phenylethyl)-amin (L20)**

S. allgemeine Synthese von Phosphoramiditen.



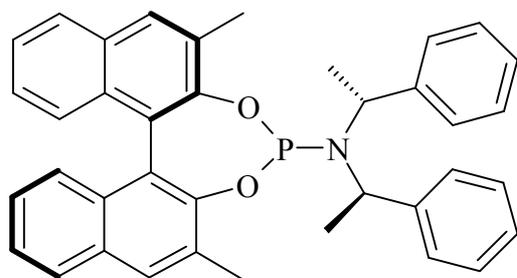
Farblose Kristalle

Molmasse:	567.66 (C ₃₈ H ₃₄ NO ₂ P)
Ausbeute:	49 % (0.39 g)
Schmelzpunkt:	116-123 °C
¹ H-NMR (500 MHz, CDCl ₃):	1.48-1.80 (6H, m, br., <u>CH</u> ₃); 2.40 (3H, s, C _{ar.} <u>CH</u> ₃); 2.72 (3H, s, C _{ar.} <u>CH</u> ₃); 4.55 (2H, s, br., <u>CH</u>); 6.96-7.20 (13H, m, <u>CH</u> _{ar.}); 7.28-7.37 (3H, m, <u>CH</u> _{ar.}); 7.74-7.82 (4H, m, <u>CH</u> _{ar.})
¹³ C-NMR (126 MHz, CDCl ₃):	17.7, 18.9 (2×C _{ar.} <u>CH</u> ₃); 23.3 (2× <u>CH</u> ₃); 52.6 (d, ² J _{CP} =12.2 Hz, <u>CH</u>); 122.5, 122.5 (<u>C</u> _{ar.}); 124.3, 124.3 (<u>C</u> _{ar.}); 124.8, 125.0 (<u>CH</u> _{ar.}); 125.4, 125.5 (<u>CH</u> _{ar.}); 127.0 (<u>CH</u> _{ar.});

	127.3, 127.5 ($\underline{\text{C}}_{\text{H}_{\text{ar}}}$); 127.7, 127.9 ($\underline{\text{C}}_{\text{H}_{\text{ar}}}$); 129.8, 130.1 ($\underline{\text{C}}_{\text{H}_{\text{ar}}}$); 130.4 ($\underline{\text{C}}_{\text{ar}}$); 130.7, 130.8 ($\underline{\text{C}}_{\text{ar}}$); 131.7 ($\underline{\text{C}}_{\text{ar}}$); 132.1, 132.3 ($\underline{\text{C}}_{\text{ar}}$); 149.3 ($\underline{\text{C}}_{\text{ar}}$); 149.5, 149.6 ($\underline{\text{C}}_{\text{ar}}$)
^{31}P -NMR (202 MHz, CDCl_3):	143.9 (s)
MALDI-ToF-MS:	Gef.: 569.00 (M^+H) Ber.: 568.66 (M^+H)
IR (KBr):	3056 (w); 2962 (m); 2921 (m); 1498 (m); 1448 (m); 1411 (m); 1240 (m); 1205 (m); 1141 (m); 1085 (m); 900 (s); 773 (s); 746 (s); 696 (m)
R_f -Wert:	0.28 (PE:DCM / 5:1)
$[\alpha]_D^{29}$:	+467.9 (c 2.96, CHCl_3)
Elementaranalyse:	ber.: C 80.40; H 6.04; N 2.47 gef.: C 80.35; H 6.74; N 2.36

**((R_a)-Bis-3,3'-dimethyl-naphthaleno[1,2-f;2,1-d]-1,3-dioxa-2-phospha-cycloheptan-2-yl)-
(R,R)-bis-(1-phenylethyl)-amin (L21)**

S. allgemeine Synthese von Phosphoramiditen.



Farblose Kristalle

Molmasse:	567.66 ($\text{C}_{38}\text{H}_{34}\text{NO}_2\text{P}$)
Ausbeute:	49 % (0.39 g)
Schmelzpunkt:	171-173 °C
^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3):	1.62 (6H, d, $^3J_{\text{HH}}=7.0$ Hz, $\underline{\text{C}}_{\text{H}_3}$); 1.91 (3H, s, $\text{C}_{\text{ar}}\underline{\text{C}}_{\text{H}_3}$); 2.67 (3H, s, $\text{C}_{\text{ar}}\underline{\text{C}}_{\text{H}_3}$); 4.54 (2H, m, $\underline{\text{C}}_{\text{H}}$); 6.98-7.04 (4H, m, $\underline{\text{C}}_{\text{H}_{\text{ar}}}$); 7.06-7.36 (12H, m, $\underline{\text{C}}_{\text{H}_{\text{ar}}}$); 7.67-7.86 (4H, m, $\underline{\text{C}}_{\text{H}_{\text{ar}}}$)

^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3):	17.5, 17.5 ($\text{C}_{\text{ar.}}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 23.1 (br., $\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 54.8 (d, $^2J_{\text{CP}}=10.9$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}$); 121.6, 121.7 ($\underline{\text{C}}_{\text{ar.}}$); 124.0, 124.1 ($\underline{\text{C}}_{\text{ar.}}$); 124.3, 124.6 ($\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{ar.}}$); 124.8, 125.0 ($\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{ar.}}$); 126.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{ar.}}$); 126.9, 127.0 ($\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{ar.}}$); 127.3 127.5 ($\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{ar.}}$); 127.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{ar.}}$); 128.1 ($\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{ar.}}$); 129.1 ($\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{ar.}}$); 129.7 ($\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{ar.}}$); 130.1, 130.3 ($\underline{\text{C}}_{\text{ar.}}$); 131.2, 131.2 ($\underline{\text{C}}_{\text{ar.}}$); 131.7, 131.8 ($\underline{\text{C}}_{\text{ar.}}$); 143.2 ($\underline{\text{C}}_{\text{ar.}}$); 149.0 ($\underline{\text{C}}_{\text{ar.}}$); 149.2, 149.2 ($\underline{\text{C}}_{\text{ar.}}$)
^{31}P -NMR (202 MHz, CDCl_3):	147.8 (s)
MALDI-ToF-MS:	Gef.: 606.79 ($\text{M}^+\text{+K}$); 568.88 ($\text{M}^+\text{+H}$) Ber.: 606.75 ($\text{M}^+\text{+K}$); 568.66 ($\text{M}^+\text{+H}$)
IR (KBr):	3019 (w); 2958 (m); 2917 (m); 2850 (m); 1596 (m); 1498 (m); 1465 (m); 1409 (m); 1236 (m); 1130 (m); 1093 (s); 900 (s); 775 (s); 748 (s); 692 (s)
R_f -Wert:	0.32 (PE:DCM / 5:1)
$[\alpha]_D^{29}$:	-92.0 (c 2.98, CHCl_3)
Elementaranalyse:	ber.: C 80.40; H 6.04; N 2.47 gef.: C 80.39; H 6.04; N 2.54

4.8 Synthese von Boc-geschützten β^2 -Homoaminosäureestern und β^2 -Homoaminosäuren

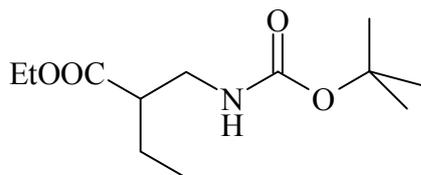
Allgemeine Vorschrift für die Reduktion der Nitrogruppe und Einführung der BOC-Schutzgruppe:

Zu einer Lösung der Nitroverbindung (0.86 mmol) in abs. Methanol (2.0 mL) wird unter Argon Palladium auf Kohle (10 %, 56 mg) und getrocknetes (1 h, RT, 0.1 mbar) Ammoniumformiat (296 mg, 4.69 mmol) zugegeben und 30 min gerührt, dabei wird die Entwicklung von Ammoniak beobachtet. Die Lösung wird durch eine kurze Schicht von Celit[®] filtriert und mit abs. Methanol (8 mL) gewaschen. Zum Filtrat wird trockenes Triethylamin (0.25 mL, 1.80 mmol) und Di-*tert.*-butyl-dicarbonat (Boc_2O , 242 mg, 1.11 mmol) zugegeben. Das Gemisch wird unter Argon 12 h bei RT gerührt, Wasser zugegeben (8 mL), auf 0 °C gekühlt und mit der Lösung von 1 N Kaliumhydrogensulfat auf pH~3 gesäuert. Es wird mit Ethylacetat

(5×15 mL) extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird *in vacuo* entfernt. Das Produkt wird flash-chromatographisch gereinigt.

2-[(*tert*-Butoxycarbonyl)-aminomethyl]-butansäureethylester (80a)

S. allgemeine Vorschrift für die Reduktion der Nitrogruppe und Einführung der BOC-Schutzgruppe.



Farbloses Öl

Molekularmasse: 245.32 (C₁₂H₂₃NO₄)

Ausbeute: 59 % (392 mg, 2 Schritte)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 0.94 (3H, t, ³J=7.5 Hz, CH₃CH₂CH); 1.27 (3H, t, ³J=7.0 Hz, CH₃CH₂O); 1.43 (9H, s, (CH₃)₃C); 1.60 (2H, m, CH₃CH₂); 2.51 (1H, m, CH); 3.16-3.43 (2H, m, CH₂NH); 4.16 (2H, q, ³J=7.0 Hz, CH₃CH₂O); 4.84 (br., s, NH)

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): 11.5 (CH₃CH₂CH); 14.3(CH₃CH₂O); 22.9 (CH₃CH₂CH); 28.4 ((CH₃)₃C); 41.4 (CH₂NH); 47.2 (CH); 60.5 (CH₃CH₂O); 77.6 ((CH₃)₃C); 155.9 (NHCO); 174.9 (COOEt)

GC-MS: t_R (CI, GC-MS Methode 2): 16.9 min

Peaks (m/z): 190 (21 %); 173 (11 %); 172 (100 %); 146 (71 %); 144 (33 %); 142 (19 %); 126 (52 %)

IR (Film): 3380 (s, NH); 2975 (s, CH); 1719 (s, CO); 1523 (s); 1458 (m); 1390 (m); 1366 (s); 1253 (s); 1171 (s); 1030 (m); 944 (w); 859 (w); 781 (w)

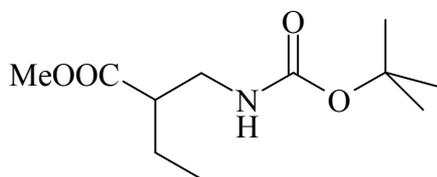
R_F-Wert: 0.62 (P_{HEE} / 4:1)

Elementaranalyse (%): Ber.: C 58.75; H 9.45; N 5.71

Gef.: C 58.64; H 9.31; N 5.67

2-[(*tert*-Butoxycarbonyl)-aminomethyl]-butansäuremethylester (80b)

S. allgemeine Vorschrift für die Reduktion der Nitrogruppe und Einführung der BOC-Schutzgruppe.



Farbloses Öl

Molekularmasse: 231.29 (C₁₁H₂₁NO₄)

Ausbeute: 79 % (395 mg, 2 Schritte)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 0.94 (3H, t, ³J=7.5 Hz, CH₃CH₂); 1.43 (9H, s, (CH₃)₃C); 1.60 (2H, m, CH₃CH₂); 2.53 (1H, m, CH); 3.28 (2H, m, CH₂NH); 3.70 (3H, s, CH₃O); 4.86 (br., s, NH)

