



Max-Planck-Institut für
molekulare Physiologie



Technische Universität
Dortmund

Entwicklung enantioselektiver Synthesen zur Darstellung polycyclischer Naturstoff-Analoga

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

von der Fakultät Chemie und Chemische Biologie
der Technischen Universität Dortmund

vorgelegt von

M. Sc. **Marco Potowski**

aus Dortmund

Dekan: Prof. Dr. Insa Melle

1. Gutachter: Prof. Dr. Herbert Waldmann
2. Gutachter: Prof. Dr. Norbert Krause

Eingereicht am: 28.04.2015

Tag der mündlichen Prüfung: 07.07.2015

Die vorliegende Arbeit entstand im Zeitraum von November 2010 bis April 2015 unter der Anleitung von Prof. Dr. Herbert Waldmann an der Fakultät Chemie und Chemische Biologie der Technischen Universität Dortmund und dem Max-Planck-Institut für Molekulare Physiologie Dortmund.

Teile dieser Arbeit wurden in folgenden Beiträgen veröffentlicht:

1. Programmable Enantioselective One-pot Synthesis of Molecules with Eight Stereocenters

M. Potowski, M. Schürmann, H. Preut, A. P. Antonchick, H. Waldmann: *Nat. Chem. Biol.* **2012**, *8*, 428-430.

2. Highly Enantioselective Catalytic [6+3] Cycloadditions of Azomethine Ylides

M. Potowski, J. O. Bauer, C. Strohmam, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9650-9654; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9512-9516.

3. Catalytic Asymmetric *exo*-Selective [6+3] Cycloaddition of Iminoesters with Fulvenes

M. Potowski, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7800-7802.

4. Catalytic Enantioselective 1,3-Dipolar Cycloadditions of Azomethine Ylides for Biology-Oriented Synthesis

R. Narayan, M. Potowski, Z.-J. Jia, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1296-1310.

5. Catalytic Aerobic Oxidation and Tandem Enantioselective Cycloaddition in Cascade Multicomponent Synthesis

M. Potowski, C. Merten, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 4913-4917.

6. Biology-Oriented Synthesis of Benzopyrano[3,4-*c*]pyrrolidines

M. Potowski, C. Golz, C. Strohmam, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Bioorg. Med. Chem.*, im Druck: DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2015.02.044>.

*Für Rosemarie
und meine Familie*

Inhaltsverzeichnis

Kapitel	Seite
Kurzfassung / Abstract	XI
1. Allgemeine Einleitung	1
1.1 Naturstoffe	3
1.2 Biologie-orientierte Synthese (BIOS)	5
1.3 Racemate oder enantiomerenreine Verbindungen?	11
1.4 Die 1,3-Dipolare Cycloaddition	12
1.4.1 Grundlagen der 1,3-Dipolaren Cycloaddition	13
1.4.2 Asymmetrische 1,3-Dipolare Cycloadditionen von Azomethinylden	18
1.4.3 1,3-Dipolare Cycloadditionen von Azomethinylden in BIOS	21
2. Zielsetzung	23
3. Katalysierte, asymmetrische (3+2)-Cycloadditionen von 1,4-Benzochinon mit α-Iminoestern	27
3.1 Einleitung	29
3.2 Vorausgegangene Experimente	31
3.3 Ergebnisse	34
3.3.1 Bestimmung des Anwendungsbereiches der asymmetrischen doppelten (3+2)-Cycloaddition zur Darstellung gemischter <i>syn</i> -Cycloaddukte	34
3.3.2 Bestimmung des Anwendungsbereiches der Kupfer(I)-katalysierten (3+2)-Cycloaddition	35
3.3.3 Entwicklung einer katalysierten, asymmetrischen, doppelten (3+2)-Cycloaddition zur Darstellung gemischter <i>anti</i> -Cycloaddukte	36
3.3.4 Stereochemischer Verlauf der katalysierten, asymmetrischen, doppelten (3+2)-Cycloadditionsreaktionen	41

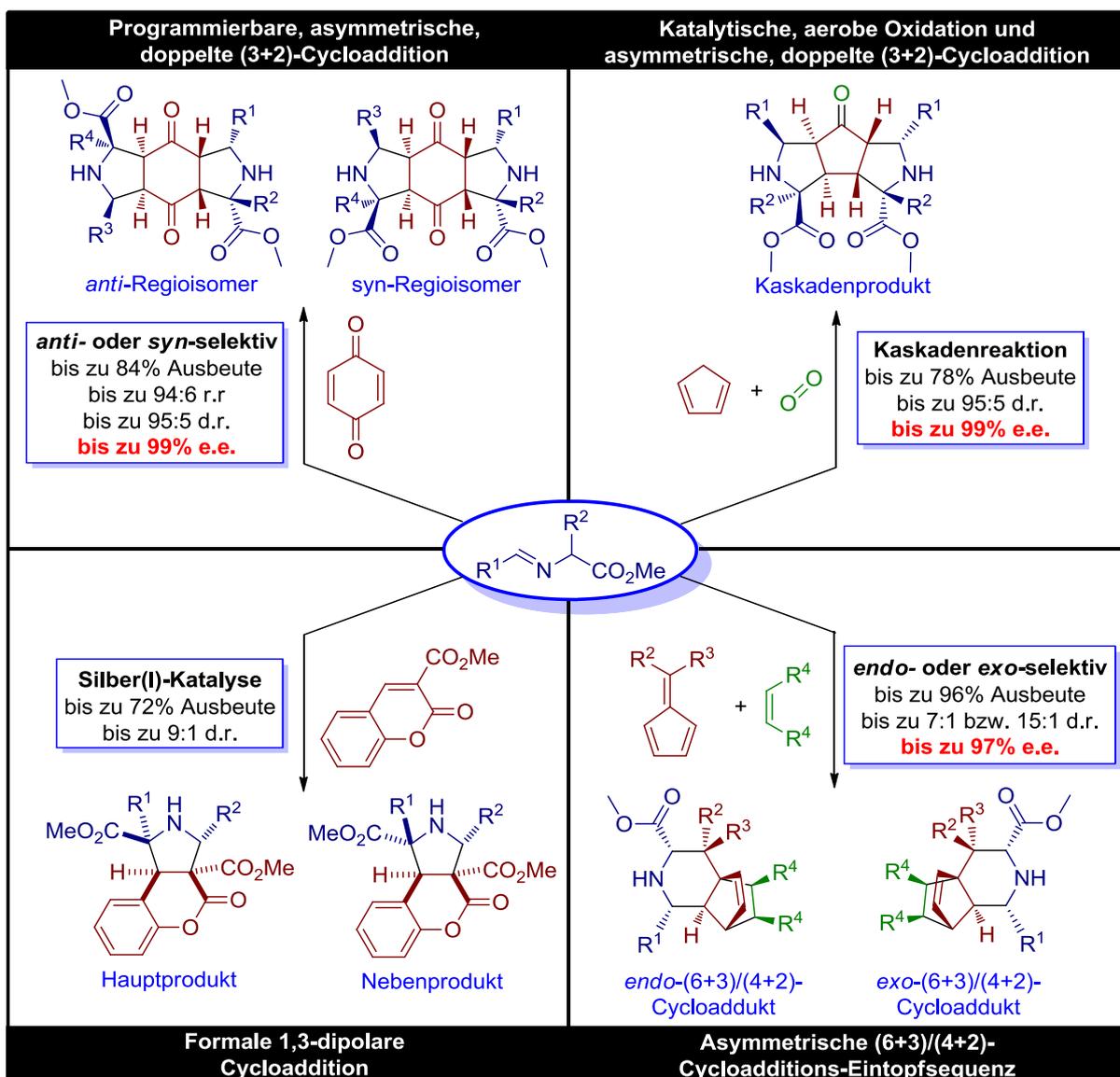
4. Katalytische, aerobe Oxidation und asymmetrische (3+2)-Cycloaddition von Cyclopentadien mit α-Iminoestern	45
4.1 Einleitung	47
4.2 Ergebnisse	49
4.2.1 Entwicklung und Optimierung der Kaskaden-Reaktion	49
4.2.2 Untersuchung des Anwendungsbereiches der Kaskaden-Reaktion	52
4.2.3 Bestimmung der absoluten Konfiguration	54
4.2.3.1 Röntgenstrukturanalyse	55
4.2.3.2 <i>Vibrational Circular Dichroism</i> (VCD) Spektroskopie	56
4.2.4 Stereochemischer Verlauf der Kaskaden-Reaktionssequenz	59
5. 1,3-Dipolare Cycloaddition von Cumarinen mit α-Iminoestern	61
5.1 Einleitung	63
5.2 Ergebnisse	64
5.2.1 Entwicklung der 1,3-dipolaren Cycloaddition	64
5.2.2 Bestimmung der relativen Konfiguration der Cycloadditionsprodukte	65
5.2.3 Experimente zur Entwicklung einer asymmetrischen (3+2)-Cycloaddition	66
5.2.4 Optimierung der katalytischen, formalen 1,3-dipolaren Cycloaddition	68
5.2.5 Untersuchung des Anwendungsbereiches der katalytischen, formalen 1,3-dipolaren Cycloaddition	70
5.2.6 Reaktionsverlauf der katalytischen, formalen 1,3-dipolaren Cycloaddition	73
6. Katalysierte, asymmetrische (6+3)-Cycloaddition von Fulvenen mit α-Iminoestern	75
6.1 Einleitung	77
6.2 Ergebnisse	79
6.2.1 Experimente zur Entwicklung einer katalysierten, asymmetrischen (6+3)-Cycloaddition	79
6.2.2 Bestimmung der relativen Konfiguration der (6+3)-Cycloaddukte	81
6.2.3 Entwicklung einer katalysierten, asymmetrischen, <i>endo</i> -selektiven (6+3)-Cycloaddition von Fulvenen mit α -Iminoestern	83
6.2.3.1 Optimierung der Reaktionsbedingungen	83
6.2.3.2 Untersuchungen zur Umsetzung der (6+3)-Cycloaddukte	87

6.2.3.3	Bestimmung der absoluten Konfiguration des <i>endo</i> -(6+3)/(4+2)-Cycloadditionsproduktes	90
6.2.3.4	Untersuchung des Anwendungsbereiches der katalysierten, asymmetrischen, <i>endo</i> -selektiven (6+3)-Cycloaddition	91
6.2.4	Entwicklung einer katalysierten, asymmetrischen, <i>exo</i> -selektiven (6+3)-Cycloaddition von Fulvenen mit α -Iminoestern	96
6.2.4.1	Optimierung der Reaktionsbedingungen	96
6.2.4.2	Bestimmung der absoluten Konfiguration des <i>exo</i> -(6+3)/(4+2)-Cycloadditionsproduktes	103
6.2.4.3	Untersuchung des Anwendungsbereiches der katalysierten, asymmetrischen, <i>exo</i> -selektiven (6+3)-Cycloaddition	106
7.	Biologische Untersuchungen	111
7.1	Wnt- und Hedgehog-Signaltransduktionsweg	113
7.2	Ergebnisse	115
8.	Diskussion	119
9.	Zusammenfassung	125
10.	Experimenteller Teil	133
10.1	Materialien und Methoden	135
10.1.1	Chromatographie	135
10.1.2	Geräte und Verfahren	135
10.1.3	Reagenzien	136
10.2	Allgemeine Synthesevorschriften	137
10.2.1	Synthese der Startmaterialien	137
10.2.2	Experimente zur (3+2)-Cycloaddition	139
10.2.3	Experimente zur (6+3)-Cycloaddition	143
10.3	Synthese der Verbindungen	146
10.3.1	Synthese der α -Iminoester 38	146
10.3.2	Synthese der Cumarine 119	172
10.3.3	Synthese der Fulvene 66	172

10.3.4 Experimente zur doppelten (3+2)-Cycloaddition von 1,4-Benzochinon mit α -Iminoestern	179
10.3.4.1 Synthese der gemischten <i>syn</i> -Cycloadditionsprodukte 83	179
10.3.4.2 Synthese der <i>anti</i> -Cycloadditionsprodukte 75	188
10.3.4.3 Synthese der gemischten <i>anti</i> -Cycloadditionsprodukte 84	194
10.3.5 Experimente zur katalytischen, aeroben Oxidation und asymmetrischen (3+2)-Cycloaddition von Cyclopentadien mit α -Iminoestern	208
10.3.5.1 Darstellung der Cycloaddukte 92	208
10.3.5.2 Derivatisierung der Kaskaden-Cycloadditionsprodukte 92	223
10.3.6 Experimente zur formalen 1,3-dipolaren Cycloaddition von Cumarinen mit α -Iminoestern	226
10.3.7 Experimente zur (6+3)-Cycloaddition von Fulvenen mit α -Iminoestern	247
10.3.7.1 Katalysierte, asymmetrische, <i>endo</i> -selektive (6+3)-Cycloaddition zur Darstellung der Cycloaddukte 124	247
10.3.7.2 Diels-Alder-Reaktion der (6+3)-Cycloaddukte zur Darstellung der Verbindungen 146-149	249
10.3.7.3 Katalysierte, asymmetrische, <i>endo</i> -selektive (6+3)/(4+2)-Tandemsequenz zur Darstellung der Cycloaddukte 146	252
10.3.7.4 Katalysierte, asymmetrische, <i>exo</i> -selektive (6+3)/(4+2)-Tandemsequenz zur Darstellung der Cycloaddukte 150'	277
10.4 Röntgenstrukturanalysen	297
10.4.1 Kristallographische Daten der Verbindung 120f	297
10.4.2 Kristallographische Daten der Verbindung 146aa	306
11. Abkürzungsverzeichnis	315
12. Literaturverzeichnis	321
Danksagung	333
Curriculum Vitae	334
Eidesstattliche Erklärung	335
Anhang	337

Kurzfassung

In der chemischen Biologie werden niedermolekulare Verbindungen als Werkzeuge zur Untersuchung und Aufklärung von biochemischen Prozessen oder biologischen Systemen eingesetzt. Die Identifizierung geeigneter Verbindungen ist durch das Screening von Substanzbibliotheken möglich. Entsprechende Substanzbibliotheken können basierend auf dem Konzept der Biologie-orientierten Synthese (BIOS) hergestellt werden, wobei die biologische Relevanz das Schlüsselkriterium ist. In diesem Zusammenhang gelten Naturstoffe und die ihnen zugrunde liegenden Grundgerüste als privilegiert, da sie den chemischen Strukturraum repräsentieren, der von der Natur während der Evolution selektiert wurde.



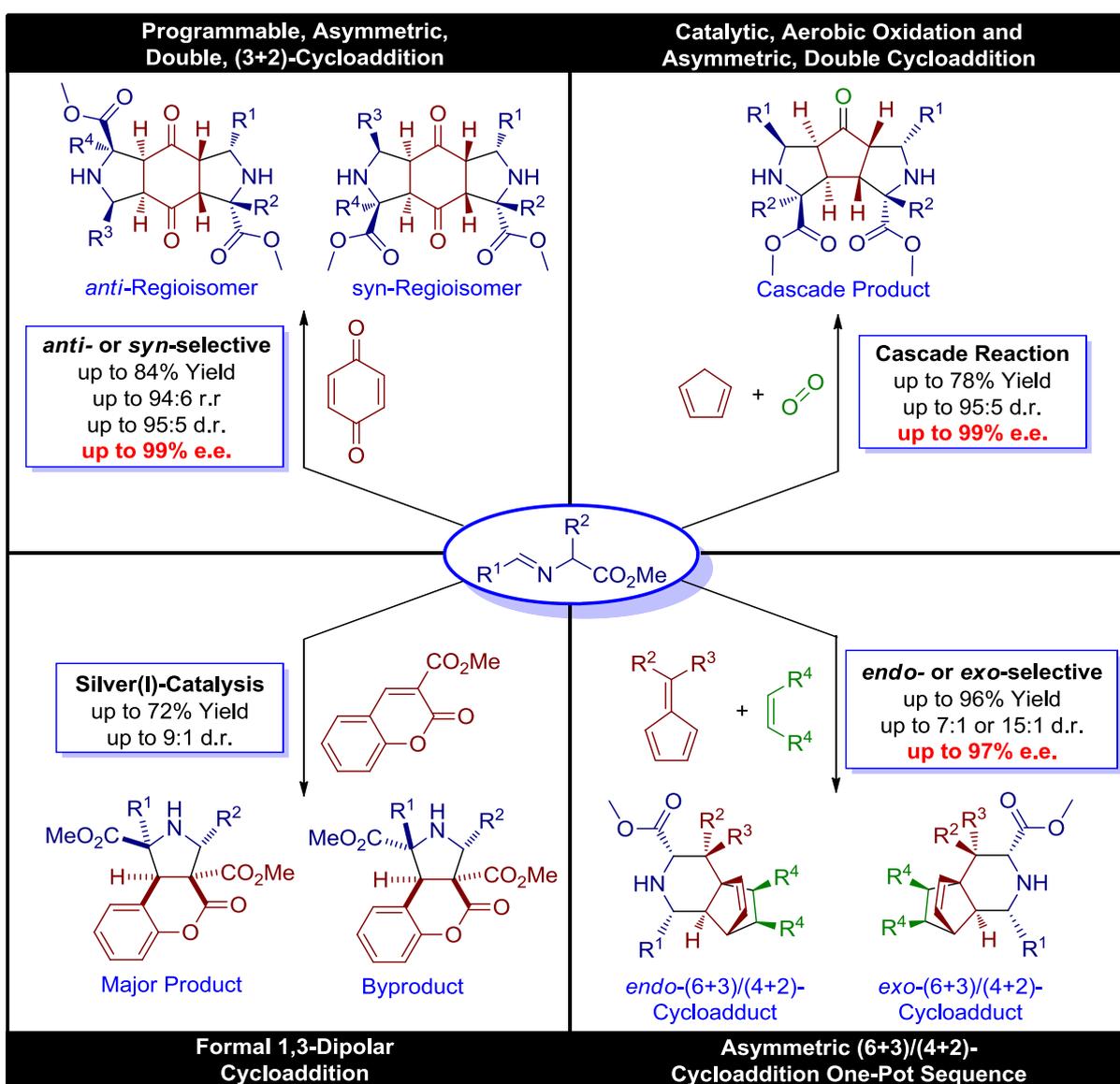
Die Synthese von naturstoffinspirierten Substanzbibliotheken erfordert effiziente Synthesemethoden. Cycloadditionsreaktionen von 1,3-Dipolen mit Dipolarophilen sind in diesem Kontext bemerkenswert, da sie die effiziente Darstellung von komplexen, cyclischen Verbindungen erlauben. Azomethinylide gehören zu den am häufigsten genutzten 1,3-Dipolen. Azomethinylide ermöglichen die Synthese komplexer Pyrrolidine mit bis zu vier Stereozentren, die in vielen Naturstoffen oder Pharmazeutika vorkommen. Die Cycloadditionsprodukte können dabei mit guten Ausbeuten und hohen Regio-, Diastereo- und Enantioselektivitäten gewonnen werden. Daher wurde insbesondere der Einsatz von Azomethinyliden in asymmetrischen 1,3-dipolaren Cycloadditionen in den letzten Jahren intensiv untersucht.

Basierend auf dem Konzept der Biologie-orientierten Synthese wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit verschiedene metallkatalysierte 1,3-dipolare Cycloadditionsreaktionen von Azomethinyliden für die Synthese von naturstoffinspirierten Substanzbibliotheken entwickelt. Es wurde eine programmierbare, hoch enantioselektive Tandemcycloaddition ausgehend von 1,4-Benzochinon beschrieben, die die Darstellung komplexer Moleküle mit acht Stereozentren erlaubt. Durch geringe Variationen der Reaktionsbedingungen lässt sich diese Methode zur Bildung von unterschiedlichen Stereoisomeren steuern. Darüber hinaus konnten erstmals beide Enantiomere einer Verbindung unter Verwendung desselben chiralen Katalysators gewonnen werden. Aufbauend auf diesen Ergebnissen wurde ferner eine effiziente Multikomponenten Kaskade für die Synthese polycyclischer, naturstoffinspirierter Verbindungen mit hoher Diastereo- und Enantioselektivität entwickelt. Die Kaskade besteht aus der kupfer-katalysierten aeroben Oxidation von Cyclopentadien zu Cyclopentadienon und darauffolgender asymmetrischer Tandem-(3+2)-Cycloaddition mit Azomethinyliden. Auch die Umsetzung von Azomethinyliden mit Coumarinen wurde untersucht. Diese schrittweise ablaufende formale, 1,3-dipolare Cycloaddition führt selektiv zur Bildung von *trans*-substituierten Pyrrolidinen als Hauptprodukte. Außerdem wurden hoch enantioselektive Eintopf (6+3)/(4+2)-Tandemsequenzen für die Synthese von strukturell und stereochemisch komplexen Verbindungen erarbeitet. In diesem Zusammenhang wurde die erste asymmetrische (6+3)-Cycloaddition von Azomethinyliden mit Fulvenen beschrieben. Hervorzuheben ist, dass durch die Wahl des chiralen Katalysators die Reaktion selektiv zu dem *endo*- oder dem *exo*-(6+3)-Cycloadditionsprodukt gelenkt werden kann.

Die entwickelten Methoden wurden für die Synthese fokussierter Substanzsammlungen genutzt. Biologische Untersuchungen in verschiedenen zellbasierten Assays resultierten in der Identifizierung potentieller Inhibitoren des Hedgehog-Signalwegs.

Abstract

In chemical biology small molecules are used as tools to study and to elucidate biochemical processes or biological systems. The identification of suitable compounds is possible by screening of compound libraries. Relevant compound libraries can be prepared based on the concept of biology-oriented synthesis (BIOS), in which the biological relevance is the key criterion. In this context, natural products and their underlying scaffolds are considered privileged, since they represent the chemical space, which was selected by nature during evolution.



The synthesis of natural product inspired compound libraries requires efficient synthetic methods. In this context cycloaddition reactions of 1,3-dipoles with dipolarophiles are remarkable because they allow the efficient preparation of complex cyclic compounds. Azomethine ylides are one of the most frequently used 1,3 dipoles. Azomethine ylides enable the synthesis of complex pyrrolidines with up to four stereocenters, which occur in many natural products and pharmaceuticals. The cycloaddition products can be obtained with good yields and high regio-, diastereo-, and enantioselectivities. Therefore, especially the use of azomethine ylides in asymmetric 1,3-dipolar cycloadditions has been intensively studied in recent years.

Based on the concept of biology-oriented synthesis various metal-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition reactions of azomethine ylides for the synthesis of natural product inspired compound libraries were developed in the present work. A programmable, highly enantioselective tandem cycloaddition starting from 1,4-benzoquinone was described. The method allows the preparation of complex molecules with eight stereocenters. By small variations in the reaction conditions this tandem cycloaddition can be programmed for formation of different stereoisomers. In addition, for the first time both enantiomers of a compound can be obtained using the same chiral catalyst. Further, based on these results an efficient multi-component cascade for the synthesis of polycyclic, natural product inspired compounds with high diastereo- and enantioselectivity was developed. The cascade consists of the copper-catalyzed aerobic oxidation of cyclopentadiene to cyclopentadienone and subsequent asymmetric tandem (3+2) cycloaddition with azomethine ylides. Also the reaction of azomethine ylides with coumarins was investigated. This stepwise formal, 1,3-dipolar cycloaddition leads selectively to the formation of trans substituted pyrrolidines as the major products. Furthermore, highly enantioselective one-pot (6+3)/(4+2) tandem sequences for the synthesis of structurally and stereochemically complex compounds were developed. In this context, the first asymmetric (6+3) cycloaddition of azomethine ylides with fulvenes was described. It is remarkable that the reaction can be selectively directed to the *endo*- or *exo*-(6+3) cycloaddition product by the choice of the chiral catalyst.

The developed methods were used for the synthesis of focussed compound libraries. Biological studies in various cell-based assays resulted in the identification of potential inhibitors of the hedgehog signaling pathway.

Kapitel 1

Allgemeine Einleitung

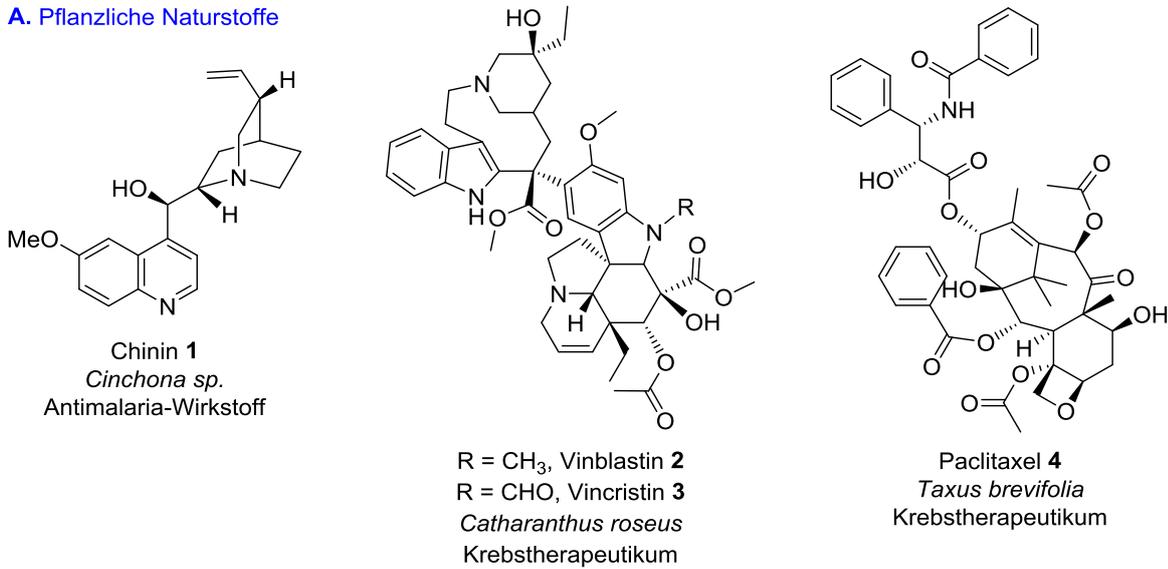
1.1 Naturstoffe

Seid Jahrtausenden macht sich die Menschheit die Eigenschaften von Naturstoffen zunutze. Zur Behandlung von Krankheiten wurden in der traditionellen Volksmedizin Kräuter, Beeren, Wurzeln und Rinden eingesetzt.^[1] Die ältesten Niederschriften zum Einsatz von Pflanzen zur Linderung von Krankheiten stammen aus Mesopotamien (2.600 Jahre vor Christus). Auch aus Ägypten (1.600 Jahre v. Chr.), China (1.100 Jahre v. Chr.) und Indien (1000 Jahre v. Chr.) sind entsprechende Dokumentationen bekannt, während die Griechen und Römer mit der Entwicklung von pflanzlichen Arzneien in der damals bekannten westlichen Welt ihren Beitrag leisteten (~460-100 Jahre v. Chr.).^[2-3] Die Araber erhielten die griechischen-römischen Erkenntnisse während des Mittelalters (500-1200 n. Chr.) und fügten dieses Wissen in Kombination mit den chinesischen und indischen Anwendungen von pflanzlichen Arzneien ihrer eigenen Volksmedizin hinzu.^[2] Aus den artenreichen Regenwäldern Zentral- und Mittelamerikas oder Afrikas ist hingegen wenig überliefert, da das Wissen um den Einsatz von pflanzlichen oder tierischen Arzneimittelquellen häufig nur verbal von einem Schamanen zum anderen weitergegeben wurde.^[3]

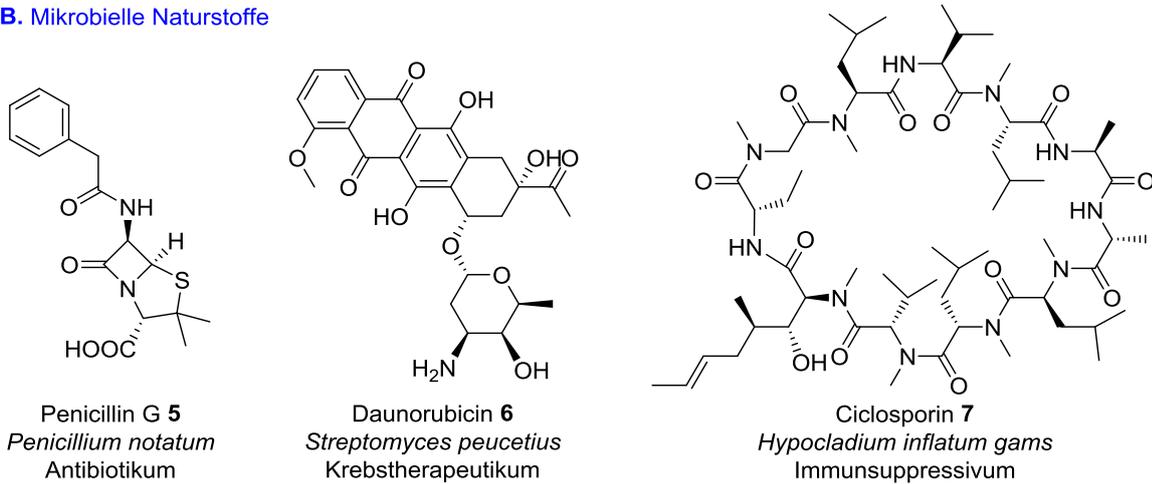
Viele dieser beschriebenen medizinischen Anwendungen waren sehr erfolgreich. Jedoch wurden die biologisch aktiven Bestandteile erst mit Beginn des 18. Jahrhunderts aufgeklärt.^[1] So isolierten die französischen Pharmazeuten Joseph Bienaimé Caventou und Pierre Joseph Pelletier 1820 den Antimalaria-Wirkstoff Chinin **1** aus den Rinden verschiedener Arten von Chinarindenbäumen (*Chinchona species*). Die Pflanzen stammen aus Südamerika, wo ihre Rinden traditionell zur Linderung von Fieber eingesetzt wurden, bevor sie ab 1600 auch in Europa zur Behandlung von Malaria zum Einsatz kamen.^[2] Auch wenn volksmedizinisch Krebserkrankungen nicht genau definiert wurden, konnten viele Zytostatika aus pflanzlichen Arzneien isoliert werden. Unter den heute als Chemotherapeutika eingesetzten Wirkstoffen befinden sich beispielsweise die aus der Pflanze Madagaskar-Immergrün (*Catharanthus roseus*) isolierten Vincaalkaloide Vinblastin **2** und Vincristin **3**. Aber auch das Chemotherapeutikum Paclitaxel **4** ist pflanzlichen Ursprungs und wurde aus der Rinde der Pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) gewonnen.^[2]

Mit der Entdeckung des durch Schimmelpilze (*Penicillium notatum*) gebildeten Penicillins **5** durch Alexander Fleming im Jahr 1929 rückten auch von Mikroorganismen synthetisierte Naturstoffe in den Fokus der Wirkstoffforschung.^[2] Neben vielen der heute eingesetzten Antibiotika wurden auch weitere Wirkstoffe aus Mikroorganismen isoliert. So wurde der Arzneistoff Daunorubicin **6** aus dem Bakterium *Streptomyces peucetius* extrahiert.^[4-5] Aber auch das in der Transplantationsmedizin eingesetzte Immunsuppressivum Ciclosporin **7** ist mikroorganischen Ursprungs (isoliert aus dem Pilz *Hypocladium inflatum gams*).^[6]

A. Pflanzliche Naturstoffe



B. Mikrobielle Naturstoffe



C. Marine Naturstoffe

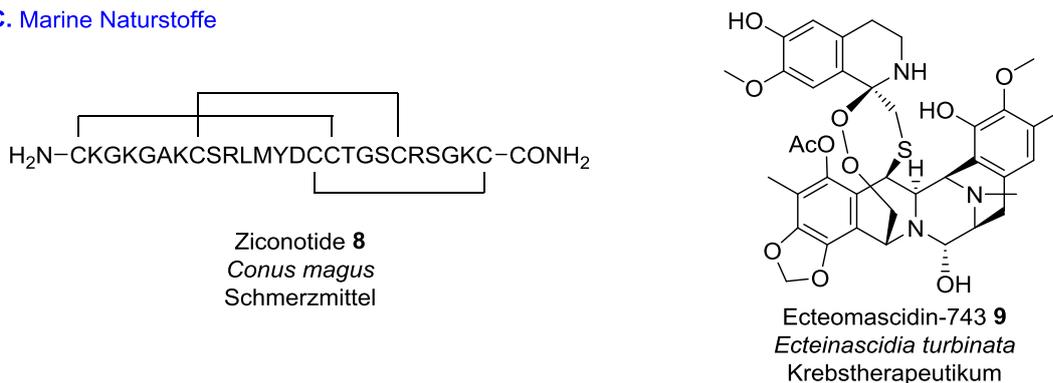


Abbildung 1.1 – Beispiele für pflanzliche, mikrobielle und marine Wirkstoffe.

Mit der Entwicklung neuer Tauchtechnologien zu Beginn der 1950er Jahre erschlossen sich mit den in den Ozeanen vorkommenden marinen Organismen vielfältige neue Quellen an Naturstoffen.^[7] Bislang wurden von der *US Food and Drug Administration* (FDA) oder der *European Medicines Agency* (EMA) acht marine Wirkstoffe zugelassen (Stand 2014).^[8]

Dazu zählen unter anderem das Schmerzmittel Ziconotide **8** (Prialt®). Der Wirkstoff ist das synthetische Äquivalent des 25 Aminosäure enthaltenden Peptids ω -Conotoxin MVIIA, welches ursprünglich aus dem Gift der fischjagenden Kegelschnecke *Genus magus* isoliert wurde.^[7,9] Das 1969 erstmals aus karibischen Manteltieren (*Ecteinascidia turbinata*) isolierte Chemotherapeutikum Ecteinascidin-743 **9** ist ein weiteres Beispiel für einen marinen Naturstoff, der in der Medizin eingesetzt wird.^[7,9] Bemerkenswert ist, dass bei dem Vergleich der molekularen Grundgerüste von Naturstoffen mit denen mariner Naturstoffe festgestellt wurde, dass 71% der marinen Naturstoffgerüste ausschließlich von marinen Organismen gebildet werden. Dies deutet auf die Möglichkeit hin, bei der Erforschung von marinen Naturstoffen chemische aber auch biologische Neuheiten zu entdecken.^[10]

Die oben aufgeführten Wirkstoffe aus Pflanzen, Mikroorganismen oder marinen Organismen stellen nur einige wenige Beispiele für aus der Natur stammende Wirkstoffe dar. Sie verdeutlichen jedoch den noch heute geltenden hohen Stellenwert von Naturstoffen in der Wirkstoffforschung. Im Zeitraum 1981-2002 wurden 877 Moleküle als sogenannte *New Chemical Entities* (NCEs) zugelassen. Davon waren 49% Naturstoffe, semisynthetische Naturstoffe oder synthetische Verbindungen basierend auf Naturstoffen.^[11] Darüber hinaus waren bis 2005 mit 5-15% der Pflanzen nur ein Bruchteil systematisch erforscht, während davon ausgegangen wird, dass nur etwa 1% der Bakterien- und 5% der Pilz-Arten bekannt sind.^[12] Zusammen mit den Naturstoffquellen in den weitestgehend unerforschten marinen Lebensräumen stellt die Natur nach wie vor eine Quelle für vielfältige, potentielle Wirkstoffen dar.

1.2 Biologie-orientierte Synthese (BIOS)

Auch für die chemische Biologie sind Naturstoffe von großer Bedeutung. In der chemischen Biologie werden niedermolekulare Verbindungen, sogenannte *small molecules*, als Werkzeuge oder Sonden zur Untersuchung und Aufklärung von biochemischen Prozessen oder biologischen Systemen eingesetzt. Mit Hilfe entsprechender Verbindungen können beispielsweise gezielt Störungen in einem biologischen System hervorgerufen werden. Der Vergleich mit dem ungestörten biologischen System erlaubt dann Rückschlüsse auf die Funktionsweise des Systems.^[13] Geeignete Verbindungen lassen sich durch Screening von Substanzbibliotheken identifizieren. Bei der Beantwortung der Frage welche Art von Verbindungen man für solche Bibliotheken synthetisieren sollte, ergibt sich jedoch das Problem, dass der chemische Strukturraum, der alle theoretisch möglichen Wirkstoff-

ähnlichen Verbindungen umfasst, mit $>10^{60}$ Molekülen unvorstellbar groß ist.^[14-16] Darüber hinaus ist nur ein kleiner Teil dieser Moleküle biologisch relevant.^[14] Letzteres musste man in der pharmazeutischen Industrie mit Ernüchterung feststellen, als mit Beginn der 90er Jahre durch den Einsatz neuer Syntheseroboter mittels ungerichteter klassischer kombinatorischer Chemie große Mengen von unterschiedlichen, kleinen Molekülen in verhältnismäßig kurzer Zeit hergestellt werden konnten. Die Hoffnung war groß unter den auf diese Weise synthetisierten Millionen Verbindungen viele neue Wirkstoffkandidaten zu finden.^[17-18] Allerdings zeigte nur ein winziger Bruchteil eine biologische Aktivität, und nur die wenigsten davon eigneten sich als Kandidaten für die Wirkstoffentwicklung.^[17-19] Tatsächlich wurde mit Sorafenib **10** von Bayer bislang lediglich eine einzige durch kombinatorische Chemie synthetisierte Verbindung als *New Chemical Entity* (NCEs) zugelassen (Stand 2012, Abbildung 1.2).^[19]

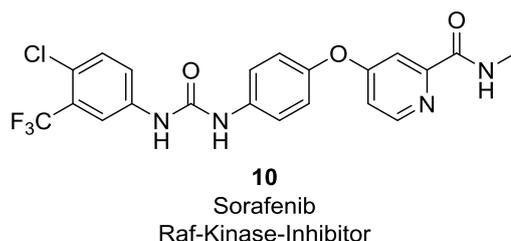


Abbildung 1.2 – Die bislang einzige *de novo* synthetisierte *New Chemical Entity*^[19]

Diese Ergebnisse führten zur Entwicklung neuer Konzepte um den biologisch relevanten Teil des chemischen Strukturraums einzuengen und nutzbar zu machen. Eines dieser Konzepte ist die von Herbert Waldmann und Mitarbeitern beschriebene Biologie-orientierte Synthese (BIOS), die der Identifizierung und Kartierung des biologisch relevanten Strukturraums dienen und darauf aufbauend die Synthese von fokussierten Substanzbibliotheken ermöglichen soll.^[15-16] Dabei baut die Biologie-orientierte Synthese auf zwei Konzepten auf, der strukturellen Klassifikation von Naturstoffen (SCONP) und dem Proteinstruktur-ähnlichkeitsclustering (PSSC).^[13]

Bei dem Konzept der Biologie-orientierten Synthese wird davon ausgegangen, dass Naturstoffe einen Teil des biologisch relevanten Strukturraums darstellen. Diese Annahme beruht darauf, dass die Natur auch beim Aufbau der Proteinstrukturen konservativ zu Werke ging.^[16] So gilt es heute als nachgewiesen, dass die Zahl an Domänenfamilien und vor allem die topologischen Faltungstypen deutlich geringer ist als die Anzahl der vorkommenden Proteine.^[17-18] Diese Konservierung auf bestimmte Strukturen hat zur Folge, dass auch nur eine eingeschränkte Zahl an verschiedenen Bindungstaschen für niedermolekulare

Verbindungen existieren.^[16] Es ist daher anzunehmen, dass die Natur im Verlauf der Evolutionsgeschichte Proteine und ihre entsprechenden Bindungspartner aneinander angepasst hat. Naturstoffe können daher hinsichtlich ihrer biologischen Aktivität als von der Natur prävalidiert angesehen werden. Als Sekundärmetaboliten werden Naturstoffe durch nacheinander geschaltete Enzyme biosynthetisch aufgebaut. Darüber hinaus entfalten sie auch ihre biologische Funktion durch Wechselwirkungen mit Proteinen. Dies bedeutet, dass Naturstoffe mit verschiedenen Proteinen interagieren und somit mehrere, unterschiedliche biologische Wirkungen hervorrufen können. Dabei spielen die Grundgerüste (*Scaffolds*) der Naturstoffe eine zentrale Rolle, da sie häufig die Strukturinformationen besitzen, die zur Erkennung und Bindung durch Proteine benötigt werden.^[15-16] Verwandte Naturstoffe mit einem identischen Grundgerüst weisen in der Regel ein genau definiertes biologisches Profil auf. Ihre Selektivität wird durch in ihnen enthaltene Stereozentren und Substituenten gesteuert.^[13]

Deshalb gelten Naturstoffe und besonders ihre Grundgerüste als privilegierte Strukturen und stellen somit einen Ausgangspunkt zur Identifizierung biologisch relevanter Strukturen dar. Aus diesem Grund wurde zur Kartierung des chemischen Strukturraums von Naturstoffen die erste strukturelle Klassifikation von Naturstoffen (SCONP) als Gerüststrukturbaum erstellt (Abbildung 1.3). Als Basis hierzu wurde das „Dictionary of Natural Products“ (DNP), die umfassendste Naturstoffdatenbank, verwendet. Allerdings wurden zur Vereinfachung anstelle der komplexen Naturstoffe nur ihre Grundgerüste, welche als die Gesamtheit ihrer Ringsysteme und die sie verbindenden aliphatischen Ketten definiert wurden, hierarchisch angeordnet. Hierzu wird jedes Grundgerüst schrittweise um jeweils einen Ring reduziert bis nur noch ein Ring übrig bleibt. Diese Sequenz aus Gerüststrukturen wird als Ast bezeichnet, das jeweils kleinere Gerüst als „Elter“ und die größere Gerüststruktur als „Kind“. Alle Äste zusammengesetzt ergeben den Naturstoffgerüstbaum, der sich in drei Gerüstklassen aufteilen lässt (Kohlenstoffzyklen, Stickstoff- und Sauerstoffheterozyklen). Das Konzept der SCONP wurde später auf weitere biologisch relevante Substanzklassen (z.B. Wirkstoffe) erweitert und mit virtuellen Gerüststrukturen vervollständigt.^[13,15-16]

Die Gerüststrukturen des SCONP-Baums basieren auf von der Natur prävalidierte Strukturen und bieten gute Startpunkte für die Planung der Synthese von Substanzbibliotheken. Die Ergebnisse der Arbeitsgruppe von Herbert Waldmann verdeutlichen, dass solche Naturstoff-inspirierten Substanzbibliotheken bei kleinerer Größe (200-500 Verbindungen) eine höhere Trefferquote hinsichtlich biologisch aktiver Verbindungen zeigen als Bibliotheken der klassischen, kombinatorischen Chemie.

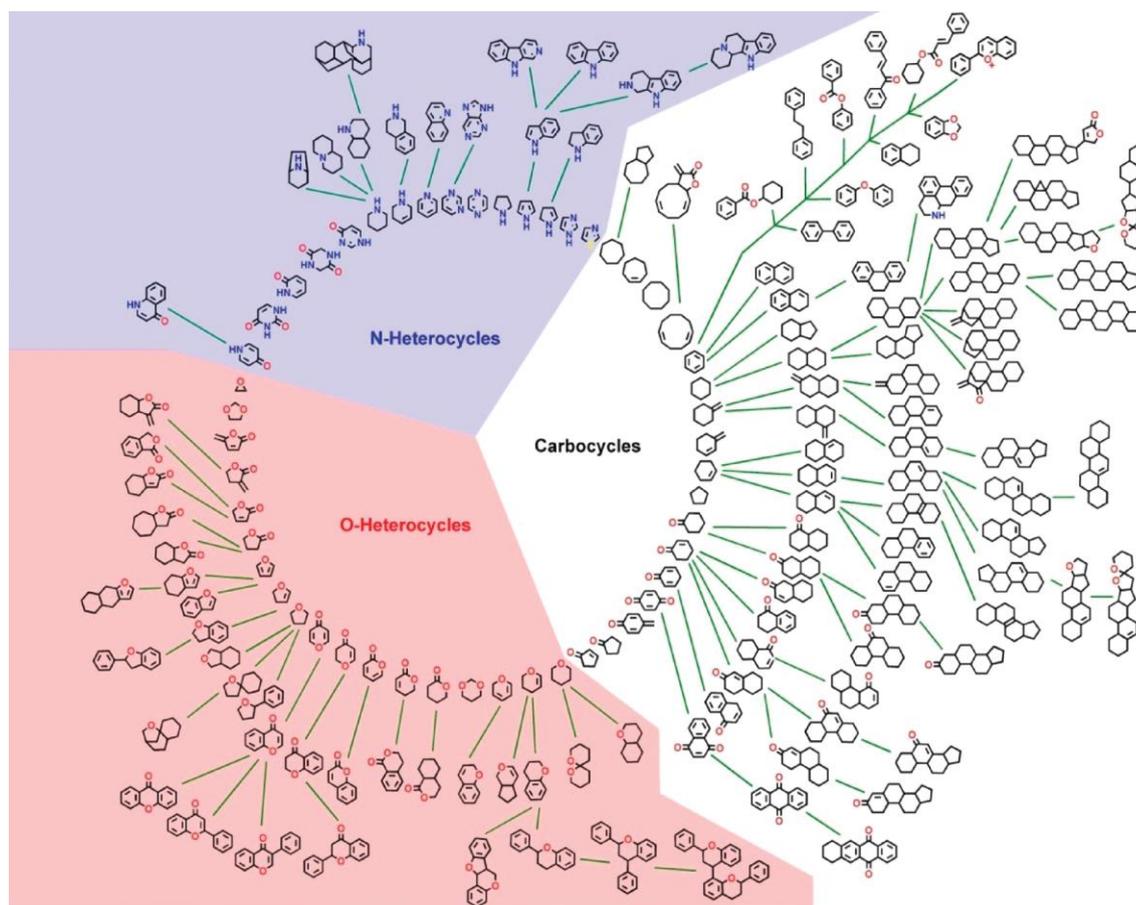
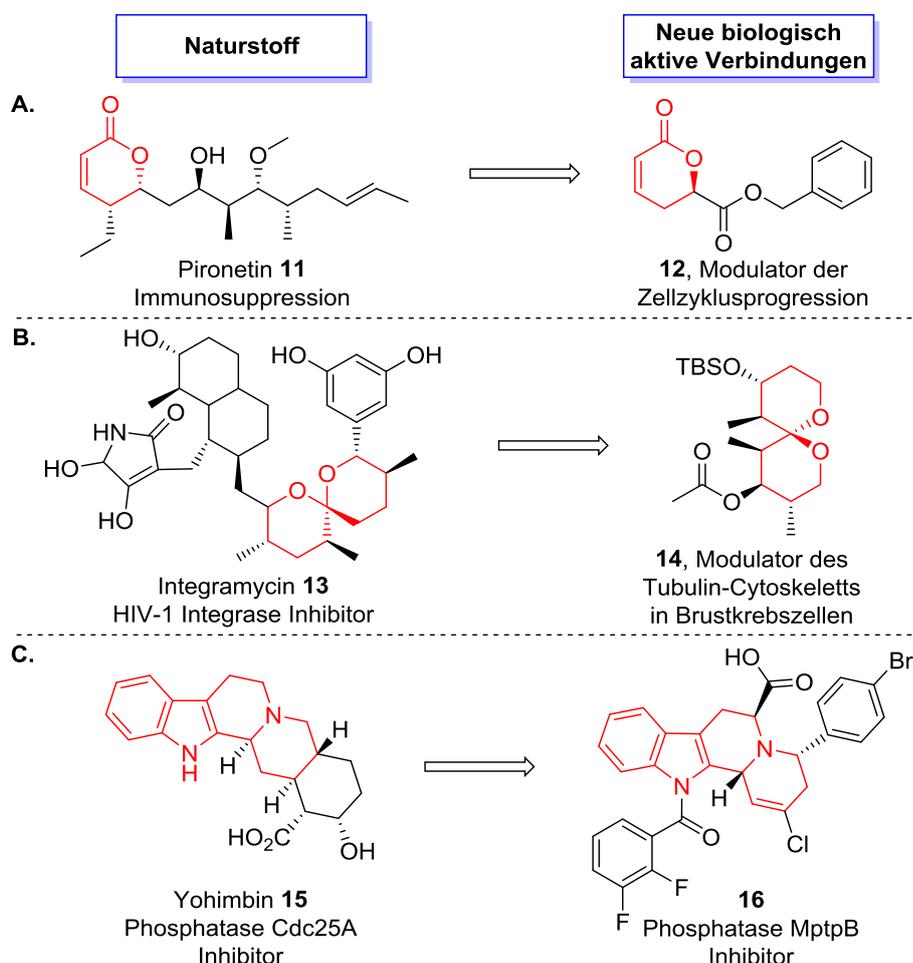


Abbildung 1.3 – SCONP-Gerüststrukturbaum des „Dictionary of Natural Products“ (DNP), Grafik übernommen aus Quelle^[15].

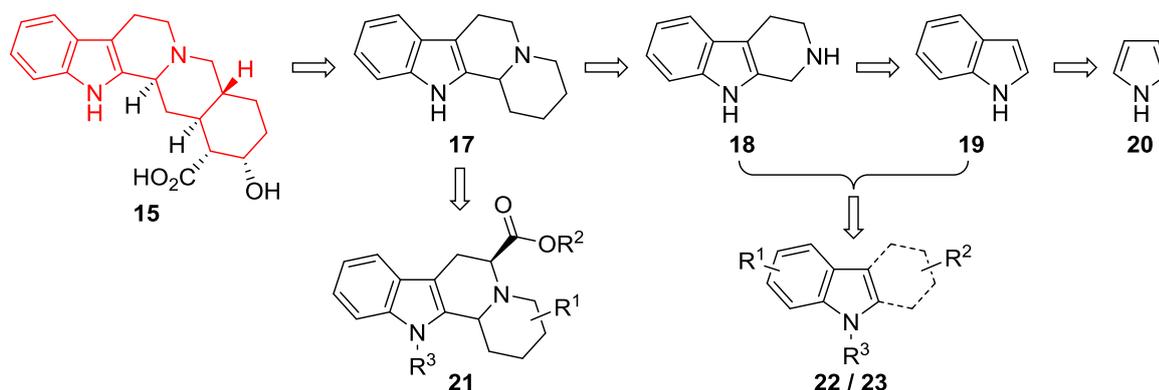
Unter Verwendung des Gerüststrukturbaums synthetisierte die Arbeitsgruppe von Herbert Waldmann verschiedene Substanzbibliotheken und untersuchten ihre biologische Aktivität in verschiedenen Screenings. Die auf diese Weise gefundenen biologisch aktiven Verbindungen untermauern das Potenzial des Konzeptes. Beispiele für biologisch aktive, niedermolekulare Verbindungen, die anhand von SCONP-basierten Substanzbibliotheken gefunden wurden, sind in Schema 1.1 dargestellt.^[20-22]

So wurde inspiriert von Naturstoffen, wie dem Pironetin **11**, eine asymmetrische oxa-Diels-Alder-Reaktion an fester Phase zur Darstellung einer α,β -ungesättigten δ -Lacton-Substanzbibliothek entwickelt (Schema 1.1-A). Aus dieser Bibliothek wurde zum Beispiel Verbindung **12** als neuer Modulator der Zellzyklusprogression identifiziert.^[20] Die Synthese einer Naturstoff-abgeleitete Spiroacetal-Substanzbibliothek resultierte unter anderem in der Identifikation von neuen Modulatoren des Tubulin-Cytoskeletts in Brustkrebszellen, wie Verbindung **14** (Schema 1.1-B).^[21] Die Entdeckung verschiedener neuer Phosphatase-Inhibitoren, wie Verbindung **16**, aus einer Yohimbin Alkaloid-inspirierten (**15**) Substanzbibliothek stellt nur eines von weiteren Beispielen dar (Schema 1.1-C).^[22]



Schema 1.1 – Beispiele für biologisch aktive Verbindungen, die anhand von SCONP-basierten Substanzbibliotheken entdeckt wurden. Das von Naturstoffen abgeleitete Grundgerüst ist rot hervorgehoben.^[20-22]

Das letzte Beispiel repräsentiert darüber hinaus eine Erweiterung des SCONP-Konzeptes zur Strukturvereinfachung unter Beibehaltung der ursprünglichen biologischen Aktivität: Dem Schwinghangeln (*Brachiation*). Der Begriff basiert auf der hangelnden Fortbewegung der Gibbons von Ast zu Ast und beschreibt die Bewegung von komplexeren, großen zu einfacheren, kleineren Gerüststrukturen entlang der Äste im Gerüststrukturbaum. Dabei soll die ursprüngliche Art der biologischen Aktivität erhalten bleiben, womit die biologische Relevanz von zentraler Bedeutung ist. Der *Brachiation* liegt die Hypothese zugrunde, dass die kleineren Strukturen gemeinsame Eigenschaften mit der jeweils größeren Gerüststruktur haben.^[16] Im vorliegenden Beispiel bedeutet dies, dass man sich von dem pentacyclischen Gerüst des Cdc25A-Inhibitors Yohimbin **15** zu tetra- **17**, tri- **18** und bicyclischen Gerüststrukturen **19** hangelt. Die Synthese von entsprechenden Substanzbibliotheken **21**, **22** bzw. **23** resultierte in mehreren neuen Cdc25A-Inhibitoren (Schema 1.2).^[16,22]



Schema 1.2 – *Brachiation* entlang des Gerüststrukturbaums ausgehend von dem pentazyklischen Cdc25A Inhibitors Yohimbine **15** zu tetra- **17**, tri- **18** und bityklischen Strukturgerüsten **19**. Entsprechende Substanzbibliotheken (**21**, **22** bzw. **23**) resultierten in mehreren neuen Cdc25A Inhibitoren.^[16,22]

Naturstoffe und somit auch von ihnen inspirierte niedermolekulare Verbindungen entfalten ihre Wirkung unter anderem durch Interaktion mit Proteinen. Bei diesen komplementären Protein-Ligand-Wechselwirkungen spielt die Struktur des Proteins, insbesondere der Bindetasche, eine entscheidende Rolle. Dabei steht eine hohe Sequenzähnlichkeit bei Proteinen häufig für eine große strukturelle Ähnlichkeit und somit auch für ähnliche Bindetaschen. Aber auch Proteine mit geringer Sequenzähnlichkeit können strukturelle Gemeinsamkeiten aufweisen. Ähnliche Bindungstaschen bedeuten jedoch auch, dass die Proteine mit ähnlichen Naturstoffen wechselwirken können. Die Komplementarität von Protein und Ligand wird folglich vor allem durch die Ausrichtung ihrer Interaktionspunkte bestimmt. Diese wiederum resultieren im Fall des Liganden aus seiner Gerüststruktur und bei dem Protein aus seinen Subfaltungstypen. Proteine mit ähnlichen Subfaltungstypen sollten demnach Liganden/Naturstoffe mit ähnlichen Gerüststrukturen binden. Auf Basis dieser Annahme entwickelten Herbert Waldmann und Mitarbeiter, ähnlich dem SCOMP, das Konzept des Proteinstrukturähnlichkeitsclusterings (PSSC), in dem Proteine gemäß ihren Subfaltungstypen zusammengefasst werden. Anhand dieser Gruppen können dann vielversprechende an Proteine bindende Gerüststrukturen oder aber für gegebene Gerüststrukturen passende Zielproteine identifiziert werden.^[16]

SCOMP und PSSC sind zwei komplementäre Konzepte zur Identifizierung biologisch relevanter Gerüststrukturen im unvorstellbar großen Strukturraum. Da das primäre Kriterium die biologische Relevanz ist, stellen beide Konzepte eine Grundlage für die Biologie-orientierte Synthese (BIOS) dar. Die Synthese von fokussierten Substanzbibliotheken auf Grundlage dieser beiden Konzepte erfordert, insbesondere im Fall von Naturstoff-inspirierten Verbindungen, mehrstufige Synthesen in Kombination mit anspruchsvollen chemischen

Methoden. Dieser Aufwand wird jedoch durch die, im Vergleich zur klassischen kombinatorischen Chemie, deutlich höheren Trefferquoten und die daraus resultierenden kleineren Bibliotheksgrößen (200-500 Verbindungen) aufgehoben. Dennoch stellt die Synthese von komplexen Naturstoff-inspirierten Substanzen ausgehend von einfach zugänglichen Substraten, in möglichst wenigen Reaktionsschritten eine besondere Herausforderung dar. Gängige Ansätze, um dieser Herausforderung zu begegnen, stellen unter anderem Kaskaden- und Dominoreaktionen oder multikatalytische Eintopf-Reaktionen dar.^[13,15-16]

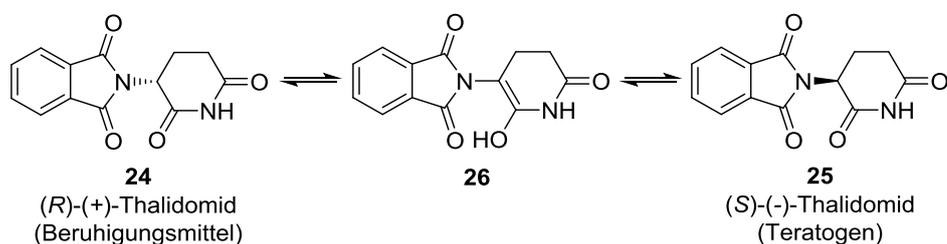
1.3 Racemate oder enantiomerenreine Verbindungen?

In der Biologie-orientierten Synthese sollen mittels fokussierter Substanzbibliotheken neue biologisch aktive Verbindungen gefunden werden. Da die beiden zugrunde liegenden Konzepte SCONP und PSSC strukturbasiert sind, ergibt sich daraus, dass die dreidimensionalen Strukturen der synthetisierten niedermolekularen Verbindungen eine zentrale Rolle spielen. Die dreidimensionale Struktur eines Moleküls resultiert vor allem aus quartären Kohlenstoffzentren, wobei ein Kohlenstoff mit vier unterschiedlichen Substituenten ein Stereozentrum darstellt. Die Frage, die sich daraus ergibt ist, ob die Verbindungen einer Substanzbibliothek für biologische Untersuchungen als Gemisch solcher Stereoisomere (Racemat entspricht einem 50:50-Gemisch) oder als enantiomerenreine Verbindungen synthetisiert werden sollten.