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): 11.5 (CH₃CH₂); 22.9 (CH₃CH₂); 28.4 ((CH₃)₃C); 41.4 (CH₂NH); 47.2 (CH); 51.7 (CH₃O); 79.4 ((CH₃)₃C); 155.9 (NHCO); 175.4 (COOMe)

GC-MS: t_R (CI, GC-MS Methode 2): 16.0 min

Peaks (m/z): 184 (32 %); 176 (92 %); 158 (79 %); 144 (33 %); 133 (15 %); 132 (100 %); 126 (63 %); 100 (20 %)

IR (Film): 3379 (m, NH); 2973 (s, CH); 1718 (s, CO); 1520 (s); 1457 (w); 1438 (w); 1366 (m); 1272 (s); 1252 (s); 1173 (s)

R_F-Wert: 0.53 (PE:EE / 4:1)

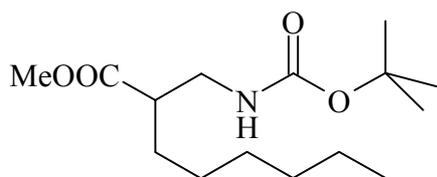
Elementaranalyse (%): Ber.: C 57.12; H 9.15; N 6.06

Gef.: C 57.43; H 9.10; N 5.80

[α]_D²⁶: -23.9 (c 1.0, CHCl₃)

2-[(*tert*-Butoxycarbonyl)-aminomethyl]-octansäuremethylester (80c)

S. allgemeine Vorschrift für die Reduktion der Nitrogruppe und Einführung der BOC-Schutzgruppe.

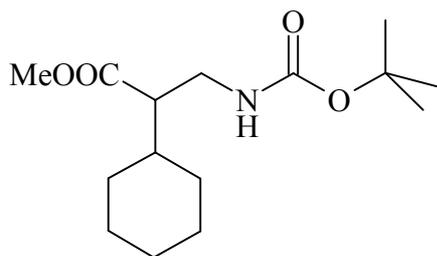


Farbloses Öl

Molekularmasse:	287.40 (C ₁₅ H ₂₉ NO ₄)
Ausbeute:	63 % (79 mg, 2 Schritte)
¹ H-NMR (250 MHz, CDCl ₃):	0.82-0.93 (3H, m, CH ₃ CH ₂); 1.21-1.35 (10H, m, CH ₃ (CH ₂) ₅); 1.43 (9H, s, (CH ₃) ₃ C); 2.58 (1H, m, CH); 3.29 (2H, m, CH ₂ NH); 3.70 (s, CH ₃ O); 4.84 (br., s, NH)
¹³ C-NMR (126 MHz, CDCl ₃):	14.0 (CH ₃ CH ₂); 22.6, 27.1, 28.4, 29.8, 31.6 (CH ₃ (CH ₂) ₅); 28.4 ((CH ₃) ₃ C); 41.7 (CH ₂ NH); 45.8 (CH); 51.7 (CH ₃ O); 79.4 ((CH ₃) ₃ C); 155.9 (NHCO); 175.6 (COOMe)
GC-MS:	t _R (CI, GC-MS Methode 2): 20.8 min Peaks (m/z): 288 (6 %, M ⁺ +1); 232 (65 %); 214 (22%); 200 (5 %); 189 (11 %); 188 (100%); 156 (7 %)
IR (Film):	3380 (s, NH); 2929 (s, CH); 2858 (s); 1719 (s, CO); 1522 (m); 1455 (m); 1366 (m); 1252 (m); 1169 (m); 867 (w)
R _F -Wert:	0.28 (PE:EE / 8:1)
Elementaranalyse (%):	Ber.: C 62.69; H 10.17; N 4.87 Gef.: C 62.34; H 10.05; N 4.87

3-[(*tert*-Butoxycarbonyl)-amino]-2-cyclohexylpropansäuremethylester (80d)

S. allgemeine Vorschrift für die Reduktion der Nitrogruppe und Einführung der BOC-Schutzgruppe.

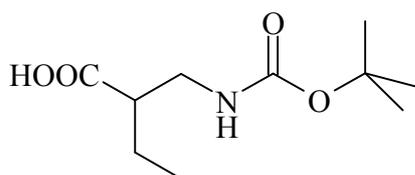


Farblose Kristalle

Molekularmasse:	285.38 (C ₁₅ H ₂₇ NO ₄)
Ausbeute:	55 % (135 mg, 2 Schritte)
Schmelzpunkt:	77-79 °C
¹ H-NMR (500 MHz, CDCl ₃):	0.98-1.33 (5H, m, <u>CH</u> , 4× <u>CH</u> ₂ (<i>c</i> -Hexyl)); 1.43 ((9H, s, (<u>CH</u> ₃) ₃ C)); 1.55-1.68 (3H, m, <u>CH</u> ₂ (<i>c</i> -Hexyl)); 1.70-1.77 (3H, m, <i>c</i> -Hexyl); 2.46 (1H, m, CO <u>CH</u>); 3.25 (1H, m, <u>CH</u> ₂ NH); 3.42 (1H, m, <u>CH</u> ₂ NH); 3.70 (3H, s, <u>CH</u> ₃ O); 4.84 (br., s, <u>NH</u>)
¹³ C-NMR (126 MHz, CDCl ₃):	26.2 (<u>CH</u> ₂ (<i>c</i> -Hexyl)); 26.3 (2× <u>CH</u> ₂ (<i>c</i> -Hexyl)); 28.4 ((<u>CH</u> ₃) ₃ C); 30.3, 30.9 (<u>CH</u> ₂ (<i>c</i> -Hexyl)); 38.3 (<u>CH</u> , (<i>c</i> -Hexyl)); 39.7 (br., <u>CH</u> ₂ NH); 51.6 (br.), 51.7 (<u>CH</u> ₃ O, <u>CH</u>); 79.3 ((<u>CH</u> ₃) ₃ C); 155.8 (NH <u>CO</u>); 175.3 (<u>CO</u> OMe)
GC-MS:	t _R (CI, GC-MS Methode 2): 21.8 min Peaks (m/z): 286 (8 %, M ⁺ +1); 230 (74 %); 198 (8 %); 187 (11 %); 186 (100 %)
IR (KBr):	3353 (s); 2928 (s); 2856 (m); 1740 (s); 1684 (s); 1437 (m); 1275 (s); 1230 (s); 1170 (s); 1056 (s); 868 (m)
Elementaranalyse (%):	Ber.: C 63.13; H 9.54; N 4.91 Gef.: C 63.33; H 9.72; N 4.62

2-[(*tert*-Butoxycarbonyl)-aminomethyl]-butansäure (81)

Zu einer Lösung aus 2-[(*tert*-Butoxycarbonyl)-aminomethyl]-butansäuremethylester **80b** (360 mg, 1.56 mmol) in THF (35 mL) wird bei 0 °C Lithiumhydroxid-Monohydrat (629 mg, 15.00 mmol) zugegeben und 6 h gerührt. Das Gemisch wird langsam auf RT gebracht, für weitere 18 h bei RT gerührt und wieder auf 0 °C gekühlt. Wasser (5 mL) wird zugegeben und mit 1N HCl auf pH~3 angesäuert. Es wird mit Ethylacetat (4×30 mL) extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird *in vacuo* entfernt.



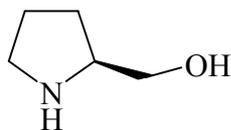
Farbloses amorphes Pulver

Schmelzpunkt:	51-53 °C
Molekularmasse:	217.26 (C ₁₀ H ₁₉ NO ₄)
Ausbeute:	95 % (322 mg)
¹ H-NMR (250 MHz, CDCl ₃):	1.03 (3H, t, ³ J=7.5 Hz, <u>CH</u> ₃ CH ₂); 1.46 (9H, s, (C <u>H</u> ₃) ₃ C); 1.75 (2H, m, CH ₃ <u>CH</u> ₂); 3.18 (1H, m, <u>CH</u>); 4.44 (1H, dd, ² J=14.4 Hz, ³ J=5.0 Hz, <u>CH</u> ₂ NH); 4.75 (1H, dd, ² J=14.4 Hz, ³ J=8.9 Hz, <u>CH</u> ₂ NH); 5.20 (br., s, <u>NH</u>); 9.57 (br., s, <u>COOH</u>)
¹³ C-NMR (126 MHz, CDCl ₃):	11.0 (<u>CH</u> ₃ CH ₂); 22.4 (CH ₃ <u>CH</u> ₂); 28.3 ((<u>CH</u> ₃) ₃ C); 44.1 (<u>CH</u>); 74.7 (<u>CH</u> ₂ NH); 80.8 ((CH ₃) ₃ <u>C</u>); 158.4 (NH <u>C</u> O); 176.9 (<u>C</u> OOH)
IR (KBr):	3385 (m); 2972 (m); 1686 (s); 1528 (s); 1270 (s); 1171 (s)
Elementaranalyse (%):	Ber.: C 55.28; H 8.81; N 6.45 Gef.: C 55.24; H 8.69; N 6.00
[α] _D ²⁶ :	-17.3 (c 1.3, MeOH)

4.9 Synthese von (S)-(-)-N-tert-Butoxycarbonyl-2-[(diphenylphosphino)-methyl]-pyrrolidin L23

(S)-(+)-2-Hydroxymethylpyrrolidin (83)

Zu einer Suspension aus Lithiumaluminiumhydrid (7.93 g, 0.21 mol) in THF (180 mL) unter Stickstoff-Schutzatmosphäre wird bei 0 °C L-Prolin **82** (10 g, 0.09 mol) in kleinen Portionen hinzugegeben. Das Gemisch wird 4 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird das Volumen des Lösungsmittel mit absolutem Ether verdoppelt. Um das restliche LiAlH₄ zu zersetzen, wird feuchter Ether vorsichtig hinzugegeben. Das gebildete Aluminiumhydroxid wird abfiltriert. Der Niederschlag wird mit Ethanol (3×50 mL) ausgekocht und filtriert. Die vereinigten alkoholischen Extrakte werden *in vacuo* eingengt. Der Rückstand, der neben dem Produkt die Lithiumsalze enthält, wird in Ethanol (70 mL) aufgenommen, mit Ether (50 mL) verdünnt und über Nacht stengelassen. Der Feststoff wird abfiltriert und die Lösungsmittel *in vacuo* abgezogen. Durch Kugelrohrdestillation *in vacuo* wird das Produkt erhalten.

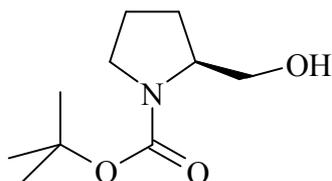


Farbloses Öl

Molekularmasse:	101.15 (C ₅ H ₁₁ NO)
Ausbeute:	75 % (6.56 g)
¹ H-NMR (250 MHz, CDCl ₃):	1.44 (1H, m, <u>CH</u> ₂ CH ₂ CH); 1.67-1.87 (3H, m, <u>CH</u> ₂ CH ₂ CH, CH ₂ <u>CH</u> ₂ CH); 2.87-3.01 (2H, m, <u>CH</u> ₂ N); 3.02 (2H, s, <u>NH</u> , <u>OH</u>); 3.29-3.35 (2H, m, <u>CH</u> ₂ O, <u>NCH</u>); 3.55 (1H, m, <u>CH</u> ₂ O)
¹³ C-NMR (63 MHz, CDCl ₃):	26.0, 27.6 ((<u>CH</u> ₂) ₂ CH); 46.4 (<u>CH</u> ₂ N); 59.7 (<u>CH</u> N); 64.7 (<u>CH</u> ₂ O)
IR (Film):	3313 (s, OH); 2948 (CH); 2865 (s); 1654 (w); 1456 (m); 1413 (m); 1052 (s); 902 (w); 813 (w)
R _F -Wert:	0.70 (CHCl ₃ :Methanol / 7:1)
[α] ²⁶ _D :	+30.7 (c 1.6, Toluene); Lit.: ¹⁸⁹ [α] ²¹ _D : +30 (c 1.6, Toluene)

(S)-(-)-N-*tert*-Butoxycarbonyl-2-hydroxymethylpyrrolidin (**84**)

Unter Argon wird (S)-(+)-2-Hydroxymethylpyrrolidin **83** (8.8 g, 0.09 mol) bei 0 °C in trockenem Dichlormethan (50 mL) gelöst. Dann werden trockenes Triethylamin (4.5 mL) und eine Lösung von Di-*tert*.-butyl-dicarbonat (Boc₂O, 18.46 g, 0.09 mol) in trockenem Dichlormethan (20 mL) langsam hinzugegeben. Das Gemisch wird auf RT gebracht und 4 h gerührt. Die Lösung wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (3×50 mL) und mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung (3×50 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird *in vacuo* entfernt. Das Produkt wird flash-chromatographisch gereinigt und aus Petrolether umkristallisiert.

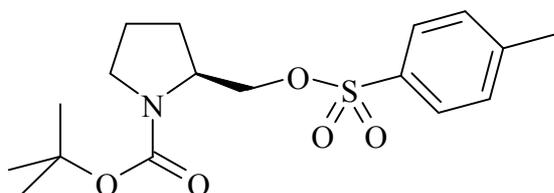


Farblose Kristalle

Molekularmasse:	201.26 (C ₁₀ H ₁₉ NO ₃).
Ausbeute:	50 % (8.52 g)
Schmelzpunkt:	52-54°C; Lit.: ¹⁹⁰ 57-58°C
¹ H-NMR (250 MHz, CDCl ₃):	1.47 (9H, s, (CH ₃) ₃ C); 1.62 (1H, m, NCHCH ₂ CH ₂); 1.71-1.91 (2H, m, NCH ₂ CH ₂); 2.00 (1H, m, NCHCH ₂ CH ₂); 3.25-3.38 (1H, m, CH ₂ O); 3.46 (1H, m, CH ₂ O); 3.53-3.68 (2H, m, NCH ₂); 4.00 (2H, m, br., OH, NCH)
¹³ C-NMR (63 MHz, CDCl ₃):	23.9 ((CH ₂) ₂ CH, 1 Signal); 28.5 ((CH ₃) ₃ C); 47.5 (NCH ₂); 60.0 (NCH); 67.2 (CH ₂ O); 80.2 ((CH ₃) ₃ C); 156.7 (CO)
ESI-MS:	425.08 (2M+Na ⁺); 223.86 (M+Na ⁺)
IR (KBr):	3442 (OH, s); 2977 (s); 2933 (s); 2873 (m); 1664 (s, CO); 1405 (s); 1255 (m); 1168 (s); 1130 (s); 1056 (s); 908 (m); 863 (w); 777 (w); 575 (m)
R _f -Wert:	0.30 (Toluen:EE / 3:2)
Elementaranalyse (%):	Ber.: C 59.67; H 9.51; N 6.60 Gef.: C 59.75; H 9.40; N 6.87
[α] _D ²⁶ :	-46.4 (c 0.91, CH ₂ Cl ₂); Lit.: ¹⁹⁰ [α] _D ²¹ : -47.24 (c 0.91, CH ₂ Cl ₂)

(S)-(-)-N-tert-Butoxycarbonyl-2-(toluen-4-sulfonyloxymethyl)-pyrrolidin (85)

Zu einer Lösung aus (S)-(-)-N-tert-Butoxycarbonyl-2-hydroxymethylpyrrolidin **84** (2.61 g, 13 mmol) in Pyridin (23.5 mL) unter Argon wird bei 0 °C Tosylchlorid (3.0 g, 16 mmol) zugegeben. Das Gemisch wird bei RT 4 h gerührt und mit Dichlormethan (230 mL) versetzt. Anschließend wird es mit 7 %iger Salzsäure (3×50 mL), gesättigter Natriumcarbonat-Lösung (3×50 mL) und Wasser (3×50 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird *in vacuo* entfernt. Das Produkt wird flash-chromatographisch gereinigt. Das Produkt ist ölig und kristallisiert in der Kälte.



Weißer amorphe Kristalle

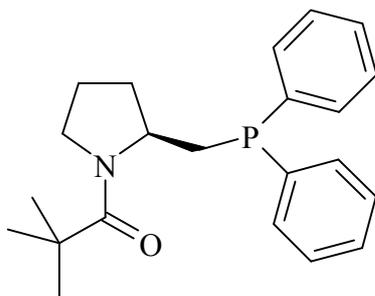
Molekularmasse:	355.45 (C ₁₇ H ₂₅ NO ₅ S).
Ausbeute:	73 % (3.39 g)
Schmelzpunkt:	44-45 °C
¹ H-NMR (500 MHz, CDCl ₃):	1.36, 1.40 (9H, s, (CH ₃) ₃ C); 1.74-2.02 (4H, m, (CH ₂) ₂ CH); 2.44 (3H, s, PhCH ₃); 3.19-3.39 (2H, m, br., NCH ₂); 3.81-4.17 (3H, m, NCH, CH ₂ O); 7.30-7.43 (2H, s, br., CH _{ar}); 7.71-7.84 (2H, d, ³ J=8.2 Hz, CH _{ar} .)
¹³ C-NMR (126 MHz, CDCl ₃):	21.6 (PhCH ₃); 22.3, 23.8 ((CH ₂) ₂ CH); 28.3 ((CH ₃) ₃ C); 46.5 (NCH ₂); 59.5 (NCH); 69.9 (CH ₂ O); 79.9 ((CH ₃) ₃ C); 127.9, 129.9 (CH _{ar}); 132.8 (C _{ar} (CH ₃)); 144.9 (C _{ar} (S)); 154.0 (CO)
ESI-MS:	732.90 (2M+Na ⁺); 378.07 (M+Na ⁺); 255.89 (M+H-Boc)
IR (KBr):	2973 (s); 2881 (m); 2358 (w); 1691 (m, CO); 1598 (w); 1454 (m); 1392 (s); 1392(s); 1255 (w); 1176 (s); 1099 (s); 970 (s); 815 (m); 665 (m)
R _f -Wert:	0.58 (Toluen:EE / 3:2)
[α] _D ²⁶ :	-39.5 (c 0.74, CH ₂ Cl ₂); Lit.: ¹⁹⁰ [α] _D ²¹ : -39.57 (c 0.74, CH ₂ Cl ₂)

(S)-(-)-N-tert-Butoxycarbonyl-2-[(diphenylphosphino)-methyl]-pyrrolidin (86)

Zu einer Lösung aus Chlordiphenylphosphin (2.4 mL, 13.23 mmol) in Dioxan (19.0 mL) wird unter Argon bei 0°C metallisches Natrium (785 mg, 56.07 mmol) zugegeben. Das Gemisch wird unter Rückfluss 6 h gekocht und nach Abkühlung mit THF (14 mL) versetzt. Bei RT wird eine Lösung von (S)-(-)-N-tert-Butoxycarbonyl-2-(toluen-4-sulfonyloxymethyl)-pyrrolidin **85** (3.39 g, 9.50 mmol) in THF (13 mL) vorsichtig zugetropft. Das Gemisch wird 2 h bei RT gerührt, filtriert und mit THF gewaschen. Das Lösungsmittel wird *in vacuo* entfernt. Das Produkt wird flash-chromatographisch gereinigt.

(S)-(-)-N-2,2-Dimethylpropionyl-2-[(diphenylphosphino)-methyl]-pyrrolidine (L23)

Zu einer Lösung aus (S)-(-)-N-*tert*-Butoxycarbonyl-2-[(diphenylphosphino)-methyl]-pyrrolidin **76** (733 mg, 2.0 mmol) in trockenem Dichlormethan (5 mL) wird Trifluoressigsäure (TFA, 1.50 mL, 19.6 mmol) langsam bei 0 °C zugetropft und 4 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird *in vacuo* entfernt. Der gewonnene Feststoff wird in trockenem Dichlormethan (6 mL) gelöst. Dazu wird bei 0 °C trockenes Triethylamin (0.4 mL, 2.9 mmol) und Pivaloylchlorid (1.2 mL, 9.8 mmol) zugegeben. Es wird 20 min bei 0 °C, weitere 2 h bei RT gerührt und 10 %ige Natriumcarbonat-Lösung (8 mL) zugegeben. Das Gemisch wird mit Dichlormethan (4×5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser (4 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (4 mL) gewaschen. Die Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird *in vacuo* entfernt. Das Produkt wird flash-chromatographisch gereinigt und aus Ether umkristallisiert.



Farblose Kristalle

Molekularmasse: 353.44 (C₂₂H₂₈NOP)

Ausbeute: 87 % (610 mg)

Schmelzpunkt: 96-97 °C, Lit.:^{97b} 97-97.5 °C

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1.19, 1.22 (9H, s, (CH₃)₃C); 1.78 (1H, m); 1.89-2.16 (4H, m); 2.97 (1H, m, br.); 3.50 (1H, m); 3.72 (1H, m); 4.31 (1H, m, br.); 7.16-7.49 (8H, m, CH_{ar.}); 7.52-7.76 (2H, m, CH_{ar.})

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): 25.6 (NCH₂CH₂); 21.1, 27.6 ((CH₃)₃C); 29.6 (d, ³J_{CP}=10.0 Hz, NCH₂CH₂CH₂); 32.4 (d, ⁴J_{CP}=11.4 Hz, NCH₂); 39.1 ((CH₃)₃C); 48.0 (br., CH₂P); 57.1 (d, ²J_{CP}=17.6 Hz, NCH); 128.4, 128.5, 128.6, 128.7, 128.7, 128.8, 132.6, 132.9, 132.9, 133.2 (CH_{ar.}); 136.7, 138.6 (C_{ar.}); 176.4 (CO)

^{31}P -NMR (202 MHz):	37.4 (s)
GC-MS:	t_{R} (CI, Method 2): 33.2 min Peaks (m/z): 355 (25 %, MH^{+1}); 354 (100 %, MH^{+}); 187 (9 %)
IR (KBr):	3058 (w); 2962 (m); 2874 (w); 1616 (s); 1476 (m); 1433 (m); 1408 (s); 1375 (m); 1208 (m); 1176 (m); 1161 (m); 748 (m); 700 (m)
R_{f} -Wert:	0.26 (PE:EE / 7:1)
$[\alpha]_{\text{D}}^{26}$:	-66.9 (c 1.45, CHCl_3); Lit.: ^{97b} $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: -67.3 (c 1.45, CHCl_3)
Elementaranalyse (%):	Ber.: C 74.76; H 7.99; N 3.96 Gef.: C 74.60; H 7.99; N 3.92