Es ist bekannt, dass Enantiomere zwar identische physikalische und chemische Eigenschaften aufweisen, in einer chiralen Umgebung können sie jedoch signifikant unterschiedliche pharmakologische Profile besitzen.^[23] Genauer bedeutet dies, dass lebende Systeme Chiralität erkennen können, da sie selber chiral sind. Das heißt die Interaktionspartner von niedermolekularen Verbindungen, wie zum Beispiel Rezeptoren, Enzyme oder Transporterproteine werden von der Natur aus chiralen Bausteinen aufgebaut. Daraus folgt, dass lebende Systeme auf sehr unterschiedliche Weise mit den Enantiomeren einer Verbindung wechselwirken können.^[24-25]

Welche gravierenden Folgen, besonders in der Medizinalchemie, dies haben kann wurde spätestens mit dem Contergan[®]-Skandal in den 1960er Jahren deutlich. Das als Beruhigungsmittel und gegen Schwangerschaftsübelkeit eingesetzte Contergan[®] enthielt das Racemat (**24** und **25**) des Wirkstoffes Thalidomid (Schema 1.3). Die Einnahme des Medikaments während der Schwangerschaft konnte jedoch zu Fehlbildungen der Föten

führen. Heute ist bekannt, dass das (*R*)-Enantiomer **24** des Wirkstoffes die sedierende Wirkung besitzt, während das (*S*)-Enantiomer **25** die teratogene Wirkung aufweist. Die enantiomerenreine Synthese des wirksamen (*R*)-Enantiomers **24** des Thalidomids zur Anwendung als Beruhigungsmittel stellt in diesem Fall jedoch keine Lösung des Problems dar, da unter physiologischen pH-Werten eine chirale Isomerisierung des Thalidomids in beide Richtungen durch Tautomerisierung des Ketons **24** bzw. **25** zum Enol **26** erfolgt (Schema 1.3).^[26] Trotz seiner Nebenwirkungen erlebt das Thalidomid in den letzten Jahre eine Renaissance unter anderem in der Krebstherapie.^[27]



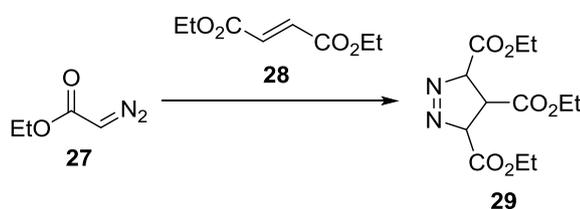
Schema 1.3 – Isomerisierung der beiden Thalidomid-Enantiomere via Keto-Enol-Tautomerisierung.^[26]

Generell zeigt dieses Beispiel jedoch die besondere Bedeutung, die enantiomerenreine Verbindungen beispielsweise in der Wirkstoffforschung haben können. Genaue Studien der biologischen Wirkungen der einzelnen Enantiomere einer Verbindung sind aber auch in der chemischen Biologie wichtig, denn auch bei der Untersuchung biologischer Prozesse unter Verwendung von biologisch aktiven Substanzen sollten Nebeneffekte vermieden werden. Dementsprechend werden Methoden zur Gewinnung enantiomerenreiner Verbindungen benötigt. Dabei können verschiedene Ansätze verfolgt werden, wie zum Beispiel die Auftrennung von Racematen oder die gezielte Synthese enantiomerenreiner Moleküle unter Verwendung chiraler Auxiliare oder chiraler Katalysatoren.

1.4 Die 1,3-Dipolare Cycloaddition

Fünfgliedrige Heterocyclen finden sich in vielen biologisch aktiven Naturstoffen und Pharmazeutika. Effektive Synthesemethoden zu ihrer Darstellung sind daher von hoher Bedeutung. Einen einfachen Zugang zu fünfgliedrigen Heterocyclen stellt die Addition von 1,3-Dipolen an Dipolarophilen dar. Diese sogenannte 1,3-dipolare Cycloaddition zählt zu den wichtigsten Reaktionen in der organischen Chemie.^[28-31]

1883 entdeckte Theodor Curtius mit dem Diazoessigsäureester **27** den ersten 1,3-Dipol.^[32] Fünf Jahre später beschrieb Eduard Buchner mit der Reaktion von Diazoessigsäureester **27** mit α,β -ungesättigten Estern **28** zu Pyrazolin **29** die erste 1,3-dipolare Cycloaddition, auch wenn er aufgrund fehlender analytischer Methoden falsche Strukturen berichtete (Schema 1.4).^[33-34] Nachfolgend wurden die verschiedensten 1,3-Dipole entdeckt. Allerdings wurden erst in den Sechziger-Jahren durch Rolf Huisgen systematische Studien durchgeführt und darauf aufbauend die generellen Anwendung von 1,3-Dipolen in Cycloadditionsreaktionen beschrieben.^[35] Zeitgleich entwickelten Robert B. Woodward und Roald Hoffmann ihr Konzept zur Erhaltung der Orbitalsymmetrie, welches die Grundlage zum Verständnis eines konzertierten Mechanismus für Cycloadditionen ermöglichte.^[36]



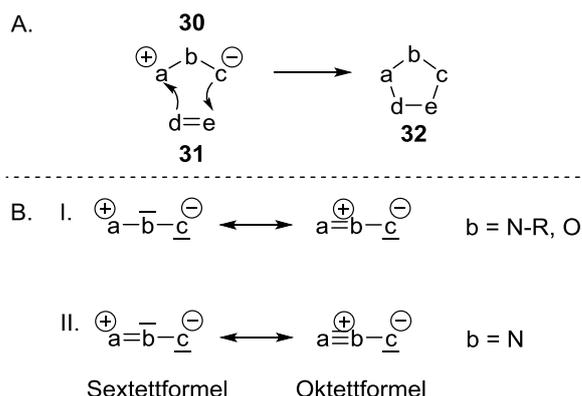
Schema 1.4 – 1,3-Dipolare Cycloaddition von Diazoessigsäureester **27** mit α,β -ungesättigten Estern **28**.^[33-34]

In den vergangenen Jahrzehnten wurde eine Vielzahl an asymmetrischen 1,3-dipolaren Cycloadditionsreaktionen zur Darstellung chiraler Heterozyklen entwickelt. Diese beruhen auf der Anwendung von chiralen 1,3-Dipolen, chiralen Dipolarophilen, chiralen Organokatalysatoren oder chiralen Metallkomplexen. Dennoch ist keine Methode übergreifend für eine große Zahl verschiedener 1,3-Dipole oder Dipolarophilen anwendbar. Die besondere Herausforderung bei der Entwicklung neuer 1,3-dipolarer Cycloadditionen besteht in der Kontrolle der Regio-, Diastereo- und Enantioselektivität.^[28-31]

1.4.1 Grundlagen der 1,3-Dipolaren Cycloaddition

Rolf Huisgen definierte den 1,3-Dipol als eine a-b-c Struktur **30** mit einem Elektronensextett und einer daraus resultierenden positiven Formalladung am Atom a, während das Atom c über ein freies Elektronenpaar und eine negative Formalladung verfügt. In der 1,3-dipolaren Cycloaddition reagiert ein solcher 1,3-Dipol mit einem Mehrfachbindungssystem, dem Dipolarophil d-e **31**, unter Löschung der Formalladungen zu einem 5-gliedrigen Zyklus **32** (Schema 1.5-A).^[35] Verbindungen mit einem Elektronensextett sind instabil. Daher hat diese

Darstellung nur die Bedeutung einer mesomeren Grenzstruktur, die die Reaktivität der Verbindung wiedergibt. Der Elektronenmangel am Atom a kann durch eine zusätzliche Bindung zu Atom b, welches über ein freies Elektronenpaar verfügt, aufgehoben werden. Diese Stabilisierung des 1,3-Dipols wird als interne Oktettstabilisierung bezeichnet (Schema 1.5-B).^[35]



Schema 1.5 – A. Allgemeine Darstellung der 1,3-dipolaren Cycloaddition nach Rolf Huisgen; **B.** Interne Oktettstabilisierung.^[35]

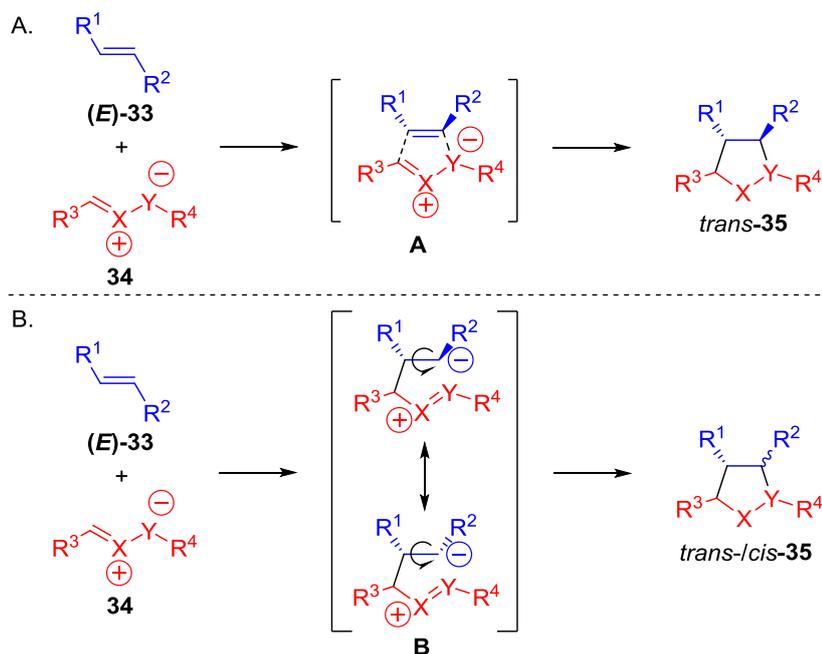
Basierend auf ihrer Struktur lassen sich 1,3-Dipole in zwei Gruppen einteilen. Die erste Gruppe umfasst die Allyl-Anionen, zu denen unter Anderem die Azomethinylide und Nitrone mit einem Stickstoff als Atom b sowie Carbonyllyde und Ozon mit einem Sauerstoff als Atom b gehören. Die zweite Gruppe der Propargyl/Allenyl-Anionen ist hingegen mit Vertretern wie den Nitrilyliden und Nitriloxiden auf ein Stickstoffatom in b-Position beschränkt.^[28,30] Eine Auflistung und Klassifizierung der zwölf 1,3-Dipole der Allyl-Anionen-Gruppe und der sechs Dipole der Propargyl/Allenyl-Gruppe ist in Tabelle 1.1 wiedergegeben. Die ebenfalls bekannten aber weniger gebräuchlichen Schwefel- oder Phosphor-haltigen 1,3-Dipole sind hierbei nicht berücksichtigt.

Die 1,3-dipolare Cycloaddition erfolgt durch konzertierte, pericyclische Verschiebung (Intermediat **A**) von 2π Elektronen des Dipolarophils **33** und 4π Elektronen des Dipols **34** (Schema 1.6-A).^[28-29] Diese Addition verläuft unter Beibehaltung der Stereochemie entsprechend den Woodward-Hoffmann-Regeln und entspricht somit einer $[\pi 4_s + \pi 2_s]$ -Cycloaddition.^[28] Dennoch beschrieben Rolf Huisgen *et al.* später, dass auch die Möglichkeit einer schrittweise erfolgenden Reaktion besteht (Schema 1.6-B). In diesem Fall verläuft die Reaktion über ein Intermediat **B**. Durch Isomerisierung des ursprünglichen Dipolarophils (**E**)-**33** kann die Stereochemie verloren gehen.^[28-29]

Tabelle 1.1 – Klassifizierung der 1,3-Dipole.^[28,30,35]

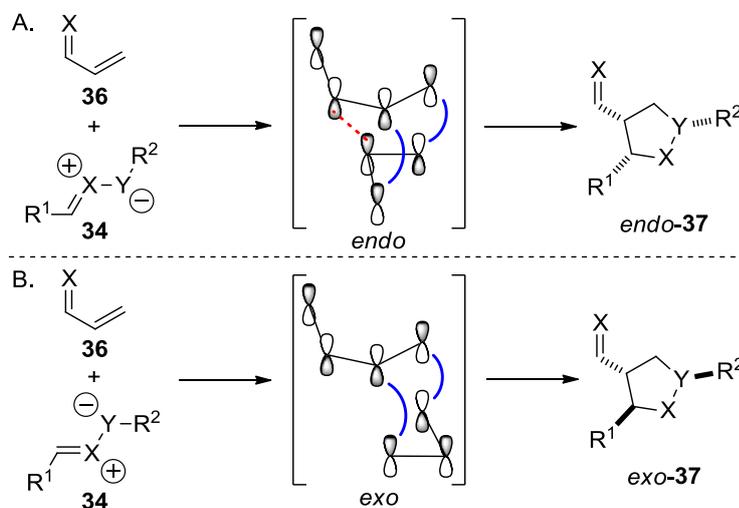
Allyl-Anion Typ			
Stickstoff als mittelständiges Atom	Sauerstoff als mittelständiges Atom		
$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\overset{\oplus}{\text{N}}-\overset{\ominus}{\text{C}} \\ \diagdown \end{array}$	Azomethinylide	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\overset{\oplus}{\text{O}}-\overset{\ominus}{\text{C}} \\ \diagdown \end{array}$	Carbonylylide
$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\overset{\oplus}{\text{N}}-\overset{\ominus}{\text{N}} \\ \diagdown \end{array}$	Azomethinimine	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\overset{\oplus}{\text{O}}-\overset{\ominus}{\text{N}} \\ \diagdown \end{array}$	Carbonylimine
$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\overset{\oplus}{\text{N}}-\overset{\ominus}{\text{O}} \\ \diagdown \end{array}$	Nitrone	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\overset{\oplus}{\text{O}}-\overset{\ominus}{\text{O}} \\ \diagdown \end{array}$	Carboxyloxide
$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N}=\overset{\oplus}{\text{N}}-\overset{\ominus}{\text{N}} \\ \diagdown \end{array}$	Azimine	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N}=\overset{\oplus}{\text{O}}-\overset{\ominus}{\text{N}} \\ \diagdown \end{array}$	Nitrosimine
$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N}=\overset{\oplus}{\text{N}}-\overset{\ominus}{\text{O}} \\ \diagdown \end{array}$	Azoxyverbindungen	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N}=\overset{\oplus}{\text{O}}-\overset{\ominus}{\text{O}} \\ \diagdown \end{array}$	Nitrosoxide
$\begin{array}{c} \oplus \\ \text{O}=\text{N}-\overset{\ominus}{\text{O}} \\ \end{array}$	Nitroverbindungen	$\begin{array}{c} \oplus \\ \text{O}=\text{O}-\overset{\ominus}{\text{O}} \end{array}$	Ozon
Propargyl/Allenyl-Anion Typ			
Nitrilium-betaine	Diazonium-betaine		
$\begin{array}{c} \oplus \\ -\text{C}\equiv\text{N}-\overset{\ominus}{\text{C}} \\ \diagdown \end{array}$	Nitrilylide	$\begin{array}{c} \oplus \\ \text{N}\equiv\text{N}-\overset{\ominus}{\text{C}} \\ \diagdown \end{array}$	Diazoalkane
$\begin{array}{c} \oplus \\ -\text{C}\equiv\text{N}-\overset{\ominus}{\text{N}} \\ \diagdown \end{array}$	Nitrilimine	$\begin{array}{c} \oplus \\ \text{N}\equiv\text{N}-\overset{\ominus}{\text{N}} \\ \diagdown \end{array}$	Azide
$\begin{array}{c} \oplus \\ -\text{C}\equiv\text{N}-\overset{\ominus}{\text{O}} \end{array}$	Nitriloxide	$\begin{array}{c} \oplus \\ \text{N}\equiv\text{N}-\overset{\ominus}{\text{O}} \end{array}$	Distickstoffoxide

Der Übergangszustand der konzertierten 1,3-dipolaren Cycloaddition wird durch die Molekülgrenzorbitale der Substrate bestimmt, wobei zwischen drei Typen unterschieden werden kann (Abbildung 1.4-A). In Abhängigkeit der Natur der Substrate beruht der erste Typ (Typ 1) auf der Interaktion zwischen dem höchsten besetzten Molekülorbital (*Highest Occupied Molecular Orbital*, HOMO) des Dipols und dem niedrigsten unbesetzten Molekülorbital (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*, LUMO) des Dipolarophils. In einem weiteren Typ wird die Reaktion durch die LUMO-Dipol/HOMO-Dipolarophil-Interaktion dominiert (Typ 3). Im Fall energetisch sehr ähnlicher Molekülgrenzorbitale des Dipols und Dipolarophils können beide Interaktionen (Typ 2) parallel auftreten.^[28-30] Azomethinylide und Azomethinimine sind Beispiele für Substrate, die in der 1,3-dipolaren Cycloaddition nach Typ 1 reagieren. Beispiele für nach Typ 2 reagierende Substrate sind die Nitriloxide und für Typ 3 die Ozone und Distickstoffoxide.^[28]



Schema 1.6 – **A.** Konzertierte 1,3-dipolare Cycloaddition; **B.** Schrittweise erfolgende 1,3-dipolare Cycloaddition unter Verlust der Stereochemie.^[29]

Auch auf die *exo/endo*-Selektivität der Cycloaddition von 1,3-Dipolen **34** mit Dipolarophilen **36** haben Molekülgrenzorbital-Interaktionen einen Einfluss (Schema 1.7). Aufgrund schwacher sekundärer π -Orbital-Interaktionen wird der *endo*-Übergangszustand (Schema 1.7-A) im Gegensatz zum *exo*-Übergangszustand (Schema 1.7-B) stabilisiert. Dennoch können diese Einflüsse durch andere Faktoren, wie zum Beispiel sterische Effekte in Abhängigkeit von den Substituenten der Substrate, kompensiert werden.^[28-29]



Schema 1.7 – Übergangszustände der *endo*- und *exo*-selektiven Cycloaddition von 1,3-Dipol **34** mit Dipolarophil **36**. Primäre Orbitalinteraktionen sind blau und sekundäre Orbitalinteraktionen rot hervorgehoben.^[28]

Eine große Bedeutung im Zusammenhang mit Grenzorbital-Interaktionen in 1,3-dipolaren Cycloadditionen fällt Lewis-sauren Metallen zu. Durch die Koordinierung des 1,3-Dipols oder des Dipolarophils mit dem Metall können die Energieniveaus der Molekülgrenzorbitale herabgesetzt werden (Abbildung 1.4-B).^[28-30] Neben diesem katalytischen Effekt auf die 1,3-dipolare Cycloaddition kann das Lewis-saure Metall auch die Selektivität der Reaktion beeinflussen. So können die Regio-, Diastereo- und Enantioselektivität der Reaktion unter Verwendung von Metall-Ligand-Komplexen kontrolliert werden. Diese Eigenschaften sind die Grundlage für die Entwicklung katalysierter, asymmetrischer 1,3-dipolarer Cycloadditionen zur Darstellung von enantiomerenreinen 5-gliedrigen Heterozyklen gewesen.^[28-29] In den letzten Jahrzehnten wurde ein breites Spektrum an verschiedenen 1,3-dipolaren Cycloadditionsmethoden unter Verwendung verschiedener Lewis-saurer Metalle und Liganden beschrieben, die jedoch häufig in ihrer Substrattoleranz eingeschränkt sind.

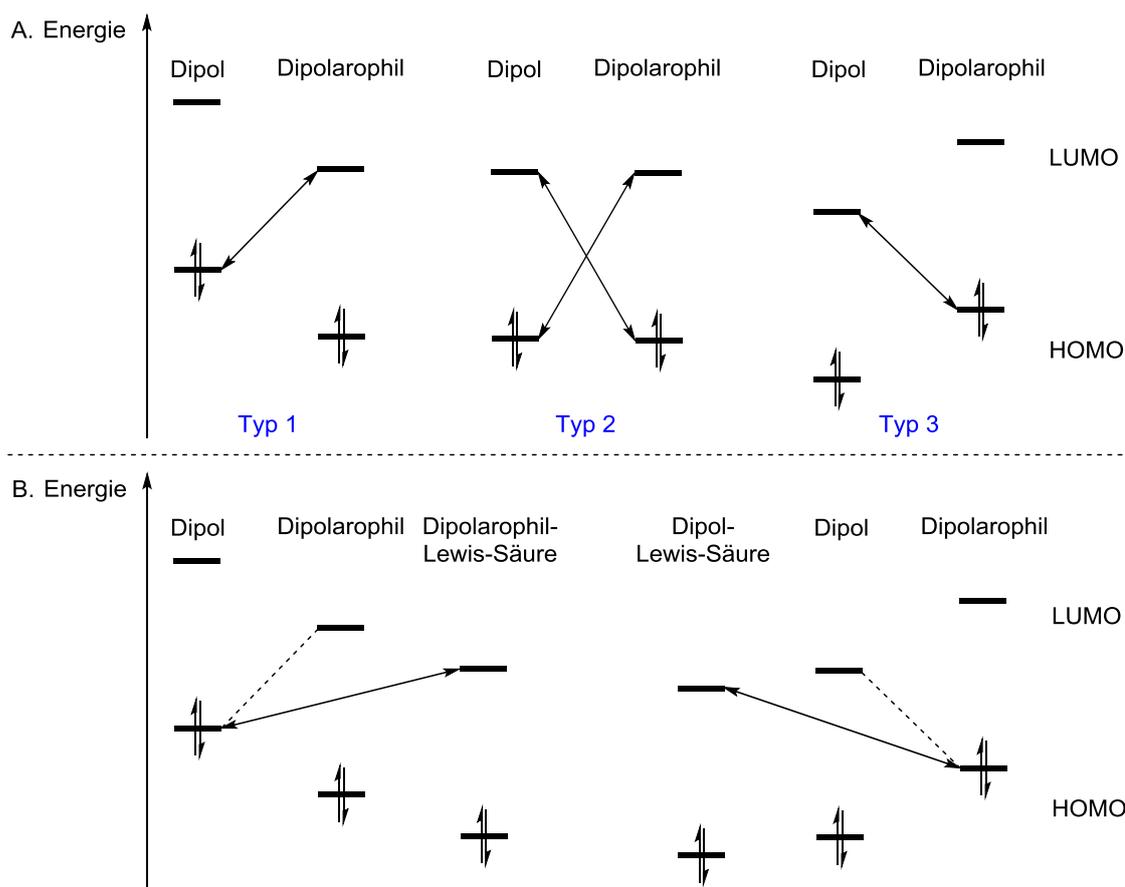
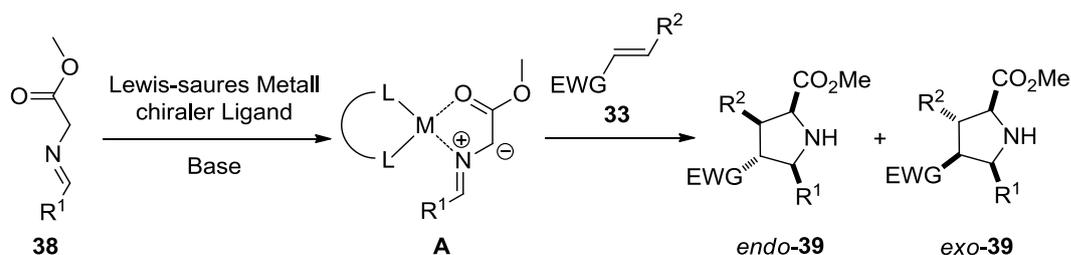


Abbildung 1.4 – **A.** Einteilung der 1,3-dipolaren Cycloadditionen nach Auftreten möglicher Grenzorbital-Interaktionen. Typ 1: HOMO-Dipol/LUMO-Dipolarophil-Interaktion; Typ 2: HOMO-Dipol/LUMO-Dipolarophil- und LUMO-Dipol/HOMO-Dipolarophil-Interaktion; Typ 3: LUMO-Dipol/HOMO-Dipolarophil-Interaktion; **B.** Veränderung des Grenzorbitalenergie durch Koordination des Dipolarophils (links) oder des Dipols (rechts) durch eine Lewis-Säure.^[28]

1.4.2 Asymmetrische 1,3-Dipolare Cycloadditionen von Azomethinylden

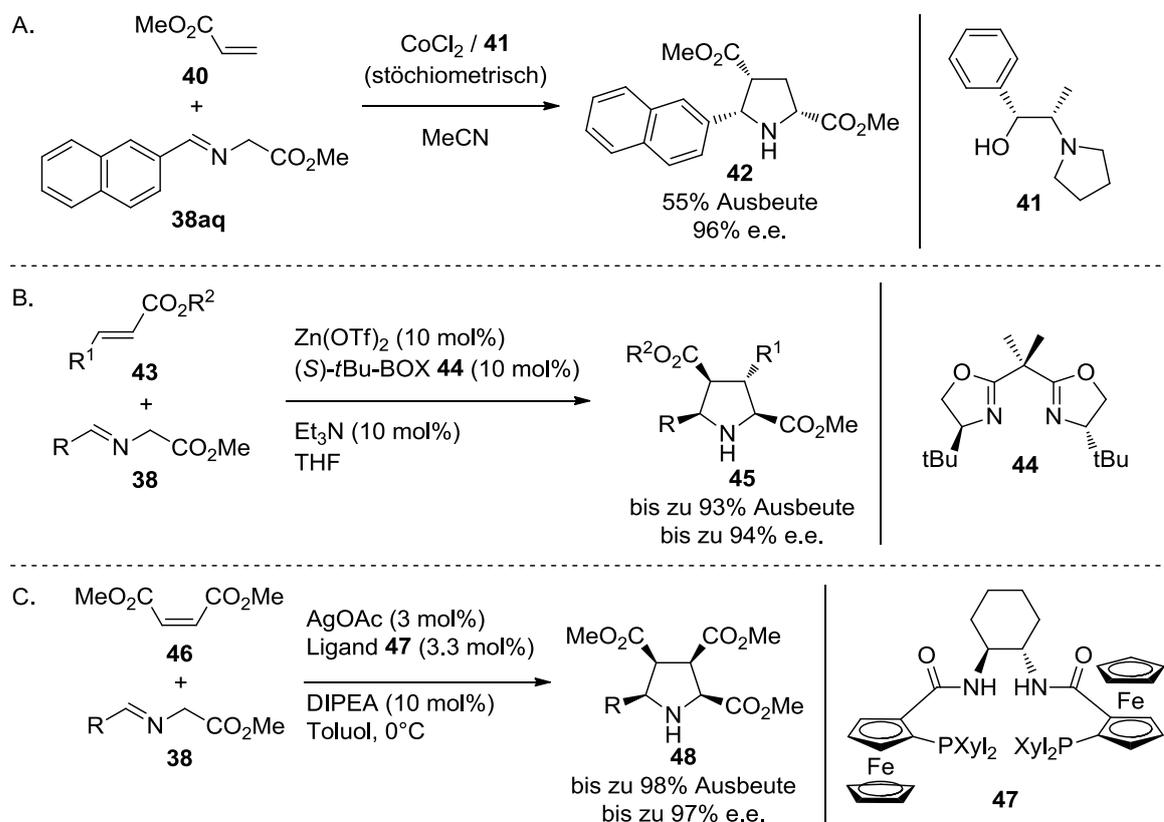
Azomethinylide gehören zu den am häufigsten eingesetzten 1,3-Dipolen in 1,3-dipolaren Cycloadditionsreaktionen. Die Cycloaddition eines Azomethinylids mit aktivierten Alkenen oder Alkinen ermöglicht den schnellen Zugang zu Pyrrolidinen **39**, die wichtige Bausteine in der Synthese von Naturstoffen, Pharmazeutika und chiralen Liganden sind.^[37-42] Zur Erzeugung von Azomethinylden stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Die *in situ* Generierung durch Metallierung von α -Iminoestern **38** unter basischen Bedingungen zählt zu den am häufigsten angewandten Verfahren.^[39] Die Koordinierung des α -Iminoesters **38** durch das Metall erleichtert die Deprotonierung der enolisierbaren C- α -Position.^[30,42] Der Metalloazomethindipol **A** reagiert mit dem Dipolarophil **33** zu den entsprechenden Pyrrolidinen **39** mit bis zu vier Stereozentren (Schema 1.8).^[39]



Schema 1.8 – 1,3-Dipolare Cycloaddition von α -Iminoestern **38** mit Dipolarophilen **33** katalysiert durch einen Metall-Ligand-Komplex.^[30]

Wie in den vorausgegangenen Kapiteln verdeutlicht wurde ist der Zugang zu enantiomerenreinen Verbindungen für biologische Untersuchungen von entscheidender Bedeutung. Dementsprechend besteht auch ein großer Bedarf an katalysierten, asymmetrischen 1,3-dipolaren Cycloadditionen mit Azomethinylden zur Darstellung enantiomerenangereicherter Pyrrolidine. Ein großer Anteil der heute bekannten asymmetrischen Methoden beruht auf dem Einsatz von chiralen Katalysatorkomplexen, die *in situ* durch die Koordination eines Lewis-sauren Metalls durch einen chiralen Liganden gebildet werden.^[37,41-42]

Die erste asymmetrische 1,3-dipolare Cycloaddition berichteten 1991 Ronald Grigg *et al.* für die Umsetzung von α -Iminoester **38aq** mit Acrylsäuremethylester **40** (Schema 1.9-A).^[37,39,41-42] Der in stöchiometrischen Mengen eingesetzte Komplex aus Co^{II} und dem von (1*R*,2*S*)-Ephedrin abgeleiteten Ligand **41** führt unter vollständiger *endo*-Selektivität zur Bildung des gewünschten Produktes **42** mit einer Enantioselektivität von 96%.^[43]



Schema 1.9 – Die erste asymmetrische 1,3-dipolare Cycloaddition von α -Iminoestern **38** mit Dipolarophilen nach Rolf Grigg *et al.* (A.)^[43], Katalysierte, asymmetrische 1,3-dipolare Cycloadditionen von α -Iminoestern **38** unter Verwendung eines [Zn^{II}/Bisoxazolin **44**]-Komplexes nach Karl A. Jørgensen *et al.* (B.)^[44] bzw. unter Verwendung eines [Ag^I/Bisferrocenylphosphinamid **47**]-Komplexes nach Xumu Zhang *et al.* (C.)^[45]

Trotz dieser vielversprechenden Ergebnisse wurde erst 2002 über die erste katalytische, enantioselektive 1,3-dipolare Cycloaddition unter Verwendung von substöchiometrischen Mengen eines chiralen Metall-Ligand-Komplexes berichtet.^[39,41-42] Unabhängig voneinander entwickelten die Gruppen um Karl A. Jørgensen^[44] und Xumu Zhang^[45] unterschiedliche Metall-Ligand-Komplexe, die die katalytische, asymmetrische 1,3-dipolare Cycloaddition von α -Iminoestern **38** mit Dipolarophilen ermöglichen. Karl A. Jørgensen *et al.* setzten für die 1,3-dipolare Cycloaddition von α -Iminoester **38** mit Methylacrylaten **43** einen [Zn^{II}/Bisoxazolin **44**]-Komplex als chiralen Katalysator ein und erhielten die gewünschten Pyrrolidine **45** mit hohen Ausbeuten und Enantiomerenüberschüssen von bis zu 94% (Schema 1.9-B).^[44] Zeitgleich zeigten Xumu Zhang *et al.* die enantioselektive Umsetzung von α -Iminoestern **38** mit Maleinsäuredimethylester **46** zu Pyrrolidinen **48**, katalysiert durch den [Ag^I/Bisferrocenylphosphinamid **47**]-Komplex (Schema 1.9-C).^[45]

In Folge dieser Ergebnisse wurden verschiedene Methoden zur katalysierten, asymmetrischen, 1,3-dipolaren Cycloaddition von α -Iminoestern entwickelt. Dabei wurden die Komplexe verschiedener Metalle (Cu, Ag, Zn, Ni, Ca, Au) mit einer Vielfalt an strukturell unterschiedlichen ein- oder zweizahnigen chiralen Liganden als Katalysatoren verwendet.^[41-42] Neben den Komplexen der Bisoxazolin- **44**^[44] und Bisferrocenylphosphinamid-Liganden **47**^[45] werden unter anderem die Metall-Ligand-Komplexe von TF-BIPHAM **49**^[46-56], Segphos **50**^[57-61], BINAP **51**^[62-63], QUINAP **52**^[64], Phosphoramidit **53**^[65], Josiphos **54**^[66], Ferrocenylaziridinylalkohol **55**^[67], Ferrocenyloxazolin **56**^[68-70] und Fesulphos **57**^[71-75] als chirale Katalysatoren eingesetzt (Abbildung 1.5). Dabei haben die verschiedenen Komplexe gemeinsam, dass mit ihnen eine hohe Enantioselektivität in 1,3-dipolaren Cycloadditionen von einfachen α -Iminoestern mit verschiedenen Dipolarophilen erzielt werden kann, wobei die Substrattoleranz oft eingeschränkt ist.^[41]

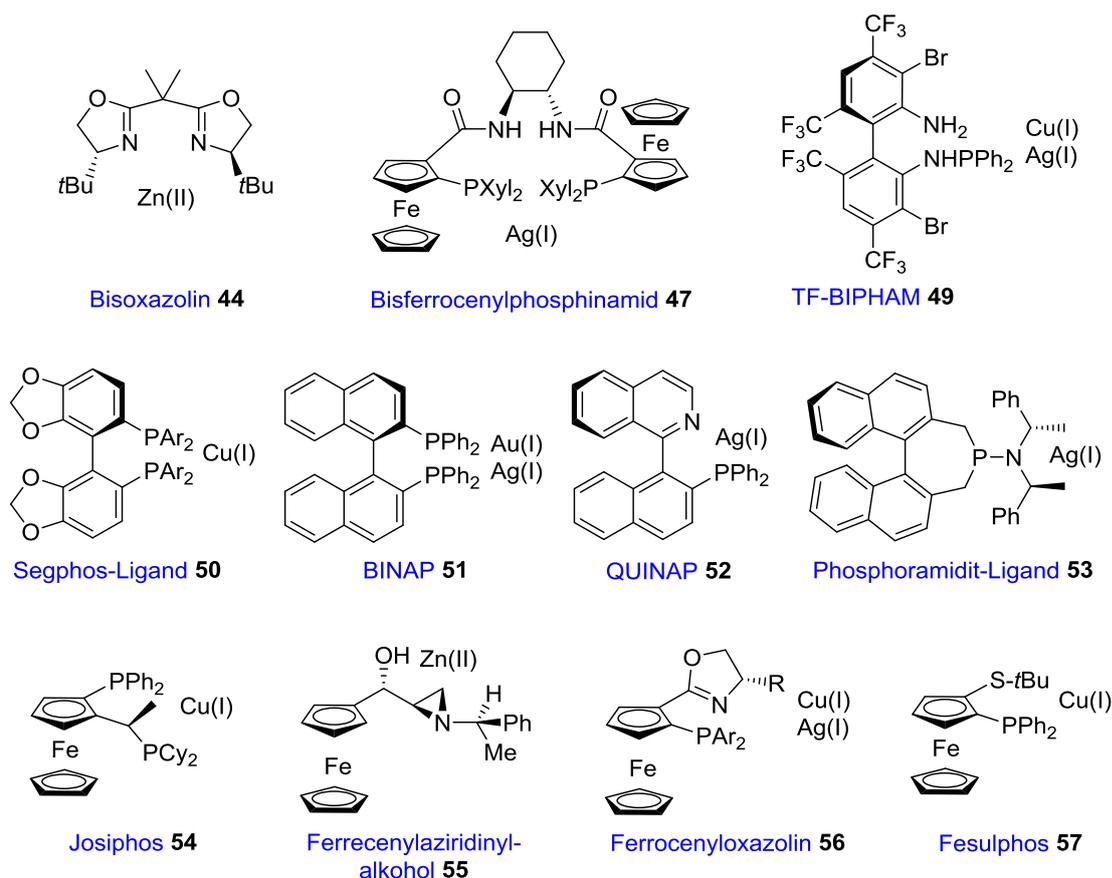
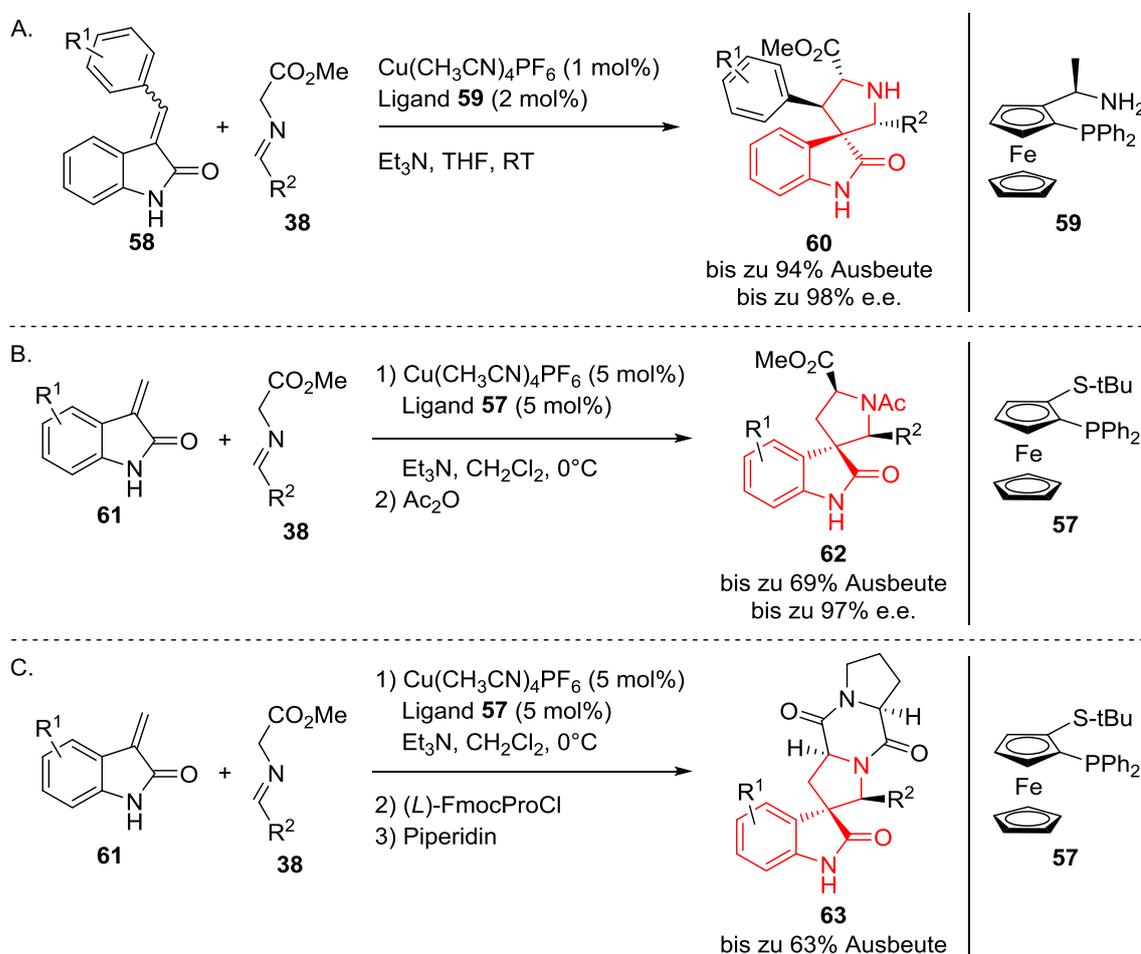


Abbildung 1.5 – Ausgewählte Beispiele chiraler Liganden für die asymmetrische 1,3-dipolare Cycloaddition von α -Iminoestern. Zusätzlich sind die gängigen Metall-Ionen des entsprechenden Metall-Ligand-Komplexes aufgeführt.

1.4.3 1,3-Dipolare Cycloadditionen von Azomethinyliden in BIOS

Im Rahmen der Biologie-orientierten Synthese werden 1,3-dipolare Cycloadditionsreaktionen auch in der Arbeitsgruppe von Herbert Waldmann intensiv untersucht. In diesem Zusammenhang wurden verschiedene katalysierte, asymmetrische (3+2)-Cycloadditionen zur Darstellung Naturstoff-inspirierter Substanzbibliotheken entwickelt (Schema 1.10).

Spirooxindol-Alkaloide sind ein Beispiel für eine Naturstoffklasse, die für die chemische Biologie und die Wirkstoffforschung von großem Interesse ist. Neben der großen strukturellen Vielfalt wecken besonders die beträchtlichen Bioaktivitäten vieler Spirooxindole das Interesse an dieser Naturstoffklasse.^[76-77]



Schema 1.10 – Ausgewählte Beispiele von katalysierten, asymmetrischen, 1,3-dipolaren Cycloaddition zur Darstellung Naturstoff-inspirierter Substanzbibliotheken aus der Arbeitsgruppe von Herbert Waldmann.^[78-79]

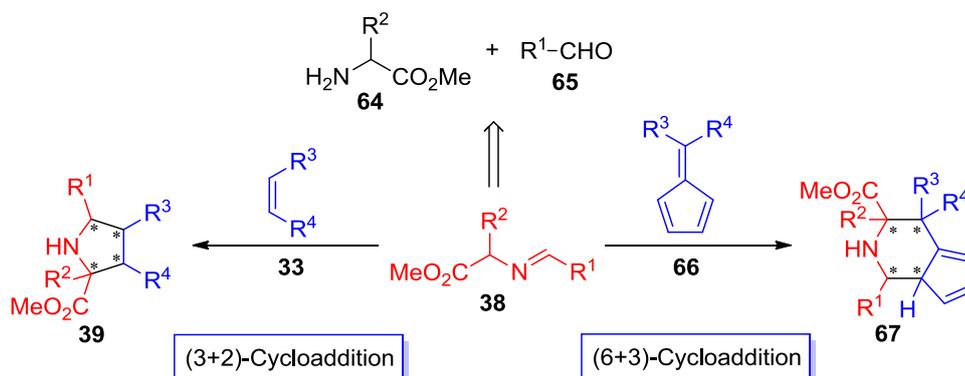
Zur Synthese entsprechender Spirooxindol-inspirierter Substanzbibliotheken entwickelte die Arbeitsgruppe um Herbert Waldmann katalysierte, asymmetrische 1,3-dipolare Cyclo-

additionsreaktionen von α -Iminoestern **38** mit Benzylidenlindolin-2-onen **58** bzw. 3-Methylenoxindolen **61** (Schema 1.10-A+B).^[78-79] Im ersten Fall wurden α -Iminoester **38** und Benzylidenlindolin-2-one **58** in Gegenwart des chiralen Katalysator-Komplexes aus Cu^I-Ionen und dem Ferrocen-Ligand **59** umgesetzt (Schema 1.10-A).^[78] Die enantioselektive Umsetzung des α -Iminoesters **38** mit 3-Methylenoxindol **61** erfolgt unter Katalyse mit dem Metall/Ligand-Komplex [Cu^I/(*R*)-Fesulphos **57**] (Schema 1.10-B).^[79] In beiden Fällen konnten die gewünschte 3,3'-Pyrrolidinylnspiro-2-oxindole **60** bzw. **62** in guten Ausbeuten und mit hohen Enantioselektivitäten gewonnen werden. Darüber hinaus ließ sich die zweite Methode in einer Eintopf-Sequenz zur Synthese von Spirotryprostatin A Analoga **63** einsetzen (Schema 1.10-C).^[79]

Kapitel 2

Zielsetzung

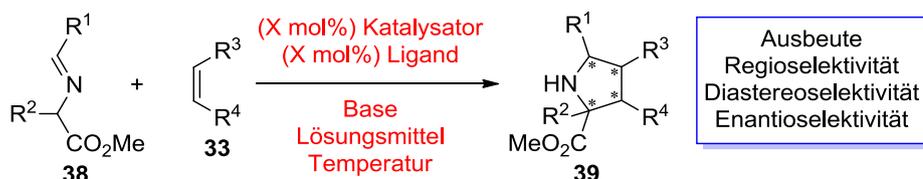
Basierend auf dem Konzept der Biologie-orientierten Synthese sollten im Rahmen der vorliegenden Arbeit katalysierte, asymmetrische 1,3-dipolare Cycloadditionen zur Synthese von Naturstoff-inspirierten Substanzbibliotheken entwickelt und optimiert werden. Ziel dabei war, ausgehend von einfachen Startmaterialien, wie den α -Iminoestern **38**, die durch die Kondensation von Aminosäuren **64** mit Aldehyden **65** darstellbar sind, in Kombination mit verschiedenen Dipolarophilen komplexe, Naturstoff-inspirierte Gerüststrukturen aufzubauen. Zu diesem Zweck sollten zur Darstellung von Pyrrolidinen **39** (3+2)-Cycloadditionen von α -Iminoestern **38** mit aktivierten Alkenen **33**, die bislang nicht in 1,3-dipolaren Cycloadditionen zum Einsatz kamen, untersucht werden (Schema 2.1, links). Um eine größere Vielfalt an Produkten zu ermöglichen, wurden die Studien ferner auf enantioselektive Cycloadditionen höherer Ordnung ausgedehnt. In diesem Zusammenhang sollte die Möglichkeit einer katalysierten, asymmetrischen (6+3)-Cycloaddition von α -Iminoestern **38** mit Fulvenen **66** zur Gewinnung von Piperidin-Derivaten **67** ausgelotet werden (Schema 2.1, rechts).



Schema 2.1 – Synthese von Pyrrolidin- **39** und Piperidin-Derivaten **67** mittels (3+2)-Cycloaddition von α -Iminoestern **38** mit Alkenen **33** bzw. via (6+3)-Cycloaddition von α -Iminoestern **38** mit Fulvenen **66**.

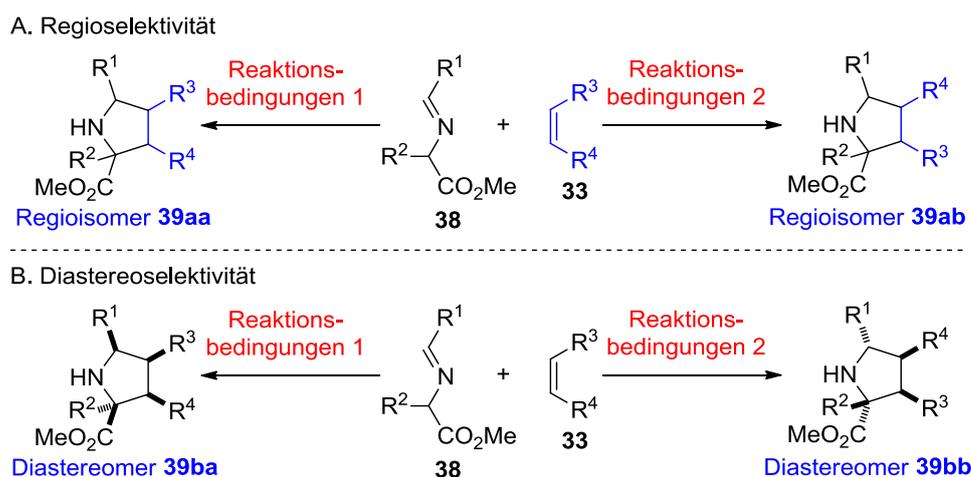
Der Schwerpunkt der Arbeit lag in der Entwicklung und Optimierung der asymmetrischen Cycloadditionsreaktionen. Wie bereits dargelegt wurde, werden in vielen 1,3-dipolaren Cycloadditionen chirale Metall-Ligand-Komplexen als Katalysatoren eingesetzt. Dies führte dazu, dass dem Synthesechemiker eine große Auswahl an verschiedenen Metall-Ligand-Komplexen zur Verfügung steht. Aus diesem Grund wurde in dieser Arbeit der Fokus auf chirale Metall-Ligand-Komplexe aus Lewis-sauren Metallen und chiralen, kommerziell erhältlichen Liganden als Katalysatoren gelegt. Die Reaktionsoptimierung sollte allgemein unter Berücksichtigung der Produktausbeute sowie der Regio-, Diastereo- und Enantioselektivität durchgeführt werden. Der Katalysator, der chirale Ligand, die eingesetzte

Base, das Lösungsmittel und die Reaktionstemperatur stellen dabei die zu optimierenden Parameter dar (Schema 2.2). Im Anschluss an die Optimierung sollten die Anwendbarkeit und die Substrattoleranz der entwickelten Cycloadditionsreaktion untersucht und dabei eine kleine Substanzsammlung für erste biologische Untersuchungen gewonnen werden.

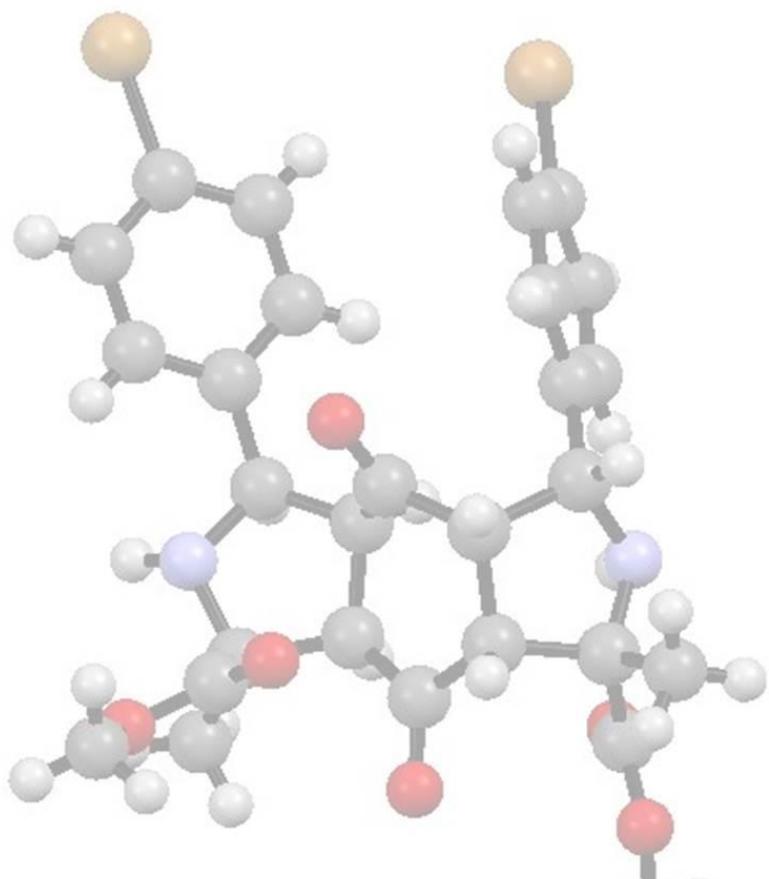


Schema 2.2 – Allgemeines Reaktionsschema zur Optimierung von 1,3-dipolaren Cycloadditionen mit α -Iminoestern **38** am Beispiel der (3+2)-Cycloaddition (in rot die zu optimierenden Parameter, blau eingrahmt die Optimierungskriterien).

Ein wichtiger Aspekt in Hinblick auf die Anwendbarkeit der Reaktionen aber auch auf die Vielfalt an Produkten, die gewonnen werden können, stellte die Selektivität dar. Ein weiteres Ziel der Arbeit sah vor, im Verlauf der Optimierung die Synthese verschiedener Isomere auszuloten. Im Idealfall sollte durch geringfügige Variationen in den Reaktionsbedingungen die Darstellung verschiedener Regioisomere, wie zum Beispiel **39aa** und **39ab** (Schema 2.3-A), oder verschiedener Diastereomere, beispielsweise die *endo*- bzw. *exo*-Cycloadditionsprodukte **39ba** und **39bb** (Schema 2.3), ermöglicht werden.

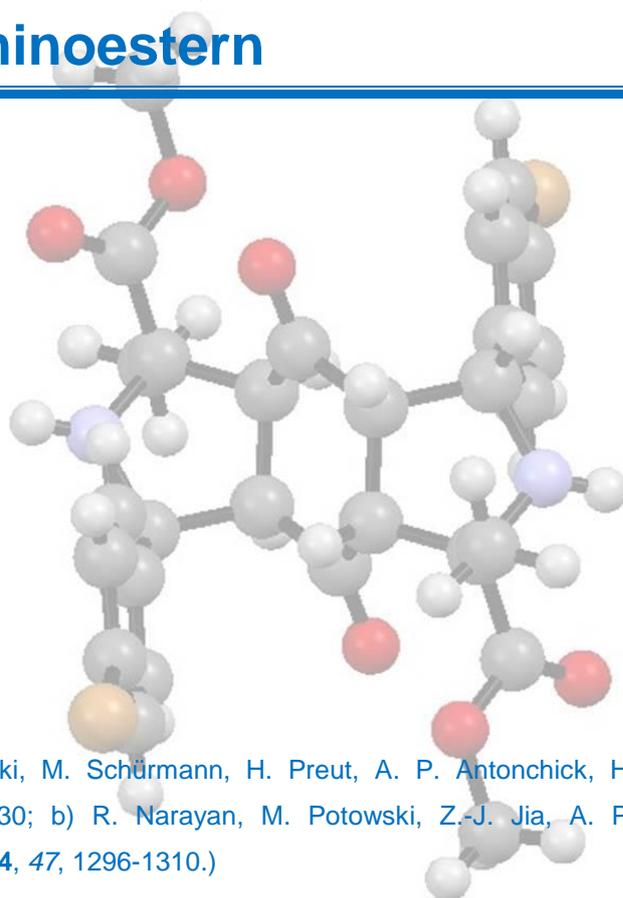


Schema 2.3 – Ansatz für die Steuerung der Regio- und/oder Diastereoselektivität der 1,3-dipolaren Cycloaddition von α -Iminoestern **38** durch Variation der Reaktionsbedingungen am Beispiel der (3+2)-Cycloaddition.



Kapitel 3

Katalysierte, asymmetrische (3+2)-Cycloadditionen von 1,4-Benzochinon mit α -Iminoestern

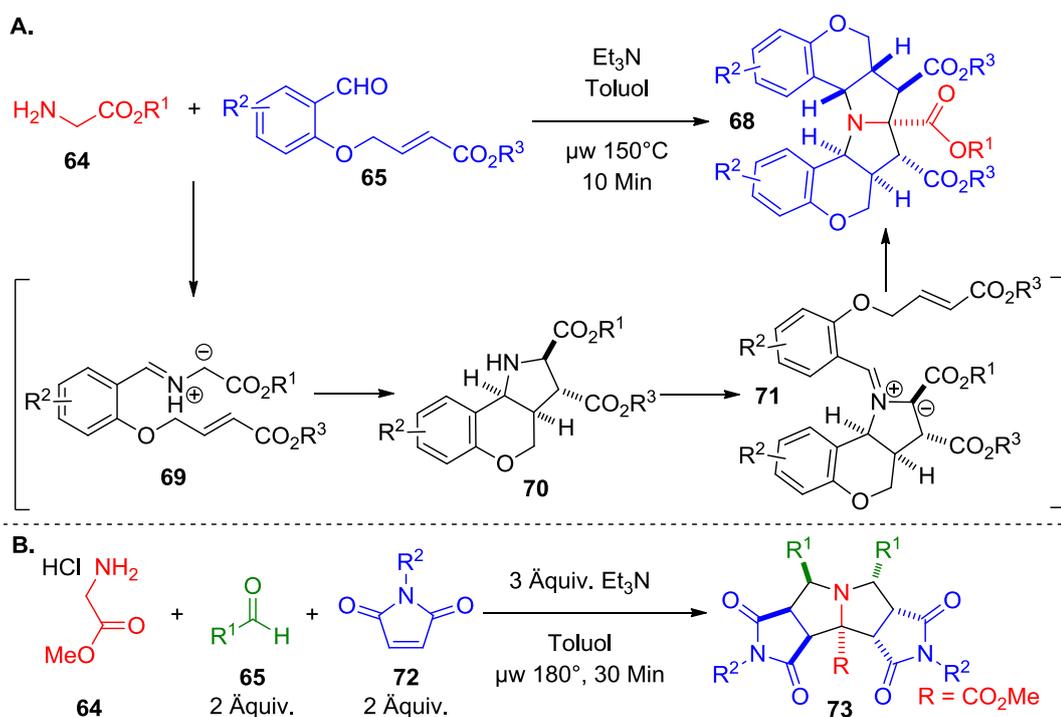


(In Teilen bereits veröffentlicht: a) M. Potowski, M. Schürmann, H. Preut, A. P. Antonchick, H. Waldmann: *Nat. Chem. Biol.* **2012**, *8*, 428-430; b) R. Narayan, M. Potowski, Z.-J. Jia, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1296-1310.)

3.1 Einleitung

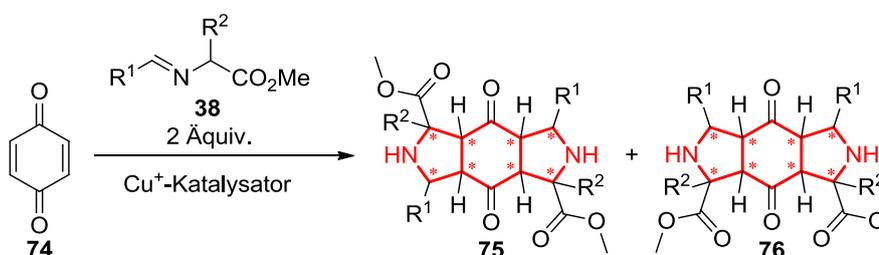
Die Synthese von konstitutionell und stereochemisch komplexen Molekülen ist ein wichtiger Bestandteil der chemisch-biologischen Forschung. In diesem Zusammenhang ist die 1,3-dipolare Cycloaddition ein wirkungsvolles Werkzeug zur Darstellung zyklischer Verbindungen mit bis zu vier Stereozentren in einem einzelnen Reaktionsschritt. Ist das Produkt dieser Reaktion das Substrat für eine weitere Cycloaddition, oder kann es *in situ* zu einem entsprechendem Substrat umgesetzt werden, so lassen sich bis zu acht Stereozentren in einem Schritt bilden.

Ein Beispiel für eine doppelte, 1,3-dipolare Cycloaddition beobachteten Wei Zhang *et al.* bei der Umsetzung von Aminosäuren **64** mit *O*-allylierten Salicylaldehyden **65** (Schema 3.1-A). Der 1,3-Dipol **69** wird durch Kondensation der Aminosäure **64** mit Aldehyd **65** generiert. Durch intramolekulare Cycloaddition wird das Cycloaddukt **70** gebildet, welches bei einem Überschuss des *O*-allylierten Salicylaldehyds **65** via erneuter Imin-Bildung und anschließender intermolekularer Cycloaddition zu dem hexazyklischen Produkt **68** reagiert.^[80] Aufbauend auf diesen Ergebnissen entwickelte die Gruppe um Wei Zhang eine diastereoselektive intermolekulare doppelte Cycloaddition zur Darstellung von tetrazyklischen Pyrrolidinen **73** (Schema 3.1-B).^[81]



Schema 3.1 – Doppelte, intra- (A.) und intermolekulare (B.) 1,3-dipolare Cycloaddition nach Wei Zhang *et al.*^[80-81]

In beiden Beispielen wird im Verlauf der Reaktion ein zweiter 1,3-Dipol generiert, der mit einem zweiten Dipolarophil weiter reagiert. Alternativ könnte das Cycloadditionsprodukt der initialen Reaktion eine weitere Funktionalität aufweisen, die als Dipolarophil in einer zweiten Cycloaddition fungieren kann. Dieser Logik folgend, wurden im Rahmen der vorausgegangenen Master-Arbeit in der Arbeitsgruppe von Herbert Waldmann systematische Untersuchungen zum Einsatz von 1,4-Benzochinon **74** als Dipolarophil in 1,3-dipolaren Cycloadditionsreaktionen mit Azomethinylden durchgeführt.^[82-84] Durch die zwei aktivierten Doppelbindungen des 1,4-Benzochinons **74** wurde die doppelte, 1,3-dipolare Cycloaddition zur Darstellung 5,6,5-trizyklischer Gerüste **75/76** unter Ausbildung von vier Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen und acht Stereozentren ermöglicht (Schema 3.2).^[82-84]



Schema 3.2 – Proposal für die doppelte 1,3-dipolare Cycloaddition von 1,4-Benzochinon **74** mit α -Iminoestern **38**.^[82]

Das 5,6,5-trizyklische Gerüst kann in verschiedenen Naturstoffen gefunden werden, die unterschiedliche biologische Aktivitäten aufweisen (Abbildung 3.1).^[85-88] Die Verbindungen Isolactarorufin **77** aus Pilzen der Gattung *Lactarius* und Vignaticol **78**, welches aus dem Lorbeergewächs *Persea Indica* isoliert wurde, weisen beispielsweise insektenfraßhemmende Eigenschaften auf.^[85-86] Das aus Wolfsmilchgewächsen (*Euphorbia peplus*) isolierte Pepluanon **79** besitzt hingegen antiinflammatorische Wirkung.^[87]

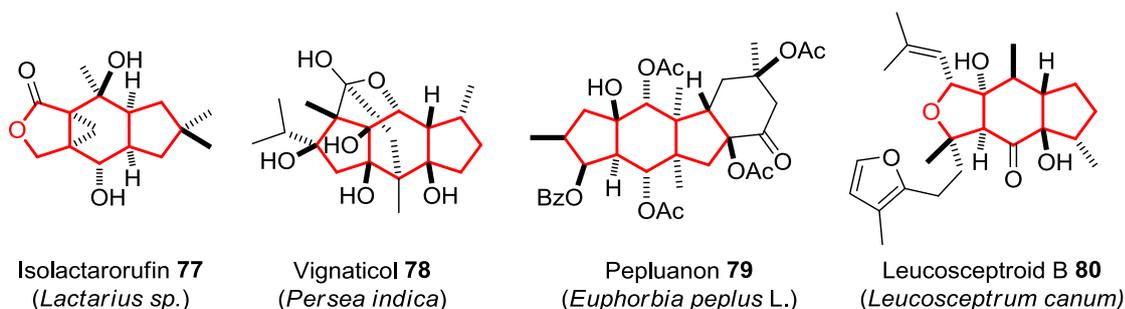
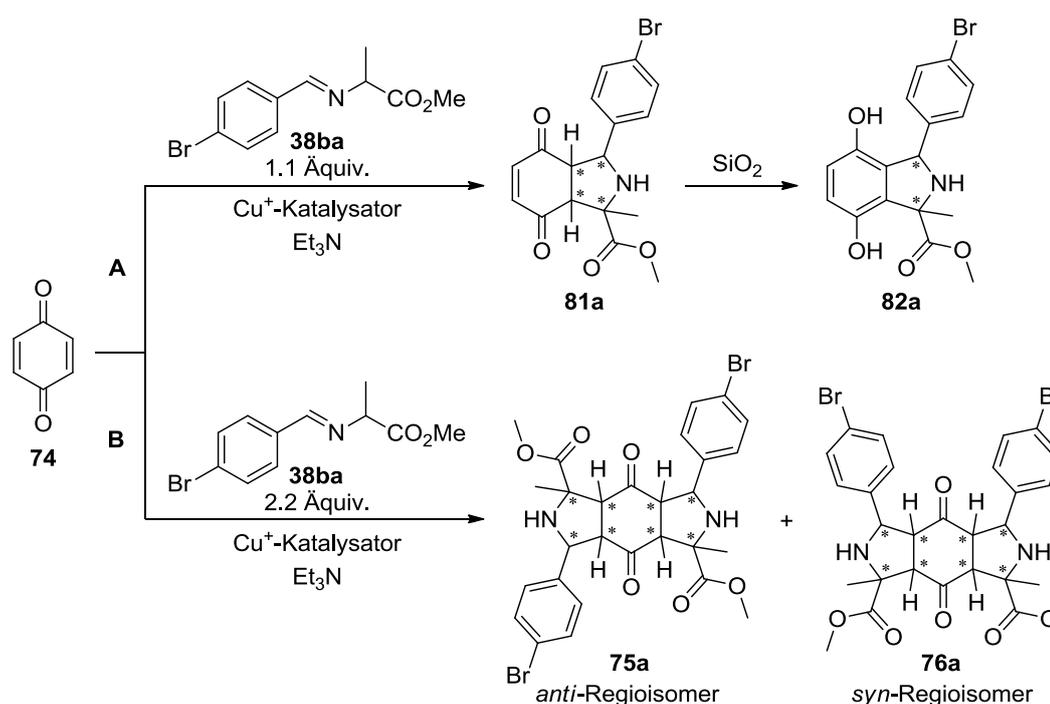


Abbildung 3.1 – Repräsentative Beispiele für Naturstoffe mit einem 5,6,5-Gerüst (In Klammer ist die jeweilige natürliche Quelle, aus der der Naturstoff isoliert wurde, angegeben).^[85-88]

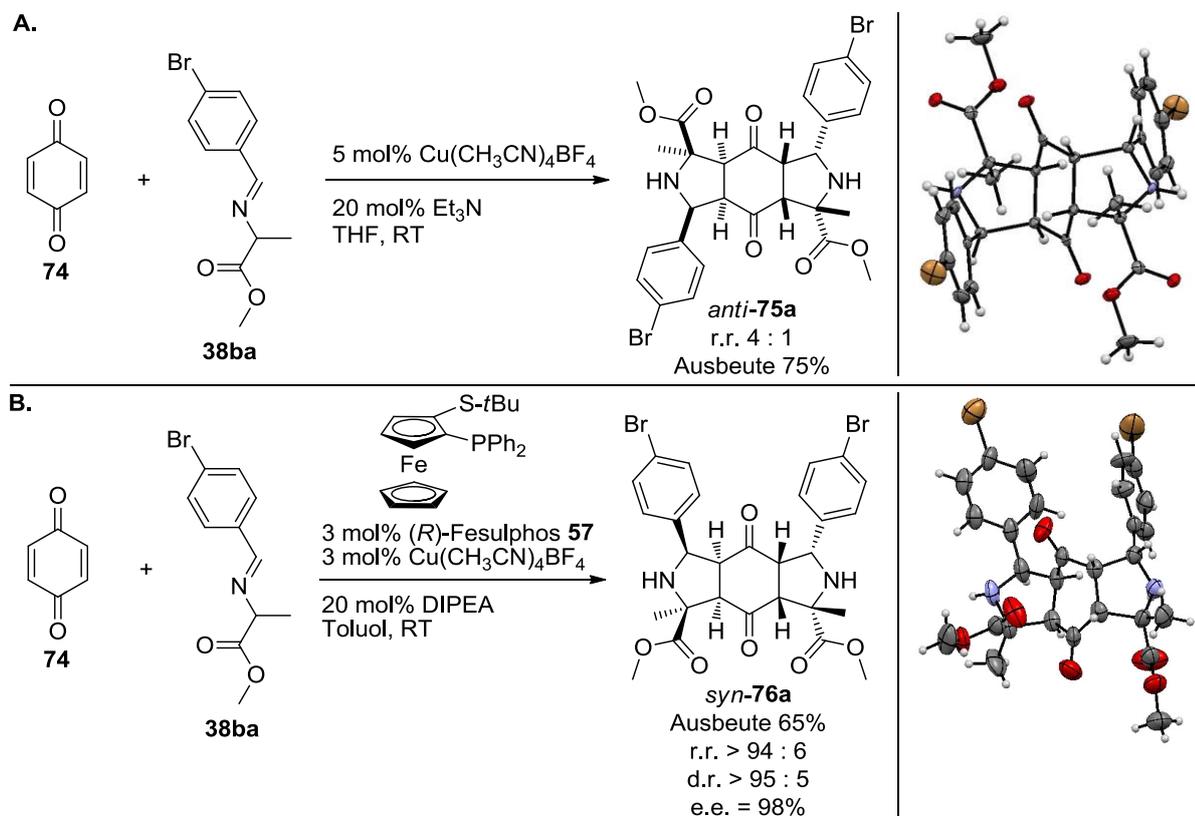
3.2 Vorausgegangene Experimente

Die doppelte 1,3-dipolare Cycloaddition von 1,4-Benzochinon **74** mit α -Iminoestern **38** erlaubt den schnellen Zugang zu 5,6,5-trizyklischen Gerüststrukturen. Aus diesem Grund wurde im Rahmen der vorausgegangenen Master-Arbeit mit der Entwicklung entsprechender Cycloadditionsreaktionen, die die effiziente Synthese fokussierter, naturstoffinspirierter Substanzsammlungen ermöglichen, begonnen.^[82] Die für die Reaktionen benötigten α -Iminoester **38**, den Azomethinylid-Vorläufermolekülen, wurden durch die Kondensation von Aminosäureester Hydrochlorid **64** mit Aldehyden **65** gemäß der Synthesvorschrift von Ronald Grigg *et al.* hergestellt (siehe Kapitel 10 – Experimenteller Teil).^[89]

Die Kupfer(I)-katalysierte Umsetzung von 1,4-Benzochinon **74** mit 1.1 Äquivalenten des α -Iminoesters **38ba** resultierte problemlos in dem Cycloaddukt **81a**, welches während der Aufreinigung zum Isoindolin **82a** isomerisiert (Schema 3.3). Tatsächlich führte die Reaktion von 1,4-Benzochinon **74** mit 2.2 Äquivalenten des α -Iminoesters **38ba** zu der erhofften doppelten, 1,3-dipolaren Cycloaddition (Schema 3.3). Die Reaktion verläuft unter Ausbildung von vier C-C-Bindungen und acht stereogene Zentren. Unter Berücksichtigung von Regio- und Diastereoisomerie sind 512 verschiedene Isomere als Produkte denkbar. Allerdings wurde nur die Bildung von zwei Isomeren beobachtet, die mittels NMR-Analyse als das *anti*-Regioisomer **75a** und das *syn*-Regioisomer **76a** charakterisiert wurden.^[82-84]



Schema 3.3 – Experimente zur (3+2)-Cycloaddition von 1,4-Benzochinon **74** mit α -Iminoester **38ba**.^[82]



Schema 3.4 – Optimierte, doppelte, 1,3-dipolare Cycloadditionsreaktionen von 1,4-Benzochinon **74** mit α -Iminoestern. Die Röntgenstrukturanalysen des *anti*-**75a** und des *syn*-Cycloadduktes **76a** wurde von Dr. Markus Schürmann und Dr. Hans Preut (TU Dortmund) durchgeführt.^[82-83]

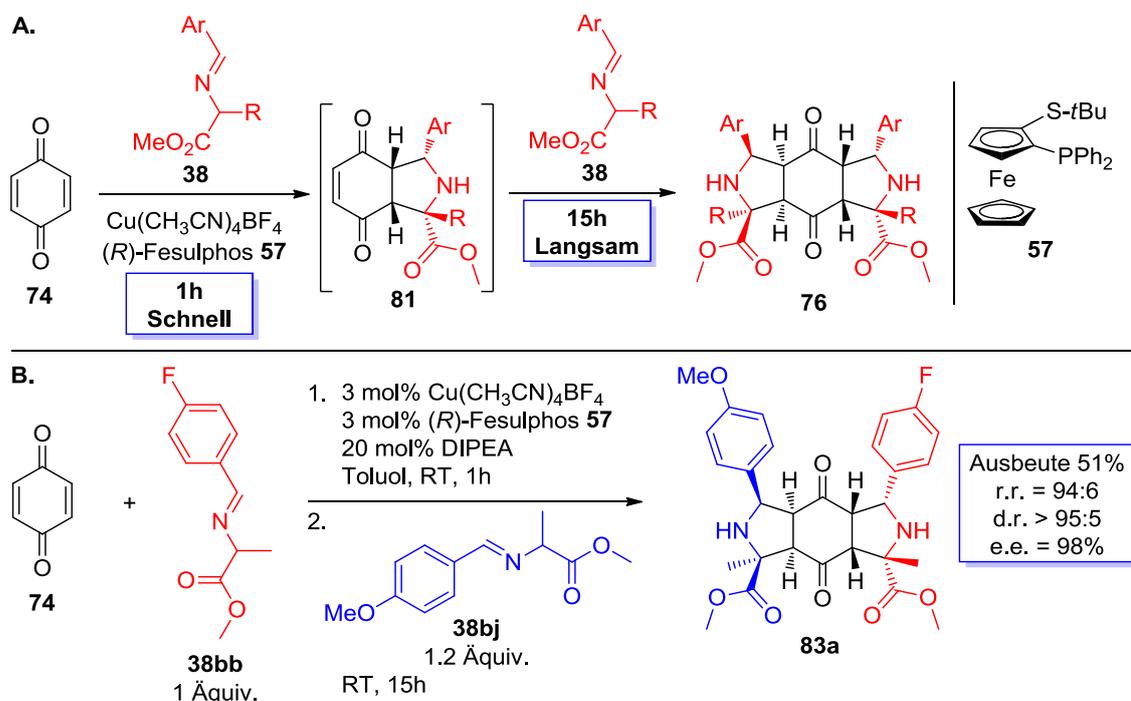
Die Optimierung der Reaktionsbedingungen resultierte in der Umsetzung von 1,4-Benzochinon **74** mit α -Iminoester **38ba** (2.2 Äquiv.) in Gegenwart von 5 mol% $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$ als Katalysator und Triethylamin in THF bei Umgebungstemperatur. Dabei wurde das *anti*-Cycloadditionsprodukt **75a** mit guter Ausbeute und einem Regioisomerenverhältnis von 4:1 (*anti*:*syn*) als Hauptprodukt gebildet (Schema 3.4-A).^[82-84] Die Röntgenstrukturanalyse des Cycloadduktes **75a** zeigte, dass das zentrale 1,4-Cyclohexadion in Sesselkonformation vorliegt. Das gebildete *anti*-Regioisomer **75a** besitzt demnach ein Symmetriezentrum und ist somit achiral. Der Anwendungsbereich dieser entwickelten Kupfer(I)-katalysierten, doppelten (3+2)-Cycloaddition wurde zu diesem Zeitpunkt noch nicht untersucht.

Das zweite unter Kupfer(I)-Katalyse gebildete Regioisomer **76a** wies kein Symmetriezentrum auf, so dass für diese Verbindung eine enantioselektive Cycloadditionsreaktion entwickelt und optimiert wurde. Unter Verwendung des von Juan C. Carretero *et al.* entwickelten (*R*)-Fesulphos **57**^[71-75] (3 mol%) als chiraler Ligand in Kombination mit $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$ (3 mol%) als Katalysator in Gegenwart von DIPEA in Toluol bei Umgebungstemperatur wird 1,4-Benzochinon **74** mit α -Iminoester **38ba** (2.2 Äquiv.) selektiv zum *syn*-Regioisomer **76a**

umgesetzt. Die Reaktion verläuft mit hoher Regio-, Diastereo- und Enantioselektivität (Schema 3.4-B).^[82-84] Die absolute Konfiguration wurde über Röntgenstrukturanalyse bestimmt. Die Limitierungen der entwickelten asymmetrischen Cycloadditionsreaktion wurde unter Verwendung verschiedenen substituierter α -Iminoester **38** untersucht. Allgemein wurden arylsubstituierte Imine **38** unabhängig von ihren elektronischen Eigenschaften toleriert und ergaben die entsprechenden Cycloaddukte **76** in moderaten bis guten Ausbeuten und exzellenten Regio-, Diastereo- und Enantioselektivitäten.^[82-84]

Um die Anwendbarkeit der Methode zu erweitern, wurde die Umsetzung von 1,4-Benzochinon **74** mit zwei verschiedenen α -Iminoestern **38** untersucht (Schema 3.5). Auf Grundlage der Beobachtung, dass die erste asymmetrische 1,3-dipolare Cycloaddition mit einer Reaktionsdauer von einer Stunde deutlich schneller abläuft als die zweite Cycloaddition mit einer Reaktionsdauer von 15 Stunden (Schema 3.5-A), wurde eine sequentielle, [Cu^I/(*R*)-Fesulphos **57**]-katalysierte, doppelte, 1,3-dipolare Cycloaddition mit zwei unterschiedlichen α -Iminoestern **38bb** und **38bj** entwickelt. Das gemischten *syn*-Cycloadditionsprodukt **83a** konnte unter Erhaltung der hohen Regio-, Diastereo- und Enantioselektivität mit 51% Ausbeute isoliert werden (Schema 3.5-B).^[82-84]

Die Studien zur enantioselektiven, doppelten (3+2)-Cycloaddition von 1,4-Benzochinon **74** mit α -Iminoestern **38** wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit fortgeführt.



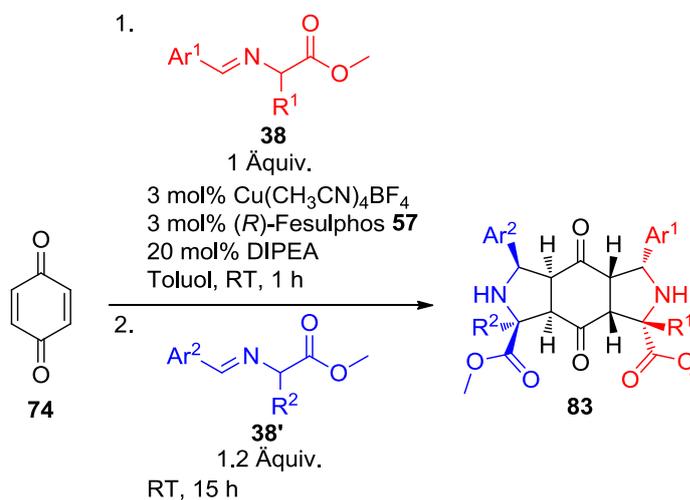
Schema 3.5 – A. Reaktionsverlauf der katalysierten, asymmetrischen, doppelten (3+2)-Cycloaddition von 1,4-Benzochinon **74** mit α -Iminoestern **38**. **B.** Darstellung des gemischten *syn*-Cycloadditionsproduktes **83a** via Eintopf-Tandemsequenz.^[82]

3.3 Ergebnisse

3.3.1 Bestimmung des Anwendungsbereiches der asymmetrischen, doppelten (3+2)-Cycloaddition zur Darstellung gemischter *syn*-Cycloaddukte^[83-84]

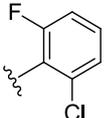
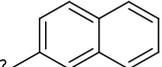
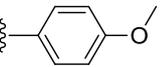
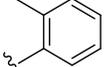
Die Studien der vorausgegangenen Master-Arbeit^[82] wurden mit der Untersuchung der Anwendbarkeit der doppelten (3+2)-Cycloaddition zur Darstellung des gemischten *syn*-Cycloadduktes **83** fortgesetzt. Dazu wurde 1,4-Benzochinon **74** mit jeweils zwei verschiedenen substituierten α -Iminoestern **38** und **38'** in Gegenwart des [Cu^I/(*R*)-Fesulphos **57**]-Komplexes (3 mol%) und DIPEA in Toluol bei Umgebungstemperatur umgesetzt (Tabelle 3.1). Die Verwendung von Alanin- oder Phenylalanin-basierten Iminen **38** und **38'** wurde unter den Reaktionsbedingungen toleriert. Darüber hinaus konnten α -Iminoester **38** und **38'** unabhängig von der Position oder den elektronischen Eigenschaften ihrer Arylsubstituenten in der Reaktionen eingesetzt werden und führten zu den entsprechenden Cycloaddukten **83** mit moderaten Ausbeuten von 34-72% und exzellenten Regio-, Diastereo- und Enantioselektivitäten.

Tabelle 3.1 – Anwendungsbereich der katalysierten, asymmetrischen, doppelten (3+2)-Cycloaddition von 1,4-Benzochinon **74** mit verschiedenen substituierten α -Iminoestern **38** und **38'**.^[a]



Eintrag	Produkt	Ar ¹	R ¹	Ar ²	R ²	Ausbeute (%) ^[b]	r.r. ^[c]	d.r. ^[c]	e.e. (%) ^[d]
1	83a		Me		Me	51	94:6	>95:5	98
2	83b		Me		Me	56	94:6	>95:5	98
3	83c		Me		Me	34	94:6	>95:5	98

Fortsetzung Tabelle 3.1

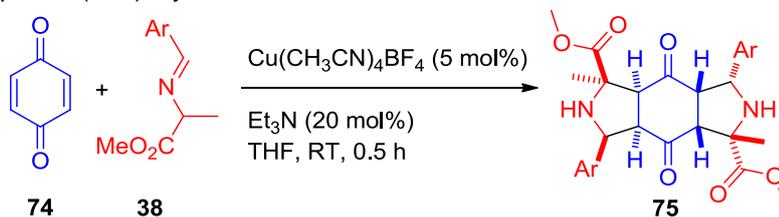
4	83d		Ph		Me	72	94:6	>95:5	98
5	83e		Ph		Me	57	94:6	>95:5	98
6	83f		Ph		Me	70	94:6	>95:5	98
7	83g		Ph		Me	64	94:6	>95:5	98
8	83h		Ph		Me	64	94:6	>95:5	98
9	83i		Ph		Me	70	94:6	>95:5	98

[a] Reaktionsbedingungen: (*R*)-Fesulphos **57** (3 mol%), $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$ (3 mol%), DIPEA (20 mol%), α -Iminoester **38** (1 Äquiv., 0.30 mmol) und 1,4-Benzochinon **74** (1 Äquiv., 0.30 mmol) in Toluol (0.1 M) bei Umgebungstemperatur für 1h, dann α -Iminoester **38'** (1.2 Äquiv., 0.36 mmol) bei Umgebungstemperatur. [b] Ausbeute für das isolierte Produkt **83** nach Säulenchromatographie. [c] Bestimmt mittels ^1H NMR aus der Reaktionslösung. [d] Bestimmt mittels HPLC Analyse an chiraler Phase für das einfache (3+2)-Cycloadditionsprodukt. r.r. = Regioisomeren-Verhältnis, d.r. = Diastereomeren-Verhältnis, e.e. = Enantiomerenüberschuss.

3.3.2 Bestimmung des Anwendungsbereiches der Kupfer(I)-katalysierten (3+2)-Cycloaddition^[83-84]

In der vorausgegangenen Master-Arbeit wurde auch eine Kupfer(I)-katalysierte, doppelte (3+2)-Cycloaddition von 1,4-Benzochinon **74** mit α -Iminoestern **38** zur selektiven Darstellung von *anti*-Cycloadditionsprodukten **75** entwickelt (siehe Kapitel 3.2).^[82] Der Anwendungsbereich dieser Methode wurde im Rahmen dieser Arbeit bestimmt. Dazu wurden 1,4-Benzochinon **74** mit verschiedenen substituierten α -Iminoestern **38** in Gegenwart von $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$ (5 mol%) als Katalysator und Triethylamin in THF bei Umgebungstemperatur umgesetzt (Tabelle 3.2). Die gewünschten *anti*-Cycloadditionsprodukte **75** ergaben sich in Ausbeuten zwischen 50-65% mit Regioselektivitäten von 80:20. Dabei wurden sowohl elektronenschiebende (Tabelle 3.3, Einträge 6-7) als auch elektronenziehende (Tabelle 3.3, Einträge 3-5) Arylsubstituenten der α -Iminoester **38** toleriert. Auch die Position (Tabelle 3.3, Einträge 1, 3-5) oder die Anzahl bzw. die Größe (Tabelle 3.3, Einträge 2, 8) der Arylsubstituenten der α -Iminoester **38** zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Regioselektivität oder Ausbeute. Alkylsubstituierte α -Iminoestern **38** führten nicht zur Bildung der gewünschten Cycloaddukte **75**.

Tabelle 3.2 – Anwendbarkeit von verschiedenen substituierten α -Iminoestern **38** in der Kupfer(I)-katalysierten, doppelten (3+2)-Cycloaddition mit 1,4-Benzochinon **74**.^[a]

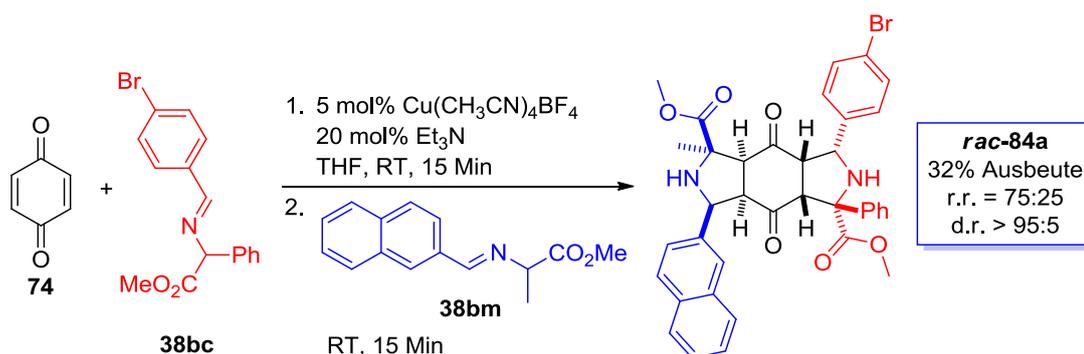


Eintrag	Produkt	Ar	r.r. ^[b]	d.r. ^[b]	Ausbeute (%) ^[c]
1	75a		80:20	>95:5	65
2	75b		80:20	>95:5	53
3	75c		80:20	>95:5	56
4	75d		80:20	>95:5	60
5	75e		80:20	>95:5	50
6	75f		80:20	>95:5	55
7	75g		80:20	>95:5	59
8	75h		80:20	>95:5	55

[a] Reaktionsbedingungen: $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$ (5 mol%), Et_3N (20 mol%), α -Iminoester **38** (2.2 Äquiv., 0.66 mmol) und 1,4-Benzochinon **74** (1 Äquiv., 0.30 mmol) in THF (0.1 M) bei Umgebungstemperatur. [b] Bestimmt mittels ^1H NMR aus der Reaktionslösung. [c] Ausbeute für das isolierte Cycloaddukt **75** nach Säulenchromatographie. r.r. = Regioisomeren-Verhältnis, d.r. = Diastereomeren-Verhältnis.

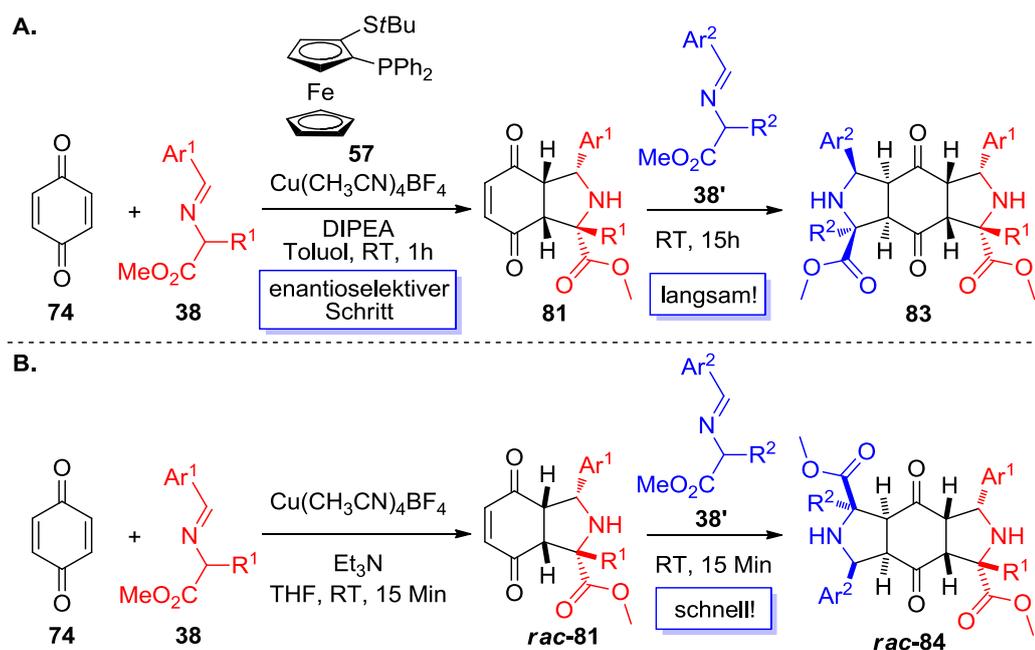
3.3.3 Entwicklung einer katalysierten, asymmetrischen, doppelten (3+2)-Cycloaddition zur Darstellung gemischter *anti*-Cycloaddukte^[83-84]

Entsprechend der Synthese der gemischten *syn*-Cycloaddukte **83** wurde auch die Kupfer(I)-katalysierte, doppelte (3+2)-Cycloaddition mit zwei verschiedenen α -Iminoestern **38** und **38'** durchgeführt (Schema 3.6). Das gemischte *anti*-Cycloaddukt **84a** konnte mit einer moderaten Ausbeute von 32% isoliert werden. Hervorzuheben ist, dass durch den Einsatz von zwei unterschiedlichen α -Iminoestern **38** und **38'** das gemischte *anti*-Cycloadditionsprodukt **84a** keine Punktsymmetrie mehr aufweist und somit chiral ist. Die enantioselektive Synthese dieser gemischten *anti*-Cycloadditionsprodukte **84** wurde daher untersucht.



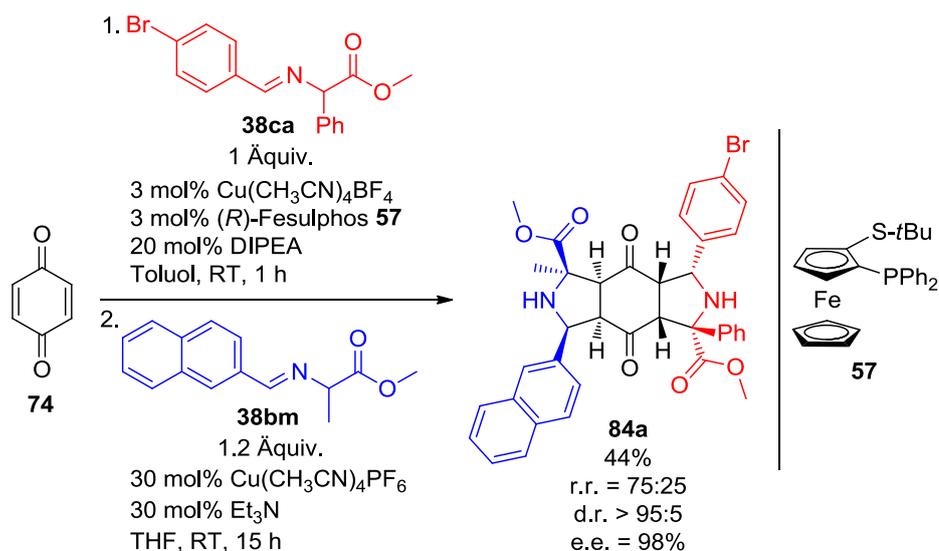
Schema 3.6 – Kupfer(I)-katalysierte doppelte (3+2)-Cycloaddition von 1,4-Benzochinon **74** mit zwei unterschiedlichen α -Iminoestern **38**.

Die vorausgegangenen Experimente zur doppelten (3+2)-Cycloaddition zeigten, dass die Regioselectivität durch die Wahl des Katalysators steuerbar ist (Schema 3.7 und siehe Kap. 3.2). So führte der Einsatz des $[\text{Cu}^I/(\text{R})\text{-Fesulphos } \mathbf{57}]$ -Komplexes als chiraler Katalysator zur selektiven Bildung des *syn*-Regioisomers **83**, wobei die erste 1,3-dipolare Cycloaddition den enantioselectiven Schritt der Reaktion darstellte (Schema 3.7-A, siehe auch Kap. 3.3.4). Im Gegensatz dazu führte der nicht-chirale Kupfer(I)-Katalysator selektiv zum *anti*-Regioisomer **rac-84** (Schema 3.7-B). Entscheidend dabei ist, dass die Reaktionsgeschwindigkeit der zweiten (3+2)-Cycloaddition in Gegenwart des chiralen Katalysatorkomplexes signifikant niedriger ist, als in Gegenwart des nicht-chiralen Katalysators (15 Stunden zu 15 Minuten).



Schema 3.7 – Gegenüberstellung der katalysierten, asymmetrischen, doppelten (3+2)-Cycloaddition zur Darstellung des *syn*-Regioisomers **83** (A.) und der Kupfer(I)-katalysierten, doppelten (3+2)-Cycloaddition zur Darstellung des *anti*-Regioisomers **rac-84** (B.).

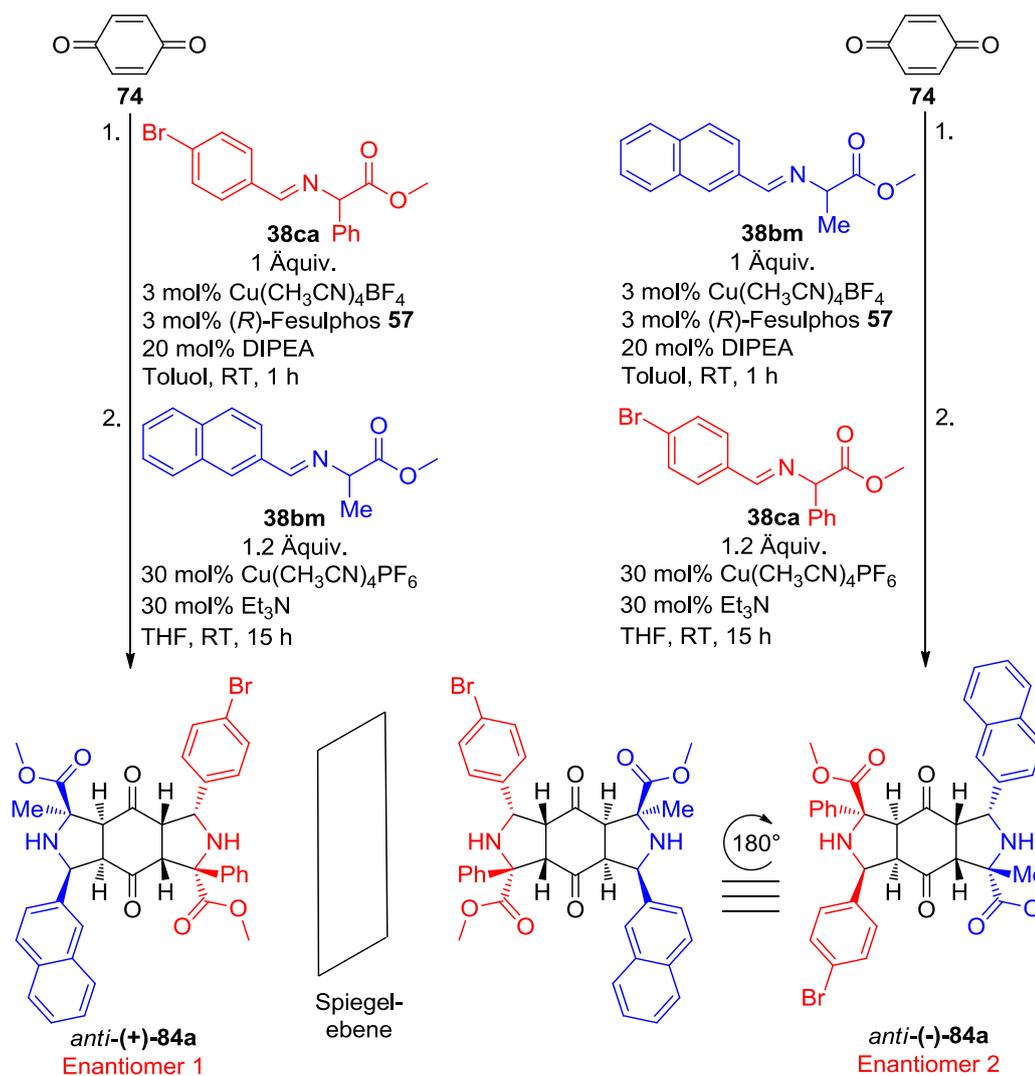
Diesen Beobachtungen entsprechend sollte eine Reaktion bevorzugt zum chiralen *anti*-Regioisomer **84** führen, wenn die zweite 1,3-dipolare Cycloaddition in Gegenwart eines relativen Überschusses des nicht-chiralen Katalysators durchgeführt wird. Zur Überprüfung dieser Hypothese wurde 1,4-Benzochinon **74** zunächst mit einem Äquivalent des α -Iminoesters **38ca** in Gegenwart von (*R*)-Fesulphos **57** (3 mol%), $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$ (3 mol%) und DIPEA in Toluol bei Umgebungstemperatur umgesetzt (enantioselektiver Schritt). Nach Abschluss der ersten 1,3-dipolaren Cycloaddition wurde eine Lösung des zweiten α -Iminoesters **38bm** mit $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (30 mol%) als nicht-chirale Katalysator-Quelle in THF zu der Reaktionslösung gegeben (Schema 3.8). In der Tat ließ sich auf diese Weise die Regioselektivität mit einem Verhältnis von 3:1 zu Gunsten des *anti*-Regioisomers **84a** verschieben. Das gemischte *anti*-Cycloadditionsprodukt **84a** konnte mit einer Ausbeute von 44% und einem Enantiomerüberschuss von 98% isoliert werden.



Schema 3.8 – Eintopf-Tandemsequenz zur katalysierten, asymmetrischen, doppelten (3+2)-Cycloaddition von 1,4-Benzochinon **74** mit zwei unterschiedlichen α -Iminoestern **38ca** und **38bm** zur Darstellung des gemischten *anti*-Cycloadduktes **84a**.

Da die Enantioselektivität in der ersten 1,3-dipolaren Cycloaddition der Tandemsequenz bestimmt wird und aufgrund der Punktsymmetrie des Produkt-Grundgerüsts, sollten beide Enantiomere (+)-**84a** und (-)-**84a** des gemischten *anti*-Cycloadduktes darstellbar sein. Dazu muss lediglich die Reihenfolge der α -Iminoester-Zugabe (“**38ca** dann **38bm**“ vs. “**38bm** dann **38ca**“) umgekehrt werden (Schema 3.9). In der Tat konnte mittels HPLC-Analyse an chiraler Phase nachgewiesen werden, dass auf diese Weise die Enantiomere *anti*-(+)-**84a** und *anti*-(-)-**84a** gebildet wurden (siehe Anhang, Abbildung A.1). Diese reverse, doppelte

(3+2)-Cycloaddition ist bemerkenswert, da mit ihr erstmals beide Enantiomere einer Verbindung unter absolut denselben Reaktionsbedingungen, einschließlich des chiralen Liganden **57**, synthetisiert werden können.

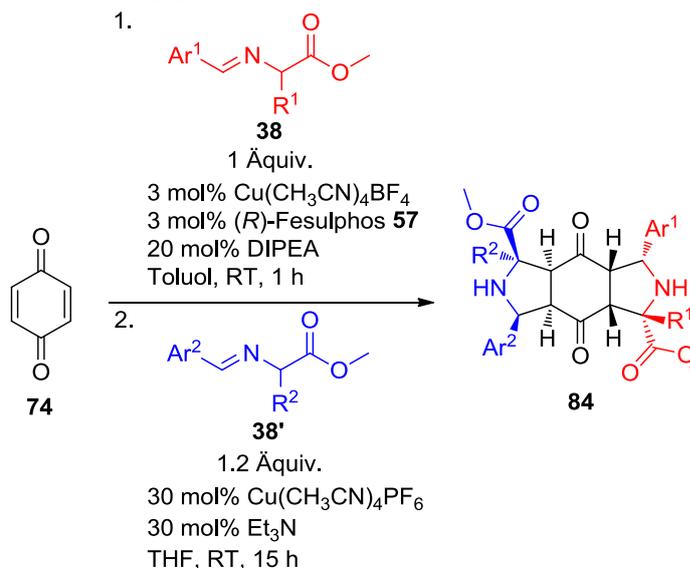


Schema 3.9 – Reverse katalysierte, asymmetrische, doppelte (3+2)-Cycloaddition zur Synthese beider Enantiomere des gemischten *anti*-Cycloadditionsproduktes **84a**.^[83-84]

Abschließend wurde der Anwendungsbereich der Tandemsequenz zur Darstellung chiraler *anti*-Cycloaddukte **84** ausgehend von 1,4-Benzochinon **74** mit zwei unterschiedlichen α -Iminoestern **38** und **38'** untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.4 zusammengefasst. Unabhängig von den elektronischen Eigenschaften oder der Position der Arylsubstituenten verläuft die katalysierte, sequentielle, doppelte (3+2)-Cycloaddition mit moderaten Ausbeuten (40-50%) aber hoher Enantioselektivität (98-99% e.e.) zu den gemischten chiralen *anti*-Cycloadditionsprodukten **84**. Die Verwendung der reversen, doppelten (3+2)-Cyclo-

addition führt unter Vertauschung der α -Iminoester Reihenfolge zu beiden Enantiomeren (+)-**84** und (-)-**84** der *anti*-Cycloaddukte bei gleichbleibend hoher Enantioselektivität (Tabelle 3.3, Einträge 11-12).

Tabelle 3.3 – Untersuchung des Anwendungsbereiches der katalysierten, asymmetrischen, doppelten (3+2)-Cycloaddition zur Darstellung gemischter *anti*-Cycloadditionsprodukte **84**.^[a]



Eintrag	Produkt	Ar ¹	R ¹	Ar ²	R ²	Ausbeute (%) ^[b]	r.r. ^[c]	d.r. ^[c]	e.e. (%) ^[d]
1	84b		Ph		Me	49	75:25	>95:5	98
2	84c		Ph		Me	49	75:25	>95:5	98
3	84d		Ph		Me	44	75:25	>95:5	98
4	84e		Ph		Me	45	75:25	>95:5	98
5	84f		Ph		Me	54	75:25	>95:5	98
6	84g		Ph		Me	44	75:25	>95:5	98
7	84h		Ph		Me	28	75:25	>95:5	97
8	84i		Ph		Me	49	75:25	>95:5	99
9	84j		Ph		Me	50	75:25	>95:5	99

Fortsetzung Tabelle 3.3

10	84k		Ph		Me	48	75:25	>95:5	94
11	(+)-84l (-)-84l ^[e]		Ph		Me	49 (42)	75:25	>95:5	98 (94)
12	(+)-84a (-)-84a ^[e]		Ph		Me	68 (40)	75:25	>95:5	98 (95)

[a] Reaktionsbedingungen: (*R*)-Fesulphos **57** (3 mol%), Cu(CH₃CN)₄BF₄ (3 mol%), DIPEA (20 mol%), α -Iminoester **38** (1 Äquiv., 0.30 mmol) und 1,4-Benzochinon **74** (1 Äquiv., 0.30 mmol) in Toluol (0.1 M) bei Umgebungstemperatur für 1h, dann Cu(CH₃CN)₄PF₆ (30 mol%), Et₃N (30 mol%) und α -Iminoester **38'** (1.2 Äquiv., 0.36 mmol) in THF bei Umgebungstemperatur. [b] Ausbeute für das isolierte gemischte *anti*-Cycloadditionsprodukt **84** nach Säulenchromatographie, die Ausbeute des reverse synthetisierten Enantiomers (-)-**84** ist in Klammern angegeben. [c] Bestimmt mittels ¹H NMR aus der Reaktionslösung. [d] Bestimmt mittels HPLC Analyse an chiraler Phase, der Enantiomerenüberschuss des reverse synthetisierten Enantiomers (-)-**84** ist in Klammern angegeben. [e] Reverse Reihenfolge der α -Iminoester **38'** und **38**. r.r. = Regioisomeren-Verhältnis, d.r. = Diastereomeren-Verhältnis, e.e. = Enantiomerenüberschuss.

3.3.4 Stereochemischer Verlauf der katalysierten, asymmetrischen, doppelten (3+2)-Cycloadditionsreaktion^[84]

Der stereochemische Verlauf der Eintopf-Tandemsequenzen zur Darstellung der gemischten *syn*- oder *anti*-Cycloadditionsprodukte **83** bzw. **84** kann auf Basis der in Schema 3.10 vorgeschlagenen Intermediate und Übergangszustände erklärt werden.^[84]

Der Verlauf der ersten 1,3-dipolare Cycloaddition ist dabei für beide Fälle identisch. Der zweizahnige Ligand (*R*)-Fesulphos **57** und der α -Iminoester **38** bilden einen tetrahedralen Komplex **A** um das Kupfer(I)-Ion. Basierend auf NOE-Experimenten und dabei beobachteten Kopplungen der Protonen zwischen der *tert*-Butyl-Gruppe des Liganden **57** und den Protonen der Arylgruppe des α -Iminoesters **38** in Komplex **A**, kann die umgekehrte Orientierung des α -Iminoesters **38** in diesem Komplex (**A'**) nach Juan C. Carretero *et al.* nahezu ausgeschlossen werden (Abbildung 3.2).^[72]

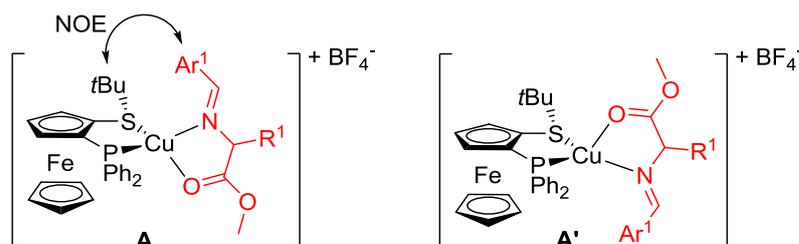
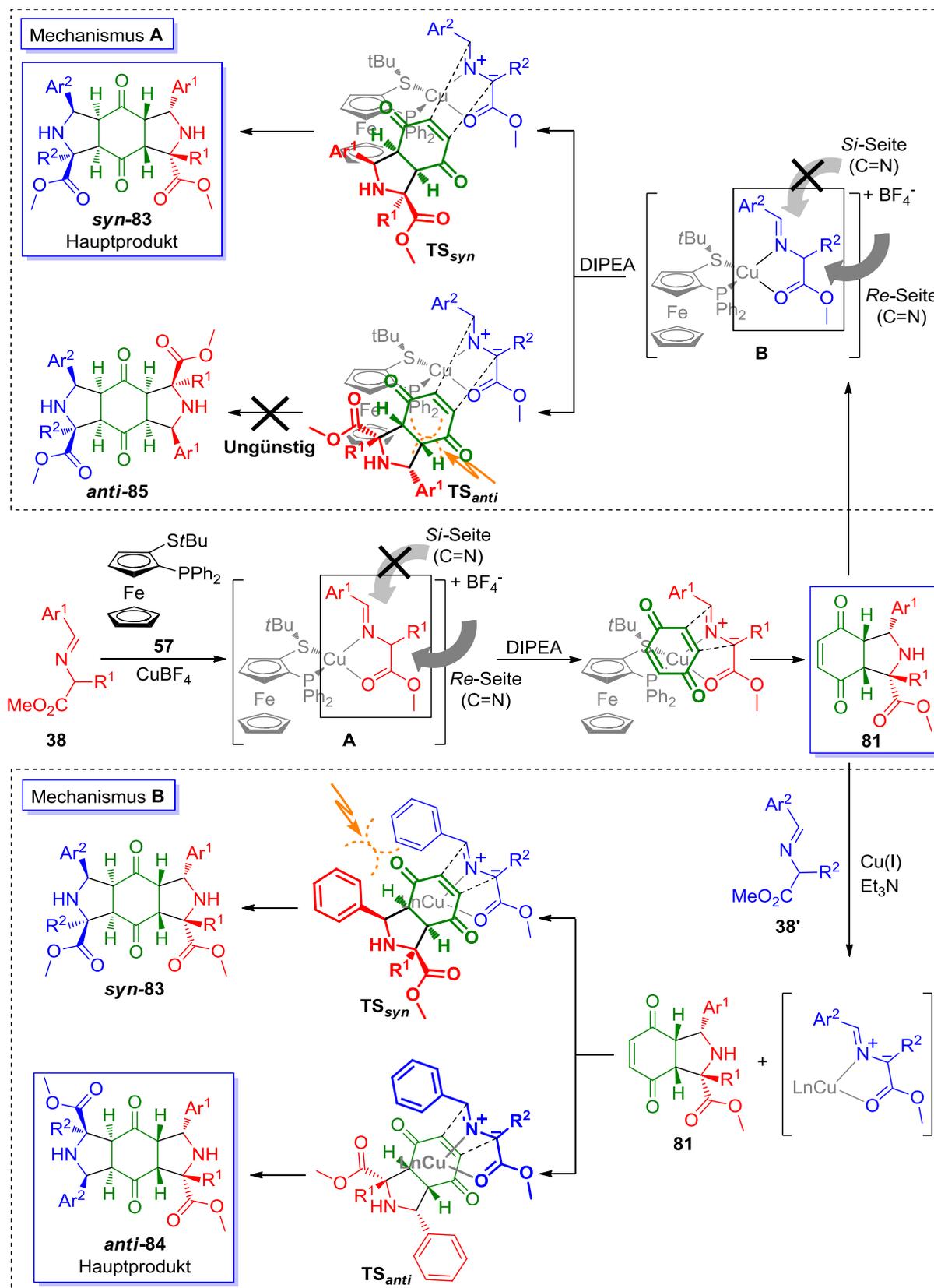


Abbildung 3.2 – Die zwei theoretisch möglichen Koordinierungen des α -Iminoester **38** mit dem [Cu^I/(*R*)-Fesulphos **57**]-Komplex.^[72]

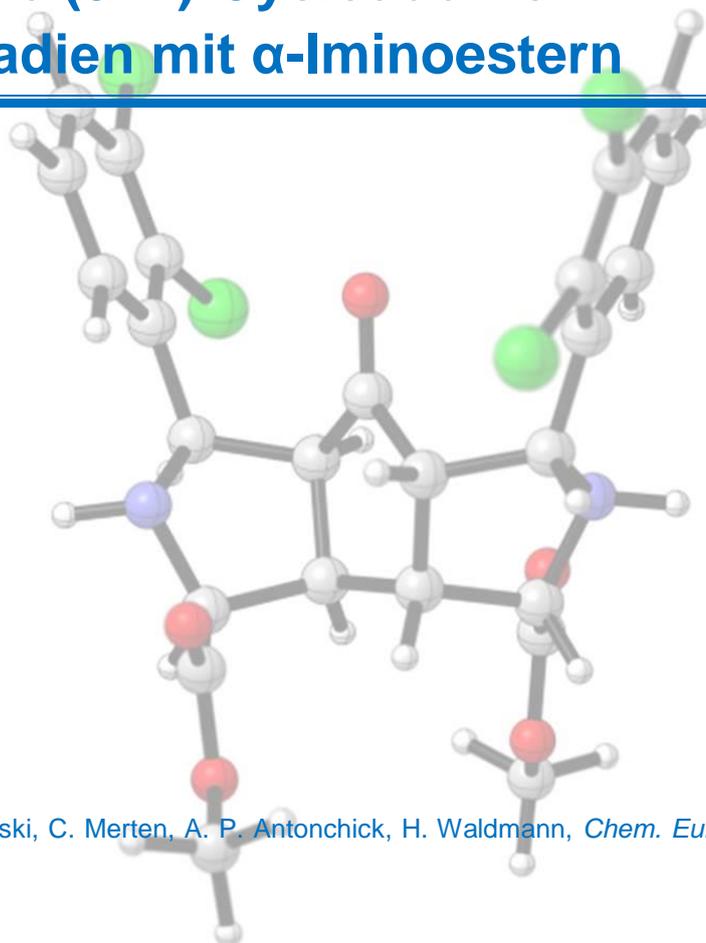


Durch Deprotonierung des α -Iminoesters **38** wird das Azomethinylid gebildet, welches mit 1,4-Benzochinon **74** in der ersten (3+2)-Cycloaddition zu dem einfachen Cycloadditionsprodukt **81** reagiert. Der Angriff erfolgt dabei von vorne, der weniger sterisch gehinderten Seite (*Re* Seite in Bezug auf C=N) über den *endo*-Übergangszustand. Diese Reaktion ist der enantioselektive Schritt der Tandemsequenz. Im weiteren Verlauf wird die Enantioselektivität durch die in der ersten (3+2)-Cycloaddition gebildeten Stereozentren kontrolliert. Die Liganden des Kupfer(I)-Katalysators steuern hingegen die Regioselektivität. Das gebildete Cycloaddukt **81** fungiert in der zweiten 1,3-dipolaren Cycloaddition als das Dipolarophil.

In Gegenwart des chiralen [Cu^I/(*R*)-Fesulphos **57**]-Komplexes wird selektiv das *syn*-Cycloadditionsprodukt **83** gebildet (Schema 3.1 – Mechanismus A). Aufgrund der sterischen Hinderung durch die *tert*-Butylgruppe des Liganden **57** (*Si* Seite in Bezug auf C=N) erfolgt auch in diesem Fall der Angriff auf Intermediat **B** von der Vorderseite (*Re* Seite in Bezug auf C=N). Dabei sind zwei Anordnungen des Dipolarophils **81** denkbar. Die eine Orientierung führt zur Bildung des *syn*-Regioisomers **83** (TS_{*syn*}) während die andere Orientierung in dem *anti*-Regioisomer **85** (TS_{*anti*}) resultiert, wobei in diesem Fall die beiden Pyrrolidine *cis*-ständig zueinander stehen. Da der *anti*-Übergangszustand eine destabilisierende Interaktion zwischen dem Aryl-Substituenten des Cycloadduktes **81** und einer Phenylgruppe des Liganden **57** aufweist, ist die Bildung des *syn*-Cycloadditionsproduktes **83** bevorzugt.

Zur selektiven Bildung des *anti*-Cycloadditionsproduktes **84** muss die zweite (3+2)-Cycloaddition durch einen achiralen, (*R*)-Fesulphos **57**-freien Katalysator katalysiert werden (Schema 3.10 – Mechanismus B). Die Arylgruppe und der *cis*-substituierte Ester im Pyrrolidinring des einfachen Cycloadduktes **81** (in rot) blockieren effektiv eine Seite der Doppelbindung, wodurch der Cu^I/Azomethinylid-Komplex nur von der anderen Seite angegriffen werden kann. Einerseits kann das *syn*-Regioisomer **93** gebildet werden (TS_{*syn*}), andererseits das *anti*-Regioisomer **84** (TS_{*anti*}). Der *syn*-Angriff ist ungünstiger aufgrund von sterischen Interaktionen zwischen den beiden aromatischen Resten im TS_{*syn*}. Daher wird das gemischte *anti*-Cycloadditionsprodukt **84** unter den gegebenen Reaktionsbedingungen bevorzugt gebildet.

**Katalytische, aerobe Oxidation und
asymmetrische (3+2)-Cycloaddition
von Cyclopentadien mit α -Iminoestern**



(In Teilen bereits veröffentlicht: M. Potowski, C. Merten, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 4913-4917.)

4.1 Einleitung

Im Rahmen der Biologie-orientierten Synthese fokussierter Substanzbibliotheken wurde im vorausgegangenen Kapitel 3 die Entwicklung einer programmierbaren, katalysierten, asymmetrischen, doppelten (3+2)-Cycloaddition von 1,4-Benzochinon **74** mit α -Iminoestern **38** zur Darstellung von 5,6,5-trizyklischen Gerüsten beschrieben. Auf diesen Ergebnissen aufbauend wurde nach einer effektiven Synthese von 5,5,5-trizyklischen Gerüsten gesucht. Das 5,5,5-trizyklische Gerüst tritt in verschiedenen Naturstoffen auf, die vielfältige biologische Aktivitäten besitzen (Repräsentative Beispiele in Abbildung 4.1).^[90-96] Sowohl das Sesquiterpen Chondrosterin A **86**, welches aus marinen Pilzen *Chondrostereum* sp. isoliert wurde, als auch das im Dornigen Stachelseitling (*Creolophis cirrhatus*) vorkommende Creolophin E **87** zeigen zytotoxische Aktivität gegen verschiedene Tumorzelllinien.^[90-91] Das aus Sternanisgewächsen (*Illicium merrillianum*) isolierte Merrilacton A **88** weist hingegen Neuritenwachstum fördernde Aktivität auf.^[93-94]

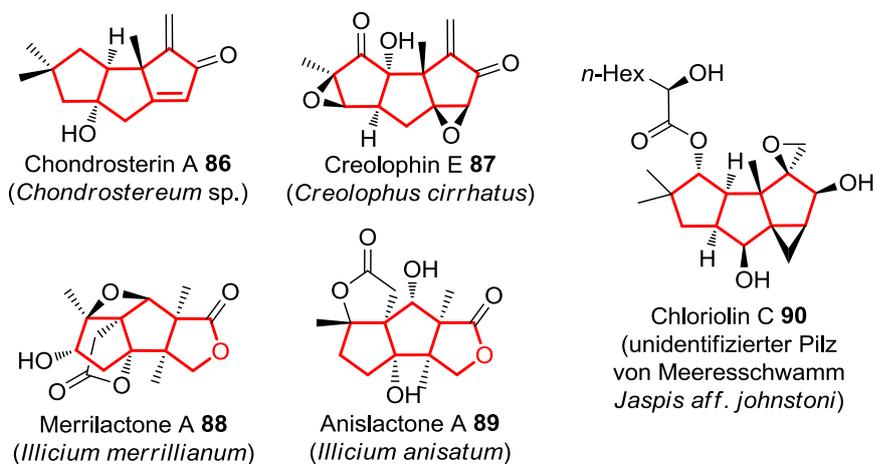
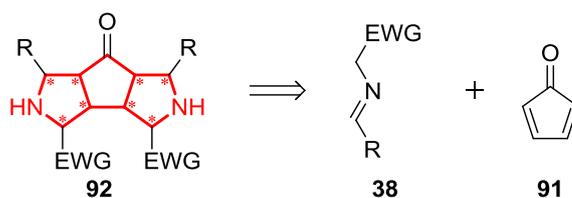


Abbildung 4.1 – Repräsentative Beispiele von Naturstoffen, die eine 5,5,5-trizyklische Grundgerüststruktur aufweisen. (In Klammer ist die jeweilige natürliche Quelle, aus der der Naturstoff isoliert wurde, angegeben).^[90-96]

Entsprechend der asymmetrischen Darstellung der 5,6,5-Gerüststruktur durch die doppelte (3+2)-Cycloaddition kann das 5,5,5-Gerüst auf das Dipolarophil Cyclopentadienon **91** und α -Iminoester **38**, dem Azomethinylid-Vorläufer, zurückgeführt werden (Schema 4.1).