5. Anhang

5.1 β -Aminosäuren in natürlich vorkommenden Peptiden und Depsipeptiden

Tabelle 18: β -Aminosäuren in natürlich vorkommenden Peptiden und Depsipeptiden

Peptid / Depsipeptid	Vorkommen	Enthaltene β -Aminosäure
Andrimid ¹⁹¹	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	β -Phenylalanin
Antrymicin ¹⁹²	<i>Streptomyces xanthocidicus</i>	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-Diaminobutansäure
Dolastatin 11 und 12 ¹⁹³	<i>Dolabella auricularia</i>	3-Amino-2-methylpentansäure
Dolastatin 16 ¹⁹⁴	<i>Dolabella auricularia</i>	Methyl-3-aminoisocapronsäure
Dolastatin D ¹⁹⁵	<i>Dolabella auricularia</i>	3-Amino-2-methylbutansäure
Edein A und B	<i>Bacillus brevis</i>	β -Tyrosin, Isoserin
Efraeptin ¹⁹⁶	<i>Tolypocladium inflatum</i>	β -Alanin
Hormothamnin A ¹⁹⁷	<i>Hormothamnium enteromorphoides</i>	D-BAOA ^a
Leucinostatin A ¹⁹⁸	<i>Paecilomyces lilacinus</i>	β -Alanin
Leualacin ¹⁹⁹	<i>Hapsidospora irregularis</i>	β -Alanin
Majusculamid C ²⁰⁰	<i>Lyngbya majuscula</i>	3-Amino-2-methylpentansäure
Microcystin ²⁰¹ (Cyanogynosin)	<i>Microcystis aeruginosa</i>	ADDA ^b
Motuporin ²⁰²	<i>Theonella swinhoei</i>	ADDA ^b
Nodularin ²⁰¹	<i>Nodularia spumigena</i>	ADDA ^b
57-Normajusculamid C ²⁰³	<i>Lyngbya majuscula</i>	3-Amino-2-methylpentansäure
Onchidin ²⁰⁴	<i>Onchidium</i> sp.	AMO ^c
Scytonemin A ²⁰⁵	<i>Scytonema</i> sp.	AHDA ^d
Theonellamid F ²⁰⁶	<i>Theonella</i>	ABOA ^e
Tuberactinomycin B ²⁰⁷ (Viomycin)	<i>Streptomyces</i>	β -Lysin

^a D-3-Aminooctansäure

^b 3-Amino-9-methoxy-2,6,8-trimethyl-10-phenyl-4,6-dekadiensäure

^c 2-Methyl-3-aminooct-7-insäure

^d (2*R*,3*S*,5*S*)-3-amino-2,5,9-trihydroxy-10-phenyldecansäure

^e (3*S*,4*S*,5*E*,7*E*)-3-amino-8-(4-bromophenyl)-4-hydroxy-6-methyl-5,7-octadiensäure

5.2 Röntgenstrukturanalyse von ((*R*)-2,6-Dimethyl-3,5-dioxa-4-phosphacyclohepta[2,1-*a*;3,4-*a'*]di naphthalen-4-yl)-(*R,R*)-bis-(1-phenylethyl)-amin (L21)

Tabelle 19: Crystal data and structure refinement for rim01

Identification code	rim01
Measurement device	Nonius KappaCCD
Empirical formula	C ₃₈ H ₃₄ N O ₂ P
Formula weight	567.63
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic P 21
Unit cell dimensions	a = 9.8602(1) Å alpha = 90° b = 10.4829(1) Å beta = 99.7198(1)° c = 14.9049(1) Å gamma = 90°
Volume	1518.51(2) Å ³
Z, Calculated density	2, 1.241 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.125 mm ⁻¹
F(000)	600
Crystal size, colour and habit	0.30 x 0.28 x 0.26 mm ³ , Colorless
irregular	
Theta range for data collection	3.02 to 30.00 deg.
Index ranges	-13<=h<=13, -14<=k<=14, -20<=l<=20
Reflections collected / unique	58967 / 8822 [R(int) = 0.033]
Completeness to theta = 30.00	99.6%
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9681 and 0.9633
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	8822 / 1 / 383
Goodness-of-fit on F ²	1.007
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0295, wR2 = 0.0740 [8311]
R indices (all data)	R1 = 0.0328, wR2 = 0.0759

Absolute structure parameter	-0.01(4)
Largest diff. peak and hole	0.372 and -0.266 e.A ⁻³

Tabelle 20: Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for rim01. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor

	x	y	z	$U(\text{eq})$
P(1)	9770(1)	3995(1)	1779(1)	17(1)
O(1)	10117(1)	4129(1)	2904(1)	18(1)
O(2)	10018(1)	5507(1)	1517(1)	18(1)
N(1)	8105(1)	3694(1)	1726(1)	17(1)
C(1)	11419(1)	4603(1)	3254(1)	17(1)
C(2)	12433(1)	3702(1)	3617(1)	19(1)
C(3)	13721(1)	4162(1)	3963(1)	22(1)
C(4)	14043(1)	5476(1)	3932(1)	22(1)
C(5)	15409(1)	5920(1)	4220(1)	28(1)
C(6)	15744(1)	7172(2)	4125(1)	32(1)
C(7)	14724(1)	8046(1)	3747(1)	31(1)
C(8)	13382(1)	7661(1)	3476(1)	26(1)
C(9)	12999(1)	6367(1)	3564(1)	20(1)
C(10)	11631(1)	5904(1)	3247(1)	18(1)
C(11)	10461(1)	6761(1)	2883(1)	18(1)
C(12)	10032(1)	7788(1)	3411(1)	21(1)
C(13)	10638(1)	8029(1)	4332(1)	25(1)
C(14)	10147(1)	8980(1)	4823(1)	32(1)
C(15)	9026(2)	9741(1)	4425(1)	36(1)
C(16)	8430(2)	9542(1)	3542(1)	32(1)
C(17)	8917(1)	8574(1)	3012(1)	23(1)
C(18)	8280(1)	8361(1)	2098(1)	24(1)
C(19)	8657(1)	7370(1)	1595(1)	21(1)
C(20)	9714(1)	6542(1)	2024(1)	18(1)
C(21)	12089(1)	2306(1)	3601(1)	26(1)
C(22)	7972(1)	7124(1)	627(1)	25(1)
C(23)	7448(1)	2872(1)	954(1)	19(1)
C(24)	8187(1)	1589(1)	924(1)	26(1)
C(25)	7241(1)	3608(1)	54(1)	19(1)
C(26)	5997(1)	4235(1)	-240(1)	22(1)
C(27)	5797(1)	4951(1)	-1035(1)	26(1)
C(28)	6836(1)	5049(1)	-1557(1)	28(1)
C(29)	8077(1)	4423(1)	-1273(1)	28(1)
C(30)	8277(1)	3708(1)	-477(1)	23(1)
C(31)	7288(1)	3961(1)	2464(1)	17(1)
C(32)	7268(1)	2787(1)	3072(1)	25(1)
C(33)	5857(1)	4462(1)	2086(1)	18(1)
C(34)	5675(1)	5763(1)	1938(1)	21(1)
C(35)	4395(1)	6270(1)	1578(1)	27(1)
C(36)	3273(1)	5460(1)	1363(1)	30(1)
C(37)	3429(1)	4160(1)	1518(1)	27(1)
C(38)	4713(1)	3662(1)	1885(1)	22(1)

Tabelle 21: Bond lengths [Å] and angles [deg] for rim01

P(1)-O(2)	1.6601(8)
P(1)-O(1)	1.6601(7)
P(1)-N(1)	1.6605(9)
O(1)-C(1)	1.3938(12)
O(2)-C(20)	1.3843(13)
N(1)-C(31)	1.4951(12)
N(1)-C(23)	1.4951(13)
C(1)-C(10)	1.3795(15)
C(1)-C(2)	1.4149(15)
C(2)-C(3)	1.3746(15)
C(2)-C(21)	1.5020(16)
C(3)-C(4)	1.4159(17)
C(4)-C(5)	1.4218(15)
C(4)-C(9)	1.4289(16)
C(5)-C(6)	1.367(2)
C(6)-C(7)	1.406(2)
C(7)-C(8)	1.3766(17)
C(8)-C(9)	1.4204(17)
C(9)-C(10)	1.4359(15)
C(10)-C(11)	1.4908(15)
C(11)-C(20)	1.3839(14)
C(11)-C(12)	1.4392(15)
C(12)-C(17)	1.4209(16)
C(12)-C(13)	1.4246(15)
C(13)-C(14)	1.3722(17)
C(14)-C(15)	1.410(2)
C(15)-C(16)	1.364(2)
C(16)-C(17)	1.4180(17)
C(17)-C(18)	1.4177(17)
C(18)-C(19)	1.3697(16)
C(19)-C(20)	1.4220(15)
C(19)-C(22)	1.5077(15)
C(23)-C(25)	1.5302(15)
C(23)-C(24)	1.5339(16)
C(25)-C(26)	1.3961(15)
C(25)-C(30)	1.3980(15)
C(26)-C(27)	1.3884(16)
C(27)-C(28)	1.3903(18)
C(28)-C(29)	1.3903(18)
C(29)-C(30)	1.3885(17)
C(31)-C(33)	1.5217(14)
C(31)-C(32)	1.5309(15)
C(33)-C(34)	1.3889(15)
C(33)-C(38)	1.3964(14)
C(34)-C(35)	1.3905(16)
C(35)-C(36)	1.3883(19)
C(36)-C(37)	1.386(2)
C(37)-C(38)	1.3930(16)
O(2)-P(1)-O(1)	98.28(4)
O(2)-P(1)-N(1)	110.76(4)
O(1)-P(1)-N(1)	95.61(4)
C(1)-O(1)-P(1)	115.32(6)
C(20)-O(2)-P(1)	124.45(6)
C(31)-N(1)-C(23)	117.18(8)
C(31)-N(1)-P(1)	125.48(7)
C(23)-N(1)-P(1)	116.28(7)
C(10)-C(1)-O(1)	118.79(9)