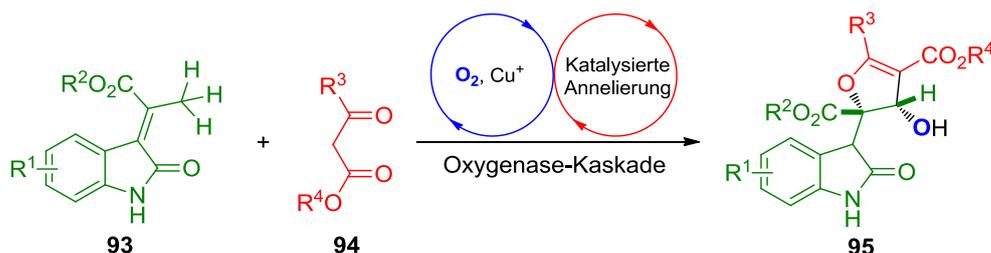
Während für 2-Cyclopentenon bereits asymmetrische (3+2)-Cycloadditionsreaktionen durch die Gruppen um Juan C. Carretero^[75] und Zhuo Zheng^[97] beschrieben wurden, kam Cyclopentadienon **91** bislang nicht als Dipolarophil in 1,3-dipolaren Cycloadditionen zum Einsatz.



Schema 4.1 – Retrosynthese des Diaza-5,5,5-trizyklischen Derivats **92**.

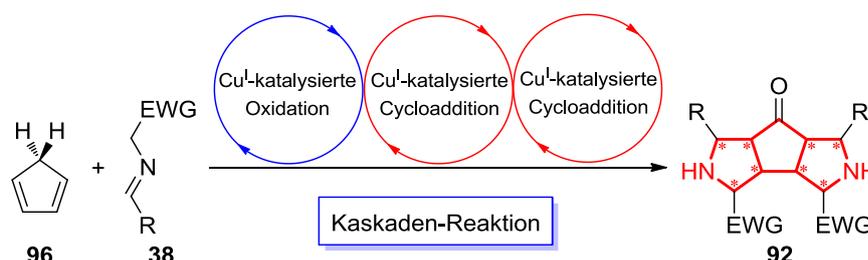
Das zentrale Problem stellt dabei die Handhabung des Cyclopentadienons **91** dar. Die Darstellung von Cyclopentadienon **91** ist nur durch aufwändige, mehrstufige Verfahren möglich.^[98] Darüber hinaus macht die geringe Stabilität und die schnelle Dimerisierung des Dienons **91** seine Verwendung kompliziert.^[98-100]

In diesem Zusammenhang sind Übergangsmetall-katalysierte C-H Oxidationen unter Verwendung günstiger, umweltfreundlicher und atomökonomischer Oxidationsmitteln, wie zum Beispiel Wasserstoffperoxid oder molekularer Sauerstoff, vielversprechende Methoden.^[101-102] Inspiriert durch die von Kamal Kumar *et al.* entwickelte katalytische Kaskade zur Darstellung komplexer Oxindole **95**, bei der die Kupfer(I)-katalysierte, Oxygenase-inspirierte Reaktion der allylischen Methylgruppe von 3-Methylidenoxindolen **93** zu den entsprechenden Aldehyden der Schlüsselschritt ist (Schema 4.2)^[103], sollte im Rahmen der vorliegenden Arbeit eine Kaskaden-Reaktion zur Darstellung 5,5,5-trizyklischer Verbindungen **92** entwickelt werden (Schema 4.3).



Schema 4.2 – Katalytische, Oxygenase-inspirierte Kaskaden-Reaktion nach Kamal Kumar *et al.*^[103].

Durch katalytische C-H Oxidation der Methylen-Gruppe von Cyclopentadien **96** sollte Cyclopentadienon **91** *in situ* gebildet werden und nachfolgend mit α -Iminoestern **38** in einer asymmetrischen, doppelten 1,3-dipolaren Cycloaddition umgesetzt werden. Der Einsatz von molekularem Sauerstoff als umweltfreundlichem und atomökonomischem Oxidationsmittel wurde dabei angestrebt. Aufgrund der hohen Aktivierungsenergie des Sauerstoffes wird dazu ein Katalysator benötigt.^[104-106] In diesem Zusammenhang ist bemerkenswert, dass Kupfer-basierte Katalysatoren sowohl bei der aeroben Oxidation von C-H Bindungen als auch bei enantioselektiven (3+2)-Cycloadditionen Anwendung finden.

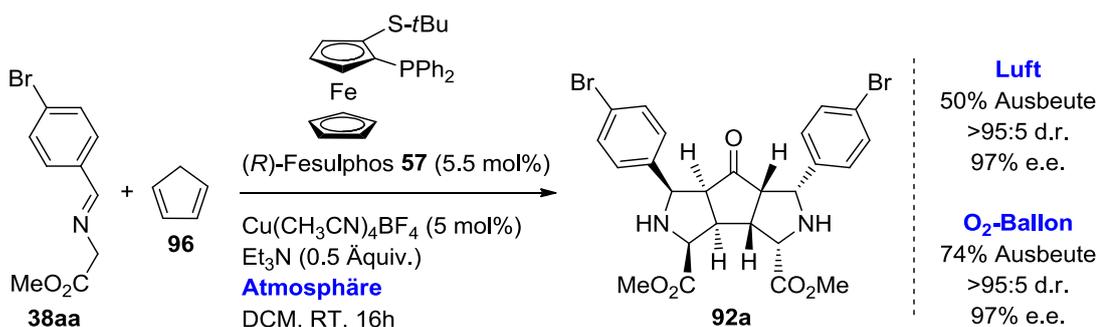


Schema 4.3 – Proposal für eine Kaskaden-Reaktion aus katalytischer C-H Oxidation von Cyclopentadien **96** und nachfolgender asymmetrischer, doppelter (3+2)-Cycloaddition mit α -Iminoestern **38** zur Darstellung von 5,5,5-trizyklischen Derivaten **92**.

4.2 Ergebnisse

4.2.1 Entwicklung und Optimierung der Kaskaden-Reaktion^[107]

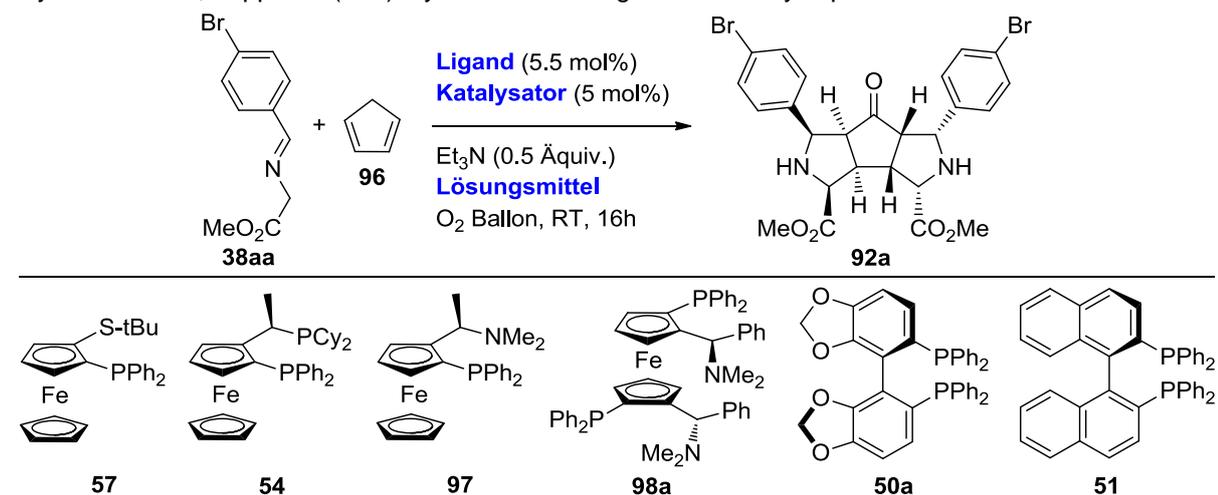
Zur Entwicklung der Mehrkomponenten-Kaskaden-Reaktion aus katalytischer C-H Oxidation und asymmetrischer, doppelter (3+2)-Cycloaddition wurde die Umsetzung von Cyclopentadien **96** mit dem α -Iminoester **38aa** als Testsystem verwendet. Der Schlüsselschritt der Kaskaden-Reaktion stellt die C-H Oxidation der Methylengruppe des Cyclopentadiens **96** dar. Daher wurde zunächst untersucht, ob Luftsauerstoff in der C-H Oxidation als Oxidationsmittel fungieren kann und ob der in der doppelten (3+2)-Cycloaddition eingesetzte $[\text{Cu}^I/(R)\text{-Fesulphos } \mathbf{57}]$ -Komplex (siehe Kap. 3) auch als Katalysator der Oxidation einsetzbar ist. Dementsprechend wurden die Substrate in Gegenwart von Triethylamin und dem chiralen $[\text{Cu}^I/(R)\text{-Fesulphos } \mathbf{57}]$ -Komplex miteinander umgesetzt (Schema 4.4). In der Tat wurde das gewünschte Kaskaden-Produkt **92a** mit hoher Diastereo- (>95:5) und Enantioselektivität (97% e.e.) aber mäßiger Ausbeute (50%) gebildet. Die Wiederholung der Reaktion unter Sauerstoff-Atmosphäre resultierte in einer Steigerung der Ausbeute auf 74% bei gleichbleibend hoher Diastereo- und Enantioselektivität.



Schema 4.4 – Experimente zum Einsatz von Sauerstoff als Oxidationsmittel in der Kaskade-Reaktion von Cyclopentadien **96** mit α -Iminoestern **38aa**.

Aufbauend auf diesen Ergebnissen wurde die Kaskaden-Reaktion von Cyclopentadien **96** mit α -Iminoester **38aa** unter Verwendung verschiedener chiraler Liganden, Metallsalze und Lösungsmittel optimiert (Tabelle 4.1).^[107]

Tabelle 4.1 – Optimierung der Kaskade-Reaktion aus katalysierter, aerober C-H Oxidation und asymmetrischer, doppelter (3+2)-Cycloaddition ausgehend von Cyclopentadien **96**.^[a]

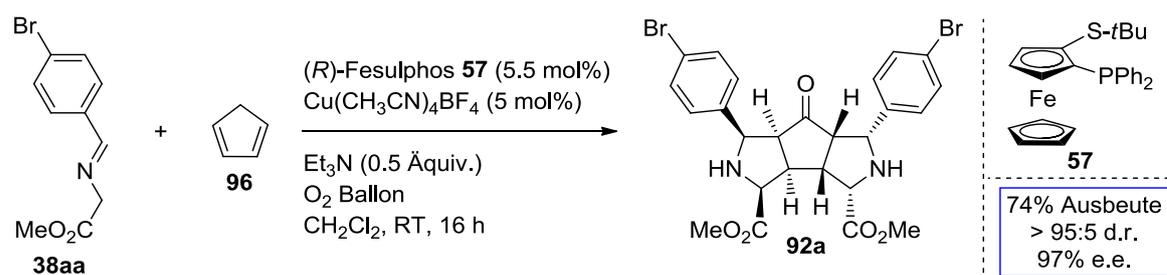


Eintrag	Katalysator	Ligand	Lösungsmittel	d.r. ^[b]	Ausbeute [%] ^[c]	e.e. [%] ^[d]
1	Cu(CH ₃ CN) ₄ BF ₄	57	DCM	> 95:5	74	97
2	Cu(CH ₃ CN) ₄ BF ₄	57	THF	n.b.	<5%	n.b.
3	Cu(CH ₃ CN) ₄ BF ₄	57	Toluol	n.b.	<5%	n.b.
4	Cu(CH ₃ CN) ₄ BF ₄	57	MeCN	n.b.	n.d.	n.b.
5	Cu(CH ₃ CN) ₄ BF ₄	57	MeOH	> 95:5	58 ^[e]	95
6	Cu(CH ₃ CN) ₄ BF ₄	54	DCM	n.b.	n.d.	n.b.
7	Cu(CH ₃ CN) ₄ BF ₄	97	DCM	n.b.	n.d.	n.b.
8	Cu(CH ₃ CN) ₄ BF ₄	98	DCM	n.b.	<5%	n.b.
9	Cu(CH ₃ CN) ₄ BF ₄	50a	DCM	n.b.	n.b.	n.b.
10	Cu(CH ₃ CN) ₄ BF ₄	51	DCM	n.b.	<5%	n.b.
11	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆	57	DCM	> 95:5	69	94
12	CuOAc ₂	57	DCM	n.b.	Spuren	n.b.
13	CuOTf ₂	57	DCM	> 95:5	50	96
14	AgOAc	57	DCM	> 95:5	36	92
15 ^[f]	Cu(CH ₃ CN) ₄ BF ₄	57	DCM	n.b.	Spuren	n.b.

[a] Reaktionsbedingungen: Chiraler Ligand (5.5 mol%), Katalysator (5 mol%), Et₃N (0.5 Äquiv.), α -Iminoester **38aa** (0.20 mmol) und Cyclopentadien **96** (0.70 mmol) in Lösungsmittel (0.05 M) unter Sauerstoffatmosphäre bei Umgebungstemperatur. [b] Bestimmt mittels ¹H NMR aus der Reaktionslösung [c] Ausbeute für das isolierte Produkt **92a** nach Silica-Säulenchromatographie. [d] Bestimmt mittels HPLC Analyse an chiraler Phase. [e] Isoliert nach einer Reaktionszeit von 1 Stunde. [f] 2.5 mol% Katalysator und 2.75 mol% Ligand **57** wurden eingesetzt. n.b. = nicht bestimmt, n.d. = nicht detektiert.

Tetrahydrofuran (THF) und Toluol als Lösungsmittel der Kaskaden-Reaktion führten lediglich zur Bildung von Spuren des Cycloadditionsproduktes **92a** (Tabelle 4.1, Einträge 2-3). Während in Acetonitril keine Produktbildung detektiert werden konnte (Tabelle 4.1, Eintrag 4) verlief die Reaktion in Methanol (MeOH) mit einer hohen Reaktionsgeschwindigkeit, so dass nach einer Stunde der vollständige Umsatz des α -Iminoesters **38aa** nachgewiesen wurde (Tabelle 4.1, Eintrag 5). Bei vergleichbaren Diastereo- und Enantioselektivitäten, war die Ausbeute für das Cycloaddukt **92a** mit 58% dennoch niedriger als für die Reaktion in Dichlormethan (74%, Tabelle 4.1, Eintrag 1 und 5). Unter den chiralen Liganden ergab (*R*)-Fesulphos **57** in Hinblick auf Ausbeute und Selektivität die besten Ergebnisse (Tabelle 4.1, Eintrag 1). Die zweizahnigen *P,P* und *P,N* Liganden führten zu keiner Bildung oder nur zu Spuren des gewünschten Produktes **92a** (Tabelle 4.1, Einträge 6-10). Der Einsatz verschiedener Metallsalze zeigte, dass mit Ausnahme des CuOAc_2 alle weiteren eingesetzten Kupfer(I)- und Kupfer(II)-Salze zu dem angestrebten Cycloaddukt **92a** mit vergleichbaren Enantioselektivitäten führten. Dabei ergab Kupfer(II)triflat das Produkt **92a** mit niedrigerer Ausbeute im Vergleich zu den Kupfer(I)-Salzen (Tabelle 4.1, Einträge 1, 11-13). Auch unter Verwendung von Silber(I)acetat als Katalysator konnte das Cycloadditionsprodukt **92a** mit einer moderaten Ausbeute von 36% und einer akzeptablen Enantioselektivität von 92% isoliert werden (Tabelle 4.1, Eintrag 14). Die abschließenden Untersuchungen zu den benötigten Mengen des Katalysators $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$ und des chiralen Liganden (*R*)-Fesulphos **57** zeigten, dass die Reduktion der Katalysatorladung auf 2.5 mol% / 2.75 mol% (Katalysator / Ligand) zu einer deutlich verringerten Produktbildung führte (Tabelle 4.1, Eintrag 15).

Die optimalen Reaktionsbedingungen für die Umsetzung von Cyclopentadien **96** und α -Iminoestern **38** sind 5 mol% $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$ als Katalysator in Kombination mit 5.5 mol% (*R*)-Fesulphos **57** als chiraler Ligand in Gegenwart von Triethylamin als Base in Dichlormethan unter Sauerstoffatmosphäre bei Umgebungstemperatur. Das Kaskaden-Reaktionsprodukt **92a** kann mit einer Ausbeute von 74% und hoher Diastereo- (>95:5) und Enantioselektivität (97% e.e.) isoliert werden (Schema 4.5).



Schema 4.5 – Optimierte Reaktionsbedingungen für die Kaskaden-Reaktion aus katalytischer, aerober C-H Oxidation und asymmetrischer, doppelter (3+2)-Cycloaddition.

Zur Darstellung des racemischen Cycloadduktes **rac-92a** wurde Cyclopentadien **96** mit α -Iminoester **38aa** in Gegenwart von Tetrakis(acteonitril)kupfer(I)tetrafluoroborat (10 mol%) in Kombination mit verschiedenen nicht-chiralen Liganden (12.5 mol%) umgesetzt (Abbildung 4.2). Während der Einsatz von Triphenylphosphin **99** zu Spuren des racemischen Cycloadduktes **rac-92a** führte, konnte unter Verwendung der nicht-chiralen Liganden **100** und **101** keine Produktbildung beobachtet werden. Da unter Verwendung des (*R*)-BINAPs **51** geringe Mengen des Kaskadenproduktes **92a** nachgewiesen werden konnten (Tabelle 4.1, Eintrag 10), wurden auch 27.5 mol% des racemischen (\pm)-BINAPs **51** in Kombination mit 25 mol% des $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$ als Katalysator getestet. Tatsächlich konnte auf diese Weise die Ausbeute für das racemische Cycloaddukt **rac-92a** auf 34% gesteigert werden.

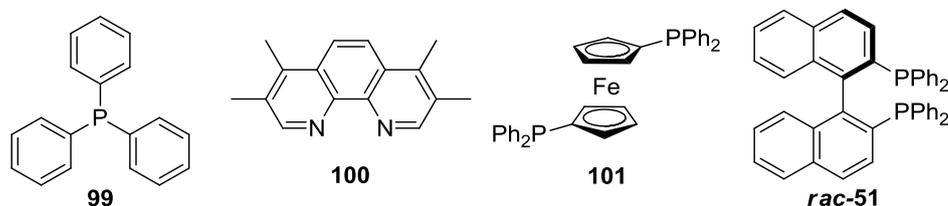


Abbildung 4.2 – Getestete nicht-chirale Liganden zur Darstellung des racemischen Cycloadduktes **rac-92a**.

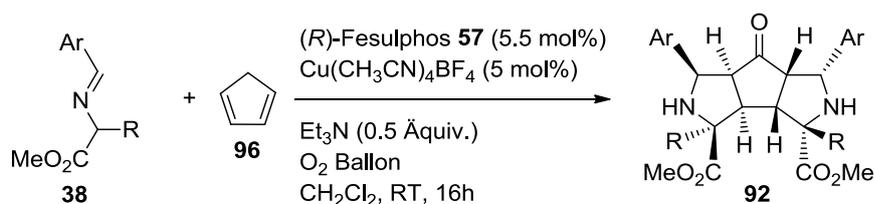
4.2.2 Untersuchung des Anwendungsbereiches der Kaskaden-Reaktion^[107]

Zur Untersuchung der Anwendbarkeit der entwickelten Kaskaden-Reaktion wurden verschieden substituierte α -Iminoester **38** mit Cyclopentadien **96** unter den optimierten Reaktionsbedingungen umgesetzt (Tabelle 4.2).^[107]

α -Iminoester **38** mit halogenierten Aryl-Substituenten konnten problemlos in der Kaskaden-Reaktion eingesetzt werden und führten zu den angestrebten Cycloadditionsprodukten **92a-92e** mit guten Ausbeuten (69-76%) und hoher Diastereo- und Enantioselektivität (d.r. > 95:5; 95-98% e.e.; Tabelle 4.2, Einträge 1-5): Die Position des Halogen-Substituenten des Aryls (*ortho*, *meta*, *para*) beeinflusst die Ausbeute und Enantioselektivität nicht (Tabelle 4.2, Einträge 3-5). Dementgegen führt der Einsatz von α -Iminoestern **38** mit Methyl- oder Ester-substituierten Arylgruppen zu einer Verringerung der Ausbeute (35-47%) ohne jedoch die exzellente Diastereo- oder Enantioselektivität zu beeinträchtigen (Tabelle 4.2, Einträge 7-9). Eine höhere Katalysatorladung von 10 mol% (11 mol% für den chiralen Ligand) führte zu einer Steigerung der Ausbeuten (68-71%) für die entsprechenden Produkte **92g-92i** (Tabelle 4.2, Einträge 7-9). Hervorzuheben ist, dass verschiedene polysubstituierte Imine **38** erfolgreich in der entwickelten Kaskaden-Reaktion eingesetzt werden konnten. Die

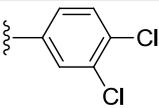
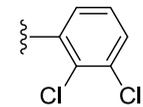
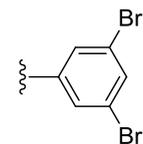
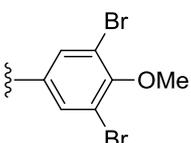
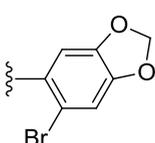
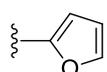
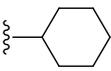
entsprechenden Reaktionen verliefen ohne Einbußen hinsichtlich der Ausbeuten oder der Diastereo- und Enantioselektivität (Tabelle 4.2, Einträge 10-14). Der Einsatz von α -Iminoestern **38**, die ausgehend von heteroaromatischen oder aliphatischen Aldehyden synthetisiert wurden, führten jedoch nicht zu den angestrebten Produkten **92o** und **92p** (Tabelle 4.2, Einträge 15-16). Die Kaskaden-Reaktion unter Verwendung des auf Alanin-basierten α -Iminoesters **38ba** resultierte in dem Cycloaddukt **92q** mit 64% Ausbeute aber nur mit moderater Enantioselektivität von 73% e.e. (Tabelle 4.2, Eintrag 17). Erfreulicherweise verlief die Hochskalierung der Reaktion problemlos und ergab die gewünschten Produkte mit geringfügig höheren Ausbeuten unter Erhaltung der exzellenten Diastereo- und Enantioselektivität (Tabelle 4.2, Einträge 1-2, 10-12).

Tabelle 4.2 – Anwendbarkeit verschieden substituierter α -Iminoester **38** in der Kaskaden-Reaktion mit Cyclopentadien **96**.^[a]



Eintrag	Produkt	Ar	R	d.r. ^[b]	Ausbeute [%] ^[c]	e.e. [%] ^[d]
1	92a		H	> 95:5	74 (75) ^[f]	97
2	92b		H	> 95:5	72 (74) ^[f]	97
3	92c		H	> 95:5	71	95
4	92d		H	> 95:5	69	98
5	92e		H	> 95:5	76	98
6	92f		H	> 95:5	60	95
7	92g		H	> 95:5	35 (68) ^[e]	98
8	92h		H	> 95:5	43 (71) ^[e]	98
9	92i		H	> 95:5	47 (72) ^[e]	99

Fortsetzung Tabelle 4.2

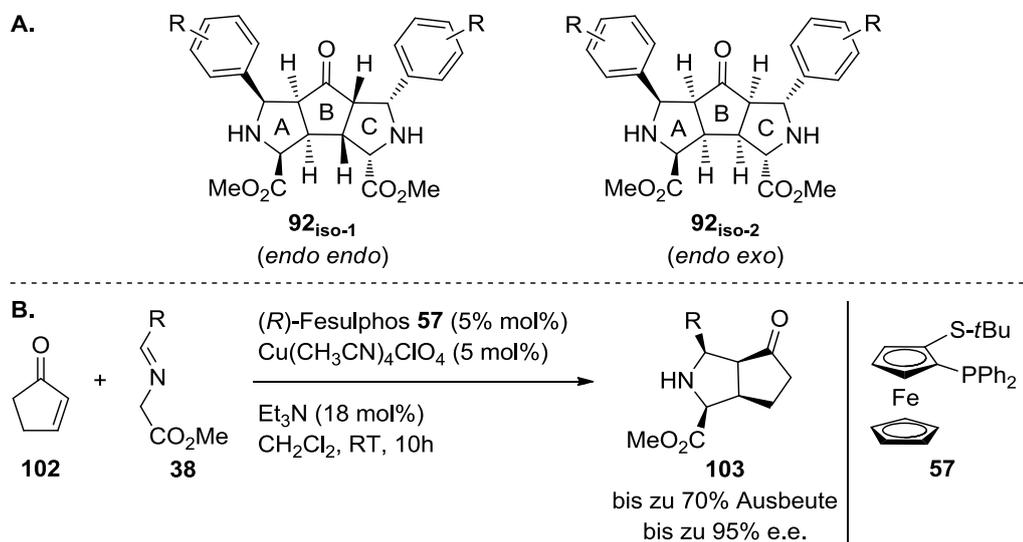
10	92j		H	> 95:5	74 (78) ^[f]	98
11	92k		H	> 95:5	68 (73) ^[f]	97
12	92l		H	> 95:5	67 (69) ^[f]	96
13	92m		H	> 95:5	54	95
14	92n		H	> 95:5	45 (73) ^[e]	98
15	92o		H	n.b.	n.d.	n.b.
16	92p		H	n.b.	n.d.	n.b.
17	92q		Me	> 95:5	41 (64) ^[e]	73

[a] Reaktionsbedingungen: (*R*)-Fesulphos **57** (5.5 mol%), Cu(CH₃CN)₄BF₄ (5 mol%), Et₃N (0.5 Äquiv.), α -Iminoester **38** (0.20 mmol) und Cyclopentadien **96** (0.70 mmol) in CH₂Cl₂ (0.05 M) unter Sauerstoffatmosphäre bei Umgebungstemperatur. [b] Bestimmt mittels ¹H NMR aus der Reaktionslösung [c] Ausbeute für das isolierte Produkt **92** nach Silica-Säulenchromatographie. [d] Bestimmt mittels HPLC Analyse an chiraler Phase. [e] 10 mol% des Katalysators und 11 mol% des chiralen Liganden **57** wurden eingesetzt. [f] Ausbeute für hochskalierte Experimente unter Verwendung von 1 mmol des α -Iminoesters **38**. n.b. = nicht bestimmt; n.d. = nicht detektiert

4.2.3 Bestimmung der absoluten Konfiguration

Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von **92** wurde von zwei möglichen Stereoisomeren **92**_{iso-1} und **92**_{iso-2} ausgegangen (Schema 4.6-A). Ring A wird durch die katalysierte, asymmetrische, *endo*-selektive (3+2)-Cycloaddition von Cyclopentadien **96** mit dem Azomethinylid gebildet. Seine Stereochemie wurde bereits durch Juan C. Carretero *et al.* für die (3+2)-Cycloaddition von 2-Cyclopentenon **102** mit Azomethinyliden unter Verwendung des chiralen [Cu^I/*(R)*-Fesulphos **57**]-Komplexes als Katalysator etabliert (Schema 4.6-B).^[75] Ring C wird durch die zweite (3+2)-Cycloaddition des Monocycloadduktes mit Azomethinylid gebildet, wobei diese Cycloaddition sowohl *endo*- als auch *exo*-selektiv ablaufen kann.

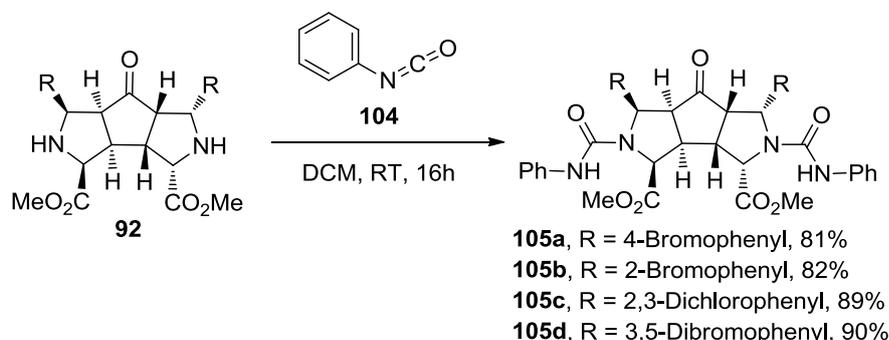
Daraus resultieren die beiden möglichen Stereoisomeren **92_{iso-1}** (*endo endo*) und **92_{iso-2}** (*endo exo*).



Schema 4.6 – A. Mögliche Stereoisomere von **92**. **B.** Katalytische, asymmetrische (3+2)-Cycloadditionsreaktion von Cyclopentenon **102** mit α -Iminoestern **38** nach Juan C. Carretero *et al.* (**A**)^[75].

4.2.3.1 Röntgenstrukturanalyse

Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration mittels Röntgenstrukturanalyse wurde alle synthetisiert Brom- und Chlor-haltigen Derivat des Kaskaden-Produktes **92** kristallisiert (siehe Kapitel 4.2.2). Alle durchgeführten Kristallisationsexperimente resultierten jedoch lediglich in der Präzipitation der Verbindungen oder in kristallinen Verbindungen, die die Röntgenstrahlen jedoch nicht streuten. Aus diesem Grund wurde versucht, die Kaskaden-Reaktionsprodukte weiter zu modifizieren.



Schema 4.7 – Umsetzung der Kaskaden-Produkte **92** mit Isocyanat **104**.

Sowohl die reduktive Aminierung der Pyrrolidin-Stickstoffe mit Paraformaldehyd bzw. *para*-Brombenzaldehyd als auch die Umsetzung der Cyclopentanon-Funktionalität mit (2*R*,3*R*)-2,3-Butandiol zum Acetal führten nicht zu den angestrebten Produkten. Die Reaktion der Cycloaddukte **92** mit dem Isocyanat **104** resultierte in den entsprechenden Harnstoff-Derivaten **105a-d** (Schema 4.7). Allerdings ergab auch die Kristallisation dieser Verbindungen keine Kristalle mit ausreichender Qualität für die Röntgenstrukturanalyse.

4.2.3.2 Vibrational Circular Dichroism (VCD) Spektroskopie^[107]

Als Alternative zur Röntgenstrukturanalyse wurde die absolute Konfiguration des Kaskaden-Reaktionsproduktes **92** mittels *Vibrational Circular Dichroism* (VCD) Spektroskopie bestimmt. Die Experimente, Simulationen und Auswertungen zur VCD Spektroskopie wurden von Dr. Christian Merten (Ruhr-Universität Bochum) durchgeführt.

Experimentelle IR und VCD Spektren wurden für das Tetrachlor-Derivat **92k** in CDCl₃ (80 mg/mL) bei einer Weglänge von 100 μm ermittelt. Die Spektren wurden mit einem *Bruker Vertex 70v*, ausgestattet mit einem *PMA 50* Modul für VCD Messungen, gemessen (26000 Scans für VCD Spektren). Die Basislinie wurde durch Subtraktion des Lösungsmittelspektrums korrigiert.

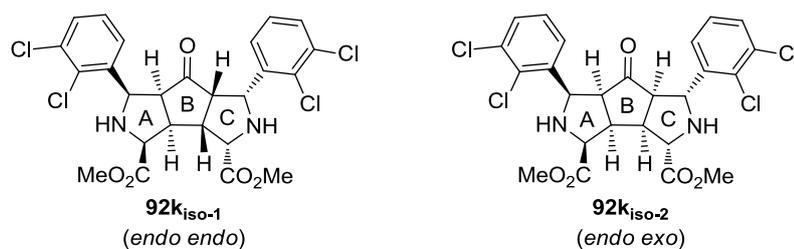


Abbildung 4.8 – Für die VCD Analyse berücksichtigte Stereoisomere von Verbindung **92k**.^[107]

Zur Analyse der experimentellen Spektren wurden für die möglichen Stereoisomere **92k_{iso-1}** und **92k_{iso-2}** (Abbildung 4.8) entsprechende Spektren simuliert. Dazu musste eine gründliche Konformationsanalyse durchgeführt und für alle Konformere Spektren berechnet werden. Zunächst wurde der Konformationsraum für die Isomere **92k_{iso-1}** und **92k_{iso-2}** unter Verwendung des Konformationssuch-Algorithmuses des *Spartan 14* Programms^[108] bestimmt. Es resultierten 49 mögliche Konformere für Stereoisomer **92k_{iso-1}** und 34 Konformere für Stereoisomer **92k_{iso-2}**. Diese wurden jeweils auf dem *B3LYP/6-31G(2d,p)*-Niveau mit dem *Gaussian 09 Rev. D.01* weiter optimiert wurden.^[109] Lösungsmittelleffekte des

Chloroforms wurden unter Verwendung des polarisierbaren Kontinuum-Modells (*IEFPCM*)^[110] berücksichtigt. Die relativen Energieunterschiede innerhalb der Gruppe von Konformeren des jeweiligen Stereoisomers wurden basierend auf den Nullpunkt-korrigierten elektronischen (ΔE) und Gibbs-Energien (ΔG) bestimmt. Eine Auflistung der relativen Energien der wichtigsten, energetisch-niedrigsten Konformationen beider Isomere **92k_{iso-1}** und **92k_{iso-2}** ist in Tabelle 4.3 zusammengefasst.^[107]

Tabelle 4.3 – Relative Energien der wichtigsten Konformere der Isomere **92k_{iso-1}** und **92k_{iso-2}**.

	#	$\Delta E^{[a]}$	$\Delta G^{[a]}$	Pop- $\Delta E^{[b]}$	Pop- $\Delta G^{[b]}$
92k_{iso-1}	c1	0.00 ^[c]	0.12	52.97	21.84
	c3	0.64	0.07	17.86	23.72
	c0	0.65	1.10	17.82	4.17
	c14	1.47	0.00 ^[c]	4.41	26.74
	c34	1.88	2.11	2.20	0.76
	c15	1.92	0.21	2.06	18.83
92k_{iso-2}	c0	0.00 ^[d]	0.00 ^[d]	78.89	65.51
	c3	1.37	0.98	7.83	12.49
	c1	1.47	1.15	6.61	9.34
	c2	1.50	1.00	6.27	12.11

[a] in kcal/mol

[b] Population basierend auf ΔE oder ΔG in %

[c] in Bezug auf $E_{ZPC}=-3291.95292$ hartree und $G=-3292.02148$ hartree

[d] in Bezug auf $E_{ZPC}=-3291.95229$ hartree und $G=-3292.01981$ hartree

Anhand der relativen freien Gibbs-Energien (Tabelle 4.3) wurden IR und VCD Spektren der Isomere **92k_{iso-1}** und **92k_{iso-2}** durch Boltzmann-Mittelung der entsprechenden Einzel-Konformer Spektren simuliert.

Der Vergleich der erhaltenen simulierten mit den experimentellen IR und VCD Spektren sowie die Strukturen des jeweils energetisch niedrigsten Konformers der beiden Stereoisomere **92k_{iso-1}** und **92k_{iso-2}** sind in Abbildung 4.3 wiedergegeben.^[107] Durch den visuellen Vergleich lässt sich feststellen, dass das vorhergesagte VCD-Muster für Isomer **92k_{iso-1}** deutlich besser mit den experimentellen Daten übereinstimmt als das VCD-Muster für Isomer **92k_{iso-2}**. Am auffälligsten ist dabei die Bande für die Valenzschwingung der Carbonylgruppe C=O bei 1740 cm^{-1} . Für beide Isomere wurde sie als in zwei Banden aufgespalten vorhergesagt. Während der VCD für diese beiden Banden für das erste Isomer

92k_{iso-1} als negativ vorausgesagt wurde, wurden beide Banden sowohl negativ als auch positiv für Isomer **92k**_{iso-2} prognostiziert. Die Fusion beider Banden würde zu einer stark negativen Bande für Isomer **92k**_{iso-1} führen, wohingegen Isomer **92k**_{iso-2} nahezu keine VCD Intensität für die Carbonylbande zeigen würde. Die gute Übereinstimmung der simulierten Spektren für Isomer **92k**_{iso-1} mit den experimentellen Spektren im Bereich von 1500-1270 und unterhalb von 1225 cm⁻¹ unterstützt die stereochemische Zuordnung zusätzlich. Auf Grundlage dieser VCD-Analyse resultiert, dass Isomer **92k**_{iso-1} die absolute Konfiguration von Verbindung **92k** repräsentiert.^[107]

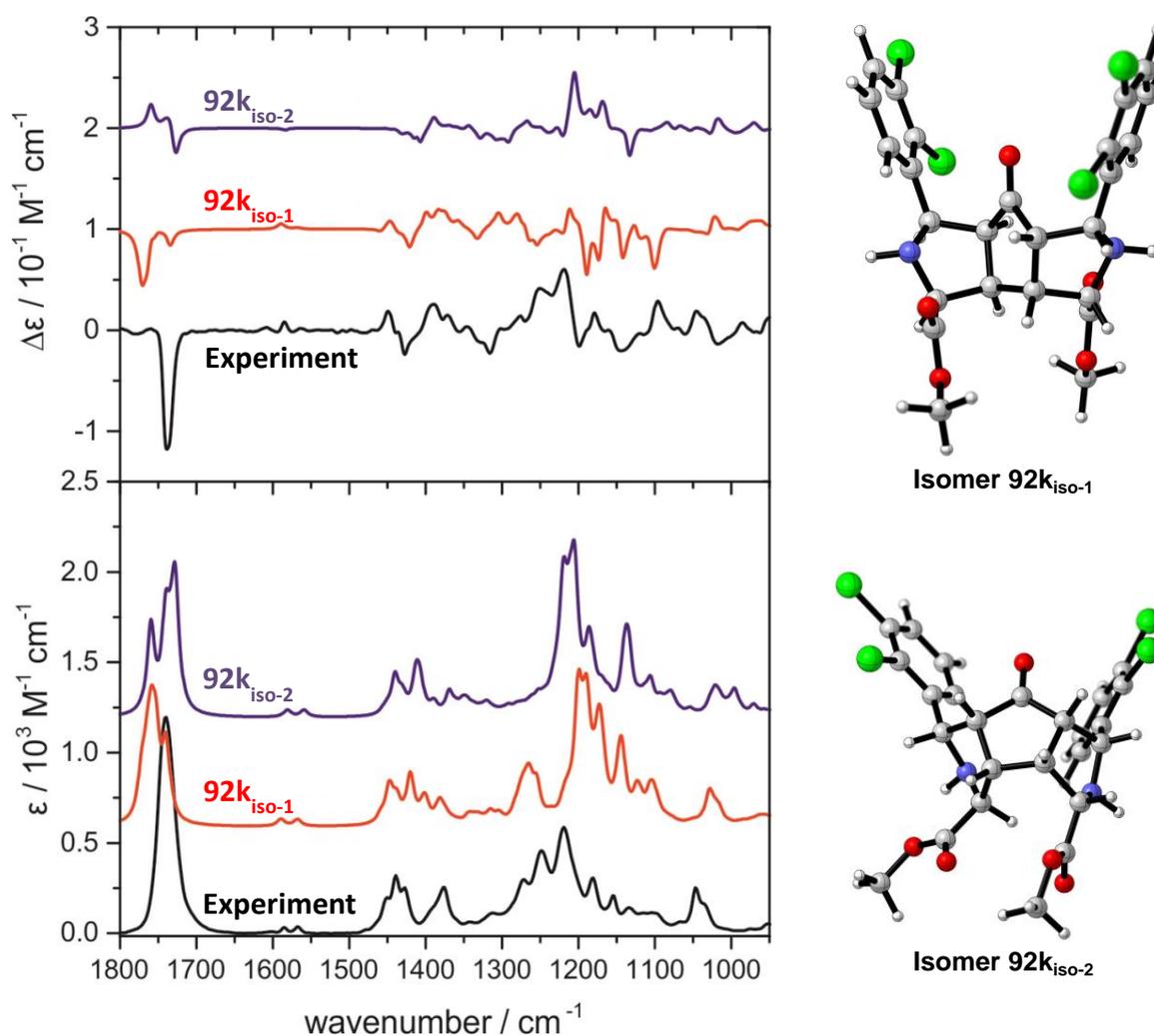
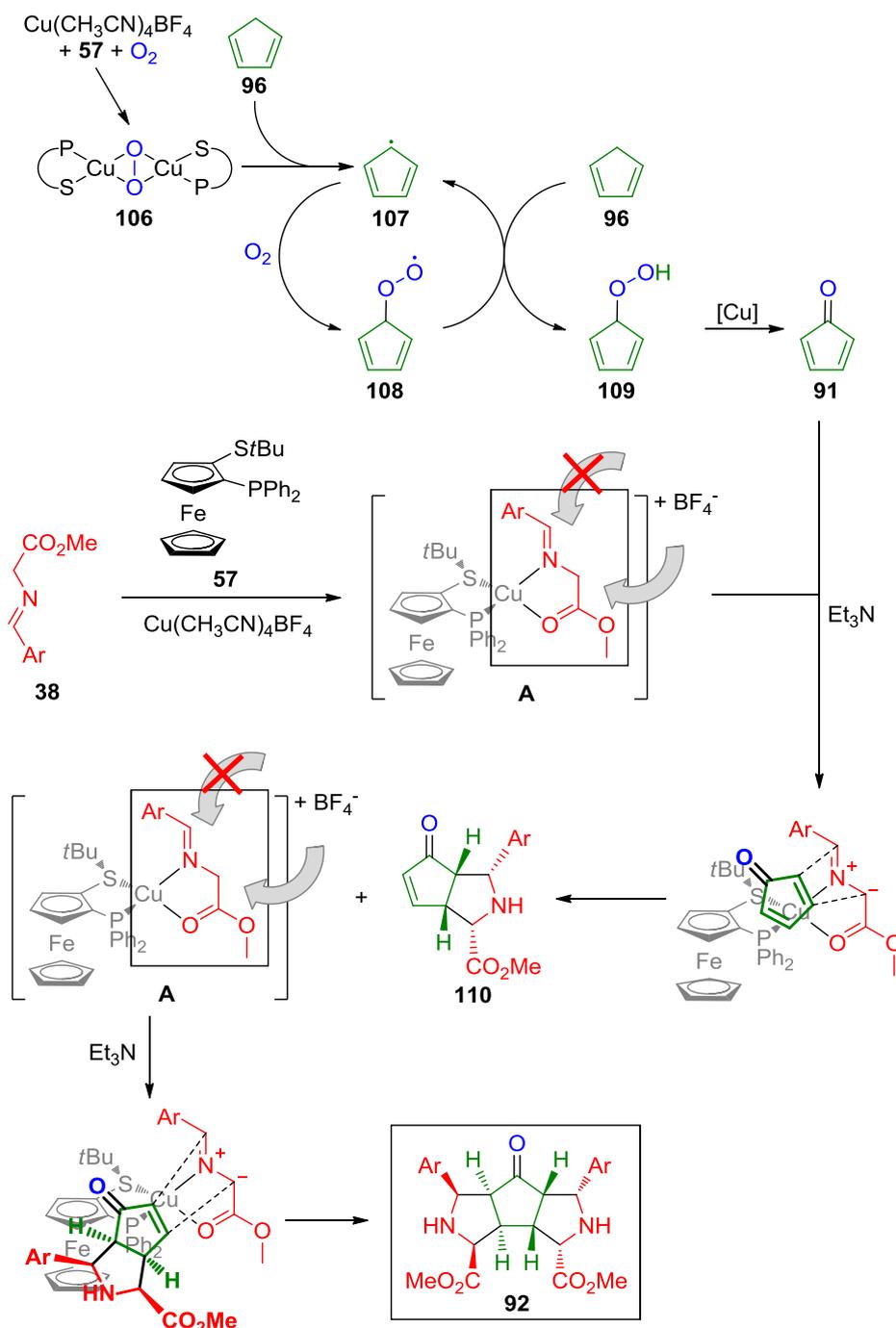


Abbildung 4.3 – Links: Vergleich der experimentellen und simulierten IR und VCD Spektren für **92k**. Rechts: Die energetisch niedrigsten Strukturen für Isomer **92k**_{iso-1} (c14) und Isomer **92k**_{iso-2} (c0).^[107]

4.2.4 Stereochemischer Verlauf der Kaskaden-Reaktionssequenz^[107]

Zur Klärung des stereochemischen Verlaufes der Kaskaden-Reaktionsequenz ist in Schema 4.9 ein möglicher Mechanismus mit den entsprechenden Intermediaten und Übergangszuständen dargestellt.

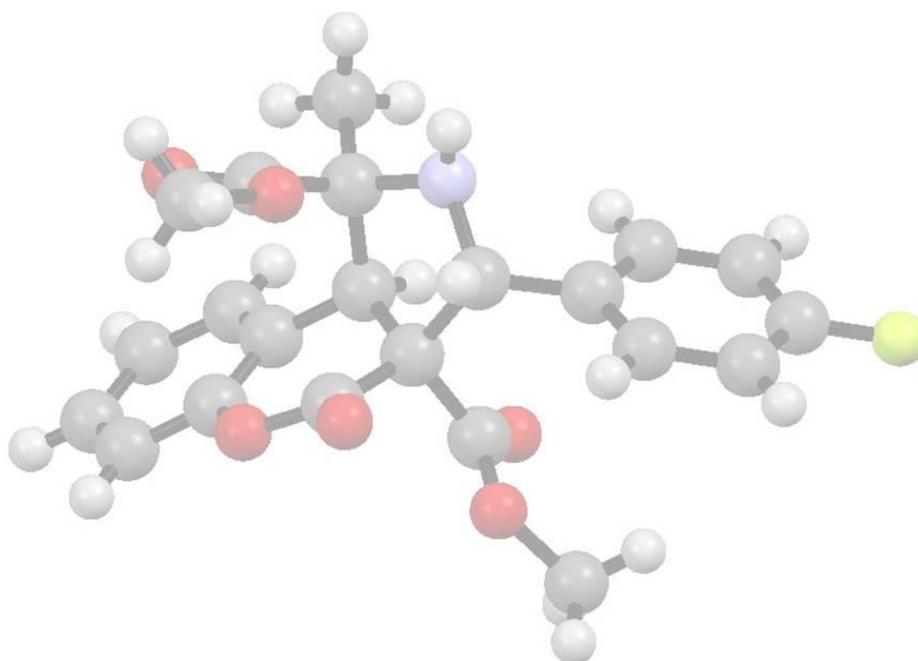


Schema 4.9 – Vorgeschlagene Intermediate und Übergangszustände für die Kaskade-Reaktion aus katalysierter, aerober C-H Oxidation und asymmetrischer, doppelter (3+2)-Cycloaddition von Cyclopentadien **96** und α -Iminoestern **38**.^[107]

Die Kaskaden-Reaktion wird durch die Bildung des Peroxo-Komplexes **106** aus $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$ und (*R*)-Fesulphos **57** in Gegenwart von molekularem Sauerstoff initiiert.^[111-116] Dieser Komplex **106** abstrahiert ein allylisches Wasserstoffatom des Cyclopentadiens **96**. Das auf diese Weise gebildete Radikal **107** reagiert mit molekularem Sauerstoff zu dem Peroxy-Radikal **108**. Die darauffolgende Reaktion des Peroxy-Radikals **108** mit Cyclopentadien **96** führt zur Bildung von 5-Hydroperoxycyclopenta-1,3-dien **109** sowie zu Regenerierung des Radikals **107**. Das 5-Hydroperoxy-cyclopenta-1,3-dien **109** wird in der darauffolgenden Kupfer-katalysierten Eliminierung von Wasser durch Spaltung der Sauerstoff-Sauerstoff Bindung zu Cyclopentadienon **91** umgesetzt.

Glycinesterimin **38** und der zweizahnige Ligand (*R*)-Fesulphos **57** bilden Komplex **A** durch tetraedrale Koordinierung des Kupfer(I)-Ions. Dabei entspricht die Orientierung des α -Iminoesters **38** in diesem Komplex **A** den Untersuchungen von Juan C. Carretero *et al.*^[72] (für Details siehe auch Kap. 3.3.4, Seite 41). Die Deprotonierung des α -Iminoesters **38** durch Triethylamin führt zur Bildung des Azomethinylids, welches mit dem zuvor generierten Cyclopentadienon **91** in der ersten 1,3-dipolaren Cycloaddition zu dem einfachen Cycloadditionsprodukt **110** reagiert. Die Cycloaddition verläuft über den *endo*-Übergangszustand, wobei der Angriff von der vorderen Seite erfolgt (*Re* Seite in Hinblick auf C=N) um ungünstige Interaktionen mit der *t*Butyl-Gruppe (*Si* Seite in Hinblick auf C=N) des chiralen Liganden **57** zu vermeiden. Das gebildete Cycloadditionsprodukt **110** fungiert als Dipolarophil in der zweiten 1,3-dipolaren Cycloaddition mit Komplex **A**. Auch in diesem Fall erfolgt der Angriff, aufgrund sterischer Hinderungen durch die *t*Butyl-Gruppe des (*R*)-Fesulphos **57**, von der vorderen Seite (*Re* Seite in Hinblick auf C=N) und führt zu dem doppelten (3+2)-Cycloadditionsprodukt **92**.

1,3-Dipolare Cycloadditionen von Cumarinen mit α -Iminoestern



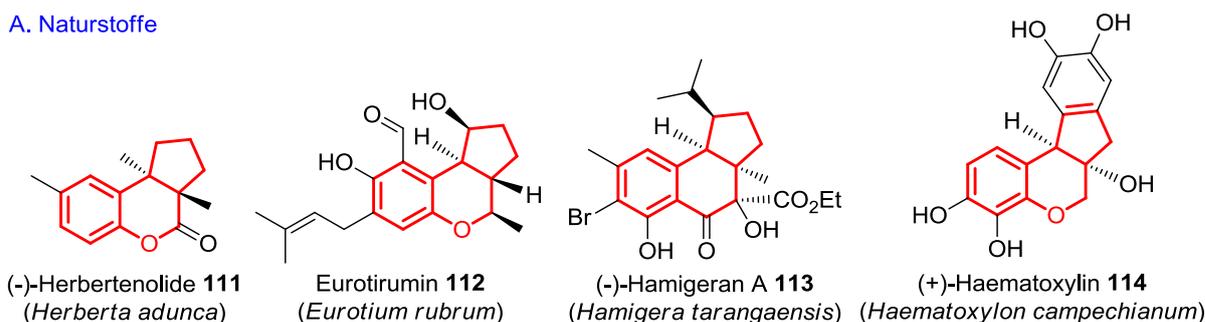
(In Teilen bereits veröffentlicht: M. Potowski, C. Golz, C. Strohmam, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Bioorg. Med. Chem.*, im Druck: DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2015.02.044>.)

5.1 Einleitung

Ein weiteres interessantes Grundgerüst für die Synthese fokussierter Substanzbibliotheken stellt das vielfach in Naturstoffen vorkommende 6,6,5-trizyklische Gerüst dar. Das große Interesse an diesem Grundgerüst beruht darauf, dass Naturstoffe, die ein solches 6,6,5-trizyklisches Grundgerüst besitzen, ein breites Spektrum an biologischen Aktivitäten aufweisen (Repräsentative Beispiele in Abbildung 5.1-A).^[117-122]

Der aus dem marinen Schwamm *Hamigera tarangaensis* isolierte Naturstoff (-)-Hamigeran A **113** weist eine zytotoxische Wirkung gegen HL-60 Zelllinien (Humane Promyelozytenleukämie) auf.^[118] (+)-Haematoxylin **114**, welches erstmals aus mexikanischen Blutholzbäumen (*Haematoxylum campechianum*) isoliert wurde^[119], weist vielfältige biologische Wirkungen auf. In verschiedenen Untersuchungen wurde gezeigt, dass diese Verbindung **114** sowohl inhibitorische Aktivität gegen verschiedene Protein-Tyrosinkinasen^[120] als auch anti-HIV-1 Aktivität besitzt^[121]. Darüber hinaus wurden verschiedene synthetische Verbindungen beschrieben, die auf einem 6,6,5-Grundgerüst basieren und unterschiedliche biologische Aktivitäten aufweisen (Abbildung 5.1-B).^[123-124] So wurde mit dem Dihydrochinolin-Derivat **116** ein neuartiger neuronaler Stickstoffmonoxid-Synthase-Inhibitor (n-NOS) gefunden.^[123] Ein weiteres Beispiel stellt die synthetische Verbindung **117** dar, die Aktivität gegen *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv zeigt.^[124]

A. Naturstoffe



B. Synthetische Verbindungen

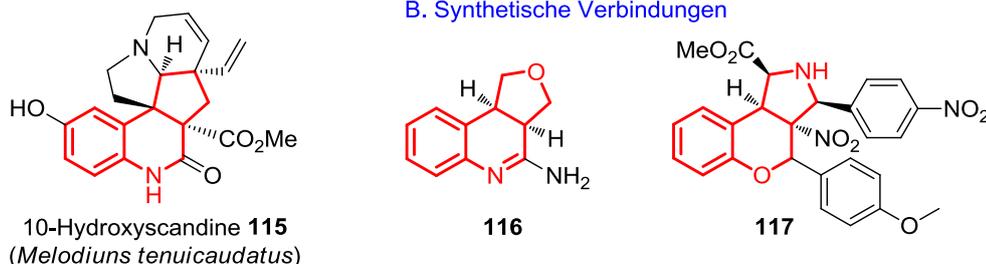
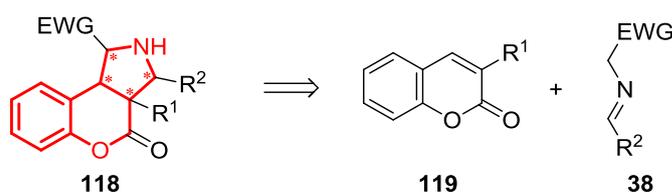


Abbildung 5.1 – Repräsentative Beispiele von Naturstoffen, die eine 6,6,5-trizyklische Grundgerüststruktur aufweisen (A.)^[117-122] sowie Beispiele von synthetischen Verbindungen mit einem entsprechenden Gerüst (B.)^[123-124]. (In Klammer ist die jeweilige natürliche Quelle, aus der der Naturstoff isoliert wurde, angegeben).

Inspiziert durch diese Naturstoffe und synthetischen Verbindungen sollte eine Methode zur Synthese einer fokussierten 6,6,5-trizyklischen Substanzbibliothek erarbeitet werden. Retrosynthetisch lässt sich das 6,6,5-trizyklische Gerüst **118**, bestehend aus einem Benzopyran fusioniert mit einem Pyrrolidin, auf das Cumarin **119** und den α -Iminoester **38** als Startmaterialien einer (3+2)-Cycloaddition zurückführen (Schema 5.1). Tatsächlich wurden Benzopyrane bereits zuvor in 1,3-dipolaren Cycloadditionen eingesetzt.^[125-130]



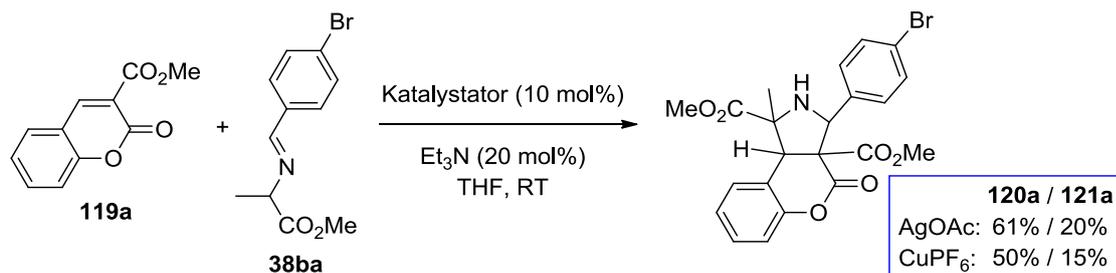
Schema 5.1 – Retrosynthese der naturstoff-inspirierten 6,6,5-trizyklischen Gerüststruktur **118**.

5.2 Ergebnisse

5.2.1 Entwicklung der 1,3-dipolaren Cycloaddition

Für die 1,3-dipolare Cycloaddition von unsubstituiertem Cumarin **119** ($R^1 = H$) mit Glycin- oder Alanin-basierten α -Iminoestern **38aa** bzw. **38ba** in Gegenwart unterschiedlicher Katalysatoren ($AgOAc$, $Cu(CH_3CN)_4PF_6$) und Triethylamin in verschiedenen Lösungsmitteln (DCM, THF) konnte keine Produktbildung nachgewiesen werden.

In der Literatur werden verschiedene Cycloadditionsreaktionen beschrieben, in denen Cumarine **119** mit elektronenziehenden Funktionalitäten in 3-Position Anwendung fanden.^[125-130] Aus diesem Grund wurde Cumarin-3-carbonsäuremethylester **119a**, welcher durch die Kondensation von Salicylaldehyd mit Dimethylmalonat synthetisiert wurde^[131], in weiteren Experimente mit α -Iminoester **38ba** als Dipolarophil eingesetzt (Schema 5.2).



Schema 5.2 –Katalysierte, 1,3-dipolaren Cycloaddition von Cumarin **119a** und α -Iminoestern **38ba** ($CuPF_6 = Cu(CH_3CN)_4PF_6$).

Tatsächlich wurde sowohl unter Silber(I)- als auch unter Kupfer(I)-Katalyse die Bildung von zwei Cycloaddukten **120a** und **121a** mit einem Diastereomeren-Verhältnis von 3:1 beobachtet. Die Ausbeuten für beide Diastereomere **120a** und **121a** fielen dabei unter Silber(I)-Katalyse geringfügig höher aus als unter Kupfer(I)-Katalyse (Schema 5.2).

5.2.2 Bestimmung der relativen Konfiguration der Cycloadditionsprodukte

Die relative Konfiguration beider Diastereomere **120a** und **121a** wurde mit Hilfe von 1D-NOESY Experimenten bestimmt (Abbildung 5.2). Das erste Diastereomer **120a** zeigte Kopplungen zwischen Proton H^{9b} und den Methylgruppenprotonen H^1 und den Methylesterprotonen H^{3a} . Darüber hinaus wurde ein NOE zwischen dem Proton H^3 und den Protonen H^1 des zweiten Methylesters beobachtet. Im Gegensatz dazu konnte keine Kopplung zwischen dem Proton H^3 und den Methylgruppenprotonen H^1 gefunden werden (Abbildung 5.2, Diastereomer 1). Diese Ergebnisse belegen, dass das Hauptprodukt **120a** unerwarteterweise weder das *endo*- noch das *exo*-Cycloaddukt einer konzertierten Cycloaddition darstellt, sondern in Bezug auf die Substituenten des ursprünglichen α -Iminoesters **38ba** ein *trans*-substituiertes Pyrrolidin ist. Für das Nebenprodukt **121** (Abbildung 5.2, Diastereomer 2) wurden Kopplungen zwischen dem Proton H^{9b} und den Protonen H^1 und H^{3a} beider Methylester beobachtet, wohingegen keine Kopplung für das Proton H^{9b} mit den Methylgruppenprotonen H^1 auftrat. Dafür zeigten die Methylgruppenprotonen H^1 eine Kopplung mit dem Proton H^3 . Diese Beobachtungen verdeutlichten, dass es sich bei Diastereomer 2 **121a** um das *exo*-Cycloadditionsprodukt handelte.

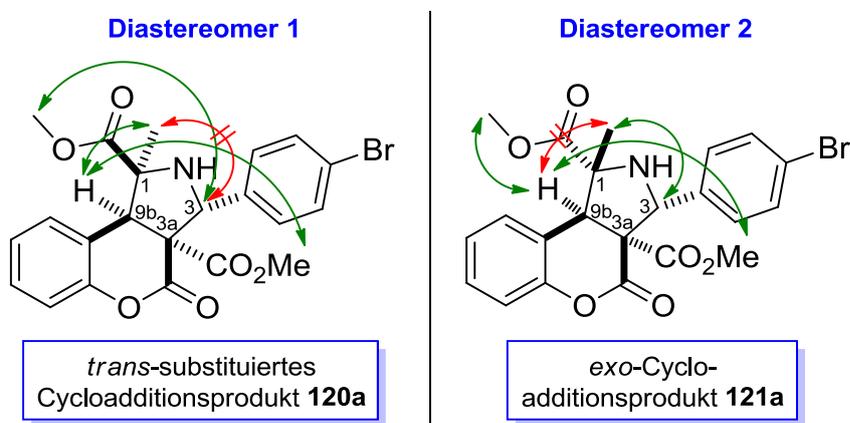


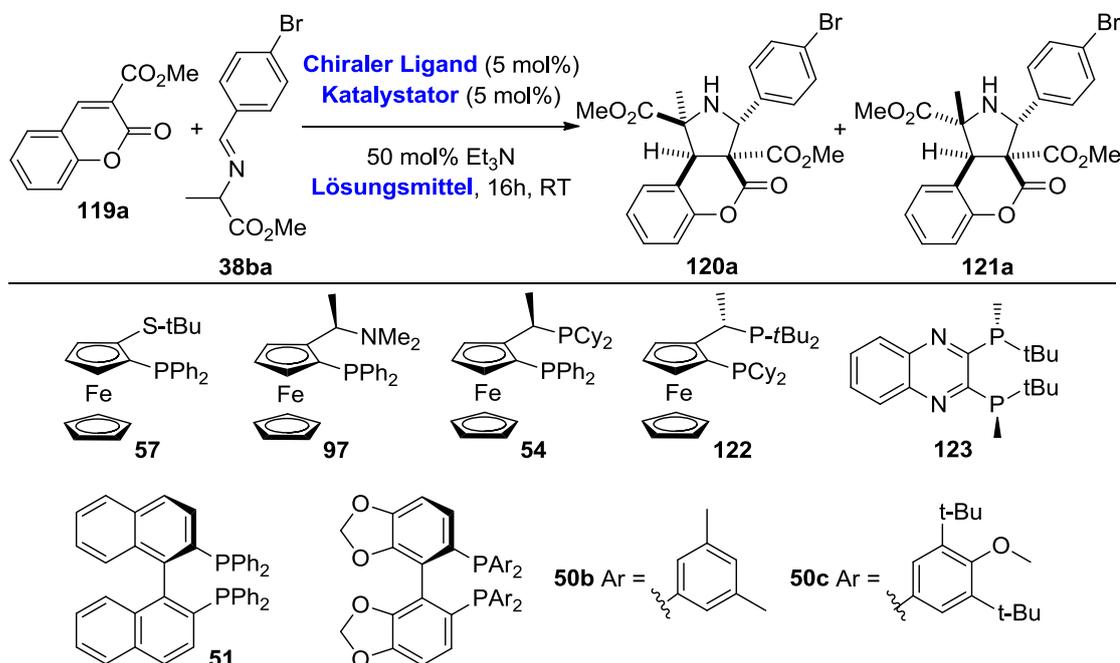
Abbildung 5.2 – Bestimmung der relativen Konfiguration der isolierten (3+2)-Cycloadditionsprodukte **120a** und **121a** durch 1D-NOESY-Experimente.

5.2.3 Experimente zur Entwicklung einer asymmetrischen (3+2)-Cycloaddition

Zur Entwicklung einer asymmetrisch katalysierten Variante der 1,3-dipolaren Cycloaddition von Azomethinyliden mit Cumarinen wurden verschiedene chirale Liganden getestet. Dabei wurde zunächst die allgemeine Zugänglichkeit des *trans*-substituierten Cycloadditionsproduktes **120** ausgelotet. Die in der Literatur beschriebenen katalysierten, asymmetrischen 1,3-dipolaren Cycloadditionen von Azomethinyliden verlaufen in den meisten Fällen über einen konzertierten Mechanismus und führen hauptsächlich zu den *endo*-Cycloaddukten.

Cumarin **119a** und α -Iminoester **38ba** wurden mit verschiedenen Metallsalzen in Gegenwart unterschiedlicher chiraler Liganden umgesetzt (Tabelle 5.1). Der von Juan. C. Carretero *et al.* entwickelte Ligand (*R*)-Fesulphos **57** konnte weder im Komplex mit Kupfer(I)- noch mit Silber(I)-Ionen überzeugen und führte nur mit geringer Diastereoselektivität zu dem gewünschten *trans*-substituierten Cycloaddukt **120a**. Die Enantioselektivität lag in beiden Fällen lediglich bei 10% (Tabelle 5.1, Einträge 1-2). Der chirale Ligand PPFA **97** führte in Kombination mit dem Cu(I)-Salz nur zur Bildung von Spuren des Cycloadduktes **120a** (Tabelle 5.1, Eintrag 3). In Kombination mit AgOAc als Katalysator ergab PPFA **97** allerdings die höchste erreichte Diastereoselektivität von 8:1. Das Hauptdiastereomer konnte zwar mit einer Ausbeute von 87% isoliert werden, die Enantioselektivität lag jedoch nur bei 22% (Tabelle 5.2, Eintrag 4). Mit der Verwendung weiterer Ferrocen-basierter Liganden sowie von dem Liganden (*R*)-QuinoxP **123** konnte keine höhere Enantioselektivität beobachtet werden (Tabelle 5.1, Einträge 5-8). Der Einsatz von Silber(I)trifluoroacetat als Silber(I)-Quelle in Kombination mit (*R*)-Fesulphos **57** führte zur einer Erhöhung der Diastereo- und Enantioselektivität, konnte jedoch mit einem Enantiomerenüberschuss von 24% weiterhin nicht überzeugen (Tabelle 5.1, Eintrag 9). Als Alternative wurde die asymmetrische Darstellung des *exo*-Cycloaddukts **153a** untersucht. Inspiriert von der *exo*-selektiven (3+2)-Cycloaddition nach Shu Kobayashi *et al.* wurden die Startmaterialien **119a** und **38ba** in Gegenwart von *in situ* generierten AgHMDS und verschiedener chiraler Biphenyl-Liganden und (*R*)-Fesulphos **57** umgesetzt (Tabelle 5.1, Einträge 10-13).^[59] Die Reaktionen verliefen jedoch ohne eine signifikant erhöhte *exo*-Selektivität oder einer höheren Enantioselektivität für **120a**.

Auf Grundlage dieser Ergebnisse wurde eine schnelle Entwicklung und/oder Optimierung der asymmetrischen 1,3-dipolaren Cycloaddition von Cumarinen **119** mit α -Iminoestern **38** als wenig erfolgsversprechend eingestuft. Dennoch stellt das Benzopyran-basierte 6,6,5-trizyklische Gerüst ein interessantes Grundgerüst für die Synthese fokussierter Substanzbibliotheken dar. Aus diesem Grund sollte die katalysierte, formale 1,3-dipolare Cycloaddition weiter untersucht, optimiert und zur Synthese einer kleinen Substanzsammlung für erste biologische Untersuchungen eingesetzt werden.

Tabelle 5.1 – Experimente zur Entwicklung einer katalysierten, asymmetrischen (3+2)-Cycloaddition von Cumarin **119a** mit α -Iminoestern **38ba**.^[a]

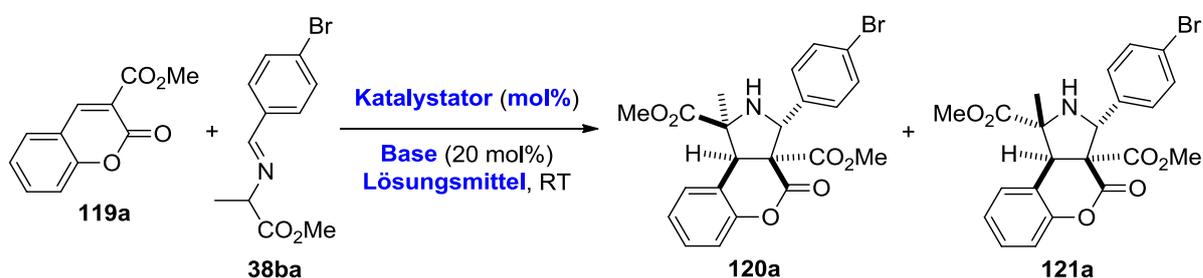
Eintrag	Katalysator	Ligand	Lösungs- mittel	d.r. ^[b]	Ausbeute [%] ^[c] 120a (121a)	e.e. [%] ^[d]
1	CuPF ₆	57	THF	2:1	48 (22)	10
2	AgOAc	57	THF	3:1	75 (24)	10
3	CuPF ₆	97	THF	n.b.	<5	n.b.
4	AgOAc	97	THF	8:1	87 (11)	22
5	AgOAc	51	THF	1.5:1	31 (23)	20
6	AgOAc	54	THF	2:1	49 (24)	7
7	AgOAc	122	THF	1.5:1	50 (31)	18
8	AgOAc	123	THF	3:1	61 (18)	7 ^[e]
9	AgTFA	57	DCM	4:1	50 (12)	24
10 ^[f]	AgHMDS	57	DCM	1.25:1	48 (36)	10
11 ^[f]	AgHMDS	51	DCM	1.5:1	46 (32)	0
12 ^[f]	AgHMDS	50b	DCM	2:1	53 (27)	21
13 ^[f]	AgHMDS	50c	DCM	n.b.	<5	n.b.

[a] Reaktionsbedingungen: Chiraler Ligand (5 mol%), Katalysator (5 mol%), Et₃N (50 mol%), Cumarin **119a** (1 Äquiv., 0.15 mmol) α -Iminoester **38ba** (1.5 Äquiv., 0.225 mmol) in Lösungsmittel (0.1 M) bei Umgebungstemperatur. [b] Bestimmt mittels ¹H NMR aus der Reaktionslösung. [c] Ausbeute für das isolierte Hauptprodukt **120a** nach Silica-Säulenchromatographie, die Ausbeute für das Nebenprodukt **121a** ist in Klammern angegeben. [d] Bestimmt mittels HPLC Analyse an chiraler Phase. [e] Entgegengesetztes Enantiomer. [f] Der chirale AgHMDS Katalysator wurde *in situ* aus AgOTf, KHMDS und dem chiralen Liganden generiert^[59]; Reaktionstemperatur: 0°C → RT. d.r. = Diastereomeren-Verhältnis, e.e. = Enantiomerenüberschuss, n.b. = nicht bestimmt, CuPF₆ = Cu(CH₃CN)₄PF₆.

5.2.4 Optimierung der katalytischen, formalen 1,3-dipolaren Cycloaddition^[132]

Zur Optimierung der katalysierten formalen (3+2)-Cycloaddition von Cumarin **119a** mit α -Iminoestern **38ba** wurden verschiedene Katalysatoren, Lösungsmittel und Basen getestet (Tabelle 5.2).

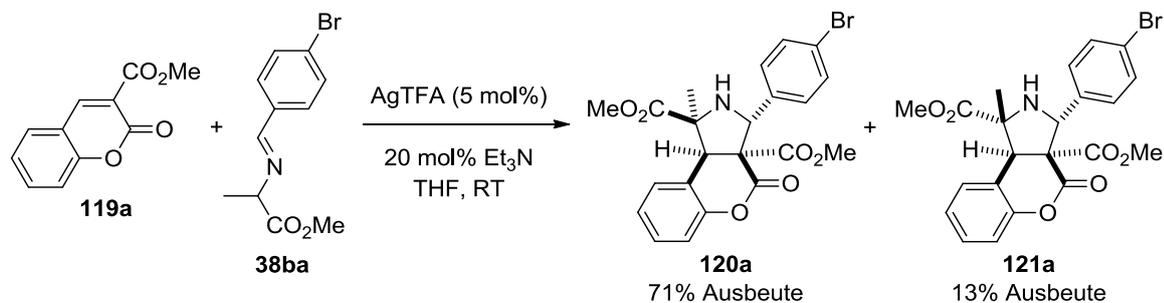
Die Reaktion führte sowohl unter Silber(I)- als auch unter Kupfer(I)-Katalyse zur Bildung beider Diastereomere **120a** und **121a** (Tabelle 5.2, Einträge 1-5). Für das Kupfer(I) bzw. Kupfer(II)triflat konnte jedoch keine Produktbildung nachgewiesen werden (Tabelle 5.2, Einträge 6-7). Der Einsatz weiterer Kupfer(I)-Salze resultierte mit moderaten Diastereoselektivitäten von 3:1 in den beiden Cycloaddukten **120a** und **121a**. Das Hauptdiastereomer **120a** konnte mit Ausbeuten von bis zu 50% isoliert werden (Tabelle 5.2, Einträge 4-5). Die Silber(I)-katalysierten Cycloadditionsreaktionen verliefen mit einer höheren Reaktionsgeschwindigkeit. Bei vergleichbaren Diastereoselektivitäten ergab sich das Hauptdiastereomer **120a** mit erhöhten Ausbeuten von bis zu 69% (Tabelle 5.2, Einträge 1-3). Gleichwohl führte Silber(I)trifluoroacetat als Katalysator zu der besten Diastereoselektivität mit einem Verhältnis von 5:1 (Tabelle 5.2, Eintrag 2). Der Einsatz verschiedener Lösungsmittel zeigte, dass in Toluol und in halogenierten Lösungsmitteln nur Spuren der gewünschten Diastereomere **120a** und **121a** gebildet wurden (Tabelle 5.2, Einträge 8-11). Methanol, Acetonitril, Ethylacetat und 1,4-Dioxan als Lösungsmittel führten zur Bildung der gewünschten Produkte **120a** und **121a**. Der Vergleich mit Tetrahydrofuran offenbarte jedoch, dass diese Reaktionen mit geringeren Diastereoselektivitäten (bis zu 3:1) und niedrigeren Ausbeuten (bis zu 57%) für das Hauptdiastereomer **120a** verliefen (Tabelle 5.2, Einträge 2, 12-15). Untersuchungen zur benötigten Katalysatorladung hatten zum Ergebnis, dass die eingesetzte Menge an Silber(I)trifluoroacetat von 10 mol% auf 5 mol% reduziert werden kann. Die Diastereoselektivität der Reaktion und die Ausbeute der entsprechenden Cycloaddukte **120a** und **121a** wurden dadurch nicht beeinflusst (Tabelle 5.2, Eintrag 16). Die Senkung der Katalysatorladung auf 3 mol% führte jedoch zu einer Abnahme der Diastereoselektivität und zu einer verringerten Ausbeute des Hauptdiastereomers **120a** (Tabelle 5.2, Eintrag 17). Eine darüber hinaus gehende Reduzierung der Katalysatormenge führte zum Einbruch der Reaktivität, so dass lediglich Spuren der gewünschten Produkte gebildet wurden (Tabelle 5.2, Eintrag 18). Mit Ausnahme von DBU resultierte der Einsatz unterschiedlicher Basen in der Bildung beider Diastereomere **120a** und **121a** (Tabelle 5.2, Einträge 19-22). Die Reaktionen verliefen allerdings mit geringeren Diastereoselektivitäten und führten zu niedrigeren Ausbeuten als die formale 1,3-dipolare Cycloaddition mit Triethylamin als Base (Tabelle 5.2, Eintrag 16).

Tabelle 5.2 – Optimierung der katalysierten, formalen 1,3-dipolaren Cycloaddition.^[a]

Eintrag	Katalysator	mol%	Lösungsmittel	Base	Zeit [h]	d.r. ^[b]	Ausbeute [%] ^[c]	
							120a	121a
1	AgOAc	10	THF	Et ₃ N	8	3:1	61	20
2	AgTFA	10	THF	Et ₃ N	4	5:1	69	14
3	AgOTf	10	THF	Et ₃ N	2	3:1	53	17
4	CuPF ₆	10	THF	Et ₃ N	24	3:1	50	15
5	CuBF ₄	10	THF	Et ₃ N	24	3:1	48	16
6	CuOTf	10	THF	Et ₃ N	48	n.b.	<5	<5
7	CuOTf ₂	10	THF	Et ₃ N	48	n.b.	<5	<5
8	AgTFA	10	Toluol	Et ₃ N	48	n.b.	<5	<5
9	AgTFA	10	DCM	Et ₃ N	48	n.b.	<5	<5
10	AgTFA	10	CHCl ₃	Et ₃ N	48	n.b.	<5	<5
11	AgTFA	10	DCE	Et ₃ N	48	n.b.	<5	<5
12	AgTFA	10	MeOH	Et ₃ N	2	3:1	48	19
13	AgTFA	10	MeCN	Et ₃ N	22	2:1	46	19
14	AgTFA	10	EtOAc	Et ₃ N	22	3:1	57	18
15	AgTFA	10	1,4-Dioxan	Et ₃ N	22	2:1	40	24
16	AgTFA	5	THF	Et ₃ N	6	5:1	71	13
17	AgTFA	3	THF	Et ₃ N	20	3:1	59	20
18	AgTFA	1	THF	Et ₃ N	48	n.b.	<5	<5
19	AgTFA	5	THF	DIPEA	6	4:1	61	15
20	AgTFA	5	THF	Pyridin	24	3:1	46	14
21	AgTFA	5	THF	Pyrrolidin	24	3:1	37	13
22	AgTFA	5	THF	DBU	48	n.b.	<5	<5

[a] Reaktionsbedingungen: Katalysator (mol%), Base (20 mol%), Cumarin **119a** (1 Äquiv., 0.15 mmol) α -Iminoester **38ba** (1.5 Äquiv., 0.225 mmol) in Lösungsmittel (0.1 M) bei Umgebungstemperatur. [b] Bestimmt mittels ¹H NMR aus der Reaktionslösung. [c] Ausbeuten für die isolierten Produkte **120a** und **121a** nach Silica-Säulenchromatographie. n.b. = nicht bestimmt, CuPF₆ = Cu(CH₃CN)₄PF₆, CuBF₄ = Cu(CH₃CN)₄BF₄

Als optimale Reaktionsbedingungen für die katalysierte, formale 1,3-dipolare Cycloaddition von Cumarin **119a** mit α -Iminoester **38ba** resultierten 5 mol% AgTFA als Katalysator in Gegenwart von Triethylamin in THF bei Umgebungstemperatur (Schema 5.5).



Schema 5.3 – Optimierte Reaktionsbedingungen für die Silber(I)-katalysierte, formale 1,3-dipolare Cycloaddition

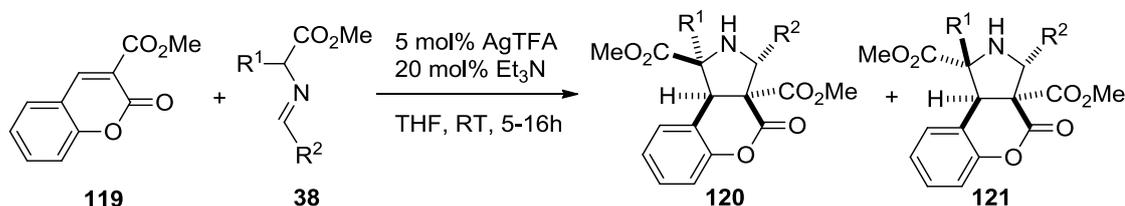
5.2.5 Untersuchung des Anwendungsbereiches der katalytischen, formalen 1,3-dipolaren Cycloaddition^[132]

Nachdem die Silber(I)-katalysierte, formale 1,3-dipolare Cycloaddition von Cumarin **119a** mit α -Iminoestern **38** optimiert wurde, sollte der Anwendungsbereich dieser Methode untersucht werden. Zu diesem Zweck wurde Cumarin **119a** mit verschiedenen substituierten α -Iminoestern **38** unter den optimierten Reaktionsbedingungen umgesetzt (Tabelle 5.3).

Die Reaktionen verliefen sowohl mit Glycin- als auch Alanin-basierten α -Iminoestern **38** problemlos und resultierten in vergleichbaren Diastereoselektivitäten (Tabelle 5.3, Einträge 1-4). Eine höhere Ausbeute für das Hauptdiastereomer **120** ergab sich jedoch unter Verwendung der Alanin-basierten α -Iminoester **38**. Dementsprechend wurde eine Serie an α -Iminoestern **38**, die ausgehend von verschiedenen Arylaldehyden mit Alaninmethylester-Hydrochlorid synthetisiert wurden, in der Cycloaddition mit Cumarin **119a** getestet (Tabelle 5.3, Einträge 5-18). Unabhängig von den elektronischen Eigenschaften der Arylsubstituenten der α -Iminoester **38** verliefen die durchgeführten Reaktionen problemlos unter Bildung beider Diastereomere **120** und **121** in Verhältnissen von bis zu 9:1. Der Einsatz von α -Iminoestern **38** mit elektronenziehenden Gruppen, wie zum Beispiel einer Fluor- oder einer Trifluormethyl-Gruppe (Tabelle 5.3, Einträge 4 und 6) resultierte dabei in geringfügig niedrigeren Diastereoselektivitäten und Ausbeuten im Vergleich zu den Reaktionen mit unsubstituierten α -Iminoestern **38** (Tabelle 5.3, Eintrag 5) oder Iminen **38** mit elektronenschiebenden Substituenten in der Arylgruppe, wie zum Beispiel einer Methyl- oder Methoxy-Gruppe (Tabelle 5.3, Einträge 9-10). Die Position der Substituenten beeinflusste ebenfalls die Diastereoselektivität der formalen 1,3-dipolaren Cycloaddition. So resultierte die Verwendung

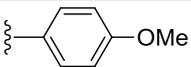
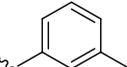
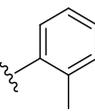
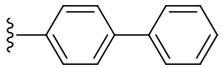
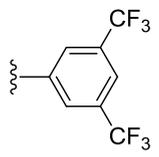
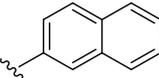
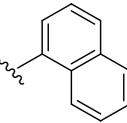
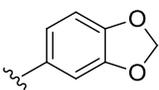
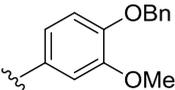
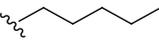
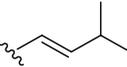
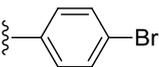
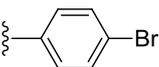
von *para*-substituierten α -Iminoestern **38** in höheren Diastereoselektivitäten und Ausbeuten als der Einsatz von *meta*- oder *ortho*-substituierten α -Iminoestern **38** (Tabelle 5.3, Einträge 6-8, 10-12). α -Iminoester **38** mit einem oder mehreren Substituenten des Aryls wurden in der formalen 1,3-dipolaren Cycloaddition mit Coumarin **119a** toleriert und führten zur Bildung der entsprechenden Cycloadditionsprodukte **120** in moderaten bis guten Ausbeuten bei Diastereomeren-Verhältnissen von bis zu 9:1 (Tabelle 5.3, Einträge 13-18). Auch heteroaryl- oder alkyl-substituierte α -Iminoester **38** konnten unter den optimierten Reaktionsbedingungen eingesetzt werden. Allerdings wurden die entsprechenden Cycloaddukte **120** und **121** mit niedrigeren Diastereoselektivitäten gebildet, so dass das jeweilige Hauptdiastereomer **120** lediglich in moderaten Ausbeuten isoliert werden konnte (Tabelle 5.3, Einträge 19-22). Der Einsatz von α -Iminoester **38**, die ausgehend von Valinmethylester Hydrochlorid oder Phenylglycinmethylester Hydrochlorid synthetisiert wurden, führten nicht zur Bildung der entsprechenden Cycloadditionsprodukten (Tabelle 5.3, Einträge 23-24).

Tabelle 5.3 – Anwendbarkeit verschieden substituierter α -Iminoester **38** in der Silber(I)-katalysierten formalen 1,3-dipolaren Cycloaddition mit Coumarin **119**.^[a]



Eintrag	Produkt	R ¹	R ²	d.r. ^[b]	Ausbeute [%] ^[c]
1	120a	Me		5.5:1	71 (13)
2	120b	H		2:1	37 (17)
3	120c	H		3:1	46 (15)
4	120d	Me		3:1	64 (21)
5	120e	Me		8:1	72 (9)
6	120f	Me		4:1	67 (16)
7	120g	Me		3:1	57
8	120h	Me		2:1	50 (34)

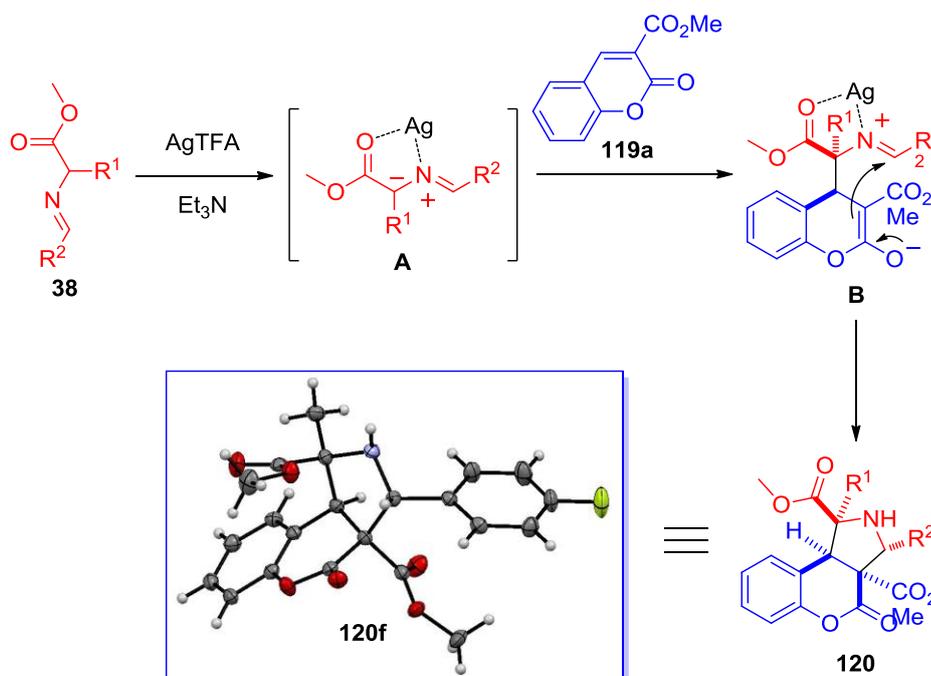
Fortsetzung Tabelle 5.7

9	120i	Me		9:1	69
10	120j	Me		5:1	71
11	120k	Me		5:1	68
12	120l	Me		4:1	52
13	120m	Me		3:1	48
14	120n	Me		2:1	65 (28)
15	120o	Me		9:1	68
16	120p	Me		2:1	25
17	120q	Me		9:1	63
18	120r	Me		2:1	43
19	120s	Me		2:1	53 (31)
20	120t	Me		1:1	48
21	120u	Me		1.5:1	54
22	120v	Me		1.5:1	29
23	120w	<i>t</i> Pr		n.b.	n.d.
24	120x	Ph		n.b.	n.d.

[a] Reaktionsbedingungen: AgTFA (5 mol%), Et₃N (20 mol%), Cumarin **119a** (1 Äquiv., 0.15 mmol) und α -Iminoester **38** (1.5 Äquiv., 0.225 mmol) in THF (0.1 M) bei Umgebungstemperatur. [b] Bestimmt mittels ¹H NMR aus der Reaktionslösung. [c] Ausbeute für das isolierte Hauptdiastereomer **120** nach Silica-Säulenchromatographie, die Ausbeute für das Nebendiastereomer **121** ist in Klammern angegeben. n.b. = nicht bestimmt, n.d. = nicht detektiert.

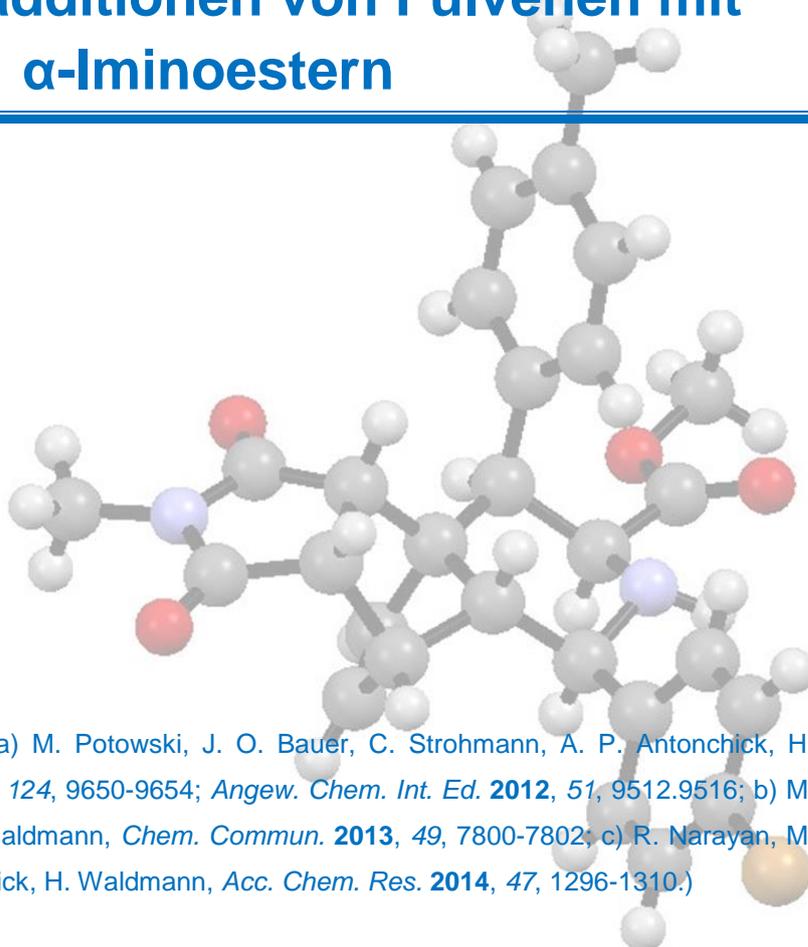
5.2.6 Reaktionsverlauf der katalytischen, formalen 1,3-dipolaren Cycloaddition^[132]

Ein möglicher Reaktionsverlauf der formalen 1,3-dipolaren Cycloaddition wird durch den schrittweise erfolgenden Mechanismus in Schema 5.4 beschrieben. Der α -Iminoester **38** koordiniert das Silber(I)-Ion. Deprotonierung durch die Base Triethylamin führt zur Bildung des Azomethinylids **A**, welches die Cumarin-**119a**-Doppelbindung in einer 1,4-Addition nukleophil angreift. Der anschließende Ringschluss resultiert in dem *trans*-substituierten Cycloaddukt **120**. Die Bildung der *trans*-substituierten Cycloaddukte **120** als Hauptprodukte der formalen 1,3-dipolaren Cycloaddition von Cumarin **119a** mit α -Iminoestern **38** wurde durch die Röntgenstrukturanalyse von Verbindung **120f** bestätigt (Schema 5.4).



Schema 5.4 – Vorgeschlagener Reaktionsverlauf und Kristallstruktur für das Hauptdiastereomer **120f**. Die Röntgenstrukturanalyse wurde von Michaela Schulte, Christopher Golz und Prof. Dr. Carsten Strohmann (TU Dortmund) durchgeführt.^[132]

**Katalysierte, asymmetrische
(6+3)-Cycloadditionen von Fulvenen mit
 α -Iminoestern**

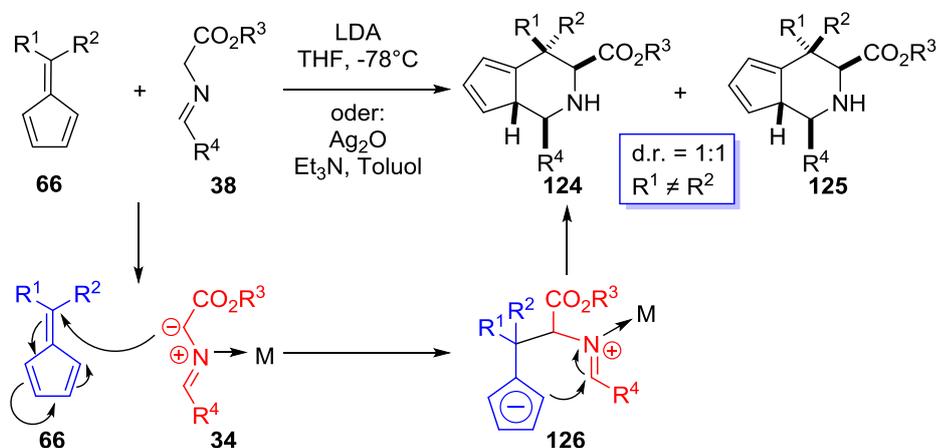


(In Teilen bereits veröffentlicht: a) M. Potowski, J. O. Bauer, C. Strohmann, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9650-9654; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9512-9516; b) M. Potowski, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7800-7802; c) R. Narayan, M. Potowski, Z.-J. Jia, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1296-1310.)

6.1 Einleitung

Während die (3+2)-Cycloaddition als Methode zur Synthese von 5-gliedrigen Ringsystemen gut untersucht und etabliert ist, stellen Cycloadditionen höherer Ordnung eine größere Herausforderung dar. Insbesondere ihre asymmetrischen Varianten sind deutlich weniger erforscht.^[133] Allgemein lassen sich alle Cycloadditionsreaktionen an denen mehr als 6π Elektronen beteiligt sind als Cycloadditionen höherer Ordnung zusammenfassen.^[134] Sie erlauben die Synthese von vielfältigen, mittelgroßen und komplexen Ringsystemen und finden unter anderem in der Totalsynthese von Naturstoffen Anwendung. Darüber hinaus ermöglichen Cycloadditionen höherer Ordnung den schnellen Zugang zu Substanzbibliotheken komplexer Verbindungen für biologische Untersuchungen. Dementsprechend ist die ständige Untersuchung und Entwicklung neuer Methoden, insbesondere von katalysierten, asymmetrischen Varianten, für die organische Chemie aber auch für die chemische Biologie von Interesse.

Als 6π Elektronensysteme erhielt Fulven **66** und seine Derivate in den letzten Jahrzehnten große Aufmerksamkeit. Ihre Einsetzbarkeit in den verschiedensten Cycloadditionsreaktionen, wie zum Beispiel (2+2)-, (4+2)-, (4+3)-, (6+2)- oder (6+4)-Cycloadditionen, erlaubt die Synthese von polycyclischen Systemen und Naturstoffen.^[135] Auch in verschiedenen (6+3)-Cycloadditionsreaktionen fanden Fulvene **66** Anwendung.^[136-141] Ein interessantes Beispiel ist die 1,3-dipolare (6+3)-Cycloaddition von Fulvenen **66** mit α -Iminoestern **38** zur Synthese von Cyclopenta[*c*]pyridin-Derivaten **124/125** (Schema 6.1).^[142] Bor-Cherng Hong *et al.* beschrieben hierzu verschiedene Reaktionsbedingungen von denen LDA in THF bei -78°C (Bedingung 1) bzw. Ag_2O und Triethylamin in Toluol bei Raumtemperatur (Bedingung 2) die höchsten Ausbeuten lieferten.



Schema 6.1 – Synthese von Cyclopenta[*c*]pyridin-Derivaten **124/125** via (6+3)-Cycloaddition von Fulvenen **66** mit α -Iminoestern **38** nach Bor-Cherng Hong *et al.*^[142]

Die Arbeitsgruppe um Bor-Cherng Hong ging für diese (6+3)-Cycloaddition von einem schrittweise erfolgenden Prozess aus. Die Addition des durch Deprotonierung des α -Iminoesters **38** gebildeten 1,3-Dipols **34** an das Fulven **66** führt zu Intermediat **126**. Die darauffolgende Cyclisierung resultiert in dem Cycloaddukt **124**. Die Reaktion verlief für symmetrische Fulvene **66** ($R^1 = R^2$) mit guten Ausbeuten von 66-80%. Auch unter Verwendung von unsymmetrischen Fulvenen **66** ($R^1 \neq R^2$) wurden (6+3)-Cycloadditionsprodukte isoliert, allerdings als 1:1 Gemisch von zwei Diastereomeren **124** und **125**.^[142]

Cyclopenta[c]pyridin-Derivate kommen in einer Vielzahl verschiedener Naturstoffen vor, die vielfältige biologische Aktivitäten aufweisen (Abbildung 6.1).^[143-154] Das Alkaloid Bukittinggine **127**, welches von Ampai Panthong *et al.* aus der Pflanze *Sapium baccatum Roxb.* isoliert wurde^[143], hat entzündungshemmende Wirkung.^[144] Nakadomarin A **128** weist neben cytotoxischer Wirkung gegen Murine Leukemia L1210 Zellen auch fungizide und antibakterielle Aktivität auf.^[145] Sowohl das 6-Azainden Alkaloid Altemicidin **129** als auch Louisianain A **130** sind Inhibitor des Zellwachstums verschiedener Tumorzelllinien.^[146-149] Hederacine A **131** wiederum wurde aus der Pflanze *Glechoma hederacea* isoliert und zeigte im *Brine Shrimp Lethality Assay* signifikante Toxizität.^[150] Das Monoterpen Incarvilline **132** und das Dimer Incarvillateine **133** sind Alkaloide aus der Pflanze *Incarvillea sinensis*, die in der chinesischen Medizin traditionell zur Schmerzlinderung eingesetzt wird.^[151-152] Für beide Verbindungen **132** und **133** konnte eine antinozizeptive Wirkung nachgewiesen werden.^{[153-}

154]

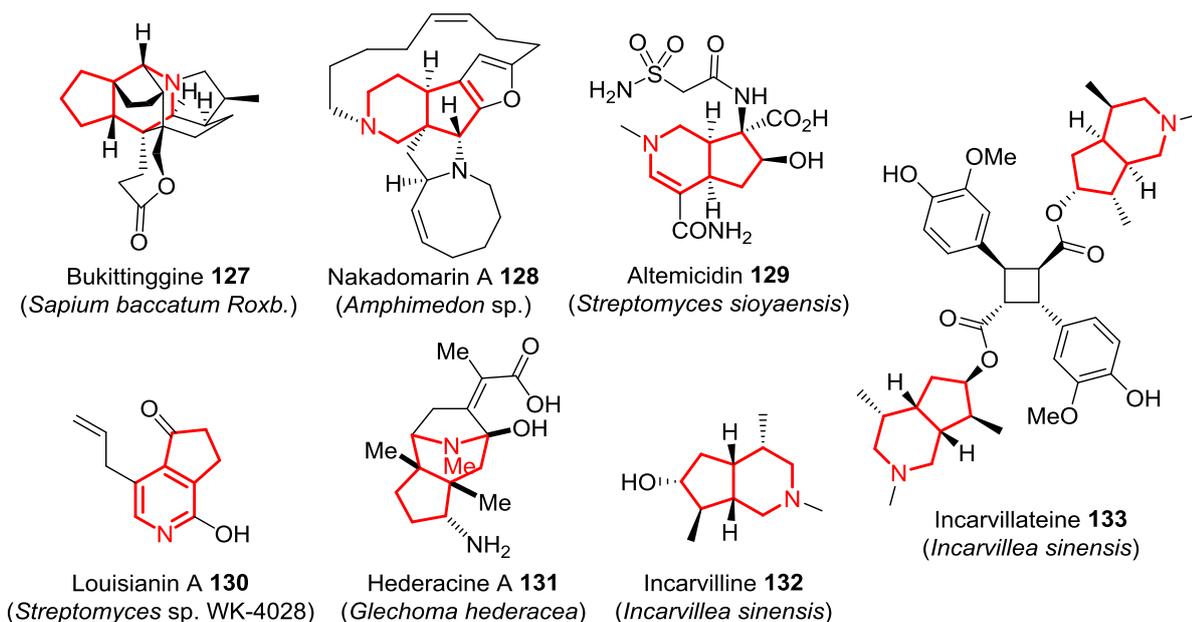
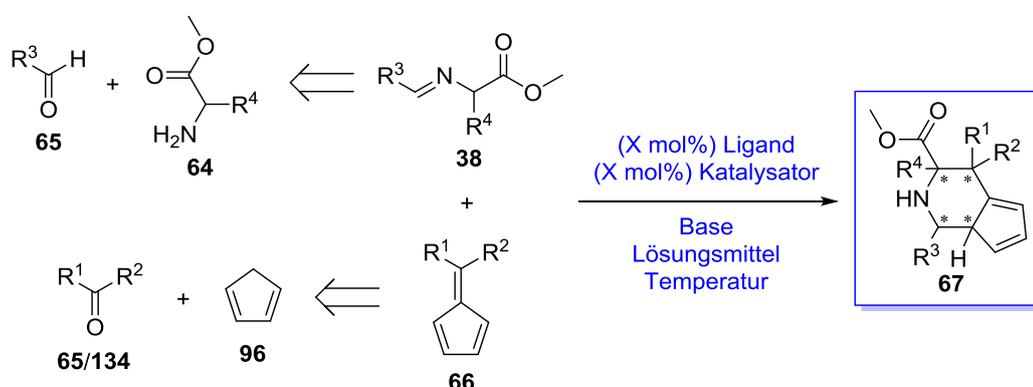


Abbildung 6.1 – Beispiele von Naturstoffen, die ein Cyclopenta[c]pyridin-Derivat als Gerüststruktur aufweisen (In Klammer ist die jeweilige natürliche Quelle, aus der der Naturstoff isoliert wurde, angegeben).^[143-154]

Basierend auf dem Konzept der Biologie-orientierten Synthese (BIOS) sollten im Rahmen dieses Projektes Cyclopenta[c]pyridin-Derivate **67** synthetisiert und auf ihre biologische Wirkung untersucht werden. In diesem Zusammenhang sollte, aufbauend auf den Resultaten von Bor-Cherng Hong *et al.*^[142], die Möglichkeit zur Entwicklung und Optimierung einer ersten asymmetrischen (6+3)-Cycloaddition von Fulvenen **66** mit α -Iminoestern **38** durch den Einsatz verschiedener chiraler Metall/Ligand-Komplexe ausgelotet werden (Schema 6.2). Der Vorteil dieser Methode besteht darin, dass die Edukte der (6+3)-Cycloaddition **66** und **38** auf einfache Startmaterialien zurückgeführt werden können.



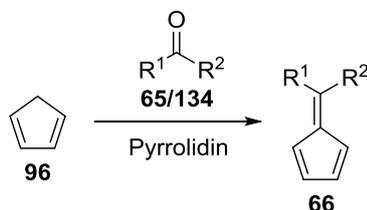
Schema 6.2 – Rückführung der Edukte auf einfache Startmaterialien und Optimierungsplanung zur Entwicklung einer asymmetrischen Variante der (6+3)-Cycloaddition unter Berücksichtigung verschiedener Reaktionsparameter (chirale Liganden, Lewis-saure Metallsalze, Lösungsmittel, Base, Katalysatorladung, Reaktionstemperatur).

6.2 Ergebnisse

6.2.1 Experimente zur Entwicklung einer katalysierten, asymmetrischen (6+3)-Cycloaddition

Der Einsatz unsymmetrischer Fulvene **66** ($R^1 \neq R^2$) führt in der (6+3)-Cycloaddition nach Bor-Cherng Hong *et al.* zur Bildung von zwei Diastereomeren **124/125** mit vier stereogenen Zentren führt (siehe Schema 6.1).^[142] Dementsprechend wurde die Entwicklung einer asymmetrischen Variante unter Verwendung unsymmetrischer Fulvene **66** durchgeführt, um im Verlauf des Optimierungsprozesses neben der Enantioselektivität auch die Diastereoselektivität zu berücksichtigen. Die verwendeten Fulvene **66** wurden nach der Synthesevorschrift von R. Daniel Little *et al.*^[155] bzw. Ihsan Erden *et al.*^[156] durch

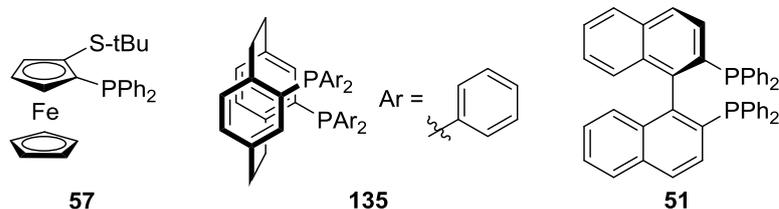
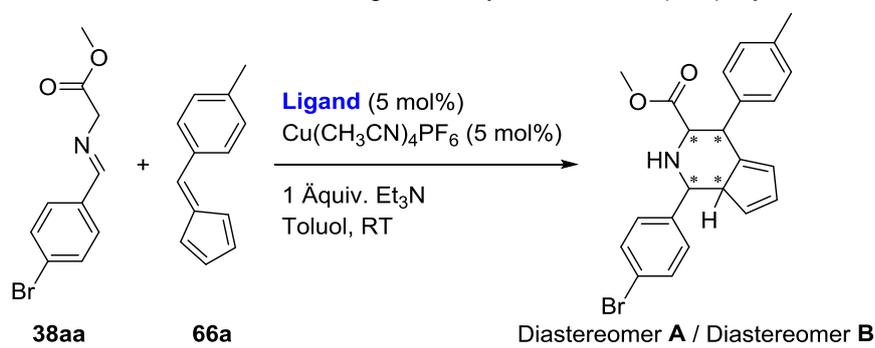
Kondensation von Cyclopentadien **96** mit verschiedenen Aldehyden **65**/Ketonen **134** in Gegenwart von Pyrrolidin gewonnen (Schema 6.3).



Schema 6.3 – Synthese der Fulvene **66** nach R. Daniel Little *et al.*^[155] und Ihsan Erden *et al.*^[156].

Das auf diese Weise erhaltenen Fulven **66a** wurde mit α -Iminoester **38aa** für Testreaktionen zur katalysierten, asymmetrischen (6+3)-Cycloaddition verwendet (Tabelle 6.1). Die Reaktion erfolgte in Gegenwart von Triethylamin in Toluol bei Umgebungstemperatur. Als Katalysatoren sollten hierbei zunächst Kupfer(I)-Komplexe verschiedener Typen von chiralen Liganden eingesetzt werden, um einen Eindruck von ihrem stereochemischen Einfluss auf die Reaktion zu gewinnen. Dazu wurden (*R*)-Fesulphos **57** als chiraler Ferrocene-Ligand, (*R*)-Phanephos **135** als chiraler Paracyclophane Ligand und (*R*)-BINAP **51** als chiraler Diphenyl-basierter Ligand verwendet. Zusätzlich zu diesen chiralen Katalysator-Komplexen wurde Silberacetat als Katalysator getestet, um den Zugang zu den racemischen (6+3)-Cycloadditionsprodukten zu untersuchen.

Es stellte sich heraus, dass die Cu(I)-Komplexe aller drei getesteten chiralen Liganden die (6+3)-Cycloaddition katalysierten und zur Bildung von zwei Diastereomeren führten. Der [Cu^I/(*R*)-Phanephos **135**]-Komplex zeigte unter den Reaktionsbedingungen die niedrigste Selektivität. Bei einem Diastereomeren-Verhältnis von 56:44 konnte das Hauptcycloadditionsprodukt (Diastereomer **A**) mit einer Ausbeute von 38% und einem Enantiomerenüberschuss von 52% isoliert werden (Tabelle 6.1, Eintrag 2). Auch die Katalyse durch den [Cu^I/(*R*)-Fesulphos **57**]-Komplex führte zur Bildung desselben Cycloadditionsprodukts als Hauptprodukt. Dabei verlief die Reaktion mit deutlich höherer Diastereoselektivität (81:19), Ausbeute und Enantioselektivität (Diastereomer **A**: 70% Ausbeute; 90% e.e.) (Tabelle 6.1, Eintrag 1). Interessanterweise resultierte der Einsatz des [Cu^I/(*R*)-BINAP **51**]-Komplexes als Katalysator in einer umgekehrten Diastereoselektivität von 25:75 zugunsten des anderen Diastereomers (Diastereomer **B**). Dieses konnte als Hauptprodukt mit einer Ausbeute von 58% und einem Enantiomerenüberschuss von 71% isoliert werden (Tabelle 6.1, Eintrag 3). Die (6+3)-Cycloaddition katalysiert durch Silberacetat ergab die beiden racemischen Diastereomere **A** und **B** mit Ausbeuten von 31% bzw. 43% (Tabelle 6.1, Eintrag 4).

Tabelle 6.1 – Testreaktionen zur Entwicklung einer asymmetrischen (6+3)-Cycloaddition.^[a]

Eintrag	Ligand	Zeit [h]	d.r. ^[b]	Ausbeute [%] ^[c]	e.e. [%] ^[d]
1	57	4	81:19	70 (13)	90
2	135	23	56:44	38 (29)	52
3	51	4	25:75	18 (58)	71 ^[e]
4 ^[f]	---	2	50:50	31 (43)	---

[a] Reaktionsbedingungen: Chiraler Ligand (5 mol%), $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (5 mol%), Et_3N (1.0 Äquiv.), α -Iminoester **38aa** (1.0 Äquiv., 0.10 mmol) und Fulven **66a** (1.5 Äquiv., 0.15 mmol) in Toluol (0.1 M) bei Umgebungstemperatur. [b] Bestimmt mittels ^1H NMR. [c] Ausbeute für das isolierte Hauptdiastereomer **A** nach Säulenchromatographie, Ausbeute für das Nebendiastereomer **B** ist in Klammern angegeben. [d] Bestimmt mittels HPLC Analyse an chiraler Phase für das Hauptdiastereomer **A**. [e] Bestimmt mittels HPLC Analyse an chiraler Phase für das Hauptdiastereomer **B**. [f] Es wurden 20 mol% AgOAc als Katalysator eingesetzt.

6.2.2 Bestimmung der relativen Konfiguration der (6+3)-Cycloaddukte

Zur Klärung der relativen Konfiguration der isolierten (6+3)-Cycloadditionsprodukte **A** und **B** wurden NMR-Experimente (^1H -NMR, ^{13}C -NMR, gCOSY, 1D-NOESY) durchgeführt und die Ergebnisse mit denen von Bor-Cherng Hong *et al.*^[142] zur (6+3)-Cycloaddition verglichen (Abbildung 6.2). Mittels ^1H -NMR wurden die Kopplungskonstanten der Piperidinprotonen bestimmt. Für das erste Diastereomer **A** ergab sich für die Protonen H^3 und H^4 eine Kopplungskonstante von 4.3 Hz. Dies deutet auf eine axiale zu äquatoriale Anordnung hin. Für die Protonen H^1 und H^{7a} ergab sich mit einer Kopplungskonstante von 10.1 Hz eine *trans*-diaxiale Stellung. Diese Beobachtungen stimmen mit denen von Bor-Cherng Hong *et al.*^[142] und ihrem *endo*-(6+3)-Cycloadditionsprodukt **124aa** überein. Durch 1D-NOESY-Experimente ließ sich diese Annahme zusätzlich bestätigen. So wurde zwischen dem H^3 -

und dem H⁴- sowie zwischen dem H³- und dem H¹-Proton Kopplungen beobachtet. Dies weist darauf hin, dass diese Protonen *syn* zueinander stehen. Die Protonen H^{7a} und H¹, die nach ihrer Kopplungskonstante in *trans*-diaxiale Stellung und somit *anti* zueinander stehen, wiesen erwartungsgemäß in den NOESY-Experimenten keine Kopplung zueinander auf. Auch zwischen dem H³- und H^{7a}- bzw dem H⁴- und H^{7a}-Signal konnten keine Kopplungen beobachtet werden. Dies bestätigt, dass das Proton H^{7a} in *anti*-Stellung zu den anderen Piperidin-Protonen steht.

Für das zweite Diastereomer **B** resultierte in beiden Fällen (H¹ und H^{7a} bzw. H³ und H⁴) mit einer Kopplungskonstante von 10.5 Hz eine *trans*-diaxiale Stellung. Die Kopplungen stimmen mit dem *exo*-(6+3)-Cycloadditionsprodukt **125aa** nach Bor-Cherng Hong *et al.*^[142] überein. Diese Annahme wurde ebenfalls über 1D-NOESY-Experimente überprüft. Auch in diesem Fall wurden keine Kopplungen zwischen den *trans*-diaxial und somit *anti* zueinander stehenden Protonen H¹ und H^{7a} bzw. H³ und H⁴ beobachtet. Dem entgegen wiesen sowohl die Protonen H³ und H¹ als auch H^{7a} und H⁴ Kopplungen auf. Daraus lässt sich folgern, dass diese beiden Protonenpaare sich jeweils in *syn*-Stellung zueinander befinden.

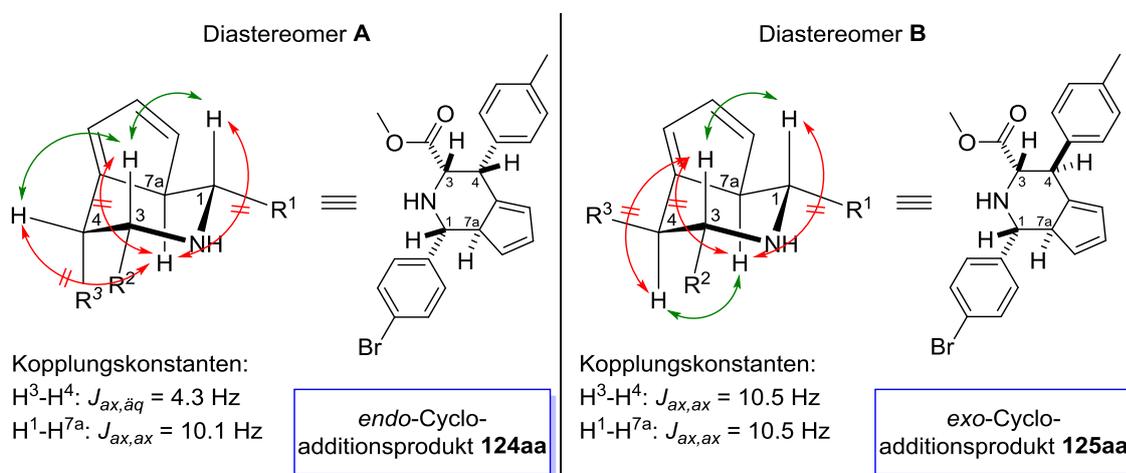


Abbildung 6.2 – Bestimmung der relativen Konfiguration der isolierten (6+3)-Cycloadditionsprodukte **A** und **B** mittels der Kopplungskonstanten und NOE-Kontakte charakteristischer Protonen (R¹ = *p*BrPh, R² = CO₂Me, R³ = *p*MePh).

Unter Verwendung von (*R*)-Phanephos **135** bzw. (*R*)-Fesulphos **57** als chirale Liganden wurde somit selektiv das *endo*-(6+3)-Cycloadditionsprodukt **124aa** gebildet. Mit dem [Cu^I]/(*R*)-BINAP **51**-Komplex resultierte hingegen das *exo*-(6+3)-Cycloadditionsprodukt **125aa** als Hauptprodukt. Auf diesen Ergebnissen aufbauend wurden zwei unabhängige Optimierungsprozesse zur selektiven Darstellung des *endo*- **124aa** bzw. des *exo*-Cycloadditionsproduktes **125aa** durchgeführt.