C(10)-C(1)-C(2)	124.34(10)
O(1)-C(1)-C(2)	116.85(9)
C(3)-C(2)-C(1)	117.27(10)
C(3)-C(2)-C(21)	122.64(10)
C(1)-C(2)-C(21)	120.08(10)
C(2)-C(3)-C(4)	121.76(10)
C(3)-C(4)-C(5)	120.99(11)
C(3)-C(4)-C(9)	119.84(10)
C(5)-C(4)-C(9)	119.10(11)
C(6)-C(5)-C(4)	121.08(12)
C(5)-C(6)-C(7)	119.90(11)
C(8)-C(7)-C(6)	120.89(12)
C(7)-C(8)-C(9)	120.69(12)
C(8)-C(9)-C(4)	118.31(10)
C(8)-C(9)-C(10)	122.82(10)
C(4)-C(9)-C(10)	118.74(10)
C(1)-C(10)-C(9)	117.83(10)
C(1)-C(10)-C(11)	119.28(9)
C(9)-C(10)-C(11)	122.85(10)
C(20)-C(11)-C(12)	118.02(10)
C(20)-C(11)-C(10)	119.74(9)
C(12)-C(11)-C(10)	122.19(9)
C(17)-C(12)-C(13)	118.00(10)
C(17)-C(12)-C(11)	118.92(10)
C(13)-C(12)-C(11)	123.04(10)
C(14)-C(13)-C(12)	120.92(12)
C(13)-C(14)-C(15)	120.60(11)
C(16)-C(15)-C(14)	119.93(12)
C(15)-C(16)-C(17)	121.01(12)
C(18)-C(17)-C(16)	120.70(11)
C(18)-C(17)-C(12)	119.75(10)
C(16)-C(17)-C(12)	119.53(11)
C(19)-C(18)-C(17)	121.92(11)
C(18)-C(19)-C(20)	117.53(10)
C(18)-C(19)-C(22)	122.30(10)
C(20)-C(19)-C(22)	120.15(10)
C(11)-C(20)-O(2)	120.28(9)
C(11)-C(20)-C(19)	123.39(10)
O(2)-C(20)-C(19)	116.26(9)
N(1)-C(23)-C(25)	111.07(8)
N(1)-C(23)-C(24)	112.43(9)
C(25)-C(23)-C(24)	114.22(9)
C(26)-C(25)-C(30)	118.28(10)
C(26)-C(25)-C(23)	119.52(9)
C(30)-C(25)-C(23)	122.17(10)
C(27)-C(26)-C(25)	120.89(10)
C(26)-C(27)-C(28)	120.35(11)
C(27)-C(28)-C(29)	119.28(11)
C(30)-C(29)-C(28)	120.34(11)
C(29)-C(30)-C(25)	120.85(11)
N(1)-C(31)-C(33)	111.93(8)
N(1)-C(31)-C(32)	110.35(9)
C(33)-C(31)-C(32)	113.11(8)
C(34)-C(33)-C(38)	118.53(10)
C(34)-C(33)-C(31)	118.97(10)
C(38)-C(33)-C(31)	122.50(10)
C(33)-C(34)-C(35)	121.37(11)
C(36)-C(35)-C(34)	119.45(12)
C(37)-C(36)-C(35)	120.06(11)
C(36)-C(37)-C(38)	120.11(11)
C(37)-C(38)-C(33)	120.45(11)

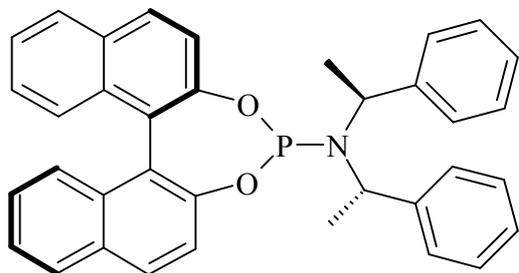
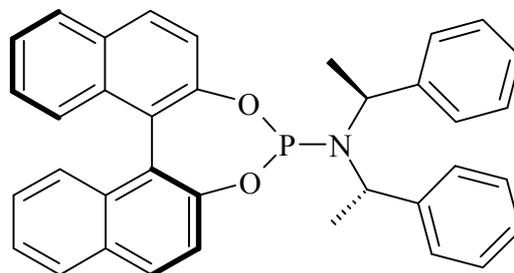
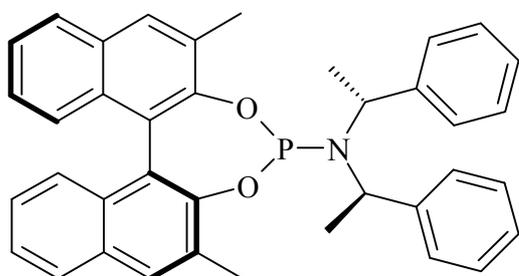
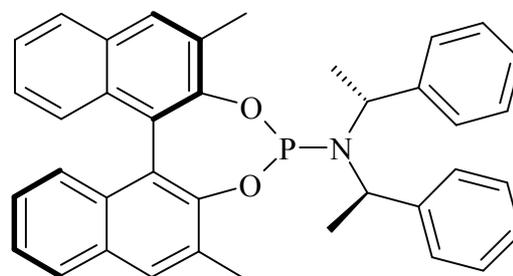
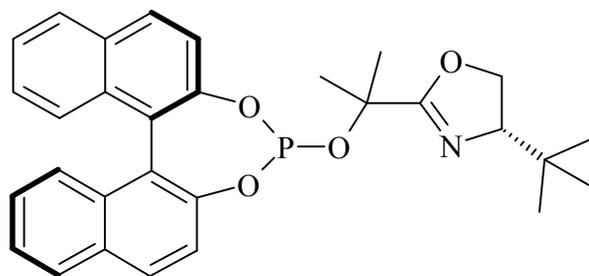
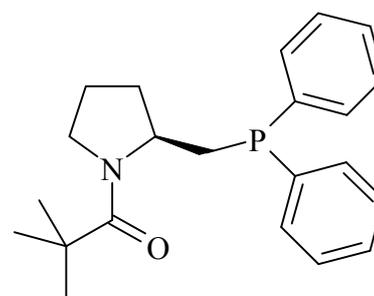
Tabelle 22: Anisotropic displacement parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$) for rim01. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
P(1)	14(1)	20(1)	17(1)	-2(1)	2(1)	0(1)
O(1)	14(1)	21(1)	17(1)	0(1)	1(1)	-1(1)
O(2)	18(1)	22(1)	15(1)	-1(1)	3(1)	-2(1)
N(1)	16(1)	19(1)	17(1)	-4(1)	2(1)	-2(1)
C(1)	13(1)	24(1)	14(1)	-1(1)	1(1)	-1(1)
C(2)	19(1)	24(1)	14(1)	0(1)	3(1)	2(1)
C(3)	18(1)	31(1)	15(1)	0(1)	1(1)	3(1)
C(4)	18(1)	34(1)	14(1)	-1(1)	1(1)	-3(1)
C(5)	19(1)	44(1)	19(1)	-2(1)	-1(1)	-4(1)
C(6)	24(1)	50(1)	22(1)	-4(1)	-1(1)	-14(1)
C(7)	31(1)	37(1)	23(1)	-3(1)	1(1)	-15(1)
C(8)	27(1)	30(1)	19(1)	0(1)	2(1)	-7(1)
C(9)	20(1)	28(1)	12(1)	-1(1)	1(1)	-4(1)
C(10)	17(1)	23(1)	13(1)	-1(1)	2(1)	-1(1)
C(11)	18(1)	20(1)	16(1)	1(1)	4(1)	-3(1)
C(12)	26(1)	17(1)	20(1)	2(1)	7(1)	-2(1)
C(13)	35(1)	22(1)	19(1)	1(1)	6(1)	-1(1)
C(14)	53(1)	24(1)	21(1)	-2(1)	10(1)	0(1)
C(15)	58(1)	20(1)	34(1)	-2(1)	16(1)	6(1)
C(16)	44(1)	19(1)	35(1)	5(1)	12(1)	6(1)
C(17)	29(1)	16(1)	26(1)	3(1)	8(1)	-2(1)
C(18)	25(1)	18(1)	28(1)	6(1)	2(1)	0(1)
C(19)	19(1)	21(1)	22(1)	5(1)	2(1)	-4(1)
C(20)	18(1)	19(1)	18(1)	2(1)	5(1)	-3(1)
C(21)	26(1)	24(1)	26(1)	0(1)	0(1)	5(1)
C(22)	24(1)	26(1)	23(1)	6(1)	-3(1)	-2(1)
C(23)	21(1)	18(1)	18(1)	-3(1)	2(1)	-2(1)
C(24)	34(1)	18(1)	25(1)	-2(1)	3(1)	1(1)
C(25)	20(1)	17(1)	18(1)	-4(1)	1(1)	-2(1)
C(26)	22(1)	23(1)	20(1)	-3(1)	2(1)	1(1)
C(27)	28(1)	24(1)	24(1)	-1(1)	-1(1)	4(1)
C(28)	38(1)	26(1)	21(1)	3(1)	3(1)	-1(1)
C(29)	30(1)	34(1)	22(1)	0(1)	8(1)	-3(1)
C(30)	20(1)	27(1)	23(1)	-2(1)	3(1)	0(1)
C(31)	16(1)	18(1)	17(1)	0(1)	3(1)	0(1)
C(32)	24(1)	25(1)	25(1)	7(1)	5(1)	2(1)
C(33)	14(1)	23(1)	15(1)	1(1)	3(1)	-1(1)
C(34)	19(1)	24(1)	20(1)	4(1)	6(1)	1(1)
C(35)	25(1)	34(1)	23(1)	10(1)	9(1)	9(1)
C(36)	18(1)	53(1)	20(1)	8(1)	4(1)	10(1)
C(37)	16(1)	47(1)	19(1)	-3(1)	4(1)	-4(1)
C(38)	18(1)	29(1)	21(1)	-3(1)	5(1)	-4(1)

Tabelle 23: Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for rim01

	x	y	z	U(eq)
H(3)	14414	3582	4230	26
H(5)	16101	5336	4483	33
H(6)	16664	7452	4315	39
H(7)	14964	8914	3677	37
H(8)	12706	8267	3228	31
H(13)	11394	7525	4610	30
H(14)	10566	9127	5436	39
H(15)	8687	10392	4771	43
H(16)	7676	10058	3277	38
H(18)	7571	8923	1828	28
H(21A)	12912	1817	3855	39
H(21B)	11766	2036	2971	39
H(21C)	11365	2154	3965	39
H(22A)	7275	7782	439	38
H(22B)	7531	6283	588	38
H(22C)	8663	7148	226	38
H(23)	6505	2667	1076	23
H(24A)	9075	1726	727	39
H(24B)	7621	1018	494	39
H(24C)	8338	1203	1531	39
H(26)	5277	4172	109	26
H(27)	4946	5376	-1224	31
H(28)	6699	5538	-2101	34
H(29)	8793	4484	-1625	34
H(30)	9128	3282	-291	28
H(31)	7779	4652	2852	20
H(32A)	6822	2076	2709	37
H(32B)	6754	2984	3563	37
H(32C)	8213	2549	3333	37
H(34)	6441	6319	2085	25
H(35)	4289	7162	1481	32
H(36)	2398	5797	1110	36
H(37)	2659	3608	1373	33
H(38)	4811	2773	1999	27

5.3 Verwendete Liganden

 (R_a,S,S) -L16 (S_a,S,S) -L19 (S_a,R,R) -L20 (R_a,R,R) -L21 (R_a,S) -L22 (S) -L23

6. Literatur

- ¹ Stinson, S.C.; *Chemical & Engeneering News* **2000**, Oktober 23, S. 55.
- ² Seebach, D.; Hungerbühler, E.; Synthesis of Enantiomerically Pure Compounds (EPC-Synthesis) in *Modern Synthetic Methods 1980*; Scheffold, R.; Ed.; Salle+Sauerländer: Frankfurt, 1980.
- ³ Trost, B.M.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 259.
- ⁴ Ager, D.J.; East, M.B.; *Asymmetric Synthetic Methodology*; CRS Press: Boca Raton, 1995.
- ⁵ a) Frankland, E.; *Liebigs Ann.* **1849**, 71, 171; b) Frankland, E.; *Liebigs Ann.* **1849**, 71, 213.
- ⁶ Reformatsky, S.N.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, 20, 1210
- ⁷ Negishi, E.I.; *Acc. Chem. Res.* **1982**, 15, 340.
- ⁸ Knochel, P.; Yeh, M.C.P.; Berk, S.C.; Talbert, J.; *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2390.
- ⁹ Gaudemar, M.; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1962**, 974.
- ¹⁰ Erdik, E.; *Organozinc Reagents in Organic Synthesis*; CRC Press: Boca Raton, 1986, S. 18.
- ¹¹ Knochel, P.; Singer, R.D.; *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2117.
- ¹² Stevenson, T.M.; Prasad, B.A.S.; Citineni, J.R.; Knochel, P.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8375.
- ¹³ Berk, S.C.; Yeh, M.C.P.; Jeong, N.; Knochel, P.; *Organometallics* **1990**, 9, 3053.
- ¹⁴ a) Yeh, M.C.P.; Knochel, P.; *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2395; b) Majid, T.N.; Yeh, M.C.P.; Knochel, P.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5069; c) Chen, H.G.; Hoechstetter, C.; Knochel, P.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4795.
- ¹⁵ Majid, T.N.; Knochel, P.; *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4413.
- ¹⁶ Jubert, C.; Knochel, P.; *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5425.
- ¹⁷ Tucker, C.E.; Knochel, P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9888.
- ¹⁸ Martinet, P.; Sauvêtre, R.; Normant, J.; *J. Organomet. Chem.* **1989**, 367, 1.
- ¹⁹ Tucker, C.E.; Majid, T.N.; Knochel, P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3983.
- ²⁰ Furukawa, J.; Kawabata, N.; Nishimura, J.; *Tetrahedron Lett.* **1966**, 3353.
- ²¹ Rozema, M.J.; AchyutchaRao, S.; Knochel, P.; *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1956.
- ²² Stadtmüller, H.; Lentz, R.; Tucker, C.E.; Stüdemann, T.; Dörner, W.; Knochel, P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 7027.
- ²³ Vaupel, A.; Knochel, P.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 231.
- ²⁴ Klement, I.; Chau, K.; Cahiez, G.; Knochel, P.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1177.
- ²⁵ Rozema, M.J.; Eisenberg, C.; Lütjens, H.; Ostwald, R.; Belyk, K.; Knochel, P.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3115.
- ²⁶ Oppolzer, W.; Radinov, R.N.; *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 170.

- ²⁷ Thiele, K.-H.; Engelhardt, G.; Köhler, J.; Arnstedt, M.; *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 385.
- ²⁸ Langer, F.; Devasagayaraj, A.; Chavant, P.-Y.; Knochel, P.; *Synlett* **1994**, 410.
- ²⁹ Thiele, K.-H.; Zdunneck; *J. Organomet. Chem.* **1965**, *4*, 10.
- ³⁰ Soai, K.; Kawase, Y.; *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1*, **1990**, 3214.
- ³¹ Vettel, S.; Vaupel, A.; Knochel, P.; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7473.
- ³² Jeffery, E.A.; Mole, T.; *J. Organomet. Chem.* **1968**, *11*, 393.
- ³³ Abraham, M.H.; Rolfe, P.H.; *J. Organomet. Chem.* **1967**, *35*, 7.
- ³⁴ Bell, N.A.; Moseley, P.T.; *J. Organomet. Chem.* **1987**, *47*, 325.
- ³⁵ Moseley, P.T.; Shearer, H.M.M.; *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1973**, 64.
- ³⁶ Boersma, J.; Noltes, J.G.; *Tetrahedron Lett.* **1966**, 1521.
- ³⁷ Boersma, J.; Zinc and Cadmium, in *Comprehensive Organometallic Chemistry*; Wilkinson, G.; Stone, F.G.A.; Abel, E.W.; Eds.; Pergamon: New York; 1982, Vol. 2, Kapitel 16.
- ³⁸ Yasuda, H.; Ohnuma, Y.; Nakamura, A.; Kai, Y.; Yasuoka, N.; Kasai, N.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 1101.
- ³⁹ Almenningen, A.; Helgaker, T.U.; Haaland, A.; Samdal, S.; *Acta Chem. Scand., Ser. A* **1982**, *36*, 159.
- ⁴⁰ Boersma, J.; Zinc and Cadmium, in *Comprehensive Organometallic Chemistry*; Wilkinson, G.; Stone, F.G.A.; Abel, E.W.; Eds.; Pergamon: New York; 1982, Vol. 2, S. 830.
- ⁴¹ Markies, P.R.; Schat, G.; Akkerman, O.S.; Bickelhaupt, F.; *J. Organomet. Chem.* **1992**, *430*, 1.
- ⁴² a) Kaupp, M.; Stoll, H.; Preuss, H.; Kaim, W.; Stahl, Th.; van Koten, G.; Wissing, E.; Smeets, W.J.J.; Spek, A.L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5605; b) Hursthouse, M.B.; Motevalli, M.; O'Brien, P.; Walsh, J.R.; *Organometallics* **1991**, *10*, 3196.
- ⁴³ Markies, P.R.; Schat, G.; Akkerman, O.S.; Bickelhaupt, F.; *Organometallics* **1990**, *9*, 2243.
- ⁴⁴ Dekker, J.; Münnhoff; Boersma, J.; *Organometallics* **1987**, *6*, 1236.
- ⁴⁵ Negishi, E.; *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340.
- ⁴⁶ a) Nakamura, E.; Kuwajima, I.; *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3368; b) Nakamura, E.; Aoki, S.; Sekiya, K.; Oshino, H.; Kuwajima, I.; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 8056; c) Nakamura, E.; Sekiya, K.; Kuwajima, I.; *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 337.
- ⁴⁷ Stemmler, T.; Penner-Hahn, J.E.; Knochel, P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 348.
- ⁴⁸ a) Yamamoto, Y.; Chounan, Y.; Tanaka, M.; Ibuka, T.; *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1024; b) Ibuka, T.; Yoshizawa, H.; Habashita, H.; Fujii, N.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3783.
- ⁴⁹ Berger, S.; Langer, F.; Lutz, Ch.; Knochel, P.; Mobley, T.A.; Reddy, Ch.K.; *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1603.
- ⁵⁰ Jones, P.; Reddy, Ch.K.; Knochel, P.; *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1471.

- ⁵¹ Cardillo, G.; Tomasini, C.; *Chem. Soc. Rev.* **1996**, *25*, 117.
- ⁵² Michael, J.P.; Pattenden, G.; *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1.
- ⁵³ Williamson, J.M.; Brown, G.M.; *J. Biol. Chem.* **1979**, *254*, 8074.
- ⁵⁴ Griffith, O.W.; *Ann. Rev. Biochem.* **1986**, *55*, 855.
- ⁵⁵ Aberhart, D.J.; Gould, S.J.; Lin, H.-J.; Thiruvengadam, T.K.; Weiller, B.H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5461.
- ⁵⁶ *Dictionary of Antibiotics and Related Substances*; Bycroft, B.W., Ed.; Chapman and Hall: London, 1988, S. 665.
- ⁵⁷ Thiruvengadam, T.K.; Gould, S.J.; Aberhart, D.J.; Lin, H.-J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5470.
- ⁵⁸ Crumpler, H.R.; Dent, C.E.; Harris, H.; Westall, R.G.; *Nature* **1951**, *167*, 307.
- ⁵⁹ Gulewitsch, W.; Ameradzibi, S.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1900**, *33*, 1902.
- ⁶⁰ a) Salamonczyk, G.M.; Han, K.; Guo, Z.-W.; Sih, Ch.J.; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6893; b) Golakoti, T.; Ogino, J.; Heltzel, C.E.; Husrebo, T.L.; Jensen, C.M.; Larsen, L.K.; Patterson, G.M.L.; Moore, R.E.; Mooberry, S.L.; Corbett, T.H.; Valeriote, F.A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12030; c) Smith, C.D.; Zhang, X.; Mooberry, S.L.; Patterson, G.M.L.; Moore, R.E.; *Cancer Res.* **1994**, *54*, 3779.
- ⁶¹ a) Morita, H.; Nagashima, S.; Takeya, K.; Itokawa, H.; *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 992; b) Kosemura, S.; Ogawa, T.; Totsuka, K.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1291; c) Morita, H.; Nagashima, S.; Takeya, K.; Itokawa, H.; *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11613.
- ⁶² Yoshioka, H.; Nakatsu, K.; Sato, M.; Tatsuno, T.; *Chem. Lett.* **1973**, 1319.
- ⁶³ a) Crews, P.; Manes, L.V.; Boehler, M.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2797; b) Zabriskie, T.M.; Klocke, J.A.; Ireland, C.M.; Marcus, A.H.; Molinski, T.F.; Faulkner, D.J.; Xu, C.; Clardy, J.C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3123.
- ⁶⁴ Steiner, J.R.; Barnes, C.L.; *Int. J. Peptide Protein Res.* **1988**, *31*, 212.
- ⁶⁵ Nicolaou, K.C.; Dai, W.-M.; Guy, R.K.; *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 38.
- ⁶⁶ Izuka, K.; Kamijo, T.; Harada, H.; Akahane, K.; Kubota, T.; Umeyama, H.; Kiso, Y.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1678.
- ⁶⁷ Herranz, R.; Castro-Pichel, J.; Vinnesa, S.; Garcia-Lopez, M.T.; *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2232.
- ⁶⁸ Itagaki, F.; Shigemori, H.; Ishibashi, M.; Nakamura, T.; Sasaki, T.; Kobayashi, J.; *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5540.
- ⁶⁹ a) Kammer, R.B. in *Chemistry and Biology of β -Lactam Antibiotics*; Morin, R.B.; Gorman, M.; Eds.; Academic Press: New York, 1982; b) Drückheimer, W.; Blumbach, J.; Latrell, R.; Scheunemann, K.H.; *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 183.
- ⁷⁰ Cooper, G.W.; Onwo, W.M.; Cronin, J. R.; *Geochim. Cosmochim. Acta* **1992**, *56*, 4109.

- ⁷¹ a) Dado, P.; Gellman, S.H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1054; b) Seebach, D.; Overhand, M.; Kühnle, F.N.M.; Martinoni, B.; *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 913; c) Seebach, D.; Ciceri, P. E.; Overhand, M.; Jaun, B.; Rigo, D.; Oberer, L.; Hommel, U.; Amstutz, R.; Widmer, H.; *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 2043; d) Apella, D.H.; Christianson, L.A.; Karle, I.; Powell, D.R.; Gellman, S. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13071; f) Riniker, B.V.; Schwyzer, R.; *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 2357.
- ⁷² Seebach, D.; Abele, S.; Gademann, K.; Guichard, G.; Hintermann, T.; Jaun, B.; Matthews, J.L.; Schreiber, J.V.; Oberer, L.; Hommel, H.; Widmer, H.; *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 932.
- ⁷³ Seebach, D.; Abele, S.; Gademann, K.; Jaun, B.; *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1700; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1999**, *111*, 1595.
- ⁷⁴ Hintermann, T.; Seebach, D.; *Chimia* **1997**, *50*, 244.
- ⁷⁵ Seebach, D.; Mathewa, J.L.; Meden, A.; Wessels, T.; Baerlocher; McCusker, L.B.; *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 173.
- ⁷⁶ a) *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids*; Juaristi, E., Ed.; Wiley-VCH: New York, 1997; b) Cole, D.C.; *Tetrahedron* **1994**, *32*, 9517; c) Juaristi, E.; Quintana, D.; Escalante, J.; *Aldrichimica Acta* **1994**, *27*, 3.
- ⁷⁷ Michael, A.; *J. Prakt. Chem.* **1887**, *35*, 349.
- ⁷⁸ Narasaka, N.; Soai, K.; Aikawa, Y.; Mukaiyama, T.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 779.
- ⁷⁹ Bruson, H.A.; *Org. Reactions* **1949**, *5*, 79.
- ⁸⁰ a) Rapson, W.S.; Robinson, R.; *J. Chem. Soc.* **1935**, 1285; b) Gawley, R.E.; *Synthesis* **1976**, 777.
- ⁸¹ a) Bergmann, E.D.; Ginsburg, D.; Pappo, R.; *Org. Reactions* **1959**, *10*, 179; b) Ihara, M.; Fukumoto, K.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1010.; c) Little, R.D.; Masjedizadeh, M.R.; Wallquist, O.; McLoughlin, J.I.; *Org. Reactions* **1995**, *47*, 315.
- ⁸² a) Perlmutter, P.; *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis*, *Tetrahedron Organic Chemistry Series No. 9*; Pergamon: Oxford, 1992.; b) Rossiter, B.E.; Swingle, N.M.; *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 771; c) Schmalz, H.G. in *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B.M.; Fleming, I.; Eds.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 4, Kapitel 1.5; d) Wynberg, H. in *Topics in Stereochemistry*; Eliel, E. L.; Wilen, S.; Eds.; Wiley-Interscience: New York, 1986; Vol. 16, S.87; e) Tomioka, K.; Koga, K. in *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J.D.; Ed.; Academic: New York, 1983; Vol. 2, S.201.
- ⁸³ Nicolaou, K.C.; Hwang, C.-K.; Duggan, M.E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6682.
- ⁸⁴ Kretchmer, R.A.; *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2744.
- ⁸⁵ Langstrom, B.; Bergson, G.; *Acta Chem. Scand.* **1973**, *27*, 3118.
- ⁸⁶ a) Oare, D.A., Heathcock, C. H.; *Top. Stereochem.* **1989**, *19*, 227; b) Yamamoto, Y.; Pyne, S.G.; Schinzer, D.; Feringa, B.L.; Jansen, J.F.G.A. in *Houben-Weyl*, 4th Ed., Vol. E21b;