6.2.3 Entwicklung einer katalysierten, asymmetrischen, *endo*-selektiven (6+3)-Cycloaddition von Fulvenen mit α -Iminoestern^[84,157]

6.2.3.1 Optimierung der Reaktionsbedingungen^[157]

Zur Optimierung der Reaktion wurden verschiedene chirale Liganden, Katalysatoren, Lösungsmittel und Basen getestet (Tabelle 6.2). Um einen geeigneten chiralen Liganden zu finden, wurden neben dem (*S,P*)-Ligand Fesulphos **57** unterschiedliche, weitere ferrocenbasierte (*N,P*)- und (*P,P*)-Liganden sowie verschiedene Phanephos-Liganden **135** und der Trost-Ligand **137** eingesetzt (Tabelle 6.2, Einträge 1-10).

Für den Trost-Ligand **137**, die beiden ferrocenbasierten (*N,P*)-Liganden **59** und **97**, sowie für die Varianten der Josiphos- und Mandyphos-Liganden **122** und **98c**, konnten lediglich Spuren des gewünschten (6+3)-Cycloadditionsprodukts **124aa** beobachtet werden (Tabelle 6.2, Einträge 3-6, 9). Im Fall des Methyl-BoPhoz-Liganden **138** und des sterisch weniger anspruchsvollen Mandyphos-Derivates **98b** wurde das Cycloadditionsprodukt **124aa** mit Ausbeuten von 51% bzw. 35% isoliert (Tabelle 6.2, Einträge 7-8). In Hinblick auf die Diastereoselektivität zu Gunsten des *endo*-Cycloadditionsproduktes **124aa** (60:40 bzw. 50:50), sowie mit Enantioselektivitäten von 15% oder 22%, konnten die beiden Liganden jedoch nicht überzeugen. Unter Verwendung von (*R*)-Phanephos **135** ergab sich das Produkt **124aa** mit moderater Ausbeute von 38% bei niedriger Diastereo- und Enantioselektivität (Tabelle 6.2, Eintrag 1). Geringfügig bessere Ergebnisse ergaben sich mit dem sterisch anspruchsvolleren (*R*)-3,5-Xylyl-Phanephos **136** (Tabelle 6.2, Eintrag 2). Mit einer Ausbeute von 63%, einer Diastereoselektivität von 81:19 und einem Enantiomerenüberschuss von 90% für das *endo*-Cycloadditionsprodukt **124aa** wurde das beste Resultat mit dem (*S,P*)-Ligand (*R*)-Fesulphos **57** erzielt (Tabelle 6.2, Eintrag 10).

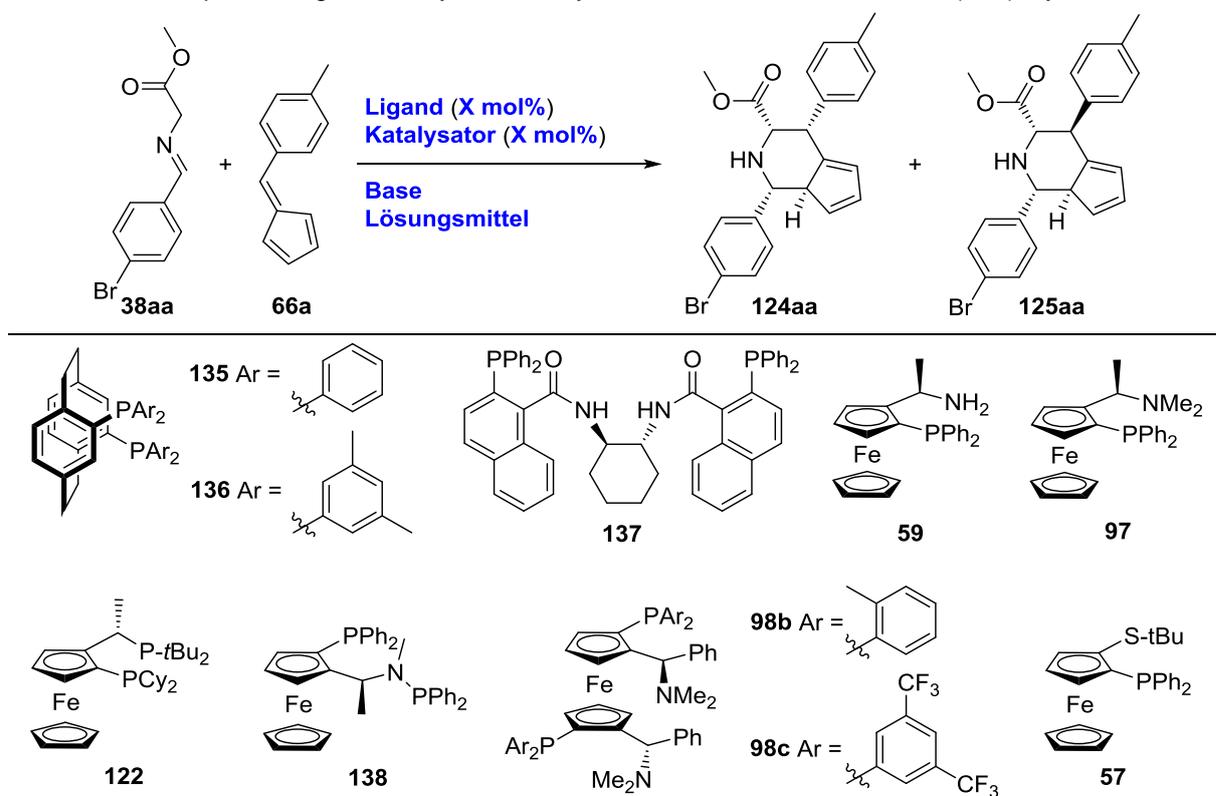
Die Umsetzung der Startmaterialien **38aa** und **66a** mit verschiedenen Kupfer(I)- und Silber(I)-Salzen in Kombination mit (*R*)-Fesulphos **57** zeigte, dass mit Ausnahme des CuCN (Tabelle 6.2, Eintrag 13) alle eingesetzten Katalysatoren zu einem vollständigen Umsatz bezogen auf den α -Iminoester **38aa** führten (Tabelle 6.2, Einträge 10-17). Die Silber(I)-Katalysatoren konnten jedoch in Hinblick auf die Selektivität nicht überzeugen (Tabelle 6.2, Einträge 14-17). Neben den beiden beschriebenen Diastereomeren **124aa** und **125aa** wurde zusätzlich die Bildung von zwei weiteren, nicht genauer bestimmten Isomeren mit Ausbeuten zwischen 20-30% beobachtet. Auch die Enantioselektivität fiel für die Silber(I)-katalysierten (6+3)-Cycloadditionen mit Werten zwischen 62-70% deutlich niedriger aus als für die Kupfer(I)-katalysierten Reaktionen. Unter den Kupfer(I)-Salzen ergab der Einsatz von CuOTf mit einer Ausbeute von 42% für das Cycloaddukt **124aa** und einem

Diastereomerenverhältnis von 62:38 das schlechteste Ergebnis. Die Enantioselektivität war jedoch, wie für die anderen Kupfer(I)-Salze, mit 93% sehr hoch (Tabelle 6.2, Eintrag 12). Dennoch ergaben sich die überzeugendsten Ergebnisse unter Verwendung von $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ und $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$ (Tabelle 6.2, Einträge 10-11). In beiden Fällen wurde das *endo*-(6+3)-Cycloadditionsprodukt **124aa** mit guter Diastereo- und Enantioselektivität gebildet. Allerdings zeigte $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$ mit einer Diastereoselektivität von 87:13 und einem Enantiomerenüberschuss von 93% eine minimal höhere Selektivität, die sich auch in der Ausbeute von 70% für das Hauptprodukt **124aa** widerspiegelte.

Der Einsatz stark polarer Lösungsmittel, wie Methanol oder Acetonitril, führte zur Bildung komplexer Gemische (Tabelle 6.2, Einträge 23-24). In aprotisch unpolaren Lösungsmitteln hingegen verlief die (6+3)-Cycloaddition zu den gewünschten *endo*- und *exo*-Cycloadditionsprodukten **124aa** und **125aa**, wobei in Abhängigkeit der Lösungsmittel nur geringfügige Unterschiede in der Diastereo- und Enantioselektivität beobachtet werden konnten (Tabelle 6.2, Einträge 11, 18-22). Das beste Ergebnis ergab sich unter Verwendung von 1,4-Dioxan. Das *endo*-Diastereomer **124aa** konnte bei einem Diastereomeren-Verhältnis von 87:13 mit einer Ausbeute von 80% und einem Enantiomerenüberschuss von 92% isoliert werden (Tabelle 6.2, Eintrag 22).

Unter den getesteten Basen (Tabelle 6.2, Einträge 22, 25-28) konnten lediglich Triethylamin und Diisopropylethylamin überzeugen (Tabelle 6.2, Einträge 22, 26). Bei vergleichbaren Enantioselektivitäten verlief die Reaktion in Gegenwart von DIPEA mit einer geringeren Diastereoselektivität und führte, im Vergleich zur Reaktion mit Et_3N , nur zu moderaten Mengen des Cycloadduktes **124aa**. Alle weiteren getesteten Basen ergaben komplexe, nicht trennbare Gemische (Tabelle 6.2, Einträge 25, 27-28).

Abschließend wurde die benötigte Katalysatorladung ausgelotet. Die Reaktionen mit 5, 7 und 10 mol% des chiralen $[\text{Cu}^{\text{I}}/(\text{R})\text{-Fesulphos } \mathbf{57}]$ -Komplexes resultierten in vergleichbaren Ergebnissen für die Ausbeute des Hauptdiastereomers **124aa** (79-81%), die Diastereo- (87:13) und die Enantioselektivität (91-92% e.e.; Tabelle 6.2, Einträge 22, 31-32). Die Reduzierung der Katalysatorladung auf 3 bzw. 1 mol% führte zu einer Abnahme der Selektivität. So wurde mit 3 mol% nur noch eine Diastereoselektivität von 75:25 beobachtet. Die Ausbeute des Cycloadduktes **124aa** fiel auf 60% bei gleich bleibender Enantioselektivität von 91% (Tabelle 6.6, Eintrag 2). Die Senkung auf 1 mol% reduzierte die Diastereoselektivität auf 66:34 und die Enantioselektivität fiel leicht auf 89% (Tabelle 6.6, Eintrag 1).

Tabelle 6.2 – Optimierung der katalysierten, asymmetrischen, *endo*-selektiven (6+3)-Cycloaddition.^[a]

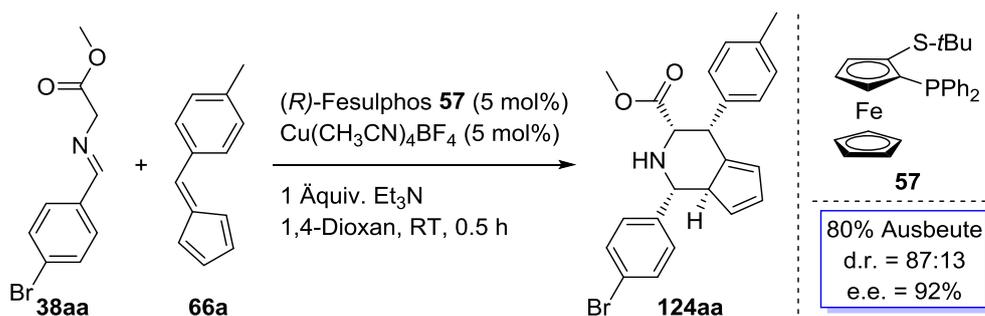
Eintrag	Kat.	Ligand	LM	Base	Zeit [h]	d.r. ^[b]	Ausbeute [%] ^[c]	e.e. [%] ^[d]
1	CuPF ₆	135	Toluol	Et ₃ N	23	56:44	38 (29)	52
2	CuPF ₆	136	Toluol	Et ₃ N	23	70:30	45 (19)	88
3	CuPF ₆	137	Toluol	Et ₃ N	48	n.b.	<5	n.b.
4	CuPF ₆	59	Toluol	Et ₃ N	48	n.b.	<5	n.b.
5	CuPF ₆	97	Toluol	Et ₃ N	48	n.b.	<5	n.b.
6	CuPF ₆	122	Toluol	Et ₃ N	48	n.b.	<5	n.b.
7	CuPF ₆	138	Toluol	Et ₃ N	20	60:40	51 (34)	15
8	CuPF ₆	98b	Toluol	Et ₃ N	20	50:50	35 (35)	22
9	CuPF ₆	98c	Toluol	Et ₃ N	48	n.b.	<5	n.b.
10	CuPF ₆	57	Toluol	Et ₃ N	4	81:19	63 (14)	90
11	CuBF ₄	57	Toluol	Et ₃ N	0.5	87:13	70 (15)	93
12	CuOTf	57	Toluol	Et ₃ N	6	62:38	42 (25)	93
13	CuCN	57	Toluol	Et ₃ N	48	n.b.	<5	n.b.
14	AgOAc	57	Toluol	Et ₃ N	4	55:20 ^[e]	53	68
15	AgTFA	57	Toluol	Et ₃ N	4	46:22 ^[e]	43	62
16	AgOTf	57	Toluol	Et ₃ N	4	49:17 ^[e]	32	68
17	AgSbF ₆	57	Toluol	Et ₃ N	4	46:14 ^[e]	42	70

Fortsetzung Tabelle 6.2

18	CuBF ₄	57	THF	Et ₃ N	0.5	75:25	72 (24)	91
19	CuBF ₄	57	CH ₂ Cl ₂	Et ₃ N	0.5	71:29	67 (27)	88
20	CuBF ₄	57	CHCl ₃	Et ₃ N	0.5	86:14	77 (11)	93
21	CuBF ₄	57	Et ₂ O	Et ₃ N	0.5	78:22	75 (21)	94
22	CuBF ₄	57	1,4-Dioxan	Et ₃ N	0,5	87:13	80 (16)	92
23	CuBF ₄	57	MeCN	Et ₃ N	1	n.b.	n.b. ^[f]	n.b.
24	CuBF ₄	57	MeOH	Et ₃ N	1	n.b.	n.b. ^[f]	n.b.
25	CuBF ₄	57	1,4-Dioxan	DBU	8	n.b.	n.d. ^[f]	n.b.
26	CuBF ₄	57	1,4-Dioxan	DIPEA	0.5	62:38	51 (30)	90
27	CuBF ₄	57	1,4-Dioxan	DMAP	8	n.b.	n.b. ^[f]	n.b.
28	CuBF ₄	57	1,4-Dioxan	Pyridin	8	n.b.	n.b. ^[f]	n.b.
29 ^[g]	CuBF ₄	57	1,4-Dioxan	Et ₃ N	0.5	66:34	50 (25)	89
30 ^[h]	CuBF ₄	57	1,4-Dioxan	Et ₃ N	0.5	75/25	60 (20)	91
31 ^[i]	CuBF ₄	57	1,4-Dioxan	Et ₃ N	0.5	87/13	79 (17)	91
32 ^[j]	CuBF ₄	57	1,4-Dioxan	Et ₃ N	0.5	87/13	81 (17)	91

[a] Reaktionsbedingungen: Chiraler Ligand (5 mol%), Katalysator (5 mol%), Base (1.0 Äquiv.), α -Iminoester **38aa** (1.0 Äquiv., 0.10 mmol) und Fulven **66a** (1.5 Äquiv., 0.15 mmol) in Lösungsmittel (0.1 M) bei Umgebungstemperatur. [b] Bestimmt mittels ¹H NMR aus der Reaktionslösung. [c] Ausbeute für das isolierte Hauptdiastereomer **124aa** nach Säulenchromatographie, Ausbeute für das Nebendiastereomer **125aa** ist in Klammern angegeben. [d] Bestimmt mittels HPLC Analyse an chiraler Phase für das Hauptdiastereomer **124aa**. [e] Zusätzliche 20-30% von nicht identifizierten Isomeren wurde gebildet. [f] Komplexes Gemisch wurde gebildet. [g] 1 mol% Katalysator und Ligand **57** wurden eingesetzt. [h] 3 mol% Katalysator und Ligand **57** wurden eingesetzt. [i] 7 mol% Katalysator und Ligand **57** wurden eingesetzt. [j] 10 mol% Katalysator und Ligand **57** wurden eingesetzt. Kat. = Katalysator, LM = Lösungsmittel, n.b. = nicht bestimmt, CuPF₆ = Cu(CH₃CN)₄PF₆, CuBF₄ = Cu(CH₃CN)₄BF₄.

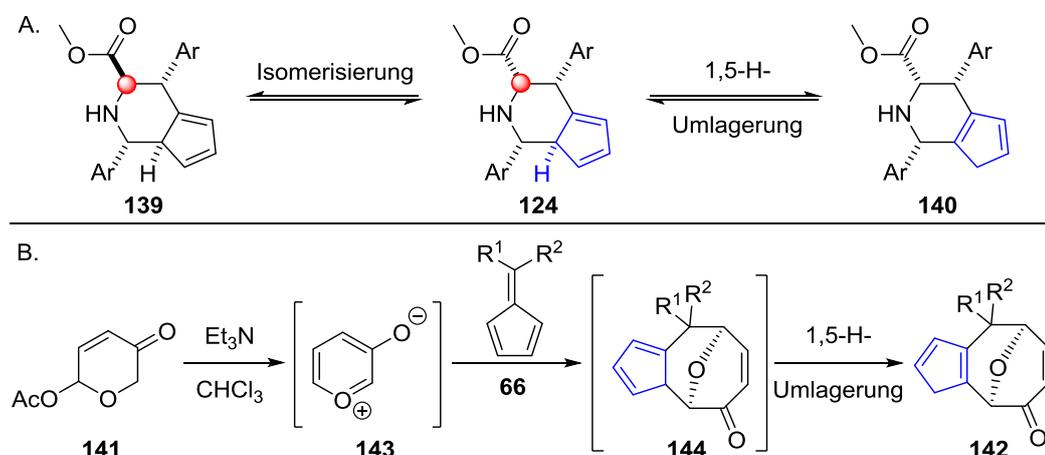
Die optimalen Reaktionsbedingungen sind 5 mol% Cu(CH₃CN)₄BF₄ als Katalysator in Kombination mit (*R*)-Fesulphos **57** als chiralen Liganden in Gegenwart von Triethylamin (1 Äquiv.) als Base in 1,4-Dioxan bei Umgebungstemperatur (Schema 6.4).



Schema 6.4 – Optimierte Reaktionsbedingungen für die katalysierte, asymmetrische, *endo*-selektive (6+3)-Cycloaddition von α -Iminoester **38aa** mit Fulven **66a**.

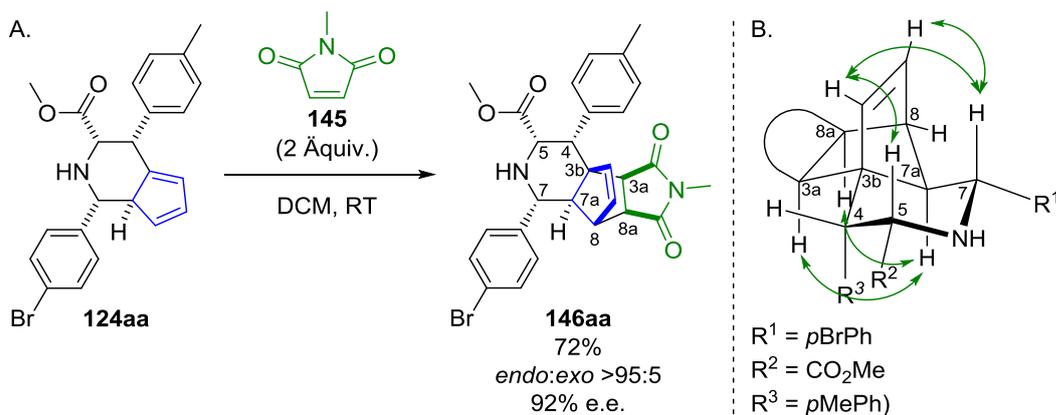
6.3.2.2 Untersuchungen zur Umsetzung der (6+3)-Cycloaddukte^[157]

Während der Optimierung wurde beobachtet, dass die (6+3)-Cycloadditionsprodukte **124** und **125** nur mäßig stabil sind. Dies kann durch Isomerisierung in α -Position zur Estergruppe oder eine 1,5-H-Umlagerung erklärt werden (Schema 6.5-A). Eine entsprechende Umlagerung beobachteten K. V. Radhakrishnan *et al.* bei der (6+3)-Cycloaddition von Fulvenen **66** mit 3-Oxidopyrylium Betainen **143** zur Darstellung von 5,8-kondensierten, sauerstoffverbrückten Cyclooctanoiden **142** (Schema 6.5-B).^[158] Eine Dimerisierung der Cycloadditionsprodukte **124** durch Diels-Alder-Reaktion anhand der reaktiven Cyclopentadiengruppen ist ebenfalls denkbar. Ferner war auch die Lagerung der isolierten (6+3)-Cycloadditionsprodukte **124** und **125** bei -28°C nur für 4-8 Tage möglich, bevor auch in diesem Fall ein Abnahme der Reinheit beobachtet wurde. Um die Stabilität des erhaltenen (6+3)-Cycloadditionsproduktes **124** zu erhöhen, sollten die Verbindungen weiter umgesetzt werden. In diesem Zusammenhang beschrieben K. V. Radhakrishnan und Mitarbeiter verschiedene Möglichkeiten ihr (6+3)-Cycloadditionsprodukt **142** an der Cyclopentadienfunktionalität zu modifizieren.^[159]



Schema 6.5 – **A.** Mögliche Umwandlungen des (6+3)-Cycloadditionsproduktes **202**; **B.** Beobachtete 1,5-H-Umlagerung im sauerstoffverbrückten Cyclooctanoiden **193** nach der (6+3)-Cycloaddition von Fulvenen **180** mit 3-Oxidopyrylium Betainen **194** nach K.V. Radhakrishnan *et al.*^[158]

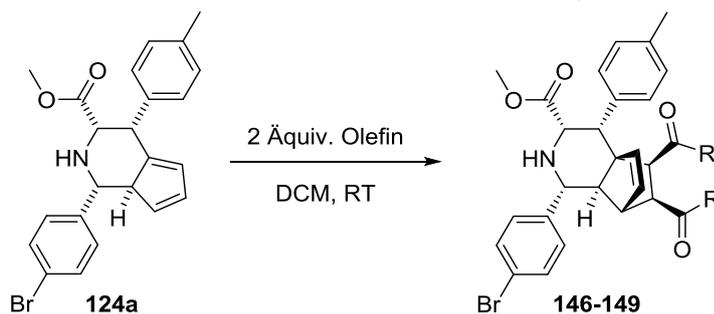
Ein interessantes Beispiel stellt die Diels-Alder-Reaktion von Verbindung **142** mit Dienophilen dar. Inspiriert hiervon wurde das *endo*-Cycloadditionsprodukt **124aa** mit *N*-Methylmaleimid **145** umgesetzt (Schema 6.6-A). Die Reaktion der hoch reaktiven Cyclopentadienfunktionalität mit dem Dienophil verlief problemlos bei Umgebungstemperatur innerhalb von vier Stunden und das Diels-Alder-Produkt **146aa** konnte mit 72% Ausbeute isoliert werden. Dabei wurde lediglich die Bildung eines Diastereomers (d.r. >95:5) unter vollständiger Erhaltung der Enantiomerenreinheit beobachtet.



Schema 6.6 – A. Diels-Alder-Reaktion von Cycloaddukt **124aa** mit *N*-Methylmaleimid **145**; B. Bestimmung der relativen Konfiguration des Produktes **146aa** anhand von 1D-NOESY-Experimenten.

Zur Klärung der relativen Konfiguration des Diels-Alder-Produktes **146aa** wurden 1D-NOESY-Experimente durchgeführt (Abbildung 6.6-B). Charakteristische Kopplungen traten zwischen den Ethylenprotonen der ursprünglichen Cyclopentadien-Funktionalität und den axialen Protonen H⁵ und / bzw. H⁷ des Piperidins auf. Weitere Kopplungen wurden zwischen den axialen Protonen H^{3a} und H^{8a}, die ursprünglich zu dem Dienophil *N*-Methylmaleimid gehörten, und dem axial ständigen H^{7a} beobachtet. Besonders anhand der NOE-Interaktionen der axialen Protonen H⁵ und H⁷ mit den Protonen der "Ethylen-Brücke" ließ sich feststellen, dass es sich bei dem gebildeten Produkt **146aa** um das *endo*-Diels-Alder-Produkt handelte.

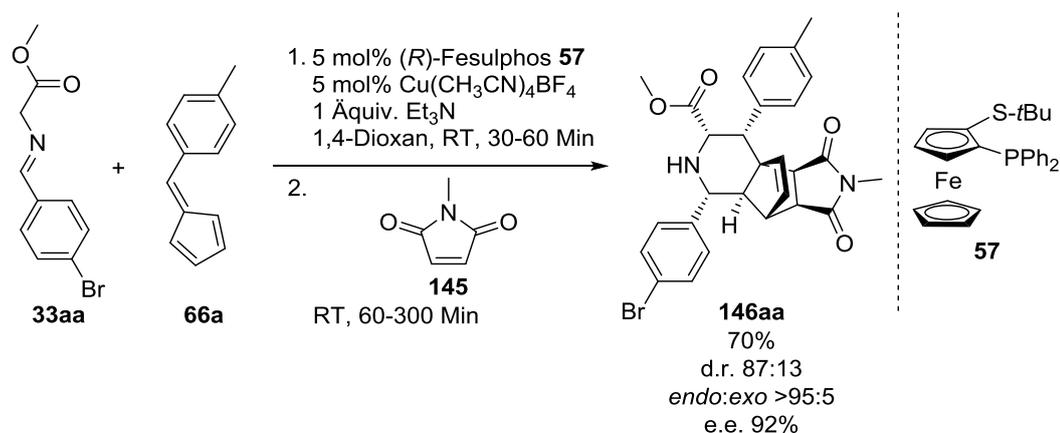
Tabelle 6.3 – Diels-Alder-Reaktion verschiedener Olefine mit *endo*-Cycloaddukt **124aa**.^[a]



Eintrag	Verbindung	Olefin	Zeit [h]	<i>Endo:Exo</i>	Ausbeute [%] ^[b]	e.e. [%] ^[c]
1	146aa	<i>N</i> -Methylmaleimid	2	>95:5	72	92
2	147aa	Maleinsäureanhydrid	3	>95:5	79	92
3	148aa	1,4-Naphthochinon	5	>95:5	70	92
4	149aa	1,4-Benzochinon	5	>95:5	68	92

[a] Reaktionsbedingungen: Cycloaddukt **124aa** (1 Äquiv., 0.05 mmol) und Olefin (2 Äquiv., 0.1 mmol) in DCM (0.1 M) bei Umgebungstemperatur. [b] Ausbeute für das isolierte Hauptprodukt **146aa-149aa** nach Säulenchromatographie. [c] Bestimmt mittels HPLC Analyse an chiraler Phase.

Um die Substrattoleranz der Diels-Alder-Reaktion zu ermitteln, wurde das *endo*-(6+3)-Cycloadditionsprodukt **124aa** mit verschiedenen, aktivierten Dienophilen bei Umgebungstemperatur in DCM umgesetzt (Tabelle 6.3). Alle eingesetzten Olefine (*N*-Methylmaleimid **145**, Maleinsäureanhydrid, 1,4-Naphthochinon und 1,4-Benzochinon **74**) führten zu den gewünschten *endo*-Diels-Alder-Produkten **146aa-149aa** mit guten Ausbeuten von 68-79% bei hoher Diastereoselektivität (*endo:exo* >95:5) und unter vollständiger Erhaltung der Enantiomerenreinheit (92% e.e.).



Schema 6.7 – Kombination der katalysierten, asymmetrischen, *endo*-selektiven (6+3)-Cycloaddition von α -Iminoester **38aa** mit *p*-Tolylfulven **66a** und der darauffolgenden Diels-Alder-Reaktion mit *N*-Methylmaleimid **145** in einer Eintopf-Sequenz.

Zur Vermeidung von Reaktions- und Aufreinigungsschritten wurde untersucht, ob die (6+3)-Cycloaddition und die Diels-Alder-Reaktion in einer Eintopf-Sequenz kombiniert werden können. Dazu wurde zunächst α -Iminoester **38aa** mit *p*-Tolylfulven **66a** unter Verwendung von $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$ und (*R*)-Fesulphos **57** in Gegenwart von Triethylamin in 1,4-Dioxan bei Umgebungstemperatur umgesetzt. Nach Abschluss der (6+3)-Cycloaddition (nach 30 Minuten, DC-Kontrolle) wurde *N*-Methylmaleimid **145** der Reaktionslösung beigelegt. Das gewünschte (6+3)/(4+2)-Cycloaddukt **146aa** ließ sich nach 4 Stunden mit einer Ausbeute von 70% und einer Enantioselektivität von 92% isolieren (Schema 6.7). Besonders hervorzuheben ist, dass die Eintopf-Sequenz mit 70% in einer höheren Gesamtausbeute für Produkt **146aa** resultierte, als die schrittweise durchgeführte Reaktionsfolge aus (6+3)-Cycloaddition (80%) und Diels-Alder-Reaktion (72%) mit einer Gesamtausbeute von 58% nach zwei Schritten.

6.3.2.3 Bestimmung der absoluten Konfiguration des *endo*-(6+3)/(4+2)-Cycloadditionsproduktes^[84, 157]

Cycloaddukt **146aa** der Eintopf-Sequenz aus (6+3)-Cycloaddition und Diels-Alder-Reaktion wurde aus Ethylacetat und *n*Pentan kristallisiert, sodass mittels Röntgenstrukturanalyse die durch NOE-Experimente bestimmte relative Konfiguration bestätigt und die absolute Konfiguration bestimmt werden konnte. Die Kristallstruktur von Cycloadditionsprodukt **146aa** ist in Abbildung 6.3 wiedergegeben.

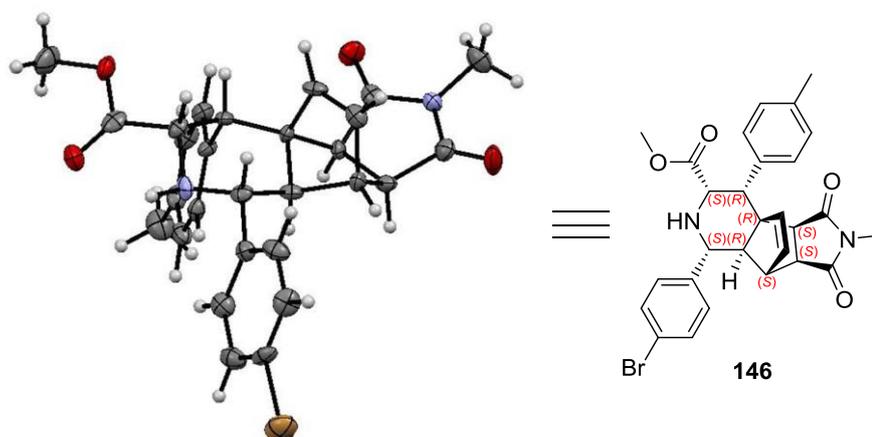
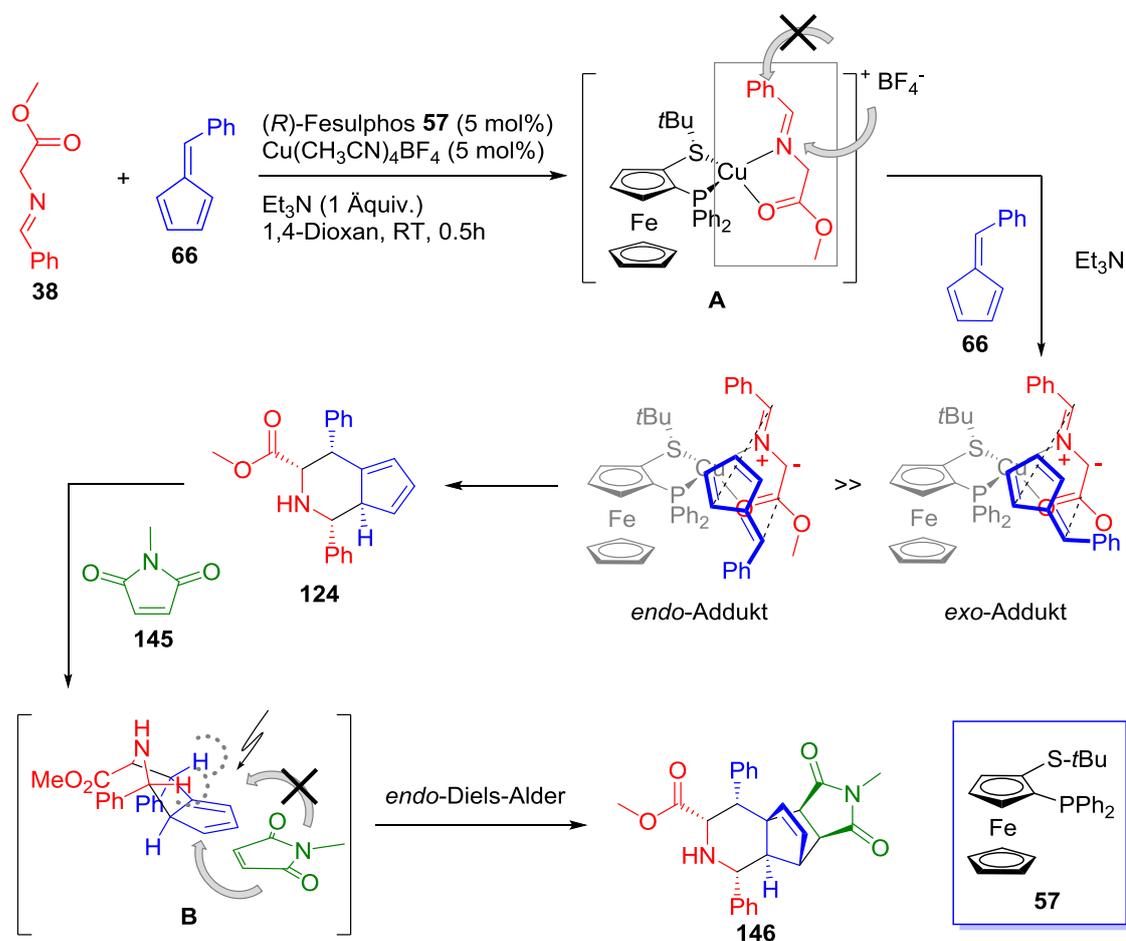


Abbildung 6.3 – Kristallstruktur des Cycloaddukts **146aa**. Die Röntgenstrukturanalyse wurde von Dr. Jonathan O. Bauer und Prof. Dr. Carsten Strohmann (TU Dortmund) durchgeführt.

Der stereochemische Verlauf der (6+3)/(4+2)-Cycloadditionssequenz kann auf Basis der in Schema 6.8 dargestellten Intermediate und Übergangszustände erklärt werden. Der zweizahnige, chirale Ligand (*R*)-Fesulphos **57** und α -Iminoester **38aa** bilden einen tetrahedralen Komplex **A** mit dem Kupfer(I)-Ion. Auch in diesem Fall entspricht die Orientierung des α -Iminoesters **38** in diesem Komplex **A** den Untersuchungen von Juan C. Carretero *et al.*^[72] (für Details siehe auch Kap. 3.3.4, Seite 41). Deprotonierung des α -Iminoester **38aa** durch Triethylamin führt zur Bildung des Azomethinylides, welches mit dem Fulven **66** in der (6+3)-Cycloaddition reagiert. Der Angriff erfolgt von vorne, da die sterisch anspruchsvolle *tert*-Butylgruppe des chiralen Liganden **57** die Rückseite blockiert. Da ausreichend Platz vorhanden ist, sind sowohl die *endo*- als auch die *exo*-Orientierung des Fulvens **66** möglich. Dabei ist das *endo*-Produkt **124** thermodynamisch bevorzugt. Die anschließende Diels-Alder-Reaktion mit *N*-Methylmaleimid **145** verläuft über den sterisch weniger gehinderten *endo*-Übergangszustand **B** und resultiert in dem (6+3)/(4+2)-Tandem-Cycloadditionsprodukt **146**.



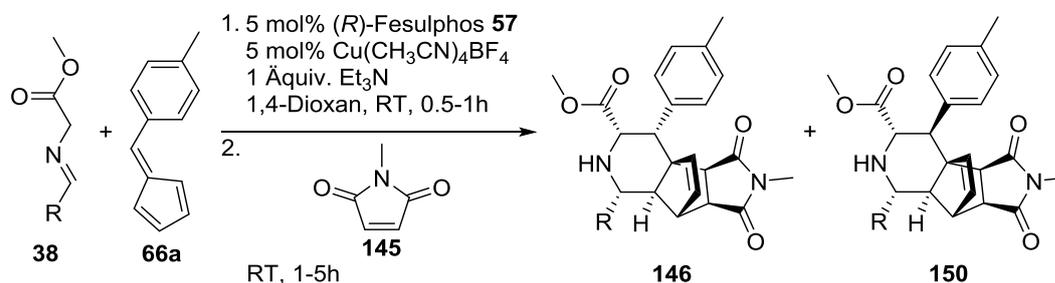
Schema 6.8 – Vorgeschlagene Intermediate und Übergangszustände für die Bildung von Verbindung **146** via katalysierter, asymmetrischer (6+3)-Cycloaddition und anschließender Diels-Alder-Reaktion.^[84]

6.3.2.4 Untersuchung des Anwendungsbereiches der katalysierten, asymmetrischen, *endo*-selektiven (6+3)-Cycloaddition^[157]

Die optimierte, katalysierte, asymmetrische, *endo*-selektive (6+3)-Cycloaddition von Fulvenen **66** mit α -Iminoestern **38** wurde abschließend auf ihre Substrattoleranz untersucht. Dazu wurde die Anwendbarkeit unterschiedlich substituierter α -Iminoester **38** und Fulvene **66** in der Eintopf-Sequenz aus katalysierter (6+3)-Cycloaddition und Diels-Alder-Reaktion ausgelotet.

Zunächst wurde der Einsatz von α -Iminoester **38**, die durch die Kondensation von Glycinmethylester Hydrochlorid mit verschiedenen Aldehyden gewonnen wurden, untersucht. Dazu wurden diese α -Iminoester **38** in der entwickelten Eintopf-Sequenz mit *p*-Tolylfulven **66a** und *N*-Methylmaleimid **145** umgesetzt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6.4 zusammengefasst.

Tabelle 6.4 – Untersuchung der Anwendbarkeit verschieden substituierter α -Iminoester **38** in der katalysierten, asymmetrischen, *endo*-selektiven (6+3)((4+2)-Cycloadditionssequenz.^[a]



Eintrag	Verbindung	R	d.r. ^[b]	Ausbeute [%] ^[c]	e.e. [%] ^[d]
1	146aa		87:13	70 (10)	92 (55)
2	146ab		87:13	72 (10)	92 (54)
3	146ac		83:17	69	89
4	146ad		75:25	58	94
5	146ae		87:13	68	93
6	146af		87:13	55	89
7	146ag		80:20	53	91
8	146ah		80:20	46	91
9	146ai		83:17	62 (14)	91 (45)
10	146aj		83:17	58	87
11 ^[e]	146ak		75:25	50	75
12 ^[e]	146al		n.b.	<5	n.b.

[a] Reaktionsbedingungen: (*R*)-Fesulphos **57** (5 mol%), Cu(CH₃CN)₄BF₄ (5 mol%), Et₃N (1.0 Äquiv.), α -Iminoester **38** (1.0 Äquiv., 0.10 mmol) und Fulven **66a** (1.5 Äquiv., 0.15 mmol) in 1,4-Dioxan (0.1 M) bei Umgebungstemperatur, dann *N*-Methylmaleimid **145** (2.0 Äquiv.). [b] Bestimmt mittels ¹H NMR nach der (6+3)-Cycloaddition. [c] Ausbeute für das isolierte Hauptdiastereomer **146** nach Säulenchromatographie, Ausbeute für das Nebendiastereomer **150** ist in Klammern angegeben. [d] Bestimmt mittels HPLC Analyse an chiraler Phase, e.e. für das Nebendiastereomer **150** ist in Klammern angegeben. [e] Einsatz von 10 mol% des Katalysators und Ligands **57**. n.b. = nicht bestimmt.

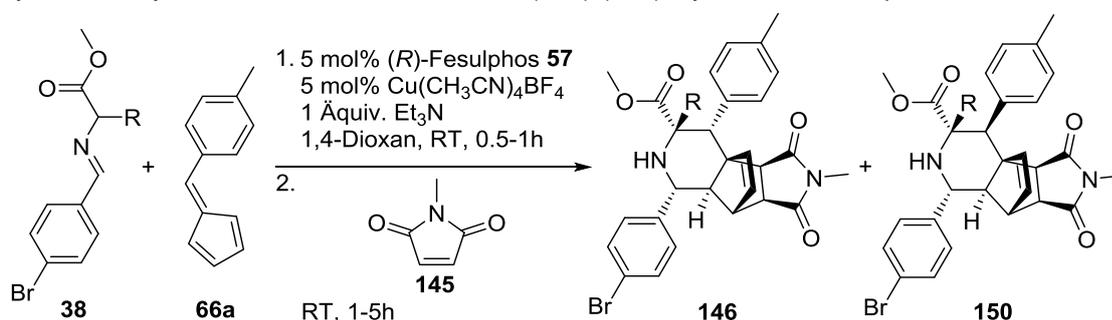
Unabhängig von den elektronischen Eigenschaften der Substituenten an den Aromaten der Glycinmethylesterimine **38** konnte das Hauptcycloaddukt **146** der Tandemsequenz mit moderaten bis guten Ausbeuten und exzellenten Enantioselektivitäten gewonnen werden (Tabelle 6.4, Einträge 1-10). Dabei ergaben α -Iminoester **38** mit elektronenziehenden Gruppen, wie zum Beispiel Brom, Fluor oder Trifluoromethyl, in *para*-Position des Arylsubstituenten die entsprechenden Cycloadditionsprodukte **146** mit Ausbeuten von 68-72% und Diastereoselektivitäten von 87:13 (Tabelle 6.4, Einträge 1, 2 und 5). Im Gegensatz dazu resultierte der Einsatz von unsubstituierten Iminen (Tabelle 6.4, Eintrag 6) oder 1,3-Dipolen mit einem elektronenschiebenden Substituenten im Aromaten, wie zum Beispiel einer Methyl- oder Methoxy-Gruppe (Tabelle 6.4, Einträge 7 und 8), in leicht niedrigeren Diastereoselektivitäten (80:20) und Ausbeuten (46-53%). Auch die Position des Substituenten in der Arylgruppe der α -Iminoester **38** beeinflusste die Diastereoselektivität und die Ausbeute der (6+3)-Cycloaddition. So wurde beobachtet, dass die Diastereoselektivität in Abhängigkeit der Substitutionsposition von der *para*-, über die *meta*- zur *ortho*-Position von einem 87:13- auf ein 75:25-Verhältnis fällt. Die Ausbeute für das Hauptcycloaddukt **146** nimmt von 72% auf 58% ab (Tabelle 6.4, Einträge 2-4). In allen Fällen lag die Enantioselektivität auf einem hohen Niveau von bis zu 94%. Sterisch anspruchsvollere Substituenten, wie 2-Naphtyl- oder 2-Benzodioxol-Gruppen, wurden ebenfalls toleriert und führten zu den entsprechenden Cycloaddukten **146ai** und **146aj** in brauchbaren Ausbeuten und Enantioselektivitäten (Tabelle 6.4, Einträge 9-10). Der Einsatz von Glycinmethylesteriminen **38** mit heteroaromatischen Substituenten, wie zum Beispiel einer Furanylgruppe, war prinzipiell möglich, resultierte aber in moderateren Diastereoselektivitäten (75:25) und Enantioselektivitäten (75% e.e.) sowie in mäßigen Ausbeuten von 50% (Tabelle 6.4, Eintrag 11). Aliphatische α -Iminoester **38** führten hingegen nicht zur Bildung der gewünschten *endo*-Cycloadditionsprodukte **146al** (Tabelle 6.4, Eintrag 12).

Um einen besseren Eindruck von der Selektivität der entwickelten katalysierten, asymmetrischen (6+3)-Cycloaddition zu gewinnen, wurde neben dem *endo*-(6+3)-Cycloadditionsprodukt **146** für einige Beispiele auch das *exo*-Nebenprodukt **150** isoliert. Diese Produkte wurden allerdings mit deutlich niedrigeren Enantioselektivitäten von 45-55% gebildet (Tabelle 6.4, Einträge 1, 2 und 9).

Als nächstes wurde die Anwendbarkeit von α -Iminoestern **38**, die auf unterschiedliche Aminosäuren zurückgeführt werden können, für die Tandem (6+3)/(4+2)-Cycloadditionssequenz untersucht (Tabelle 6.5). Außer dem bereits während der Optimierung eingesetztem Glycinmethylester-Derivats **38aa** (Tabelle 6.5, Eintrag 1) führte kein α -Iminoester **38**, der auf einer anderen Aminosäure als Glycin basiert, zu den

Cycloadditionsprodukten **146** und **150** in isolierbaren Mengen (Tabelle 6.5, Einträge 2-4). Auch durch die Erhöhung der Katalysatorladung auf 10 mol% konnten keine isolierbaren Mengen erhalten werden. Im Fall des Alaninmethylester-Derivats **38ba** wurden Spuren der entsprechenden Produkte beobachtet, die jedoch nicht isoliert werden konnten. Die Phenylglycinmethylester- **38ca** bzw. Valinmethylesterimine **38da** führte hingegen zu keiner nachweisbaren Produktbildung.

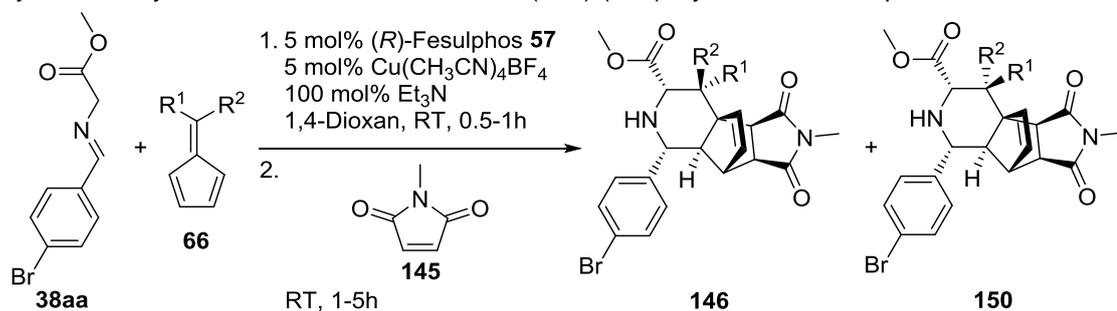
Tabelle 6.5 – Untersuchung der Anwendbarkeit verschieden substituierter α -Iminoester **38** in der katalysierten, asymmetrischen, *endo*-selektiven (6+3)/(4+2)-Cycloadditionssequenz.^[a]



Eintrag	Verbindung	R	d.r. ^[b]	Ausbeute [%] ^[c]	e.e. [%] ^[d]
1	146aa	H	87:13	70 (10)	92 (55)
2 ^[e]	146am	Me	n.b.	<5	n.b.
3 ^[e]	146an	<i>i</i> Pr	n.b.	n.d.	n.b.
4 ^[e]	146ao	Ph	n.b.	n.d.	n.b.

[a] Reaktionsbedingungen: (*R*)-Fesulphos **57** (5 mol%), $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$ (5 mol%), Et_3N (1.0 Äquiv.), α -Iminoester **38** (1.0 Äquiv., 0.10 mmol) und Fulven **66a** (1.5 Äquiv., 0.15 mmol) in 1,4-Dioxan (0.1 M) bei Umgebungstemperatur, dann *N*-Methylmaleimid **145** (2.0 Äquiv.). [b] Bestimmt mittels ^1H NMR nach der (6+3)-Cycloaddition. [c] Ausbeute für das isolierte Hauptdiastereomer **146** nach Säulenchromatographie, Ausbeute für das Nebendiastereomer **150** ist in Klammern angegeben. [d] Bestimmt mittels HPLC Analyse an chiraler Phase, e.e. für das Nebendiastereomer **150** ist in Klammern angegeben. [e] Einsatz von 10 mol% des Katalysators und Ligands **57**. d.r. = Diastereomeren-Verhältnis, e.e. = Enantiomerenüberschuss, n.b. = nicht bestimmt, n.d. = nicht detektiert.

Zur weiteren Bestimmung des Anwendungsbereiches der *endo*-selektiven (6+3)-Cycloaddition wurden verschiedene Fulvene **66** unter den optimierten Reaktionsbedingungen mit α -Iminoester **38aa** und *N*-Methylmaleimid **145** umgesetzt (Tabelle 6.6). Es stellte sich heraus, dass die Substituenten der getesteten unsymmetrischen Fulvene **66** ($\text{R}^1 \neq \text{R}^2$), unabhängig von ihren elektronischen oder sterischen Eigenschaften, keinen Einfluss auf die Bildung der entsprechenden (6+3)-Cycloadditionsprodukte **146** hatten. Die Produkte **146** konnten mit moderaten bis guten Ausbeuten von 62-80% und Enantioselektivitäten von bis zu 97% e.e. isoliert werden (Tabelle 6.6, Einträge 1-10).

Tabelle 6.6 – Untersuchung der Anwendbarkeit verschieden substituierter Fulvene **66** in der katalysierten, asymmetrischen, *endo*-selektiven (6+3)/(4+2)-Cycloadditionssequenz.^[a]

Eintrag	Verbindung	R ¹	R ²	d.r. ^[b]	Ausbeute [%] ^[c]	e.e. [%] ^[d]
1	146aa		H	87:13	70	92
2	146ba		H	87:13	80	93
3	146ca		H	87:13	80	94
4	146da		H	87:13	75	94
5	146ea		H	83:17	65	92
6	146fa		H	80:20	62	94
7	146ga		H	83:17	79	92
8	146ha		H	83:17	75	97
9	146ia		H	83:17	68	73
10	146ja		H	80:20	73	36
11 ^[e]	146ka	Me	Me	>95:5	96	60
12 ^[e]	146la	$\text{-(CH}_2\text{)}_4\text{-}$		>95:5	35	61
13 ^[e]	146ma		Me	n.b.	n.d.	n.b.

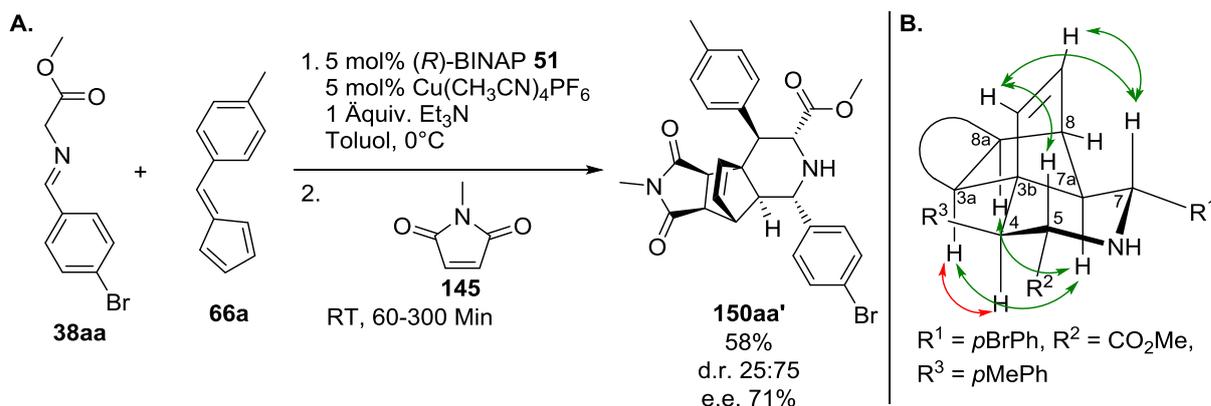
[a] Reaktionsbedingungen: (*R*)-Fesulphos **57** (5 mol%), $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$ (5 mol%), Et_3N (1.0 Äquiv.), α -Iminoester **38aa** (1.0 Äquiv., 0.10 mmol) und Fulven **66** (1.5 Äquiv., 0.15 mmol) in 1,4-Dioxan (0.1 M) bei Umgebungstemperatur, dann *N*-Methylmaleimid **145** (2.0 Äquiv.). [b] Bestimmt mittels ¹H NMR nach der (6+3)-Cycloaddition. [c] Ausbeute für das isolierte Hauptdiastereomer **146** nach Säulenchromatographie. [d] Bestimmt mittels HPLC Analyse an chiraler Phase. [e] Einsatz von 10 mol% des Katalysators und Ligands **57**. n.b. = nicht bestimmt, n.d. = nicht detektiert.

Für arylsubstituierte Fulvene **66** zeigte sich, dass die Position der Substituenten am aromatischen Ring die Diastereoselektivität der Reaktion beeinflusste. Wie auch bei der Untersuchung verschiedener α -Iminoester **38** beobachtet wurde, nimmt die Diastereoselektivität in Abhängigkeit der Substitutionsposition von der *para*- über die *meta*- zur *ortho*-Position ab. Die Enantioselektivität wird dabei nicht beeinflusst (Tabelle 6.6, Einträge 4-6). Heteroaromatisch- oder aliphatisch-substituierte Fulvene **66** wurden generell unter den optimierten Reaktionsbedingungen toleriert und die gewünschten Produkte **146ia** und **146ja** resultierten in Ausbeuten von 68-73%. Allerdings betrug die Enantioselektivität in diesen Fällen nur 73% bzw. 36% e.e. (Tabelle 6.6, Einträge 9-10). Symmetrische, auf Aceton oder Cyclopentanon zurückgeführte Fulvene **66**, resultierten in den (6+3)-Cycloadditionsprodukten **146ka** und **146la** mit mäßigen bis exzellenten Ausbeuten (35-96%) aber mit geringeren Enantioselektivitäten von 60-61% (Tabelle 6.6, Einträge 11-12). Unsymmetrische Fulvene **66**, die ausgehend von Acetophenonen gewonnen wurden, führten zu keiner Produktbildung (Tabelle 6.6, Eintrag 13).

6.2.4 Entwicklung einer katalysierten, asymmetrischen, *exo*-selektiven (6+3)-Cycloaddition von Fulvenen mit α -Iminoestern^[84,160]

6.2.4.1 Optimierung der Reaktionsbedingungen^[160]

Die anfänglichen Untersuchungen zur katalysierten, asymmetrischen (6+3)-Cycloaddition hatten gezeigt, dass durch die gezielte Auswahl des chiralen Liganden eine Änderung der *endo*- zur *exo*-Selektivität der (6+3)-Cycloaddition erreicht werden konnte (Kap. 6.2.1). Die Optimierung der *exo*-selektiven Variante der asymmetrischen (6+3)-Cycloaddition erfolgte unter Verwendung der Eintopf-Sequenz aus der Umsetzung von α -Iminoester **38aa** mit *p*-Tolylfulven **66a** und dem Abfangen des (6+3)-Cycloaddukts mit *N*-Methylmaleimid **145** in einer Diels-Alder-Reaktion (Schema 6.9-A). Zu diesem Zweck wurde zunächst die Testreaktion mit (*R*)-BINAP **51** in Gegenwart von $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ und Et_3N in Toluol bei Umgebungstemperatur wiederholt. Erfreulicherweise konnte in dieser Eintopf-Reaktion das (6+3)/(4+3)-Cycloadditionsprodukt **150aa'** mit 58% Ausbeute und einer Diastereoselektivität von 25:75 isoliert werden. Die Enantioselektivität wurde durch die Eintopf-Sequenz nicht beeinflusst und lag erneut bei 71% e.e. (vgl. Tabelle 6.1, Eintrag 3). Im Vergleich zur asymmetrischen, *endo*-selektiven Cycloaddition wurde das entgegengesetzte Enantiomer **150aa'** gebildet.



Schema 6.9 – **A.** Eintopf-Sequenz aus der $[\text{Cu}^{\text{I}}/(\text{R})\text{-BINAP } \mathbf{51}]$ -katalysierten, asymmetrischen, *exo*-selektiven (6+3)-Cycloaddition und der Diels-Alder-Reaktion. **B.** Bestimmung der relativen Konfiguration des (6+3)/(4+2)-Produktes **150aa'** anhand von 1D-NOESY-Experimenten.

Die relative Konfiguration des Cycloadduktes **150aa'** wurde mittels 1D-NOESY-Experimenten nachgewiesen (Schema 6.9-B). Allgemein sind die beobachteten Interaktionen denen des Produktes der *endo*-(6+3)/*endo*-(4+2) Eintopf-Sequenz sehr ähnlich. Charakteristische Interaktionen traten zwischen den Ethylenprotonen der ursprünglichen Cyclopentadien-Funktionalität und den axialen Protonen H^5 und / bzw. H^7 des Piperidins auf. Weitere NOEs wurden jeweils zwischen den axialen Protonen H^{3a} und H^{8a} , die ursprünglich zu dem Dienophil *N*-Methylmaleimid gehörten, und dem axial ständigen H^{7a} beobachtet. Die für das *exo*-(6+3)-Diastereomer zu erwartende zusätzliche Interaktion zwischen dem Proton H^4 des inversen Stereozentrums und dem Proton H^{3a} konnte nicht beobachtet werden, da diese beiden Protonen dieselbe chemische Verschiebung von 3.24 ppm aufwiesen. Davon unabhängig lässt sich dennoch anhand der durchgeführten 1D-NOESY-Experimente feststellen, dass es sich auch in diesem Fall um das *endo*-Diels-Alder-Produkt handelt. Der Nachweis für die *exo*-Selektivität der vorausgestellten (6+3)-Cycloaddition wurde bereits zuvor anhand von 1D-NOESY-Experimenten des einfachen (6+3)-Cycloadditionsproduktes **125aa** erbracht (Kap. 6.2.1, Abbildung 6.2 – Diastereomer B).