Helmchen, G.; Hoffmann, R.W.; Mulzer, J.; Schaumann, E., Eds.; Thieme: Stuttgart, 1995; S. 2041-2155.

⁸⁷ a) Soai, K.; Yokoyama, S.; Hayasaka, T.; Ebihara, K.; *Chem. Lett.* **1988**, 843; b) Soai, K.; Hayasaka, T.; Ugajin, S.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 516; c) Jansen, J.F.G.A.; Feringa, B.L.; *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4168.

⁸⁸ Feringa, B.L.; de Vries, A. H. M. in *Advances in Catalytic Processes, Vol. 1: Asymmetric Chemical Transformations*; Doyle, M.P.; Ed.; JAI Press: Connecticut, 1995, S. 151.

⁸⁹ Cram, D.J.; Sogah, G.D.Y.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 625.

⁹⁰ a) Conn, R.S.E.; Lovell, A.U.; Karady, S.; Weinstock, L.M.; *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4710; b) Loupy, A.; Sansoulet, J.; Zapparucha, A.; Merienne, C.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 333.

⁹¹ a) Brunner, H.; Hammer, B.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 312; b) Yamaguchi, M.; Shiraishiki, T.; Hirama, M.; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3520; c) Arai, T.; Sasai, H.; Aoe, K.; Okamura, K.; Date, T.; Shibasaki, M.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 104.

⁹² Klute, W.; Dress, R.; Hoffmann, R.W.; *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 2* **1993**, 1409.

⁹³ Kitamura, M.; Miki, T.; Nakano, K.; Noyori, R.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5141.

⁹⁴ a) Villacorta, G.M.; Rao, C.P.; Lippard, S.J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3175; b) Ahn, K.-H.; Klassen, R.B.; Lippard, S.J.; *Organometallics* **1990**, *9*, 3178.

⁹⁵ Spescha, M.; Rihs, G.; *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 1219.

⁹⁶ a) Zhou, Q.-L.; Pfaltz, A.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7725; b) Zhou, Q.-L.; Pfaltz, A.; *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4467.

⁹⁷ a) Kanai, M.; Tomioka, K.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4275; b) Kanai, M.; Nakagawa, Y.; Tomioka, K.; *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3843.

⁹⁸ Jansen, J.F.G.A.; Feringa, B.L.; *Chem. Commun.* **1989**, 741.

⁹⁹ Seebach, D.; Jeache, G.; Pichoto, A.; Audergon, L.; *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 2515.

¹⁰⁰ a) van Klaveren, M.; Lambert, F.; Eijkelkamp, D.J.F.M.; Grove, D.; van Koten, G.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6135; b) van Koten, G.; *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1455.

¹⁰¹ a) Noyori, R.; Kitamura, M.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 49; b) Soai, K.; Niwa, S.; *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833.

¹⁰² Greene, A.E.; Lansard, J.-P.; Luche, J.-L.; Petrier, C.; *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 931.

¹⁰³ Alexakis, A.; Frutos, J.; Mangeney, P.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2427.

¹⁰⁴ de Vries, A.H.M.; Hof, R.P.; Staal, D.; Kellogg, M.R.; Feringa, B.L.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1539.

¹⁰⁵ Wendisch, V.; Sewald, N.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1253.

¹⁰⁶ Keller, E.; Maurer, J.; Naasz, R.; Schader, T.; Meetsma, A.; Feringa, B.L.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2409.

¹⁰⁷ Alexakis, A.; Vastra, J.; Burton, J.; Benhaim, C.; Mangeney, P.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7869.

- ¹⁰⁸ Alexakis, A.; Vastra, J.; Burton, J.; Mangeney, P.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *19*, 3193.
- ¹⁰⁹ a) Rosini, C.; Franzini, L.; Raffaelli, A.; Salvadori, P.; *Synthesis* **1992**, 503; b) Bringmann, G.; Walter, R.; Weirich, R.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 977; c) Sousa, L.R.; Sogah, G.D.Y.; Hoffman, D.; Cram, D.J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4569.
- ¹¹⁰ De Vries, A.H.M.; Meetsma, A.; Feringa, B.L.; *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2526.
- ¹¹¹ Feringa, B.L.; Pineschi, M.; Arnold, L.A.; Imbos, R.; de Vries, A.H.M.; *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2733.
- ¹¹² Akutagawa, S.; *App. Catal.: A* **1995**, *128*, 171.
- ¹¹³ Arnold, L.A.; Imbos, R.; Mandoli, A.; de Vries, A.H.M.; Naasz, R.; Feringa, B.L.; *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2865.
- ¹¹⁴ Knöbel, A.K.H.; Escher, I.H.; Pfaltz, A.; *Synlett* **1997**, 1429.
- ¹¹⁵ Alexakis, A.; Vastra, J.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7745.
- ¹¹⁶ Sewald, N.; Wendisch, V.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1341.
- ¹¹⁷ Ongeri, S.; Piarulli, U.; Jackson, R.F.W.; Gennari, C.; *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 803.
- ¹¹⁸ Alexakis, A.; Benhaim, C.; *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2579.
- ¹¹⁹ a) Seebach, D.; Hayakawa, M.; Sakaki, J.-I.; Schweizer, W.B.; *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1711; b) Sakaki, J.-I.; Schweizer, W.B.; Seebach, D.; *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 2654.
- ¹²⁰ Knochel, P.; Singer, R.D.; *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117.
- ¹²¹ Thiele, K.-H.; Kohlr, J.; *J. Organomet. Chem.* **1968**, *12*, 225.
- ¹²² a) Ullenius, C.; Christenson, B.; *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 57; b) Krause, N.; Wagner, R.; Gerold, A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 381.
- ¹²³ a) Arai, M.; Kawasuji, T.; Nakamura, E.; *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5121; b) Kitamura, M.; Miki, T.; Nakano, K.; Noyori, R.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5141.
- ¹²⁴ a) Corey, E.J.; Streicher, H.E.; *Tetrahedron Lett.* **1981**, 603; b) Ono, N.; Miyake, H.; Kaji, A.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 33.
- ¹²⁵ a) Seebach, D.; Colvin, E.W.; Lehr, F.; Weller, T.; *Chimia* **1979**, *33*, 1; b) Barrett, A.G.M.; Grabowski, G.; *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 751; c) Urbanski, T.; *Synthesis* **1974**, 613; d) Perekalin, V.V.; *J. Org. Chem. USSR, Engl. Trans.* **1985**, *21*, 1011.
- ¹²⁶ Vrkoč, J.; Ubik, K.; *Tetrahedron Lett.* **1974**, 1463.
- ¹²⁷ Henry, L.; *Compt. Rend. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1895**, *120*, 1265.
- ¹²⁸ a) Feuer, H. in *The Chemistry of Nitro and Nitroso Groups*, Wiley Interscience: New York, 1969; Part 1; b) Feuer, H. in *The Chemistry of Nitro and Nitroso Groups*, Wiley Interscience: New York, 1970; Part 2; c) Baer, H.H.; Urbas, L. in *The Chemistry of Nitro and Nitroso Groups*; Feuer, H.; Ed.; Wiley Interscience: New York, 1970; Part 2, S. 75.
- ¹²⁹ Rossini, G. in *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M.; Ed.; Pergamon: New York, 1991; Vol. 2, S. 321-340.
- ¹³⁰ Brittain, R.; Jack, D.; Ritchie, A.; *Adv. Drug. Res.* **1970**, 5.

- ¹³¹ Williams, T.M.; Mosher, S.H.; *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6269.
- ¹³² a) Mimoto, T.; Imai, J.; Kisanuki, S.; Enomoto, H.; Hattori, N.; Akaji, K.; Kiso, Y.; *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 2251; b) Kageyama, S.; Mitsuto, T.; Murakawa, Y.; Nomizu, M.; Ford, H., Jr.; Shirasaka, T.; Gulnik, S.; Erickson, J.; Takada, K.; Hayashi, H.; Broder, S.; Kiso, Y.; Mitsuya, H.; *Antimicrob. Agents Chemother.* **1993**, *37*, 810.
- ¹³³ a) Ono, N.; Miyake, H.; Kaji, A.; *J. Org. Chem.* **1997**, *49*, 4997; b) Bienz, S.; Hesse, M.; *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 2146.
- ¹³⁴ a) Ballini, R.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1991**, 1419; b) Ballini, R.; Bosica, G.; *J. Chem. Res.; Synop.* **1993**, 371.
- ¹³⁵ Mikite, G.; Jakucs, K.; Darvas, F.; Lopata, A.; *Pestic. Sci.* **1982**, *13*, 557.
- ¹³⁶ Hanessian, S.; Kloss, J.; *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1261.
- ¹³⁷ a) Sakanaka, O.; Ohmori, T.; Kazaki, S.; Suami, T.; Ishii, T.; Ohba, S.; Saito, Y.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 1753; b) Sasai, H.; Matsuno, K.; Suami, T.; *J. Carbohydr. Chem.* **1985**, *4*, 99.
- ¹³⁸ Rizzacasa, M.A.; Sargent, M.V.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, *12*, 894.
- ¹³⁹ Rosini, G.; Ballini, R.; Petrini, M.; Sorrenti, P.; *Tetrahedron* **1984**, *40*, 3809.
- ¹⁴⁰ a) Hwu, J.R.; Gilbert, B.A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5917; b) Noland, W.E.; *Chem. Rev.* **1955**, *55*, 137.
- ¹⁴¹ Lichtenthaler, F.W.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1964**, *3*, 211.
- ¹⁴² Simoni, D.; Invidiata, F.P.; Manfrenidi, S.; Ferroni, R.; Lampronti, I.; Roberti, M.; Pollini, G.P.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2749.
- ¹⁴³ Morao, I.; Cossio, F.P.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6461.
- ¹⁴⁴ Ballini, R.; Bosica, G.; Forconi, P.; *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1677.
- ¹⁴⁵ Ballini, R.; Bosica, G.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 425.
- ¹⁴⁶ Kisanga, P.B.; Verkade, J.G.; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4298.
- ¹⁴⁷ Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie*; Ed. Müller, E.; 4. Auflage, Thieme: Stuttgart, 1971, Band X/1, S. 330.
- ¹⁴⁸ a) Funabashi, M.; Kobayashi, K.; Yoshimura, J.; *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1618; b) Denmark, S.E.; Senanayake, C.B.W.; Ho, G.-D.; *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4857; c) Baer, H.H.; Chiu, C.W.; *Can. J. Chem.* **1974**, *52*, 111.
- ¹⁴⁹ Melton, J.; McMurry, J.E.; *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2138.
- ¹⁵⁰ Tachimori, Y.; Takamoto, T.; Sudoh, R.; *Chem. Lett.* **1976**, 483.
- ¹⁵¹ Hesse, G.; Jäger, V.; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1970**, *740*, 79.
- ¹⁵² a) Knochel, P.; Seebach, D.; *Synthesis* **1982**, 1017; b) Knochel, P.; Calderari, G.; Seebach, D.; *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4861.
- ¹⁵³ Kabalka, G.W.; Varma, R.S.; *Org. Prep. Proced. Int.* **1987**, *19*, 283.
- ¹⁵⁴ a) Hayama, T.; Tomoda, S.; Takeuchi, Y.; Nomura, Y.; *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4733; b) Seebach, D.; Calderari, G.; Knochel, P.; *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4861.

- ¹⁵⁵ Sakakibara, T.; Ikeda, Y.; Sudoh, R.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 635.
- ¹⁵⁶ Corey, E.J.; Estreicher, H.; *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1113.
- ¹⁵⁷ Sakakibara, T.; Takai, I.; Ohara, E.; Sudoh, R.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 261.
- ¹⁵⁸ Krause, N.; *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 295.
- ¹⁵⁹ Autorenkollektiv, *Organikum*, 16. Auflage, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, 1990, S. 453.
- ¹⁶⁰ Hesse, M.; Meier, H.; Zeeh, B.; *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*; Thieme: Stuttgart; 1991.
- ¹⁶¹ Friebolin, H.; Ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie: eine Einführung; Wiley-VCH: Weinheim; 1991.
- ¹⁶² Wendisch, V.; Doktorarbeit, Universität Leipzig, 1998.
- ¹⁶³ Baker, M.J.; Pringle, P.G.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1292.
- ¹⁶⁴ a) Hu, Q.-S.; Vitharana, D.; Pu, L.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *9*, 2123; b) Brussee, J.; Jansen, A.C.A.; *Tetrahedron Lett.* **1983**, 3261; c) Smrcina, M.; Polakova, L.; Vyskocyl, S.; Kocovsky, P.; *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4534; d) Lipshutz, B.H.; Kayser, F.; Liu, Z.P.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1842; e) Kawashima, M.; Hirayama, A.; *Chem. Lett.* **1990**, 2299; f) Toda, F.; Tanaka, K.; Nassimbeni, L.; Niven, M.; *Chem. Lett.* **1988**, 1371; g) Toda, F.; Tanaka, K.; *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3607; h) Periasamy, M.; Prasad, A.S.B.; Kanth, J. V. B.; Reddy, C.K.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 341; i) Toda, F.; Tanaka, K.; Stein, Z.; Goldberg, I.; *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5748; j) Tanaka, K.; Okada, T.; Toda, F.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1147; k) Smrcina, M.; Lorenc, M.; Hanus, V.; Sedmera, P.; Kocovsky, P.; *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1917; l) Fouquey, J.J.-C.; Viterbo, R.; *Tetrahedron Lett.* **1971**, *48*, 4617.
- ¹⁶⁵ Kazlauskas, R.J.; *Org. Synthesis* **1992**, *70*, 60.
- ¹⁶⁶ Francio, G.; Arena, C.G.; Faraone, F.; Graiff, C.; Lanfranchi, M.; Tiripicchio, A.; *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, *8*, 1219.
- ¹⁶⁷ Dennis, M.R.; Woodward, S.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 1081.
- ¹⁶⁸ Schäfer, H.; Seebach, D.; *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2305.
- ¹⁶⁹ Davies, S.G.; Ichihara, O.; Lenoir, I.; Walters, I.A.S.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1994**, 1411.
- ¹⁷⁰ Seebach, D.; Schäfer, H.; Schmidt, B.; Schreiber, M.; *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1680.
- ¹⁷¹ Reddy, Ch.K.; Devasagayaraj, A.; Knochel, P.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *26*, 4495.
- ¹⁷² Jubert, C.; Knochel, P.; *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5431.
- ¹⁷³ Hassner, A.; Namboothiri, I.N.N.; *J. Organomet. Chem.* **1996**, *518*, 69.
- ¹⁷⁴ a) Dubois, J.C.; Guetté, J.P.; Kagan, H.B.; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1966**, 3088; b) Goasdoue, N.; Gaudemar, M.; *J. Organomet. Chem.* **1971**, *28*, C9.
- ¹⁷⁵ Hudlicky, T.; Natchus, M.G.; Kwart, L.D.; Colwell, B.L.; *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4300.
- ¹⁷⁶ Bergdahl, M.; Lindstedt, E.-L.; Nilsson, M.; Olsson, T.; *Tetrahedron* **1989**, *45*, 535.

- ¹⁷⁷ Nakamura, E.; Shimada, J.; Kuwajima, I.; *Organometallics* **1985**, *4*, 641.
- ¹⁷⁸ Rühlmann, K.; *Synthesis* **1971**, *5*, 236.
- ¹⁷⁹ *Organozinc Reagents: A Practical Approach*; Knochel, P.; Jones, P.; Eds.; Oxford University Press: New York; 1999; S. 167-168.
- ¹⁸⁰ a) Corey, E.J.; Boaz, N.W.; *Tetrahedron Lett.* **1985**, *49*, 6019; b) Horiguchi, Y.; Matsuzawa, S.; Nakamura, E.; Kuwajima, I.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, *34*, 4025.
- ¹⁸¹ a) Romaniuk, P.J.; Hughes, D.W.; Gregoire, R.J.; Neilson, T.; Bell, R.A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3969; b) Cortese, N.A.; Heck, R.F.; *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3491; c) Onopchenko, A.; Sabourin, E.T.; Selwitz, C.M.; *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1233.
- ¹⁸² Finkbeiner, H.L.; Stiles, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 616.
- ¹⁸³ Baldwin, J.E.; Faber, S.H.; Hoskins, C.; Kruse, L.I.; *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1239.
- ¹⁸⁴ Feuer, H.; Hass, H.B.; Warren, K.S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3078.
- ¹⁸⁵ a) Ram, S.; Ehrenkaufner, R.E.; *Tetrahedron Lett.* **1984**, *32*, 3415; b) Ram, S.; Ehrenkaufner, R.E.; *Synthesis* **1986**, 133; c) Tucker, J.A.; Clayton, T.L.; Mordas, D.M.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4370.
- ¹⁸⁶ Kanai, M.; Nakagawa, Y.; Tomioka, K.; *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3831.
- ¹⁸⁷ Jung, M.E.; Loewe III, J.A.; Lyster, M.A.; Node, M.; Pfluger, R.W.; Brown, R.W.; *Tetrahedron* **1984**, *20*, 4751
- ¹⁸⁸ Peacock, S.S.; Walba, D.M.; Gaeta, F.C.A.; Helgeson, R.C.; Cram, D.J.; *J. Amer. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2043.
- ¹⁸⁹ McKennon, M.J.; Meyers, A.I.; Drauz, K.; Schwarm, M.; *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3568.
- ¹⁹⁰ Jones, K.; Woo, K.-Ch.; *Tetrahedron* **1991**, *34*, 7179.
- ¹⁹¹ a) Fredenhagen, A.; Tamura, S.Y.; Kenny, P.T.M.; Komura, H.; Naya, Y.; Nakanishi, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4409; b) Needham, J.; Kelly, M.T.; Ishige, M.; Andersen, R.J.; *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2058.
- ¹⁹² Shimada, N.; Morimoto, K.; Naganawa, H.; Takita, T.; Hamada, M.; Maeda, K.; Takeuchi, T.; Umezawa, H.; *J. Antibiotics* **1981**, *34*, 1613.
- ¹⁹³ Pettit, G.R.; Kamano, Y.; Kizu, H.; Dufresene, C.; Herald, C.L.; Bontems, R.J.; Schmidt, J.M.; Boettner, F.E.; Nieman, R.A.; *Heterocycles* **1989**, *28*, 553.
- ¹⁹⁴ Pettit, G.R.; Xu, J.P.; Hogan, F.; Williams, M.D.; Doubek, D.L.; Schmidt, J.M.; Cerny, R.L.; Boyd, M.R.; *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 752.
- ¹⁹⁵ Sone, H.; Nemoto, T.; Ishiwata, H.; Ojika, M.; Yamada, K.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8449.
- ¹⁹⁶ Abrahams, J.P.; Buchanan, S.K.; van Raaij, M.J.; Fearnley, I.M.; Leslie, A.G.W.; Walker, J.E.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 9420.
- ¹⁹⁷ Gerwick, W.H.; Jiang, Z.D.; Agarwal, S.K.; Farmer, B.T.; *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2313.
- ¹⁹⁸ Stroh, J.G.; Rinehardt, K.L., Jr.; Cook, J.C.; Kihara, T.; Suzuki, M.; Arai, T.; *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 858.

- ¹⁹⁹ Hamano, K.; Kinoshita, M.; Furuya, K.; Miyamoto, M.; Takamatsu, Y.; Hemmi, A.; Tanzawa, K.; *J. Antibiotics* **1992**, *45*, 899.
- ²⁰⁰ Carter, D.C.; Moore, R.E.; Mynderse, J.S.; Niemczura, W.P.; Todd, J.S.; *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 236.
- ²⁰¹ Rinehart, K.L.; Harada, K.-I.; Namikoshi, M.; Chen, C.; Harvis, C.A.; Munro, M.H.G.; Blunt, J.W.; Mulligan, P.E.; Beasley, V.R.; Dahlem, A.M.; Carmichael, W.W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8557.
- ²⁰² de Silva, E.D.; Williams, D.E.; Andersen, R.J.; Klix, H.; Holmes, C.F.B.; Allen, T.M.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1561.
- ²⁰³ Mynderse, J.S.P.; Hunt, A.H.; Moore, R.E.; *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 1299.
- ²⁰⁴ Rodriguez, J.; Fernandez, R.; Quinoa, E.; Riguera, R.; Debitus, C.; Bouchet, P.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9239.
- ²⁰⁵ Helms, G.L.; Moore, R.E.; Niemczura, W.P.; Patterson, G.M.L.; *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1298.
- ²⁰⁶ Shioiri, T.; Hamada, Y.; *Synlett* **2001**, 184.
- ²⁰⁷ Yoshioka, H.; Aoki, T.; Goko, H.; Nakatsu, K.; Noda, T.; Sakakibara, H.; Take, T.; Nagata, A.; Abe, J.; Wakamiya, T.; Shiba, T.; Kaneko, T.; *Tetrahedron Lett.* **1971**, *23*, 2043.