Die Optimierung der *exo*-selektiven (6+3)-Cycloaddition wurde anhand der Eintopf-Tandemsequenz unter Verwendung substöchiometrischer Mengen des Cu(I)-Salzes $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ in Gegenwart verschiedener Biphenyl-basierter Liganden gestartet (Tabelle 6.7). Für alle getesteten Liganden wurde die gewünschte umgekehrte Diastereoselektivität mit dem *exo*-(6+3)-Cycloadditionsprodukt **150aa'** als Hauptdiastereomer beobachtet. Allerdings resultierte der Einsatz der beiden getesteten Dinaphthosphosphin-Liganden **153a** und **153b** lediglich in Spuren der Cycloaddukte **146aa'** und **150aa'** (Tabelle 6.7, Einträge 7-8). Auch für (*S*)-3,4,5-MeO-MeOBIPHEP **152** wurde nur ein geringfügiger Umsatz nachgewiesen. Das

exo-Diastereomer **150aa'** konnte mit einer Ausbeute von 23% und einer Diastereoselektivität von 45:55 als Hauptprodukt isoliert werden. Im Vergleich zu den anderen durchgeführten Experimenten führte dieser Reaktion jedoch zu der höchsten Enantioselektivität mit 96% (Tabelle 6.7, Eintrag 6). Auch die Verwendung der verschieden substituierten (*R*)-Segphos-Liganden **50a-50c** ergab das gewünschte *exo*-Cycloaddukt **150aa'** als Hauptprodukt, allerdings nur in mäßigen Ausbeuten von 28-37% und mit niedriger bis moderater Diastereoselektivität (Tabelle 6.7, Einträge 2-4). Unter Berücksichtigung der Ausbeute, Diastereo- und Enantioselektivitäten konnte allerdings der chirale Ligand (*R*)-Difluorophos **151** am meisten überzeugen. Der Kupfer(I)-Komplex dieses Liganden **151** führte zur Bildung des gewünschten Hauptprodukts **150aa'** mit einer Ausbeute von 66% bei einer Diastereoselektivität von 20:80 und einer Enantioselektivität von 87% (Tabelle 6.7, Eintrag 5).

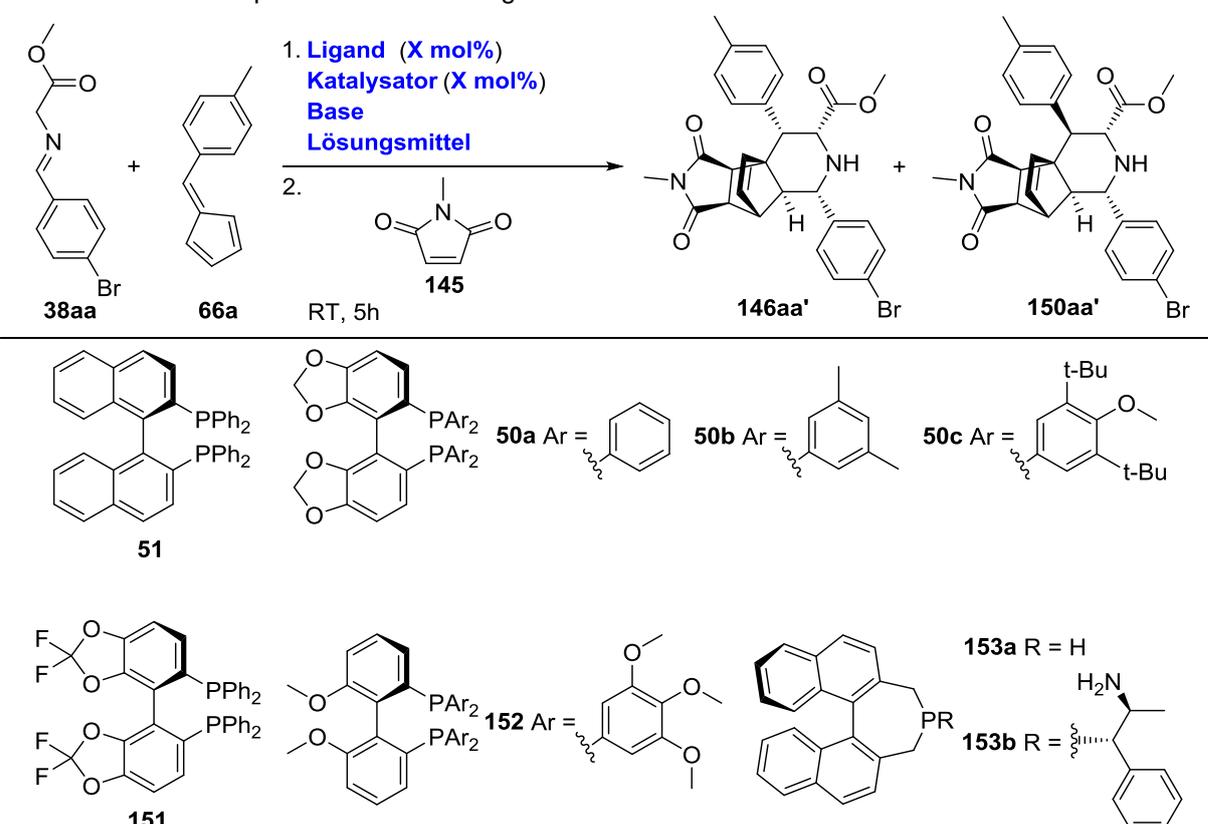
Der Einsatz verschiedener Lewis-saurer Metallsalze als Katalysatoren in Kombination mit (*R*)-Difluorophos **151** zeigte, dass mit Ausnahme von CuCN (Tabelle 6.7, Eintrag 11) alle getesteten Katalysatoren zu den angestrebten (6+3)/(4+2)-Cycloaddukten **150aa'** und **146aa'** führten. Dabei wiesen die Silbersalze nur eine geringe Diastereoselektivität von 50:50 bis 40:60 auf. Das *exo*-(6+3)-Cycloadditionsprodukt **150aa'** konnte mit moderaten Ausbeuten von 40-50% und geringem Enantiomerenüberschuss von bis zu 68% isoliert werden (Tabelle 6.7, Einträge 13-16). Die eingesetzten Cu(I)-Salze katalysierten die Reaktion mit einem Diastereomerenverhältnis von bis zu 18:82 und guten Enantioselektivitäten von 86-87% (Tabelle 6.7, Einträge 5, 9-10). Auch der Einsatz des Cu(II)-Salzes CuOTf₂ verlief unter vergleichbaren Selektivitäten und führte mit einer Ausbeute von 61% zu dem *exo*-Diastereomer **150aa'** (Tabelle 6.7, Eintrag 12). Dennoch führte Cu(CH₃CN)₄BF₄ als Katalysator zu dem überzeugendsten Ergebnis und ergab das (6+3)/(4+2)-Cycloaddukt **150aa'** mit einer Ausbeute von 75% bei einem Diastereomerenverhältnis von 18:82 und einer Enantioselektivität von 86% (Tabelle 6.7, Eintrag 9).

Die Verwendung unterschiedlicher Lösungsmittel zeigte nur geringfügige Effekte im Hinblick auf die Diastereo- und Enantioselektivität (Tabelle 6.7, Einträge 9, 17-24). Lediglich für Dichlormethan, Chloroform und Acetonitril konnte eine deutliche Abnahme der Diastereoselektivität und damit einhergehend eine geringere Ausbeute beobachtet werden (Tabelle 6.7, Einträge 18-19, 21). Die eingesetzten Alkohole überzeugten unter Berücksichtigung der Ausbeute, Diastereo- und Enantioselektivität am meisten (Tabelle 6.7, Einträge 22-24). Unter Verringerung der Reaktionsdauer der (6+3)-Cycloaddition auf 30 Minuten führte der Einsatz von Methanol als Lösungsmittel zu dem *exo*-Cycloaddukt **150aa'** mit dem höchsten Diastereoverhältnis von 17:83 und einer Ausbeuten von bis zu 80%. Auch

für die Enantioselektivität wurde mit 91% e.e. der überzeugendste Wert erzielt (Tabelle 6.7, Einträge 22).

Da das eingesetzte Fulven **66a** nur schlecht löslich in den verwendeten Alkoholen war, wurde die Reaktion in einem 1:1 Gemisch aus Methanol/Toluol wiederholt (Tabelle 6.7, Eintrag 25). Die überzeugenden Resultate, die mit Methanol als Lösungsmitteln erzielt wurden, konnten mit diesem Gemisch jedoch nicht reproduziert werden. Trotz der mäßigen Löslichkeit des Fulvens **66a** wurde Methanol für die weitere Optimierung der *exo*-selektiven (6+3)-Cycloaddition weiter eingesetzt.

Tabelle 6.7 – Optimierung der katalysierten, asymmetrischen, *exo*-selektiven (6+3)-Cycloaddition als Teil der Tandem-Sequenz mit der nachfolgenden Diels-Alder Reaktion.^[a]



Eintrag	Kat.	Ligand	LM	Base	Zeit [h] ^[b]	d.r. ^[c]	Ausbeute [%] ^[d]	e.e. [%] ^[e]
1	CuPF ₆	51	Toluol	Et ₃ N	4	25:75	58	71
2	CuPF ₆	50a	Toluol	Et ₃ N	20	25:75	37	84
3	CuPF ₆	50b	Toluol	Et ₃ N	2,5	40:60	37	88
4	CuPF ₆	50c	Toluol	Et ₃ N	5,5	45:55	28	93
5	CuPF ₆	151	Toluol	Et ₃ N	1	20:80	66	87
6	CuPF ₆	152	Toluol	Et ₃ N	4	45:55	23	96

Fortsetzung Tabelle 6.7

7	CuPF ₆	153a	Toluol	Et ₃ N	20	n.b.	<5	n.b.
8	CuPF ₆	153b	Toluol	Et ₃ N	20	n.b.	<5	n.b.
9	CuBF ₄	151	Toluol	Et ₃ N	1	18:82	75	86
10	CuOTf	151	Toluol	Et ₃ N	1	25:75	67	86
11	CuCN	151	Toluol	Et ₃ N	24	n.b.	<5	n.b.
12	CuOTf ₂	151	Toluol	Et ₃ N	3	24:76	61	85
13	AgOAc	151	Toluol	Et ₃ N	2,5	50:50	40	68
14	AgTFA	151	Toluol	Et ₃ N	1,5	40:60	48	41
15	AgOTf	151	Toluol	Et ₃ N	1	50:50	50	48
16	AgSbF ₆	151	Toluol	Et ₃ N	5	40:60	43	49
17	CuBF ₄	151	THF	Et ₃ N	1	18:82	75	88
18	CuBF ₄	151	CH ₂ Cl ₂	Et ₃ N	3	40:60	34	85
19	CuBF ₄	151	CHCl ₃	Et ₃ N	3	25:75	31	80
20	CuBF ₄	151	Et ₂ O	Et ₃ N	2	25:75	68	88
21	CuBF ₄	151	MeCN	Et ₃ N	5	50:50	31	87
22	CuBF ₄	151	MeOH	Et ₃ N	0,5	17:83	80	91
23	CuBF ₄	151	EtOH	Et ₃ N	0,5	17:83	78	91
24	CuBF ₄	151	nBuOH	Et ₃ N	0,5	19:81	75	88
25	CuBF ₄	151	MeOH/ Toluol 1:1	Et ₃ N	1	20:80	69	87
26	CuBF ₄	151	MeOH	DIPEA	0,5	18:82	78	90
27	CuBF ₄	151	MeOH	Pyridin	8	n.b.	n.b. ^[f]	n.b.
28	CuBF ₄	151	MeOH	DBU	8	n.b.	n.b. ^[f]	n.b.
29	CuBF ₄	151	MeOH	DMAP	8	n.b.	n.b. ^[f]	n.b.
30 ^[f]	CuBF ₄	151	MeOH	Et ₃ N	3	33:67	50	89
31 ^[g]	CuBF ₄	151	MeOH	Et ₃ N	0.75	25:75	60	91
32 ^[h]	CuBF ₄	151	MeOH	Et ₃ N	0.25	18:82	79	91
33 ^[i]	CuBF ₄	151	MeOH	Et ₃ N	0.25	17:83	81	91

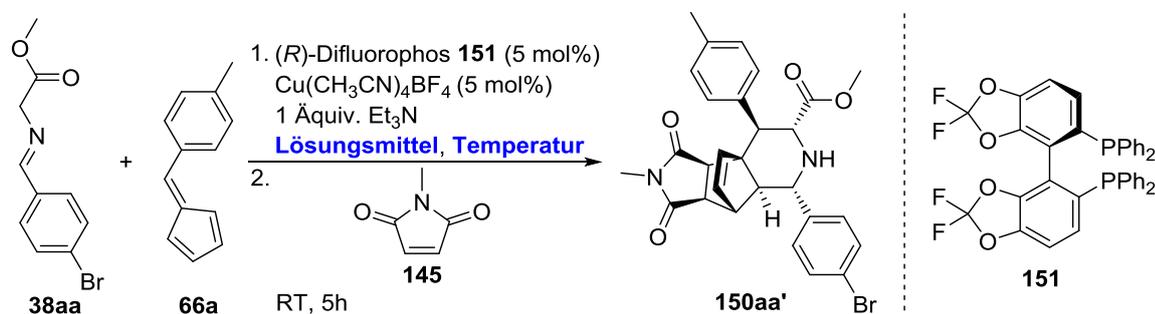
[a] Reaktionsbedingungen: Chiraler Ligand (5 mol%), Katalysator (5 mol%), Base (1.0 Äquiv.), α -Iminoester **38aa** (1.0 Äquiv., 0.10 mmol) und Fulven **66a** (1.5 Äquiv., 0.15 mmol) in Lösungsmittel (0.1 M) bei 0°C, dann *N*-Methylmaleimid **145** (2.0 Äquiv., 0.20 mmol) bei Umgebungstemperatur. [b] Reaktionszeit bezieht sich auf die (6+3)-Cycloaddition. [c] Bestimmt mittels ¹H NMR nach der (6+3)-Cycloaddition. [d] Ausbeute für das isolierte Hauptdiastereomer **150aa'** nach Säulenchromatographie. [e] Bestimmt mittels HPLC Analyse an chiraler Phase. [f] 1 mol% Katalysator und Ligand **151** wurden eingesetzt. [g] 3 mol% Katalysator und Ligand **151** wurden eingesetzt. [h] 7 mol% Katalysator und Ligand **151** wurden eingesetzt. [i] 10 mol% Katalysator und Ligand **151** wurden eingesetzt. Kat. = Katalysator, LM = Lösungsmittel, n.b. nicht bestimmt, CuPF₆ = Cu(CH₃CN)₄PF₆, CuBF₄ = Cu(CH₃CN)₄BF₄.

Der Einsatz von Pyridin, DBU und DMAP als Basen resultierte in komplexen Gemischen und wurde daher nicht weiter verfolgt (Tabelle 6.7, Einträge 27-29). Diisopropylethylamin (DIPEA) lieferte mit einer Ausbeute von 78% und einer Enantioselektivität von 90% ähnlich gute Ergebnisse wie Triethylamin, welches insgesamt jedoch eine leicht höhere Diastereo- und Enantioselektivität sowie Ausbeute hervorrief (Tabelle 6.7, Einträge 22, 26).

Um die benötigte Katalysatorladung auszuloten wurden der α -Iminoester **38aa**, Fulven **66a** und *N*-Methylmaleimid **145** in Gegenwart verschiedener Mengen des [Cu^I/(*R*)-Difluorophos **151**]-Komplexes miteinander umgesetzt (Tabelle 6.7, 22, 30-31). Die bislang eingesetzten 5 mol% des Katalysator-Komplexes resultierten in einer Ausbeute von 80% bei einem Diastereomeren-Verhältnis von 17:83 und einer Enantioselektivität von 91% (Tabelle 6.7, Eintrag 22). Es stellte sich heraus, dass die Erhöhung der Katalysatorladung auf 7 bzw. 10 mol% zu keiner Steigerung der Selektivität der (6+3)-Cycloaddition führte (Tabelle 6.7, Einträge 32-33). Eine Verringerung der Katalysatorladung auf 3 bzw. 1 mol% resultierte hingegen in einer Abnahme der Diastereoselektivität und der Ausbeute bei geringfügigen Unterschieden für die Enantioselektivität (Tabelle 6.7, Einträge 30-31).

Zur weiteren Steigerung der Selektivität wurde abschließend der Einfluss der Reaktionstemperatur auf die *exo*-selektive (6+3)-Cycloaddition untersucht (Tabelle 6.8). Durch Senkung der Reaktionstemperatur konnte die Selektivität der (6+3)-Cycloaddition zu Gunsten des *exo*-Cycloadduktes **150aa'** gesteigert werden (Tabelle 6.8, Einträge 1-3). Bei einer Temperatur von -40°C während der (6+3)-Cycloaddition ließ sich das *exo*-Diastereomer **150aa'** mit einem Diastereomeren-Verhältnis von 16:84 und einem Enantiomerenüberschuss von 96% isolieren (Tabelle 6.8, Eintrag 3). Eine weitere Reduzierung der Reaktionstemperatur auf -80°C resultierte hingegen in dem vollständigen Verlust der Reaktivität, sodass das gewünschte Produkt **150aa'** nach 24 Stunden lediglich in Spuren nachweisbar war (Tabelle 6.8, Eintrag 4). Als Problem stellte sich die Löslichkeit des Fulvens **66** in Methanol bei den tieferen Temperaturen heraus. Das in der Optimierung verwendete *p*-Tolylfulven **66a** ließ sich in Methanol lösen, jedoch offenbarten verschieden substituierte Fulvene **66** eine geringere Löslichkeit in Methanol. Aus diesem Grund wurde die Reaktion erneut bei -40°C unter Verwendung verschiedener Lösungsmittel untersucht. Hierzu wurden Toluol und Tetrahydrofuran, die im ursprünglichen Lösungsmittel-Screening zu geringfügig schlechteren Selektivitäten als Methanol geführt hatten, gewählt (Tabelle 6.8, Einträge 5-6). Es stellte sich heraus, dass die (6+3)/(4+2)-Tandemsequenz in THF bei -40°C zu vergleichbaren Ergebnissen wie Methanol führte (Tabelle 6.8, Eintrag 6).

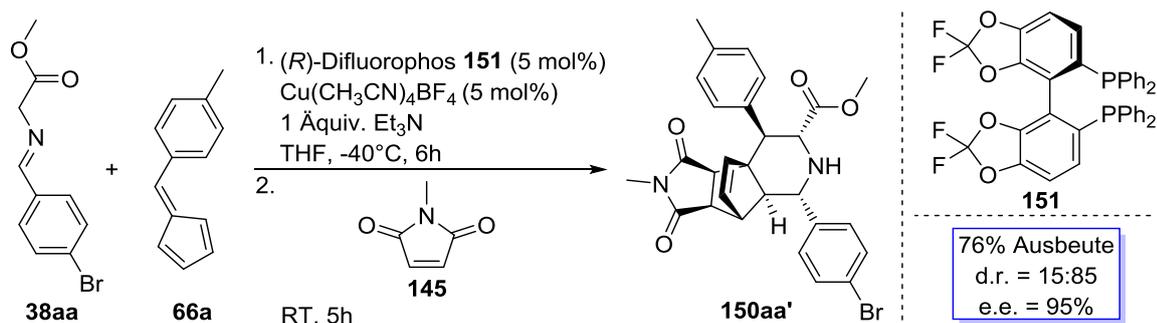
Tabelle 6.8 – Untersuchung des Einflusses der Reaktionstemperatur auf die katalysierte, asymmetrische, *exo*-selektive (6+3)-Cycloaddition von α -Iminoestern mit Fulvenen.^[a]



Eintrag	Lösungsmittel	T [°C]	Zeit [h] ^[b]	d.r. ^[c]	Ausbeute [%] ^[d]	e.e. [%] ^[e]
1	MeOH	0	0,5	17:83	80	91
2	MeOH	-20	2	18:82	80	93
3	MeOH	-40	6	16:84	77	96
4	MeOH	-80	24	n.b.	<5	n.b.
5	Toluol	-40	6	22:78	72	91
6	THF	-40	6	15:85	76	95

[a] Reaktionsbedingungen: (*R*)-Difluorophos **151** (5 mol%), $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$ (5 mol%), Et_3N (1.0 Äquiv.), α -Iminoester **38aa** (1.0 Äquiv., 0.10 mmol) und Fulven **66a** (1.5 Äquiv., 0.15 mmol) in Lösungsmittel (0.1 M) bei Temperatur, dann *N*-Methylmaleimid **145** (2.0 Äquiv., 0.20 mmol). [b] Reaktionszeit bezieht sich auf die (6+3)-Cycloaddition. [c] Bestimmt mittels ^1H NMR nach der (6+3)-Cycloaddition. [d] Ausbeute für das isolierte Hauptdiastereomer **150aa'** nach Säulenchromatographie. [e] Bestimmt mittels HPLC Analyse an chiraler Phase.

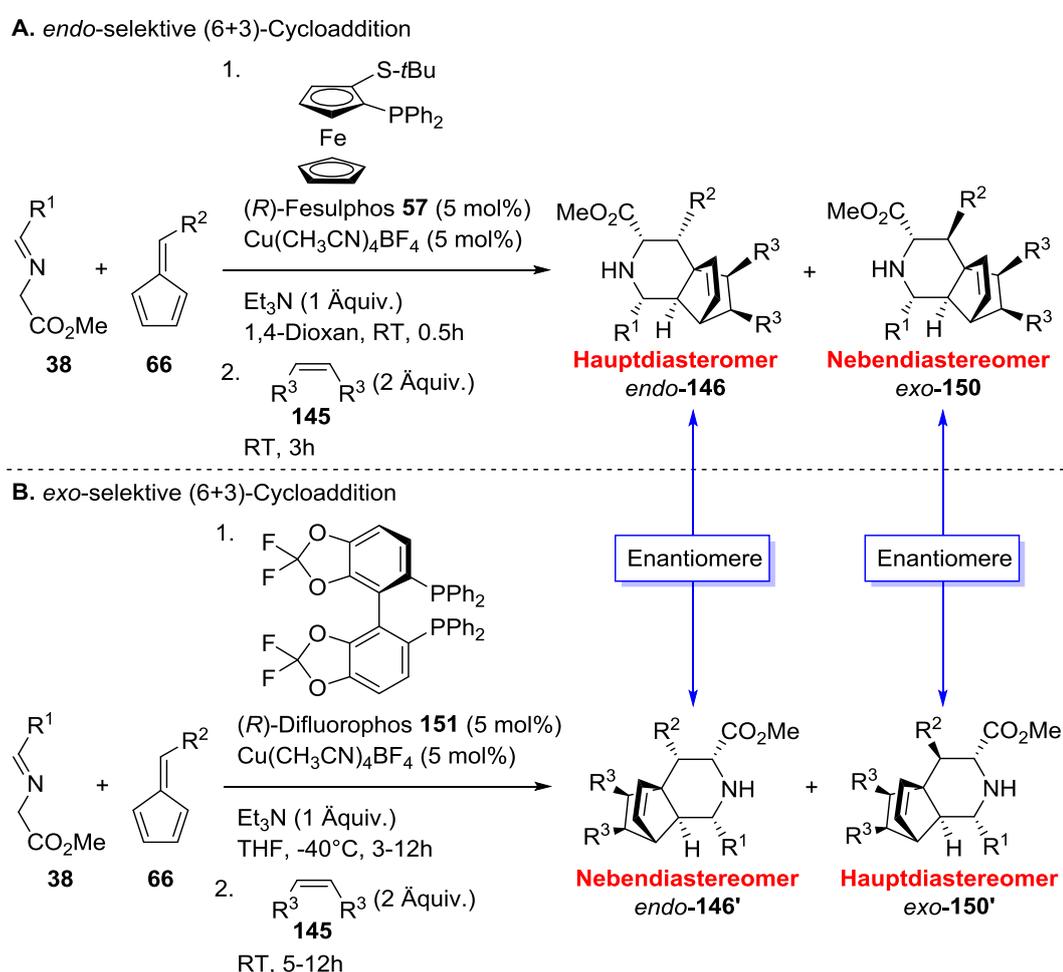
Als optimalen Reaktionsbedingungen für die katalysierte, asymmetrische, *exo*-selektive (6+3)-Cycloaddition ergaben sich 5 mol% $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$ in Kombination mit 5 mol% (*R*)-Difluorophos **151** in Gegenwart von Triethylamin in THF bei -40°C . In der Eintopf-Tandemsequenz wurde das gebildete Cycloaddukt in einer Diels-Alder-Reaktion bei Umgebungstemperatur weiter umgesetzt und resultierte in dem *exo*-(6+3)/*endo*-(4+2)-Cycloaddukt **150aa'** mit präparativ nutzbaren Ausbeuten, Diastereo- und Enantioselektivitäten (Schema 6.10).



Schema 6.10 – Optimierte Reaktionsbedingungen für die katalysierte, asymmetrische, *exo*-selektive (6+3)-Cycloaddition von α -Iminoester **38aa** mit Fulven **66** und nachfolgender Diels-Alder-Reaktion.

6.2.4.2 Bestimmung der absoluten Konfiguration des *exo*-(6+3)/(4+2)-Cycloadditionsproduktes^[84,160]

Die Bestimmung der absoluten Konfiguration des *exo*-(6+3)/*endo*-(4+2)-Cycloadditionsproduktes **150aa'** mittels Röntgenstrukturanalyse schlug fehl, da keine Kristalle mit ausreichend hoher Qualität erhalten werden konnten. Allerdings konnte ausgehend von der Studie zur *endo*-selektiven (6+3)-Cycloaddition und der absoluten Konfiguration des *endo*-(6+3)-Cycloadduktes **146aa** die absolute Konfiguration des *exo*-Cycloadditionsproduktes **150aa'** durch Vergleiche der Ergebnisse hergeleitet werden (Schema 6.11).



Schema 6.11 – **A.** Katalysierte, asymmetrische, *endo*-selektive (6+3)/(4+2)-Cycloadditionssequenz unter Verwendung von (*R*)-Fesulphos **57** als chiralen Liganden (Kap. 6.2.3); **B.** Katalysierte, asymmetrische, *exo*-selektive (6+3)/(4+2)-Cycloadditionssequenz unter Verwendung von (*R*)-Difluorophos **151** als chiralen Liganden.^[160]

In Kapitel 6.2.3 wurde die asymmetrische *endo*-selektive (6+3)-Cycloaddition von α -Iminoester **38aa** mit Fulven **66a** gefolgt von der Diels-Alder-Reaktion mit *N*-Methylmaleimid **145** beschrieben. Unter Verwendung des [Cu^I/(*R*)-Fesulphos **57**]-Komplexes als chiraler

Katalysator wurden zwei Diastereomere gebildet, von denen das *exo*-Diastereomer **150aa** als Nebenprodukt vorlag (Schema 6.19-A). Für diese Tandemsequenz wurde die absolute Konfiguration des Hauptcycloadditionsproduktes **146aa** mittels Röntgenstrukturanalyse bestimmt. Die *exo*-selektive (6+3)/(4+2)-Cycloadditionssequenz verläuft unter Katalyse durch den chiralen [Cu^I]/(*R*)-Difluorophos **151**-Komplex und führt ebenfalls zu den beiden zuvor beobachteten Diastereomeren (Schema 6.19-B). Allerdings wird in diesem Fall das *exo*-Diastereomer **150aa'** als Hauptprodukt gewonnen. Durch den Vergleich der Chromatogramme der HPLC-Analyse an chiraler Phase ließ sich feststellen, dass es sich bei dem unter [Cu^I]/(*R*)-Difluorophos **151**-Katalyse gebildeten *exo*-Produkt **150aa'** um das entgegengesetzte Enantiomer zu der Verbindung handelte, die durch [Cu^I]/(*R*)-Fesulphos **57**-Katalyse gewonnen wurde (Abbildung 6.4).

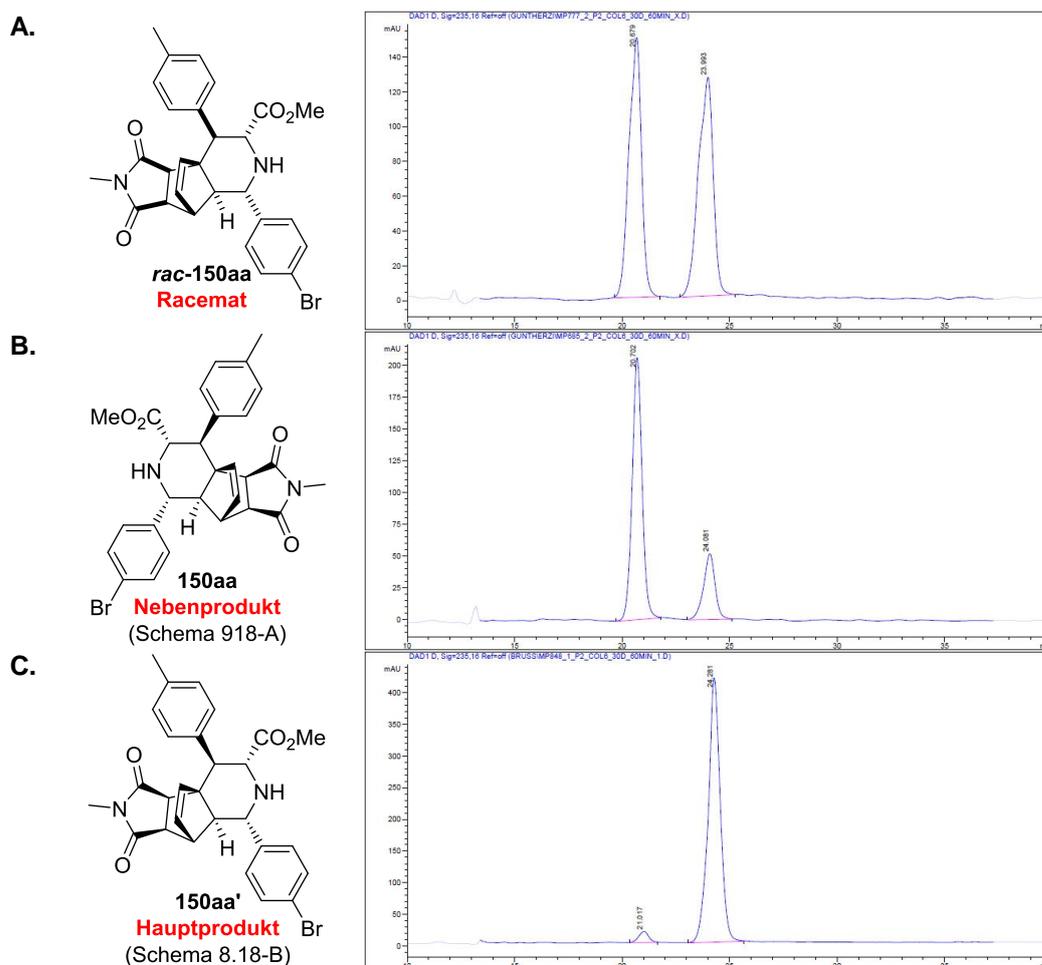
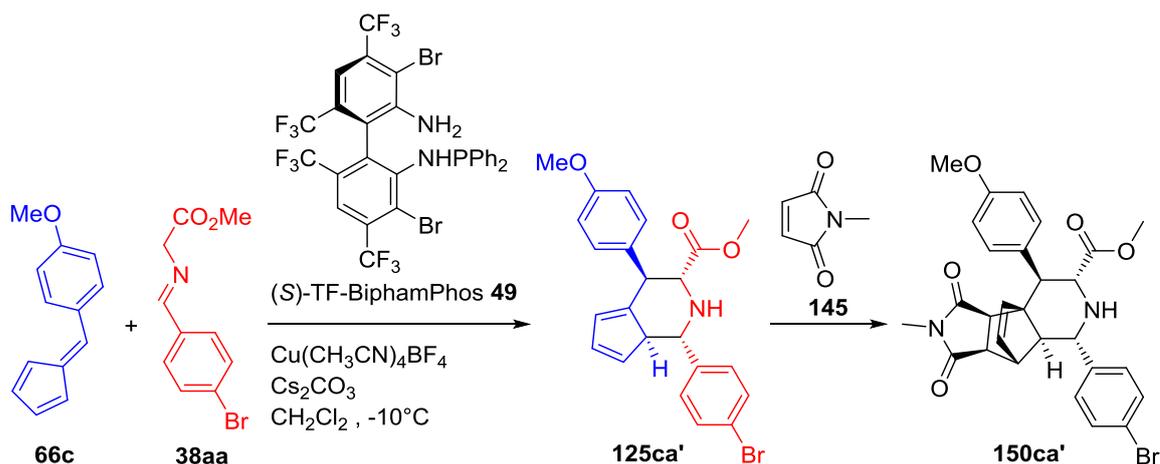


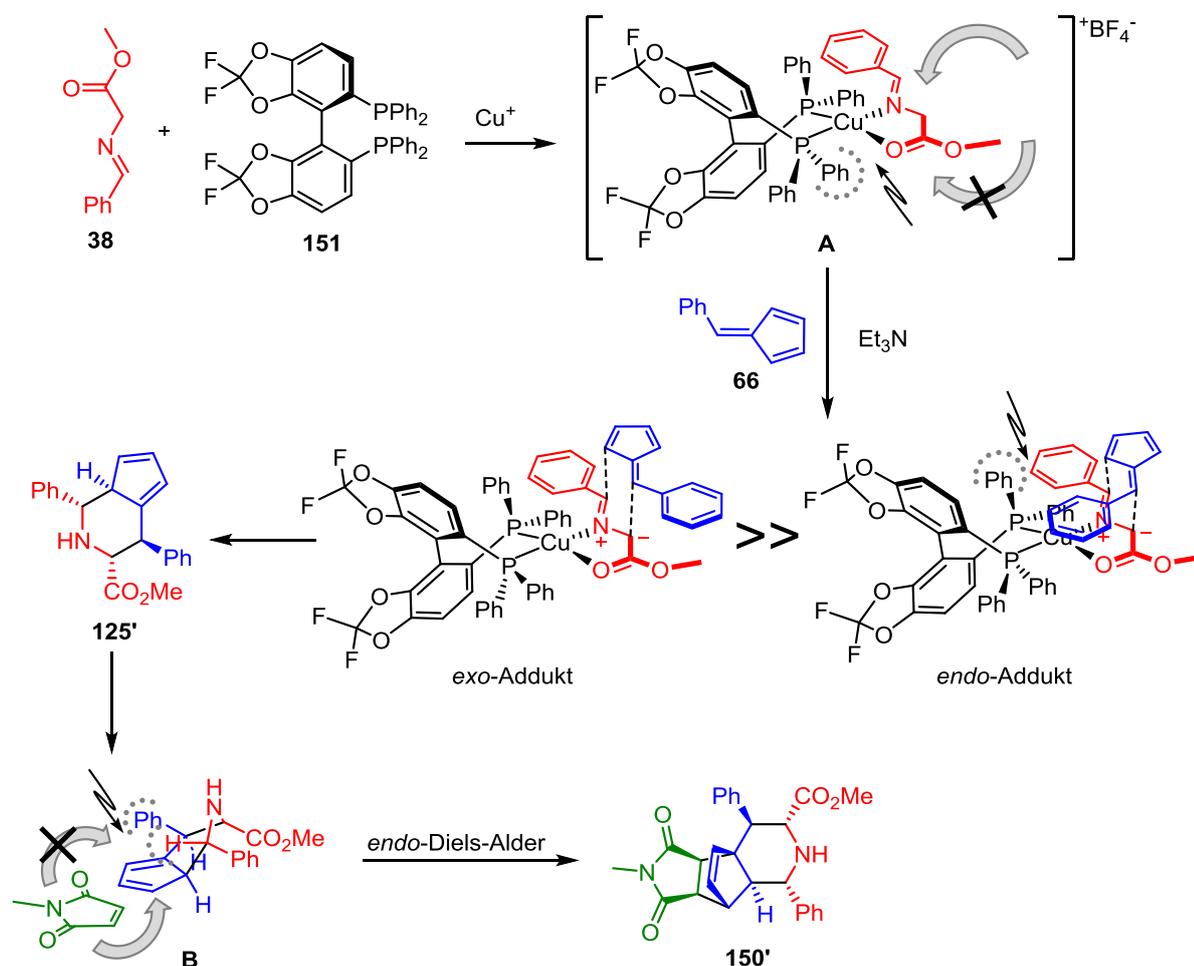
Abbildung 6.4 – HPLC-Chromatogramme für das *exo*-(6+3)/*endo*-(4+2)-Cycloaddukt **150aa**: **A.** Racemat **rac-150aa**, **B.** Enantiomer des Nebenproduktes **150aa** der [Cu(I)]/(*R*)-Fesulphos **57**-katalysierten (6+3)/(4+2)-Cycloaddition (Schema 6.19-A); **C.** Enantiomer des Hauptproduktes **150aa'** der [Cu(I)]/(*R*)-Difluorophos **151**-katalysierten (6+3)/(4+2)-Cycloaddition (Schema 6.19-B).

Eine Bestätigung der absoluten Konfiguration für das *exo*-(6+3)/(4+2)-Cycloadditionsprodukt **150aa'** lieferten die unabhängigen Studien von Chun-Jiang Wang *et al.* zur katalysierten, asymmetrischen (6+3)-Cycloaddition (Schema 6.12).^[161-162] Unter Verwendung des chiralen Liganden (*S*)-TF-BiphamPhos **49** erhielt diese Gruppe selektiv das *exo*-(6+3)-Cycloadditionsprodukt **125ca'**, welches sie mittels Diels-Alder-Reaktion, identisch zu der vorliegenden Arbeit, weiter zum Cycloaddukt **150ca'** umsetzten. Durch die Röntgenstrukturanalyse dieses Produktes **150ca'** ermittelten Chun-Jiang Wang *et al.* die absolute Konfiguration. Der Vergleich der HPLC-Analysen und der spezifischen Drehwerte, zeigte, dass die in dieser Arbeit beschriebene [Cu^I/(*R*)-Difluorophos **151**]-katalysierte *exo*-selektive (6+3)-Cycloaddition zu demselben Enantiomer des *exo*-Diastereomers **150aa'** führt, wie im Fall von Chun-Jiang Wang *et al.*



Schema 6.12 – Katalysierte, asymmetrische (6+3)-Cycloaddition von α -Iminoester **38aa** mit Fulven **66c** und darauf folgende Diels-Alder-Reaktion nach Chun-Jiang Wang *et al.*^[161-162]

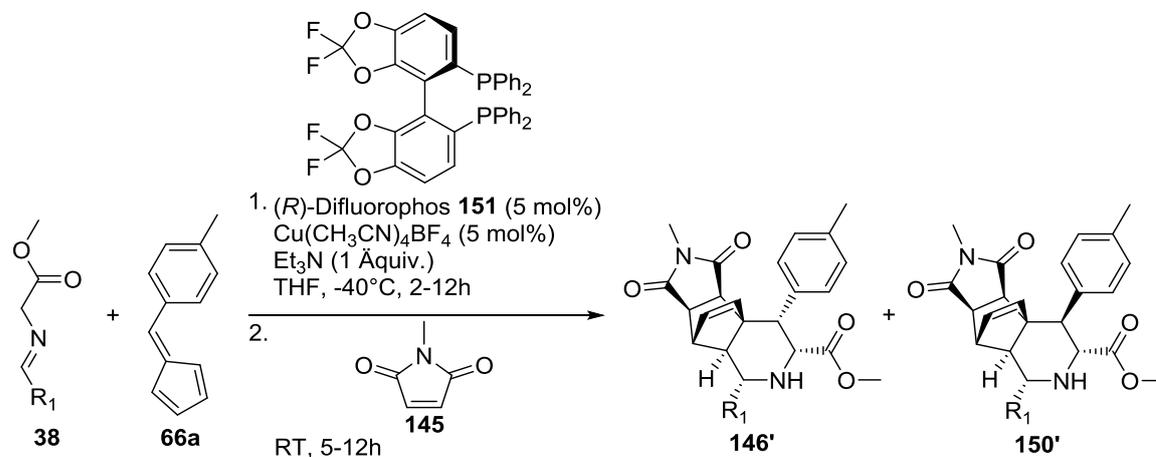
Der stereochemische Verlauf der Reaktion kann auf Basis der in Schema 6.13 dargestellten Übergangszustände erklärt werden. Der Komplex **A** geht aus der Koordinierung des Kupfer(I)-Ions durch den zweizahnigen Liganden (*R*)-Difluorophos **151** und dem α -Iminoester **38** in einer tetrahedralen Anordnung hervor. Deprotonierung durch die Base Triethylamin führt zur Bildung des Azomethinylides, welches in einer 1,3-dipolaren Cycloaddition mit Fulven **66** reagiert. Der Angriff erfolgt von der Rückseite, da die Vorderseite durch die Diphenylphosphin-Gruppe des chiralen Liganden **151** blockiert wird. Der *exo*-Übergangszustand ist begünstigt, da es im Fall der *endo*-Orientierung zu einer repulsiven Interaktion des Fulvens **66** mit der Phenylgruppe eines der Diphenylphosphine von **151** kommt. Das *exo*-(6+3)-Cycloadditionsprodukt reagiert mit *N*-Methylmaleimid in einer Diels-Alder-Reaktion über den *endo*-Übergangszustand **B** und führt zu dem entsprechenden *exo*-(6+3)/endo-(4+2)-Cycloadditionsprodukt **150'**.



Schema 6.13 – Vorgeschlagene Intermediate und Übergangszustände für die Bildung von Verbindung **150** mittels enantioselektiver (6+3)-Cycloaddition und anschließender Diels-Alder-Reaktion.^[84,160]

6.2.4.3 Untersuchung des Anwendungsbereiches der katalysierten, asymmetrischen, *exo*-selektiven (6+3)-Cycloaddition^[160]

Nachdem die Reaktionsbedingungen der *exo*-selektiven (6+3)-Cycloaddition als Teil der Tandemreaktion optimiert und die absolute Konfiguration des Hauptproduktes **150'** bestimmt wurde, wurde abschließend der Anwendungsbereich der Methode ausgelotet. Dies geschah, wie im Fall der *endo*-selektiven Variante, anhand der Eintopf-Sequenz aus (6+3)-Cycloaddition und Diels-Alder-Reaktion. Untersucht wurde die Anwendbarkeit verschieden substituierter α -Iminoester **38** und Fulvene **150**. Dabei wurde die Untersuchung auf Glycinesterimine beschränkt, da während der Entwicklung der asymmetrischen, *endo*-selektiven (6+3)-Cycloaddition bereits festgestellt wurde, dass Substituenten in α -Position des Imins die Reaktivität drastisch reduzierten (Kap. 6.2.3.4).

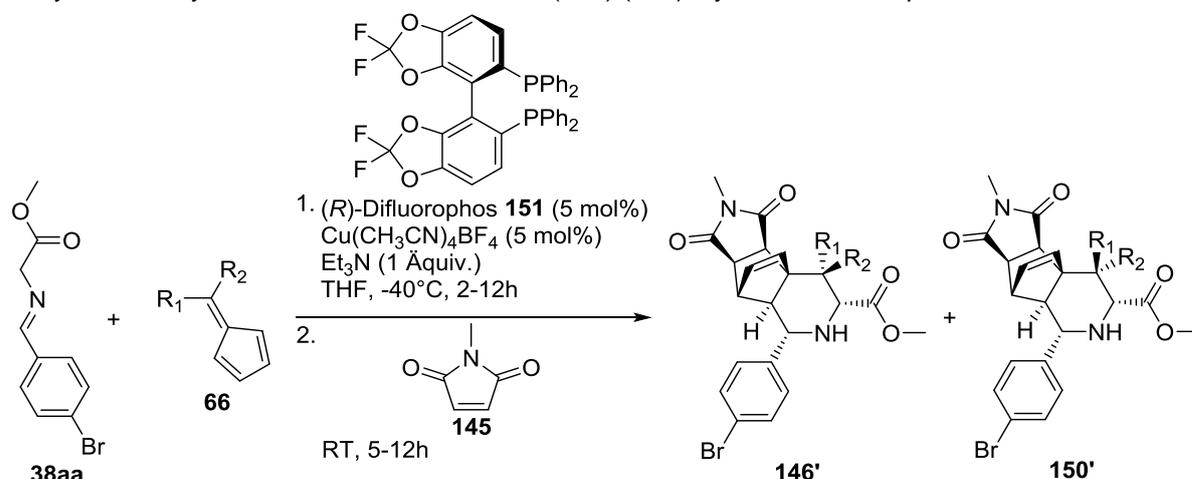
Tabelle 6.9 – Untersuchung der Anwendbarkeit verschieden substituierter α -Iminoester **38** in der katalysierten, asymmetrischen, *exo*-selektiven (6+3)/(4+2)-Cycloadditionssequenz.^[a]

Eintrag	Verbindung	R ¹	d.r. ^[b]	Ausbeute [%] ^[c]	e.e. [%] ^[d]
1	150aa'		15:85	76	96
2	150ab'		15:85	75	95
3	150ac'		10:90	83	95
4	150ad'		7:93	86	87
5	150af'		20:80	55	93
6	150ag'		20:80	44	92
7	150ah'		25:75	25	89
8	150ai'		17:83	70	91
9	150ak'		17:83	60	93
10 ^[e]	150al'		n.b.	<5	n.b.

[a] Reaktionsbedingungen: (*R*)-Difluorophos **151** (5 mol%), Cu(CH₃CN)₄BF₄ (5 mol%), Et₃N (1.0 Äquiv.), α -Iminoester **38** (1.0 Äquiv., 0.10 mmol) und Fulven **66a** (1.5 Äquiv., 0.15 mmol) in THF (0.1 M) bei -40°C, dann *N*-Methylmaleimid **145** (2.0 Äquiv., 0.20 mmol) bei Umgebungstemperatur. [b] Bestimmt mittels ¹H NMR nach der (6+3) Cycloaddition. [c] Ausbeute für das isolierte Hauptdiastereomer **150'** nach Säulenchromatographie. [d] Bestimmt mittels HPLC Analyse an chiraler Phase. [e] Einsatz von 10 mol% des Katalysators und Ligands **151**.

Dementsprechend wurden zunächst verschiedene Glycinersterimine **38** mit *p*-Tolylfulven **66a** und *N*-Methylmaleimid **145** unter den optimierten Reaktionsbedingungen umgesetzt (Tabelle 6.9). Der Einsatz verschiedener α -Iminoester **38** mit Arylgruppen, die einen elektronenziehenden Substituenten aufwiesen, führte zu guten Ausbeuten bei hoher Diastereo- und Enantioselektivität (Tabelle 6.9, Einträge 1-4). Hervorzuheben ist, dass die Position des Substituenten einen großen Effekt auf die Selektivität der Reaktion ausübte. Am Beispiel des Fluor-Substituenten wurde eine Zunahme der Ausbeute und der Diastereoselektivität in Abhängigkeit der Position festgestellt (*ortho*>*meta*>*para*), während die Enantioselektivität leicht abnahm (Tabelle 6.9, Einträge 2-4). So konnte das *para*-Fluoro-Derivat **150ab'** mit einer Ausbeute von 75% bei einer Diastereoselektivität von 15:85 und mit einer Enantioselektivität von 95% isoliert werden. Das *ortho*-Fluoro-Derivat **150ad'** ergab sich hingegen mit einer Ausbeute von 86% mit einer höheren Diastereoselektivität von 7:93 und mit einem Enantiomerenüberschuss von 87% (Tabelle 6.9, Einträge 2 und 4). Unsubstituierte 1,3-Dipole (Tabelle 6.9, Eintrag 5) oder α -Iminoester **38** mit Arylgruppen, die einen elektronenschiebende Substituenten aufwiesen (Tabelle 6.9, Einträge 6-7), führten zu einer Abnahme der Diastereoselektivität und Ausbeute. Die Enantioselektivität der (6+3)-Cycloaddition blieb dabei unbeeinflusst. So konnte das *para*-Methyl-Cycloaddukt **150ag'** und das *para*-Methoxy-Cycloadditionsprodukt **150ah'** mit mäßigen Ausbeuten (44% bzw. 25%) bei moderaten Diastereoselektivitäten (20:80 bzw. 25:75) isoliert werden (Tabelle 6.9, Eintrag 6-7). In beiden Fällen lag der Enantiomerenüberschuss mit 92 bzw. 89% auf einem gewohnt hohen Niveau. Sterisch anspruchsvollere Gruppen, wie der 2-Naphthyl-substituent wurden ohne Einbuße bei Ausbeute, Diastereo- oder Enantioselektivität toleriert (Tabelle 6.9, Eintrag 8). Erfreulicherweise ließen sich für die *exo*-selektive (6+3)-Cycloaddition auch heterocyclisch Glycinersterimine **38**, wie zum Beispiel das 2-Furanyl-Derivat, problemlos einsetzen (Tabelle 6.9, Eintrag 9). Das entsprechende Cycloadditionsprodukt **150ak'** ließ sich mit einer Ausbeute von 60% bei einer Diastereoselektivität von 17:83 als angereichertes Enantiomer mit einem Überschuss von 93% isolieren. Der aliphatische α -Iminoester **38** führte jedoch nicht zur Bildung des gewünschten Cycloaddukts **150al'** (Tabelle 6.9, Eintrag 10).

Als nächstes wurde die Anwendbarkeit unterschiedlich substituierter Fulvene **66** untersucht (Tabelle 6.10). Alle getesteten arylsubstituierten Fulvene **66** führte zu rentablen Ausbeuten (61-85%) und hohen Enantiomerenüberschüssen (94-96% e.e.) bei moderaten Diastereomerverhältnissen (Tabelle 6.10, Einträge 1-8). Dabei wurde, unabhängig von ihren elektronischen und sterischen Eigenschaften, kein Einfluss der Arylsubstituenten auf die (6+3)/(4+2)-Cycloaddition beobachtet.

Tabelle 6.10 – Untersuchung der Anwendbarkeit verschieden substituierter Fulvene **66** in der katalysierten, asymmetrischen, *exo*-selektiven (6+3)/(4+2)-Cycloadditionssequenz.^[a]

Eintrag	Verbindung	R ¹	R ²	d.r. ^[b]	Ausbeute [%] ^[c]	e.e. [%] ^[d]
1	150aa'		H	15:85	76	96
2	150ba'		H	13:87	61	96
3	150ca'		H	15:85	72	94
4	150da'		H	13:87	76	96
5	150ea'		H	15:85	71	96
6	150fa'		H	13:87	75	96
7	150ga'		H	15:85	85	94
8	150ha'		H	13:87	80	95
9	150ia'		H	15:85	65	91
10	150ja'		H	25:75	47	94
11	150ka'	Me	Me	>95:5	78	63

[a] Reaktionsbedingungen: (*R*)-Difluorophos **151** (5 mol%), Cu(CH₃CN)₄BF₄ (5 mol%), Et₃N (1.0 Äquiv.), α -Iminoester **38aa** (1.0 Äquiv., 0.10 mmol) und Fulven **66** (1.5 Äquiv., 0.15 mmol) in THF (0.1 M) bei -40°C, dann *N*-Methylmaleimid **145** (2.0 Äquiv., 0.20 mmol) bei Umgebungstemperatur. [b] Bestimmt mittels ¹H NMR nach der (6+3)-Cycloaddition. [c] Ausbeute für das isolierte Hauptdiastereomer **150'** nach Säulenchromatographie. [d] Bestimmt mittels HPLC Analyse an chiraler Phase.

Auch das heteroaromatisch substituierte Fulven **66i** führte zu dem entsprechenden (6+3)/(4+2)-Cycloaddukt **150ia'** mit 65% Ausbeute bei einer Diastereoselektivität von 15:85 und einem Enantiomerenüberschuss von 91% (Tabelle 6.10, Eintrag 9). Alkylische Substituenten wurden unter den gegebenen Reaktionsbedingungen ebenfalls toleriert. So konnte das Cycloadditionsprodukt **150ja'** des 6-Isopropylfulvens **66j** mit einer Ausbeute von 47% mit einer Enantioselektivität von 94% isoliert werden (Tabelle 6.10, Eintrag 10). Das symmetrische Fulven **66k** ergab das einzelne Diastereomer **150ka'** mit guter Ausbeute (78%) aber geringerer Enantioselektivität von 63% (Tabelle 6.10, Eintrag 11).

Kapitel 7

Biologische Untersuchungen

7.1 Wnt- und Hedgehog-Signaltransduktionsweg

Gemäß dem Konzept der Biologie-orientierten Synthese wurden die synthetisierten, naturstoffinspirierten Verbindungen in verschiedenen, zellbasierten Assays auf ihre biologische Aktivität getestet. Die Untersuchungen wurden vom *Compound Management and Screening Center* (COMAS) in Dortmund durchgeführt. Zu den untersuchten biologischen Prozessen zählen der Wnt- und der Hedgehog Signaltransduktionsweg.

Der Wnt-Signalweg spielt eine zentrale Rolle in der Embryonalentwicklung und der Geweberegenerierung bei Erwachsenen.^[163-164] In Abwesenheit des Wnt-Signalproteins wird das im Wnt-Signalweg eine wichtige Rolle spielende β -Catenin kontinuierlich abgebaut. Die Bindung an den sogenannten *Destruction complex*, welcher unter anderem aus den Proteinen APC und Axin besteht, führt zur Phosphorylierung des β -Catenins durch die Kinase GSK-3 β . Es folgt die Poly-Ubiquitinierung, die letztlich in dem proteasomalen Abbau des β -Catenins resultiert (Abbildung 7.1-A). Durch Interaktion des extrazellulären Wnt-Liganden mit seinem spezifischen Rezeptor-Komplex wird der Abbaukomplex deaktiviert, wodurch sich β -Catenin im Cytoplasma anreichert und in den Zellkern transloziert. Dort bildet β -Catenin mit dem Transkriptionsfaktor TCF einen aktiven Transkriptionskomplex, der die Expression der Zielgene induziert (Abbildung 7.1-B).^[163]

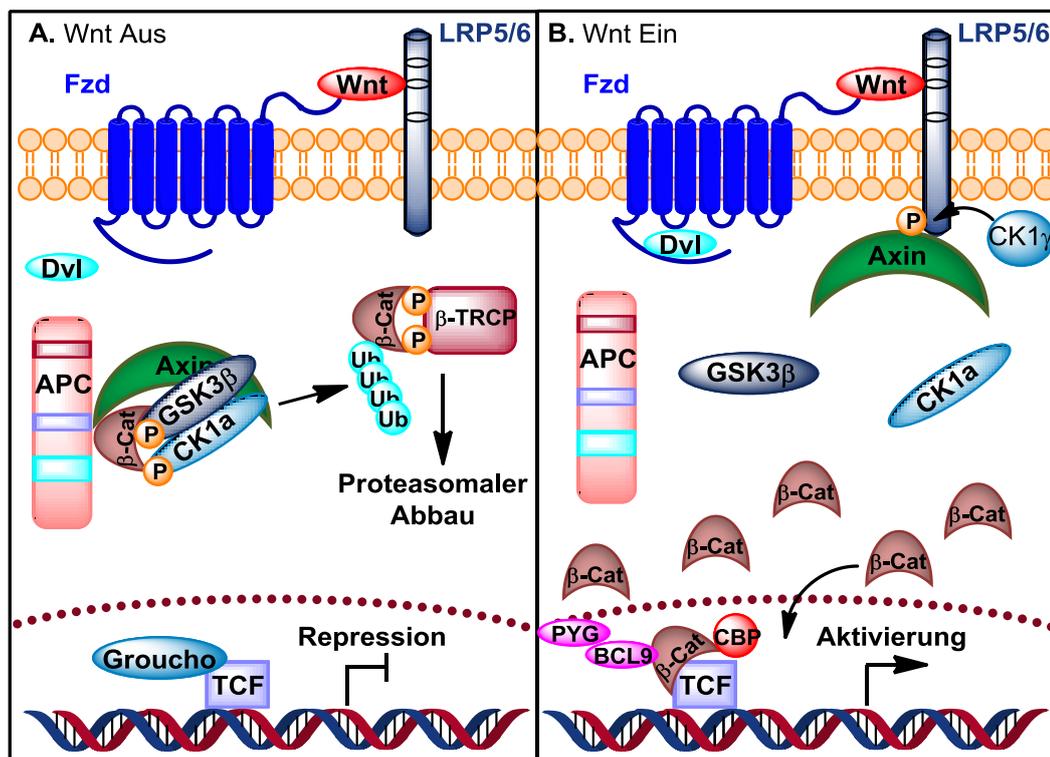


Abbildung 7.1 – Überblick des Wnt-Signalswegs (Darstellung gemäß Quelle^[163]).

Die dauerhafte Aktivierung des Wnt-Signalwegs, zum Beispiel durch Mutationen, führt unter anderem zu unkontrolliertem Zellwachstum und ist die Ursache verschiedener Krebserkrankungen.^[163-164]

Auch der Hedgehog (HH)-Signalweg spielt als zeit- und positionsabhängiger Regulator der Proliferation und Differenzierung eine entscheidende Rolle in der Embryonalentwicklung.^[165] Wie beim Wnt-Signalweg wird die chronische Aktivität des Hedgehog-Signalwegs mit verschiedenen Krebsarten, wie zum Beispiel dem Melanom, Basalzellkarzinom, Brust-, Lungen- und Magenkrebs, in Verbindung gebracht.^[166] In Abwesenheit des HH-Proteins bindet das Transmembranprotein *Patched1* (PTCH1) an das Protein *Smoothed* (SMO) und unterdrückt seine Aktivität. Durch Bindung des HH-Liganden an den Rezeptor PTCH1 wird die Hemmung des Proteins SMO aufgehoben und eine Signalkaskade ausgelöst, in deren Verlauf Glioma-assoziierte Onkogene (GLI) aktiviert werden. Diese induzieren im Zellkern die Transkription der HH-Signalweg Zielgene (Abbildung 7.2).^[167]

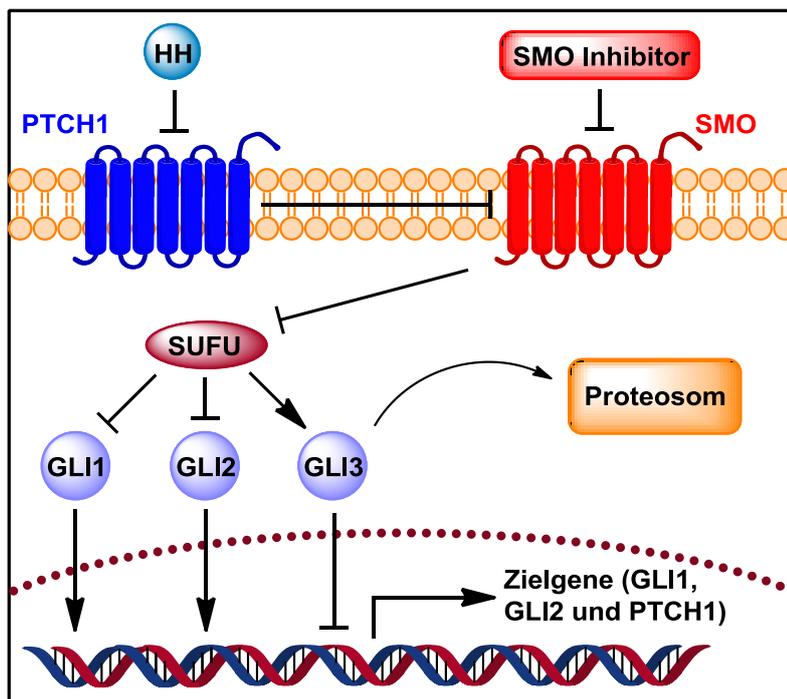


Abbildung 7.2 – Überblick des Hedgehog-Signalswegs (Darstellung gemäß Quelle^[167]).

Die Identifizierung potentieller Inhibitoren des Wnt- bzw. HH-Signalwegs ist nicht nur für die Medizinalchemie von großem Interesse. In der chemischen Biologie stellen potentielle Inhibitoren wertvolle Werkzeuge zur Untersuchung der Signalwege dar.

7.2 Ergebnisse

Die Untersuchungen zu biologischen Aktivitäten der synthetisierten Verbindungen auf den Wnt-Signalweg wurden unter Verwendung einer HEK293 Reporterzelllinie durchgeführt. Aufgrund überexprimierter Rezeptoren reagiert diese HEK293 Reporterzelllinie mit erhöhter Sensitivität auf die Stimulierung durch das Protein Wnt3a und weist eine 10-20-fach höhere Menge an Luciferase als Reporter auf.^[168] Für Verbindungen, die bei einer Konzentration von 30 μM keine toxische Wirkung (*Viability* >80%) aber eine Wnt-Aktivität von <50% aufwiesen, wurden IC_{50} -Werte ermittelt. Um die Inhibition der Luciferase durch die Verbindungen auszuschließen, wurden Kontrollexperimente mit einer HEK293 Zelllinie mit konstitutiver Luciferaseexpression durchgeführt.

Zur Untersuchung des HH-Signalwegs wurden embryonale Maus-Fibroblast Zellen (C3H10T1/2) verwendet, welche unter Behandlung mit dem SMO-Agonisten Purmorphamin zu Osteoblasten differenzieren. Während der Differenzierung werden Osteoplasten-spezifische Gene, wie zum Beispiel die alkalische Phosphatase (ALK), exprimiert. Die Aktivität der alkalischen Phosphatase ließ sich durch Substrathydrolyse unter Bildung eines lumineszierenden Produktes überwachen. Die Anwesenheit eines HH-Signalweg Inhibitors würde zur Verringerung der Lumineszenz führen, da geringere Mengen an alkalischer Phosphatase exprimiert werden.^[169-170]

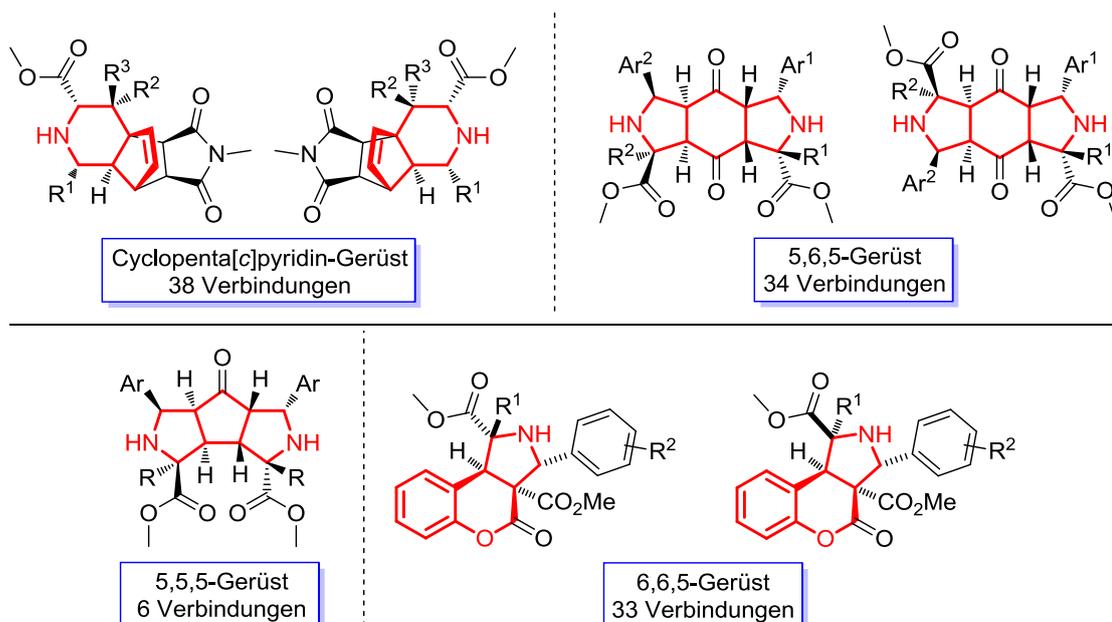
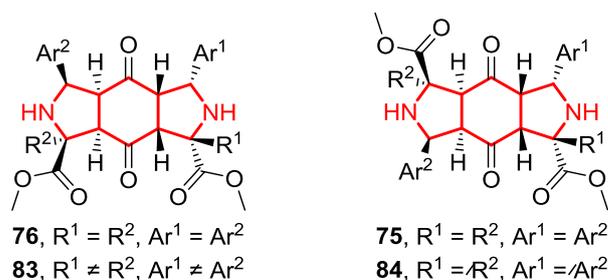


Abbildung 7.3 – Übersicht der naturstoffinspirierten (3+2)- und (6+3)-Cycloadditionsprodukte, die auf ihre biologische Aktivität untersucht wurden.

Insgesamt 73 naturstoffinspierte (3+2)-Cycloadditionsprodukte mit einem 5,6,5- (Kapitel 3), einem 5,5,5- (Kapitel 4) oder einem 6,6,5-Grundgerüst (Kapitel 5) wurden hinsichtlich ihrer potentiellen Aktivität auf den Wnt- und den HH-Signalweg untersucht (Abbildung 7.3). Unabhängig von dem Grundgerüst zeigte keine der Verbindungen inhibitorische Wirkung auf den Wnt-Signalweg. Die Verbindungen mit einem 5,5,5- oder einem 6,6,5-Gerüst zeigten darüber hinaus auch bei den Untersuchungen des HH-Signalwegs keine Aktivität. Dementgegen konnte für einige der doppelten (3+2)-Cycloadditionsprodukte mit einer 5,6,5-Struktur eine inhibitorische Wirkung auf den HH-Signalweg mit IC_{50} -Werten im niedrigen mikromolaren Bereich ($IC_{50} = 3.0 - 8.2 \mu\text{M}$) nachgewiesen werden (Tabelle 7.1). Eine toxische Wirkung der Verbindungen wurde nicht beobachtet.

Tabelle 7.1 – Aktive Substanzen zur Inhibition des Hedgehog-Signalwegs.

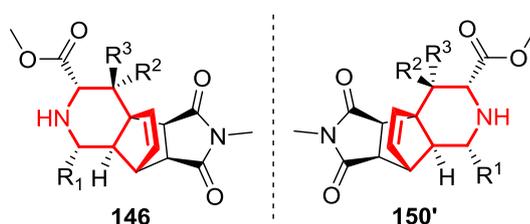


Eintrag	Verbindung	Ar^1	R^1	Ar^2	R^2	IC_{50} [μM] ^[a]	Viability ^[b]
1	84g		Ph		Me	3.0 ± 1.1	Inaktiv
2	84c		Ph		Me	4.2 ± 0.7	Inaktiv
3	84d		Ph		Me	4.7 ± 0.7	Inaktiv
4	84a		Ph		Me	5.4 ± 1.0	Inaktiv
5	83d		Ph		Me	7.2 ± 1.0	Inaktiv
6	83h		Ph		Me	8.2 ± 0.6	Inaktiv

[a] Gemittelter IC_{50} für die Inhibition des Hedgehog-Signalwegs (Messungen $n = 3$). [b] Verbindungen wurden als Inaktiv eingestuft, wenn bei $10 \mu\text{M}$ mehr als 80% der Zellen lebensfähig waren.

Auch 38 synthetisierte (6+3)/(4+2)-Cycloadditionsprodukte **146** und **150'** (Kap. 6) wurden am COMAS in Dortmund auf ihre Aktivität hinsichtlich des Wnt- und des HH-Signaltransduktionswegs untersucht (Abbildung 7.3). Während keins der *endo*-selektiv gebildeten (6+3)-Cycloaddukte **146** Aktivität gegenüber dem Wnt-Signalweg zeigte, wurden unter den *exo*-selektiv gewonnenen Tandemreaktionsprodukten **150'** einige Inhibitoren identifiziert, die in den Kontrollexperimenten keine Inhibition der Luciferase-Aktivität hervorriefen (Tabelle 7.2). Die identifizierten Inhibitoren zeigten allerdings nur eine geringe inhibitorische Wirkung gegenüber dem Wnt-Signalweg mit IC_{50} -Werten zwischen 12.8 – 16.1 μ M.

Tabelle 7.2 – Aktive Substanzen zur Inhibition des Wnt-Signalwegs.

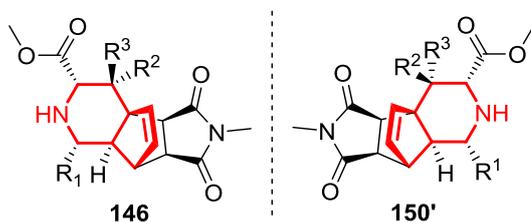


Eintrag	Verbindung	R ¹	R ²	R ³	Wnt IC_{50} [μ M] ^[a]	Viability IC_{50} [μ M]	Luciferase IC_{50} [μ M] ^[b]
3	150ba'			H	16.1 ± 1.3	>30	Inaktiv
2	150fa'			H	16.0 ± 1.0	>30	Inaktiv
1	150ia'			H	12.8 ± 2.3	>30	Inaktiv

[a] Gemittelter IC_{50} für die Inhibition des Wnt-Signalwegs (Messungen $n = 3$). [b] Gemittelter IC_{50} für die Inhibition der Luciferase-Aktivität bestimmt in einem rekombinanten Luciferase-Assay. Verbindungen wurden als Inaktiv eingestuft, wenn bei 30 μ M keine Inhibition der Luciferase-Aktivität auftrat.

Im Gegensatz dazu konnte für den Hedgehog-Signalweg sowohl unter den *endo*- als auch den *exo*-(6+3)/(4+2)-Cycloaddukten **146** bzw. **150'** verschiedene potentielle Inhibitoren gefunden werden (Tabelle 7.3). Konzentrationsabhängige Untersuchungen resultierten in IC_{50} -Werten im niedrigen mikromolaren Bereich ($IC_{50} = 2.8 - 5.4 \mu$ M). Eine toxische Wirkung der Verbindungen wurde nicht beobachtet.

Tabelle 7.3 – Aktive Substanzen zur Inhibition des Hedgehog-Signalwegs.



Eintrag	Verbindung	R ¹	R ²	R ³	HH IC ₅₀ [μM] ^[a]	Viability IC ₅₀ μM ^[b]
1	146aa			H	3.4 ± 0.1	Inaktiv
2	146ab			H	4.9 ± 1.0	Inaktiv
3	146ag			H	5.4 ± 0.7	Inaktiv
4	146ba			H	2.5 ± 0.4	Inaktiv
5	146ca			H	2.8 ± 0.2	Inaktiv
6	146ea			H	3.5 ± 0.7	Inaktiv
7	146fa			H	4.0 ± 0.3	Inaktiv
8	146ga			H	2.8 ± 0.7	Inaktiv
9	146ha			H	4.0 ± 0.4	Inaktiv
10	146ia			H	3.6 ± 1.0	Inaktiv
11	146ma			H	4.7 ± 0.3	Inaktiv
12	150aa'			H	3.6 ± 0.5	Inaktiv
13	150ag'			H	3.4 ± 0.9	Inaktiv
14	150ah'			H	2.8 ± 0.9	Inaktiv
15	150ga'			H	4.4 ± 0.9	Inaktiv

[a] Gemittelter IC₅₀ für die Inhibition des Hedgehog-Signalwegs (Messungen n = 3). [b] Verbindungen wurden als Inaktiv eingestuft, wenn bei 10 μM mehr als 80% der Zellen lebensfähig waren.

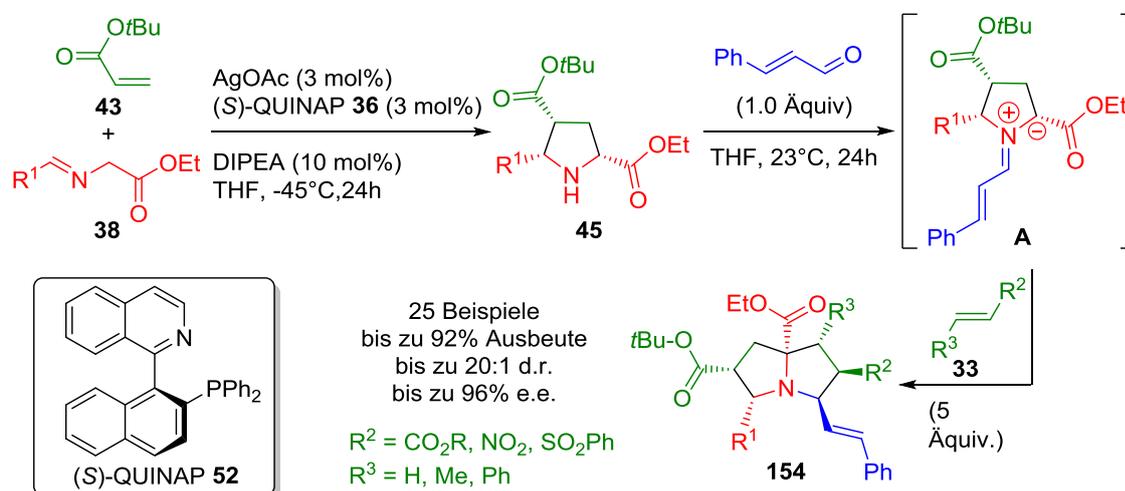
Diskussion

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden 1,3-dipolare Cycloadditionen zur Darstellung naturstoffinspirierter Substanzbibliotheken untersucht. Mit Ausnahme der (3+2)-Cycloaddition von Azomethinyliiden mit Coumarinen zur Darstellung von 6,6,5-trizyklischen Verbindungen (Kap. 5) konnten in diesem Zusammenhang effiziente, metallkatalysierte, asymmetrische Cycloadditionsreaktionen entwickelt werden. Sowohl die doppelte (3+2)-Cycloaddition von 1,4-Benzochinon **74** mit α -Iminoestern **38** (Kap. 3) als auch die Kaskadenreaktion aus katalytischer Oxidation von Cyclopentadien und nachfolgender doppelter (3+2)-Cycloaddition mit α -Iminoestern **38** (Kap. 4) verliefen unter $[\text{Cu}^I/(R)\text{-Fesulphos } \mathbf{57}]$ -Katalyse mit exzellenten Regio-, Diastereo- und Enantioselektivitäten. Die beobachteten Selektivitäten sind mit literaturbekannten 1,3-dipolaren Cycloadditionen von α -Iminoestern **38** katalysiert durch Kupfer(I)-Komplexe mit (*R*)-Fesulphos **57** als chiralen Liganden vergleichbar.^[71-72,75] Auch die *endo*-Selektivität von Cycloadditionen mit cyclischen Dipolarophilen unter Verwendung des (*R*)-Fesulphos-Liganden **57** wurde zuvor beschrieben.^[71-72,75]

Die Synthese großer Substanzbibliotheken anhand der entwickelten Methoden ist mit Einschränkungen möglich. Während die Kaskaden-Reaktion ausgehend von Cyclopentadien **96** zur Darstellung von 5,5,5-trizyklischen Verbindungen lediglich einen limitierten Anwendungsbereich bezüglich der einsetzbaren α -Iminoester **38** aufweist, erlaubt die (3+2)-Cycloaddition mit 1,4-Benzochinon **74** die Synthese großer 5,6,5-trizyklischer Substanzbibliotheken. Durch geringfügige Variationen der Reaktionsbedingungen lässt sich diese 1,3-dipolare Tandem-Cycloadditionssequenz steuern. Der Wechsel zwischen *syn*- und *anti*-Cycloadditionsprodukten durch die Wahl des Katalysators, sowie die Einsetzbarkeit zweier unterschiedlicher α -Iminoester **38** und **38'** in dieser Eintopf-Reaktionssequenz bietet Zugang zu großer struktureller Vielfalt. Auf diese Weise könnte eine Substanzbibliothek aus 240.000 Verbindungen selektiv aus 20 Aminosäuren, 20 Aldehyden und 1,4-Benzochinon als Startmaterialien synthetisiert werden.

Das generelle Interesse an Eintopf-Tandem Cycloadditionsreaktionen wird auch durch die kürzlich von Sarah E. Reisman und Mitarbeitern beschriebene enantioselektive Synthese von mehrfach substituierten Pyrrolizidinen **154** unter Bildung von bis zu sechs Stereozentren untermauert (Schema 8.1) Die Reaktion wurde unter Katalyse mit dem chiralen $[\text{Ag}^I/(S)\text{-QUINAP } \mathbf{52}]$ -Komplex durchgeführt, wobei die Enantioselektivität in der ersten 1,3-dipolaren Cycloaddition von α -Iminoester **38** mit Acrylsäure-*t*-Butylester **43** bestimmt wird. Die zweite Cycloaddition, zwischen dem *in situ* gebildeten 1,3-Dipol **A** und Dipolarophil **33**, verläuft diastereoselektiv. Die Reaktion zeigte eine breite Anwendungsmöglichkeit mit verschiedenen Iminoestern **38** und Dipolarophilen **33** und erlaubt die effiziente Synthese des

entsprechenden Cycloaddukts **154** mit guten Ausbeuten (bis zu 92%) und hoher Enantioselektivität (bis zu 96% e.e.).^[171]



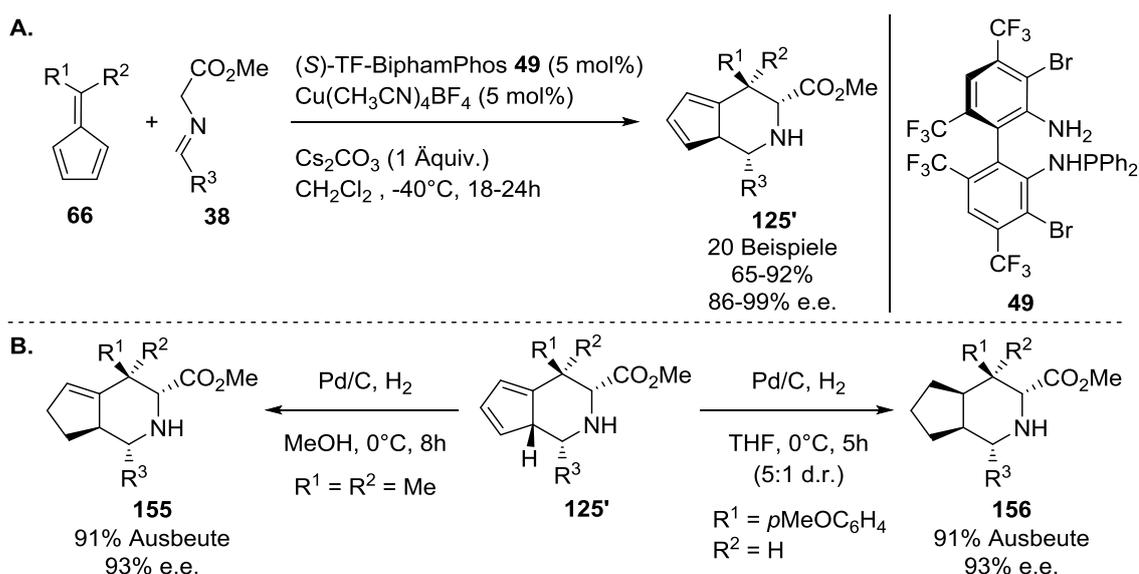
Schema 8.1 – Asymmetrische Synthese von hoch substituierten Pyrrolidinen **154** mittels katalysierter, doppelter 1,3-dipolarer Cycloaddition nach Sarah E. Reisman et al.^[171]

Experimente zur (3+2)-Cycloaddition von Azomethinyliden mit Coumarinen führten zur Entwicklung einer formalen 1,3-dipolaren Cycloaddition (Kap. 5). Im Gegensatz zu den meisten in der Literatur beschriebenen 1,3-dipolaren Cycloadditionen mit Azomethinyliden verlief diese Reaktion nicht über einen konzertierten Mechanismus sondern schrittweise ab und führte zu *trans*-substituierten Pyrrolidinen. Die Entwicklung einer asymmetrischen Variante unter Verwendung verschiedener chiraler Liganden schlug fehl. Allerdings zeigte die Silber(I)-katalysierte Cycloaddition ein breites Substratspektrum. Sowohl Aryl- als auch Heteroaryl- bzw. Alkyl-substituierte α -Iminoester **38** konnten problemlos eingesetzt werden, wobei die Reaktionen mit mäßigen bis guten Diastereoselektivitäten abliefen. Da in vielen Fällen auch das *exo*-Cycloadditionsprodukt isoliert werden konnte, bietet diese Methode die Möglichkeit schnell eine große Vielfalt an Verbindungen zu synthetisieren. Zur Darstellung einer Substanzbibliothek mittels dieser formalen, 1,3-dipolaren Cycloaddition sollte weiterführend aber auch die Einsetzbarkeit von substituierten Coumarin-3-carbonsäuremethylestern **119a** untersucht werden.

Mit der $[\text{Cu}^I/(\text{R})\text{-Fesulphos } \mathbf{57}]$ -katalysierten, asymmetrischen *endo*-selektiven (6+3)-Cycloaddition von Fulvenen **66** mit α -Iminoestern **38** zur Darstellung von Cyclopenta[*c*]pyridin-Derivaten (Kap. 6) wurde im Rahmen dieser Arbeit die erste enantioselektive Variante dieser Reaktion entwickelt. Diese Methode wurde durch die *exo*-selektive (6+3)-Cycloaddition unter Verwendung des chiralen $[\text{Cu}^I/(\text{R})\text{-Difluorophos } \mathbf{151}]$ -Komplexes als Katalysator erweitert. In

diesem Zusammenhang wurde erstmals der Einsatz des (*R*)-Difluorophos-Ligands **151** in einer 1,3-dipolaren Cycloaddition beschrieben. Beide entwickelten (6+3)-Cycloadditionsreaktionen verliefen mit moderater bis guter Diastereo- und exzellenter Enantioselektivität. Die weitere Umsetzung des Cycloadduktes in einer Eintopf-Reaktion mit einem Dienophil resultierte in den Diels-Alder-Produkten mit bis zu acht Stereozentren. Sowohl die *endo*- als auch die *exo*-selektive (6+3)/(4+2)-Tandemsequenz wiesen eine breite Substrattoleranz auf. So wurden unterschiedlich substituierte α -Iminoester **38** und asymmetrische Fulvene **66** sowie verschiedene Dienophile in den Reaktionen toleriert. Somit erlauben die entwickelten Methoden die Synthese großer naturstoffinspirierter Substanzbibliotheken.

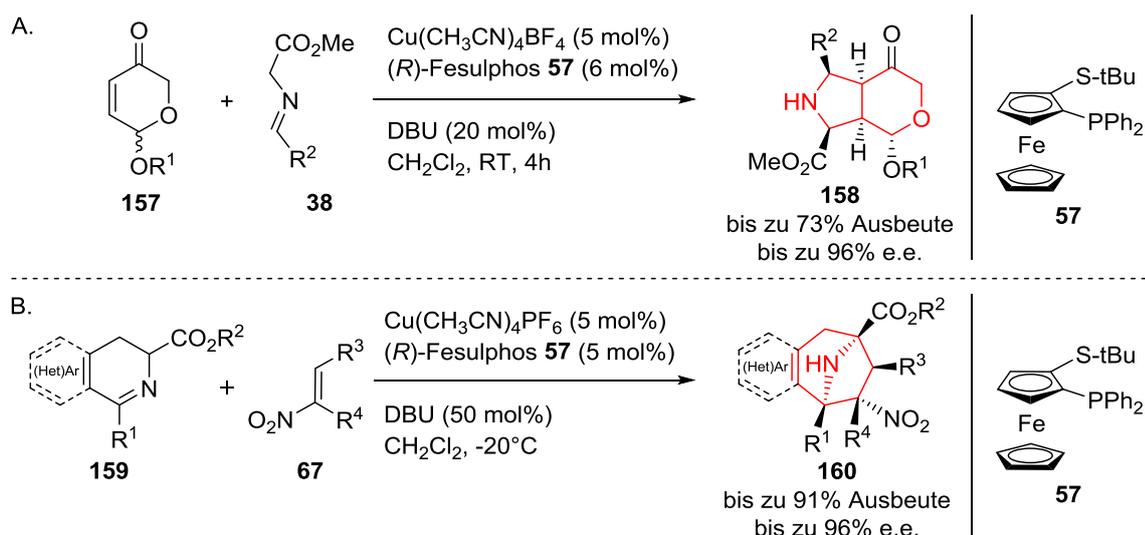
Parallel zu den in dieser Arbeit beschriebenen Untersuchungen entwickelte die Arbeitsgruppe um Chun-Jiang Wang *et al.* eine eigene asymmetrische Variante der (6+3)-Cycloaddition unter Verwendung des [Cu^I/(*S*)-TF-BiphamPhos **49**]-Komplexes als chiralen Katalysator (Schema 8.2-A).^[161-162] Im Bezug auf die in dieser Arbeit entwickelten Reaktionen wurden die Cycloaddukte **125'** mit vergleichbaren Diastereo- und Enantioselektivitäten gebildet. Allerdings konnten unter [Cu^I/(*S*)-TF-BiphamPhos **49**]-Katalyse auch die Cycloaddukte ausgehend von symmetrischen Fulvenen **66** mit hoher Enantioselektivität isoliert werden. Darüber hinaus beschrieb die Arbeitsgruppe um Chun-Jiang Wang mit den selektiven Reduktionsreaktionen der Cyclopentadien-Einheit weitere Modifikation der Cycloaddukte **125'** (Schema 8.2-B), die die Anwendbarkeit der asymmetrischen (6+3)-Cycloaddition weiter steigern.^[161-162]



Schema 8.2 – A. Katalysierte, asymmetrische (6+3)-Cycloaddition von α -Iminoestern **38** mit Fulvenen **66**. **B.** Methoden zur selektiven Reduktion der Cyclopentadien-Funktionalität des gebildeten Cycloaddukts **125'** nach Chun-Jiang Wang *et al.*^[161-162].

Die am COMAS in Dortmund durchgeführten biologischen Untersuchungen resultierten in verschiedenen Inhibitoren des Wnt- und/oder Hedgehog-Signalwegs (Kap. 7) unter den synthetisierten 5,6,5-trizyklischen Verbindungen bzw. den Cyclopenta[*c*]pyridin-Derivaten. Diese Ergebnisse belegen das Potential von BIOS zur Identifizierung neuer, biologisch aktiver Verbindungen. Allerdings ist festzustellen, dass die eingesetzten Substanzbibliotheken verhältnismäßig klein waren, so dass die erhaltenen Ergebnisse lediglich einen ersten Anhaltspunkt bieten. Durch die Synthese und Untersuchung größerer Substanzbibliotheken (100-200 Verbindungen) sollten die Ergebnisse daher weiter validiert werden. Auch für die 6,6,5-trizyklische Gerüststruktur, für die bislang keine biologische Aktivität nachgewiesen werden konnte, sollte eine größere Bibliothek synthetisiert und anhand dieser sollten dann weitere Untersuchungen durchgeführt werden. Für das 5,5,5-trizyklische Gerüst ist die Synthese einer größeren, vielfältigeren Substanzbibliothek aufgrund des eingeschränkten Anwendungsbereiches der katalytischen Kaskadenreaktion nur bedingt möglich.

Weitere asymmetrische (3+2)-Cycloadditionsreaktionen, die parallel zu dieser Arbeit in der Gruppe um Herbert Waldmann entwickelt wurden, erlauben die Synthese von Iridoid **158**- und Tropan **160**-inspirierten Substanzbibliotheken (Schema 8.3-A+B).^[172-173] In beiden Fällen konnten potente Inhibitoren des Wnt- und/oder Hedgehog-Signalwegs identifiziert werden, womit das Potential von BIOS weiter untermauert wurde.^[172-173]



Schema 8.3 – Beispiele von katalysierten, asymmetrischen, 1,3-dipolaren Cycloaddition zur Darstellung Naturstoff-inspirierter Substanzbibliotheken aus der Arbeitsgruppe von Herbert Waldmann.^[172-173]

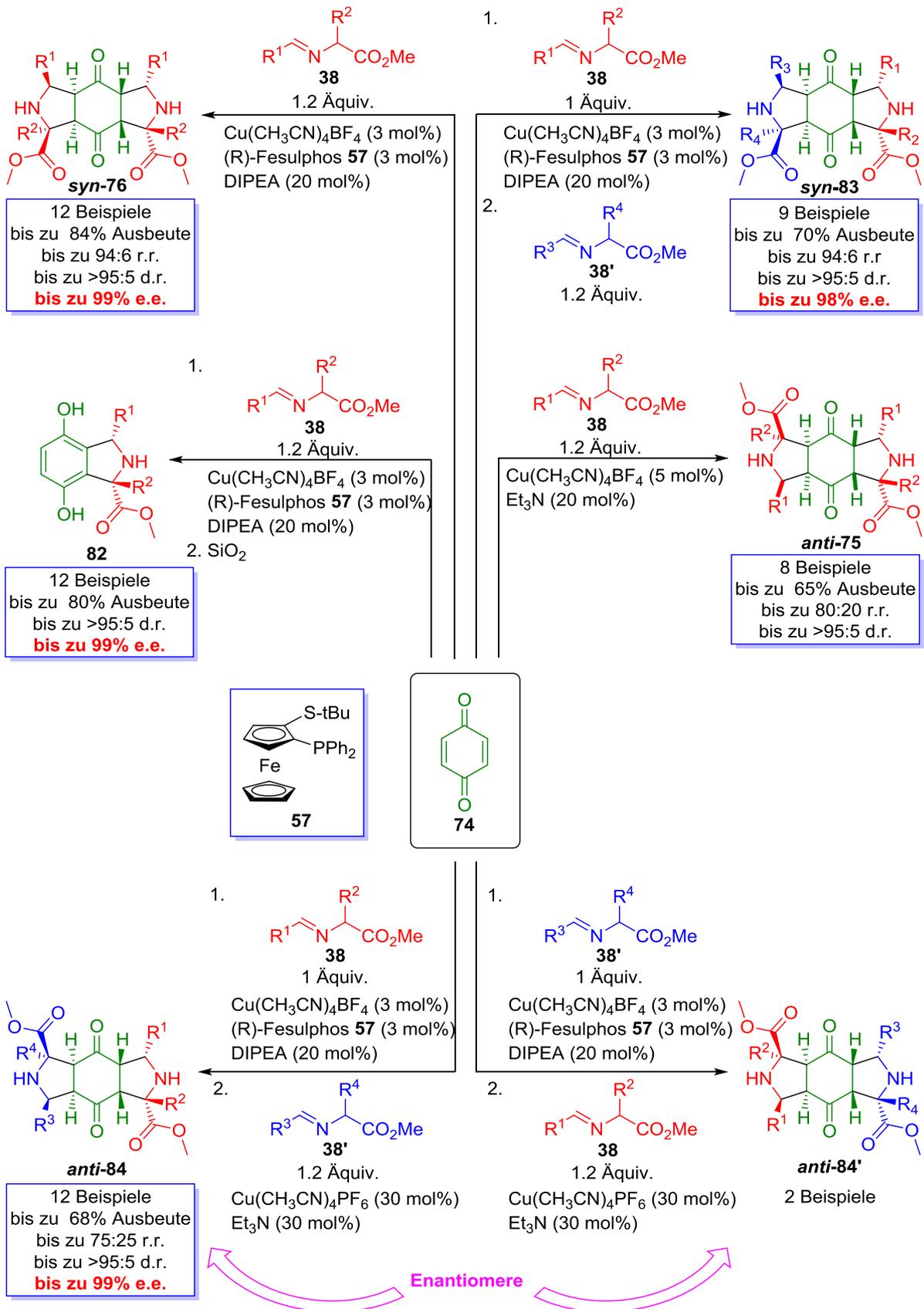
Kapitel 9

Zusammenfassung

Beim Konzept der Biologie-orientierten Synthese (BIOS) wird biologische Relevanz als Schlüsselkriterium für die Synthese fokussierter Substanzbibliotheken genutzt. Naturstoffe und die ihnen zugrundeliegenden Grundgerüste gelten in diesem Zusammenhang als privilegiert, da sie den chemischen Strukturraum repräsentieren, der von der Natur während der Evolution selektiert wurde. Zur Gewinnung von naturstoffinspirierten Substanzbibliotheken werden effiziente Synthesemethoden benötigt. Cycloadditionsreaktionen von 1,3-Dipolen mit Dipolarophilen sind in diesem Kontext bemerkenswert, da sie die effiziente Darstellung von cyclischen Verbindungen mit bis zu vier Stereozentren erlauben. Basierend auf dem Konzept der Biologie-orientierten Synthese wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit verschiedene metallkatalysierte, asymmetrische 1,3-dipolare Cycloadditionsreaktionen für die Synthese von fokussierten, naturstoffinspirierten Substanzbibliotheken entwickelt und optimiert.

Katalysierte, asymmetrische (3+2)-Cycloadditionen von 1,4-Benzochinon mit α -Iminoestern

1,4-Benzochinon **74** verfügt über zwei aktivierte Doppelbindungen, die beide potentiell als Dipolarophil in einer 1,3-dipolaren Cycloaddition mit Azomethinylden fungieren können. Auf Grundlage dieser Annahme wurde eine katalysierte, asymmetrische, doppelte (3+2)-Cycloaddition von 1,4-Benzochinon **74** mit α -Iminoestern **38** zur Darstellung komplexer, naturstoffinspirierter 5,6,5-trizyklischer Verbindungen entwickelt. Die zwei sequentiellen 1,3-dipolaren Cycloadditionen verlaufen unter Bildung von vier Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen und acht Stereozentren mit hoher Regio-, Diastereo- und Enantioselektivität (Schema 9.1). Bemerkenswert ist, dass diese 1,3-dipolare Tandem-Cycloadditionssequenz durch geringfügige Variationen der Reaktionsbedingungen steuerbar ist. Unter $[\text{Cu}^I/(R)\text{-Fesulphos } \mathbf{57}]$ -Katalyse konnte je nach Menge des eingesetzten Imins **38** das einfache **82** oder das doppelte *syn*-Regioisomer **76** mit hoher Regio-, Diastereo- und Enantioselektivität gewonnen werden. Der Einsatz zweier verschiedener α -Iminoester **38** und **38'** führte zu Bildung des gemischten *syn*-Cycloaddukts **83**. Dementgegen führte die doppelte 1,3-dipolare Cycloaddition unter Kupfer(I)-Katalyse mit moderater Regioselektivität zu dem achiralen *anti*-Regioisomer **75**. Der Wechsel innerhalb der Eintopf-Reaktion von dem chiralen $[\text{Cu}^I/(R)\text{-Fesulphos } \mathbf{57}]$ -Katalysator zu dem nicht-chiralen Kupfer(I)-Katalysator erlaubte darüber hinaus die Synthese des gemischten, chiralen *anti*-Regioisomer **84** mit hoher Enantioselektivität. Hervorzuheben ist, dass durch die Vertauschung der Reihenfolge der α -Iminoester **38** und **38'** erstmals beide Enantiomere **84** und **84'** unter absolut denselben Reaktionsbedingungen gewonnen werden konnten.

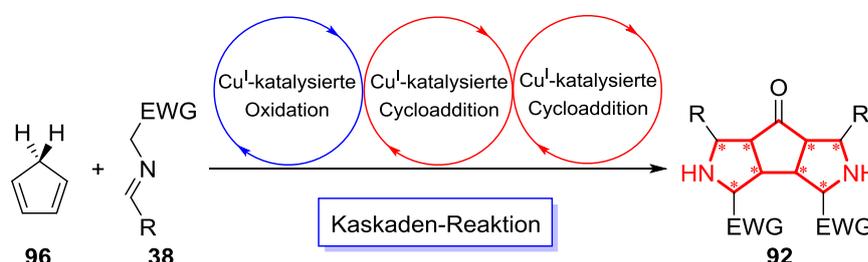


Schema 9.1 – Zusammenfassung der entwickelten programmierbaren 1,3-dipolaren Tandem-Cycloadditionsreaktion von 1,4-Benzochinon **74** mit α -Iminoestern **38**.

Der Wechsel zwischen *syn*- und *anti*-Cycloadditionsprodukten durch die Wahl des Katalysators, sowie die Einsetzbarkeit zweier unterschiedlicher α -Iminoester **38** und **38'** in dieser Eintopf-Reaktionssequenz verspricht den Zugang zu großer struktureller Vielfalt. Dabei wird das hohe Niveau an Regio-, Diastereo- und Enantioselektivität nicht beeinflusst. So könnte unter Verwendung der entwickelten programmierbaren Tandem-Cycloaddition eine Substanzbibliothek aus 240.000 Verbindungen selektiv aus 20 Aminosäuren, 20 Aldehyden und 1,4-Benzochinon als Startmaterialien synthetisiert werden.

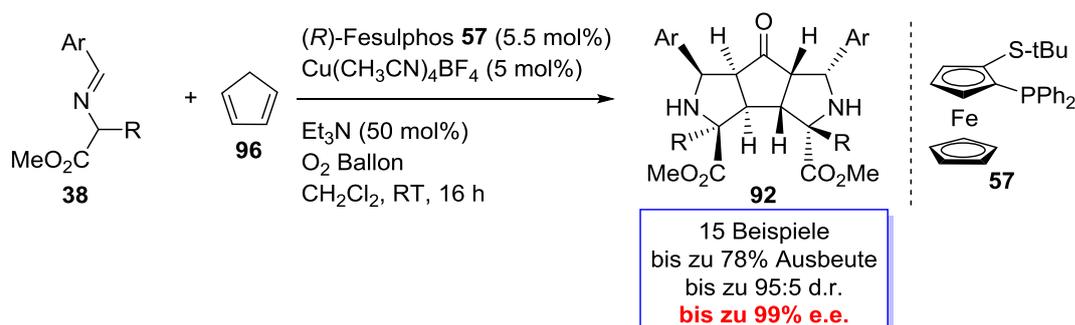
Katalytische, aerobe Oxidation und asymmetrische (3+2)-Cycloaddition von Cyclopentadien mit α -Iminoestern

Für die Darstellung einer naturstoffinspirierten 5,5,5-trizyklischen Substanzbibliothek wurde eine Multikomponenten-Kaskadenreaktion entwickelt. Die Kaskade wird durch die Kupfer-katalysierte, aerobe C-H-Oxidation von Cyclopentadien **96** zu Cyclopentadienon **91** initiiert, gefolgt von zwei sequentiellen, asymmetrischen, 1,3-dipolaren Cycloadditionen mit α -Iminoestern **38** (Schema 8.2).



Schema 8.2 – Kaskadenreaktion aus Kupfer-katalysierter, aerober C-H-Oxidation und doppelter, asymmetrischer (3+2)-Cycloaddition von Cyclopentadien **96** und α -Iminoestern **38**.

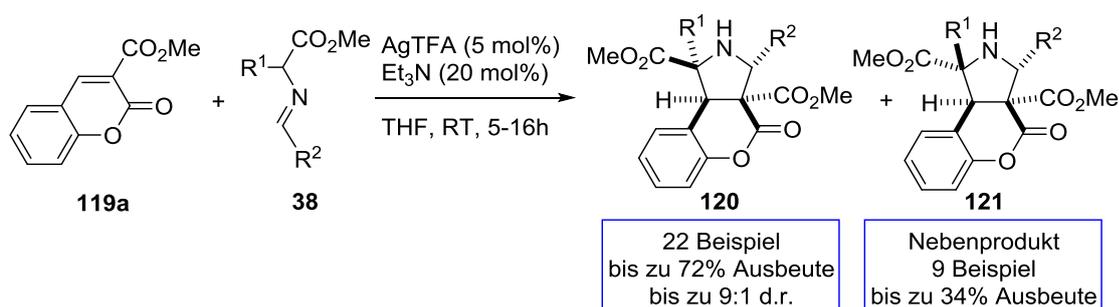
Die Optimierung der Kaskaden-Mehrkomponenten-Synthese ergab als optimale Reaktionsbedingungen 5 mol% $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$ in Kombination mit 5.5 mol% (*R*)-Fesulphos **57** als Katalysator in Gegenwart von Triethylamin in Dichlormethan unter Sauerstoffatmosphäre bei Umgebungstemperatur (Schema 8.3). Bemerkenswert ist, dass die Kaskade aus katalysierter, aerober C-H-Oxidation und doppelter, asymmetrischer 1,3-dipolarer Cycloaddition unter Bildung von fünf Bindungen und acht Stereozentren unter Verwendung eines einzelnen Katalysators verläuft. Der Einsatz verschieden substituierter α -Iminoester **38** führte zu den entsprechenden Produkten **92** in Ausbeuten von bis zu 78% mit hoher Diastereo- und Enantioselektivität. Die absolute Konfiguration des Kaskadenproduktes **92** wurde mittels VCD-Spektroskopie ermittelt.



Schema 8.3 – Allgemeine Reaktionsbedingungen für die Kaskadenreaktion von Cyclopentadien **96** mit α -Iminoestern **38**.

Katalytische (3+2)-Cycloadditionen von Cumarinen mit α -Iminoestern

Zur Synthese naturstoffinspirierter 6,6,5-trizyklischer Verbindungen wurde die 1,3-dipolare Cycloaddition von Cumarin **119a** mit α -Iminoestern **38** untersucht. Unter Silber(I)-Katalyse wurde die Bildung von zwei Cycloadditionsprodukten **120** und **121** beobachtet. Es wurde gezeigt, dass es sich bei dem Hauptprodukt **120** weder um das *endo*- noch um das *exo*-Cycloaddukt handelte. Stattdessen wurde in Bezug auf die Substituenten des ursprünglichen α -Iminoesters **38** das *trans*-substituierte Pyrrolidin gebildet. Die Optimierung der Reaktionsbedingungen unter Verwendung verschiedener Metallsalze, Lösungsmittel und Basen resultierte in 5 mol% AgTFA als Katalysator in Gegenwart von Triethylamin in THF bei Umgebungstemperatur (Schema 9.4).

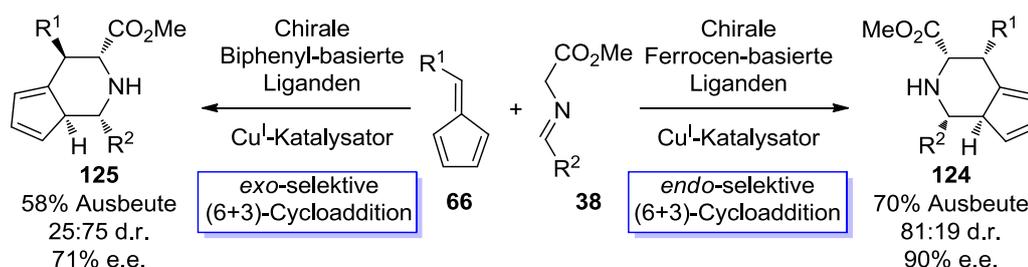


Schema 9.4 – Allgemeine Reaktionsbedingungen für die katalytische, formale 1,3-dipolare Cycloaddition von Cumarin **119a** mit α -Iminoestern **38**.

Der Einsatz von Aryl-, Heteroaryl- und Alkyl-substituierten α -Iminoestern **38** wurde unter den optimierten Reaktionsbedingungen problemlos toleriert und führte zur Bildung der entsprechenden Produkte **120** in Ausbeuten von bis zu 72% bei moderaten Diastereoselektivitäten. Experimente zur Entwicklung einer asymmetrischen Synthese führten lediglich zu den Cycloaddukten **120** mit Enantiomerenüberschüssen von bis zu 24%.

Katalysierte, asymmetrische (6+3)-Cycloaddition von Fulvenen mit α -Iminoestern

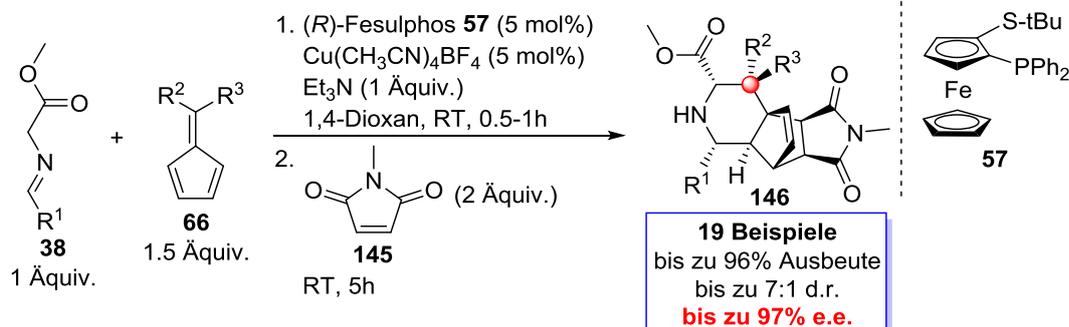
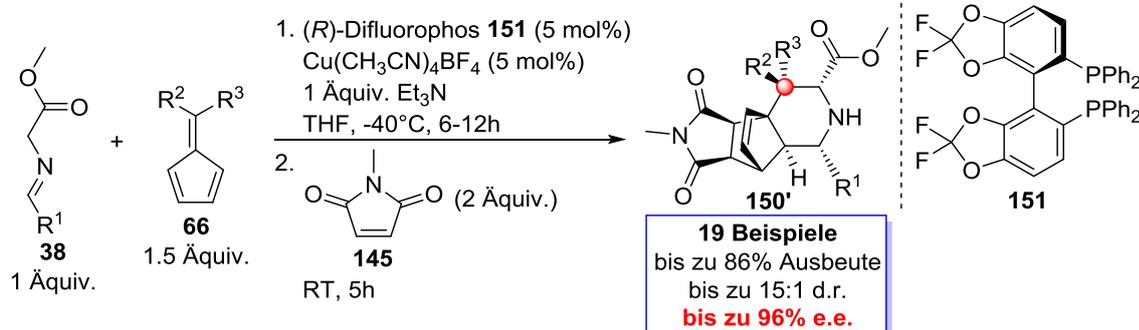
Die (6+3)-Cycloaddition von α -Iminoestern **38** mit Fulvenen **66** stellt ein Beispiel für eine Cycloaddition höherer Ordnung dar. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden intensive Untersuchungen zur Entwicklung einer asymmetrischen Variante dieser (6+3)-Cycloadditionen zur Darstellung von Cyclopenta[*c*]pyridin-Derivaten vorgenommen. Der Einsatz von verschiedenen Metall/Ligand-Komplexen als Katalysatoren zeigte, dass die Diastereoselektivität der (6+3)-Cycloaddition durch die Wahl des chiralen Liganden steuerbar ist (Schema 9.5). So resultierte der Einsatz chiraler Ferrocen-Liganden in der selektiven Bildung des *endo*-(6+3)-Cycloadduktes **124**, während Biphenyl-basierte Liganden selektiv zum *exo*-(6+3)-Cycloadditionsprodukt **125** führten.



Schema 8.5: Asymmetrische (6+3)-Cycloadditionen von Fulvenen **66** mit α -Iminoestern **38**.

Die Optimierung der *endo*-selektiven (6+3)-Cycloadditionsreaktion von Fulven **66** mit α -Iminoester **38** unter Verwendung verschiedener Katalysatoren, chiraler Liganden, Lösungsmitteln und Basen ergab als optimale Reaktionsbedingungen 5 mol% Cu(CH₃CN)₄BF₄ als Lewis Säure in Kombination mit 5 mol% (*R*)-Fesulphos **57** als chiraler Liganden und Triethylamin in 1,4-Dioxan bei Umgebungstemperatur. Das *endo*-(6+3)-Cycloaddukt **124** konnte mit guter Ausbeute und einem hohen Enantiomerenüberschuss bei moderater Diastereoselektivität isoliert werden. Da das (6+3)-Cycloadditionsprodukt **124** nur mäßig stabil war, wurde die weitere Umsetzung des Produktes untersucht. Das (6+3)-Cycloaddukt **124** reagierte selektiv als Dien mit verschiedenen Dienophilen zu den *endo*-Diels-Alder-Produkten **146aa**. Die Diels-Alder-Reaktion ließ sich mit der asymmetrischen, *endo*-selektiven (6+3)-Cycloaddition in einer Eintopf-Sequenz unter vollständiger Erhaltung der Enantiomerenreinheit kombinieren (Schema 9.6-A).

Die *exo*-selektive (6+3)-Cycloaddition wurde basierend auf dieser (6+3)/(4+2)-Tandemsequenz optimiert. Als optimale Reaktionsbedingungen für diese (6+3)-Cycloaddition stellten sich 5 mol% des chirale Katalysatorkomplexes aus Cu(CH₃CN)₄BF₄ und (*R*)-Difluorophos **151** in Gegenwart von Triethylamin in THF bei -40°C heraus (Schema 9.6-B).

A. *endo*-selektive (6+3)-CycloadditionB. *exo*-selektive (6+3)-Cycloaddition

R¹ = Aryl, Heteroaryl; R² = Aryl, Heteroaryl, Alkyl ≠ R³ = H oder R² = R³ = Me

Schema 9.6 – Allgemeine Reaktionsbedingungen für die katalysierten, asymmetrischen, *endo*- bzw. *exo*-selektiven (6+3)-Cycloaddition und darauffolgender Diels-Alder-Reaktion.

Beide entwickelten (6+3)/(4+2)-Tandemsequenzen zeigten eine breite Substrattoleranz. Sowohl Aryl- als auch Heteroaryl-substituierte α -Iminoester **38** konnten unter den optimierten Reaktionsbedingungen eingesetzt werden. Auch die Verwendung von unsymmetrischen, aryl-, heteroaryl- oder alkyl-substituierten Fulvenen **66** (R¹ ≠ R²) wurde toleriert. Die entsprechenden Cycloaddukte **146** und **150'** konnten bei moderater Diastereoselektivität in mäßigen bis guten Ausbeuten mit exzellenten Enantiomerenüberschüssen isoliert werden. Die Reaktion von symmetrischen Fulvenen **66** (R¹ = R²) führte in beiden Fällen zu einem einzelnen Diastereomer mit hoher Ausbeute aber niedriger Enantioselektivität.

Biologische Untersuchungen

Die synthetisierten Verbindungen wurden in zellbasierten Assays auf ihre biologische Aktivität hinsichtlich der Inhibition des Wnt- und Hedgehog-Signaltransduktionswegs untersucht. Sowohl unter den Produkten der doppelten (3+2)-Cycloaddition von 1,4-Benzoquinon **74** mit α -Iminoestern **38** als auch unter den (6+3)/(4+2)-Cycloaddukten **146** und **150'** konnten mehrere Inhibitoren des HH-Signalwegs mit IC₅₀-Werten im niedrigen mikromolaren Bereich identifiziert werden. Darüber hinaus zeigten einige (6+3)/(4+2)-Cycloaddukte **146** eine mäßige inhibitorische Aktivität des Wnt-Signalwegs.

Kapitel 10

Experimenteller Teil

10.1 Materialien und Methoden

10.1.1 Chromatographie

Dünnschichtchromatographie

Die Dünnschichtchromatographie wurde auf Aluminium-DC-Folien (*Kieselgel 60, Fluoreszenzindikator F₂₅₄* (60F-254)) der Firma *Merck* durchgeführt. Die Analyse erfolgte durch UV-Detektion (254 nm) und durch Anfärbung mit KMnO₄-Lösung (1.5 g KMnO₄, 10 g K₂CO₃, 1.25 mL 10%-ige NaOH in 150 mL H₂O) und anschließendem Erhitzen.

Säulenchromatographie

Als stationäre Phase wurde Silicagel der Firma *Acros* mit einer Partikelgröße von 40-63 µm verwendet. Die Trennung erfolgte unter Überdruck von etwa 0,5 bar.

Analytische HPLC an chiraler Phase

Die Enantiomerenverhältnisse wurde durch HPLC-Analyse unter Verwendung einer chiralen Säule (Säule: CHIRALPAK IA bzw. CHIRALPAK IC, Laufmittel: iso-Hexan / (Ethanol / DCM = 2 / 100)) bestimmt. Die Methoden wurden anhand racemischer Gemische kalibriert und sind für die entsprechenden Verbindungen in Kapitel 10.3 aufgeführt.

10.1.2 Geräte und Verfahren

NMR-Spektroskopie

Die Charakterisierung der Verbindungen mit Hilfe von ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren wurde mit einem *Bruker Avance DPX 300* (300 MHz), einem *Varian Mercury 400* (400 MHz), einem *INOVA500* (500 MHz), einem *Bruker Avance DRX 500* (500 MHz) und einem *Bruker 600* (600 MHz) Spektrometer in deuterierten Lösungsmitteln (CDCl₃, CD₂Cl₂, MeOD-d₄, DMSO-d₆) durchgeführt. Die Restprotonen der Lösungsmittel dienten dabei als interner Standard (CDCl₃: δ = 7.26 ppm für ¹H, δ = 77.16 ppm für ¹³C; CD₂Cl₂: δ = 5.32 ppm für ¹H, δ = 54.00 ppm für ¹³C; MeOD-d₄: δ = 3.31 ppm für ¹H, δ = 49.00 ppm für ¹³C; DMSO-d₆: δ = 2.50 ppm für ¹H, δ = 39.52 ppm für ¹³C). Die chemische Verschiebung δ wurde in *parts per million* (ppm) und die Kopplungskonstante *J* in Hz angegeben. Die im Fall von Spin-Spin-Kopplungen auftretenden Multiplizitäten wurden durch folgende Abkürzungen wiedergegeben: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), dd (Dublett von Dublett), m (Multipllett) und br s (breites Singulett).

Massenspektrometrie

Die **GC-MS**-Messungen wurden mit einem *Hewlett Packard 6890 Series GC-System* (Säule: *HP-5MS*, Länge 25 m, Innendurchmesser 0,33 mm) ausgerüstet mit einem *Hewlett Packard 5973 Mass Selective Detector* bzw. mit einem *Agilent Technologies 7890A GC-System* (Säule: *HP-5MS*, Länge 30 m, Innendurchmesser 0.25 mm) ausgerüstet mit einem *Agilent Technologies 5975C inert XL MSD with Triple-Axis Detector* durchgeführt.

Die **LC-MS**-Messungen wurden mit einer *Hewlett Packard Series 1100/Finnigan LCQ Advantage MAX-Anlage* über eine Säule *CC125/4 Nucleodur C18 Gravity 3 μm (Macherey & Nage)* durchgeführt. Die Detektion erfolgte bei 280 nm und die Flussrate betrug 1,0 mL/min.

Die hochaufgelösten (**HRMS**)-Massenspektren wurden mit einem *LTQ Orbitrap* gekoppelt mit einem *Accela HPLC-System* (Säule *Hypersil Gold*, Länge 50 mm, Innendurchmesser 1 mm, Partikelgröße 1.9 μm , Ionisierungsmethode: Elektrospray Ionisation) aufgenommen. Dabei wurden Wellenlängen im Bereich von 200-600 nm gemessen und Massen im *m/z*-Bereich von 150-2000 detektiert.

IR-Spektroskopie

Für die Fouriertransformierte Infrarot-Spektroskopie (FT-IR) wurde ein *Bruker Tensor 27* Spektrometer verwendet. Die Absorptionsbanden wurden in Wellenzahlen $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] angegeben.

Spezifische optische Drehung

Die Bestimmung der optischen Drehwerte wurde unter Verwendung eines *Schmidt + Haensch Polartronic HH8* Kreispolarimeters durchgeführt (Küvettenlänge 10 cm, Konzentration *c* in g/100mL).

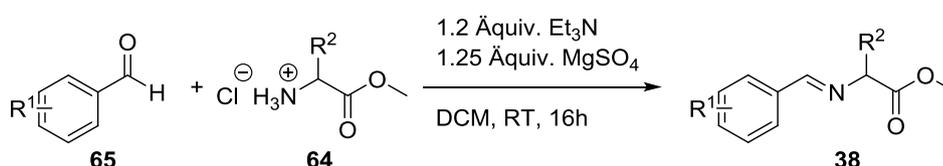
10.1.3 Reagenzien

Die im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Chemikalien und Lösungsmittel wurden bei den Firmen *Sigma-Aldrich*, *Acros Organics*, *Alfa Aesar* und *ABCR* erworben. Wenn nicht anders angegeben, wurden alle kommerzielle erhältlichen Chemikalien und trockenen Lösungsmittel (THF, Toluol, Methanol, 1,4-Dioxan) wie vom Hersteller erhältlich verwendet. CH_2Cl_2 wurde mittels des Lösungsmittelreinigungssystems *M-BRAUN Glovebox Technology SPS-800* gereinigt. Für die Silica-Säulenchromatographie wurden Lösungsmittel mit „technical grade“ verwendet. (*R*)-Fesulphos **57** (Reinheit: 98%), $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (Reinheit: 97%) und $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$ (Reinheit: 97%) wurden von *Sigma-Aldrich* bezogen. (*R*)-Difluorophos **151** (Reinheit: 97%) wurde von *ABCR* verwendet.

10.2 Allgemeine Synthesevorschriften

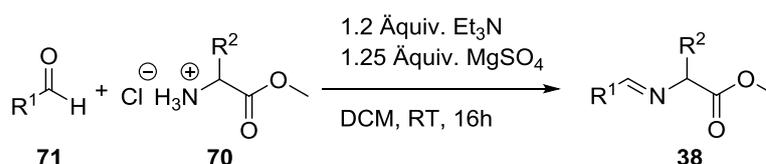
10.2.1 Synthese der Startmaterialien

Darstellung von α -Iminoestern mit Arylaldehyden (AV1):^[72,89]

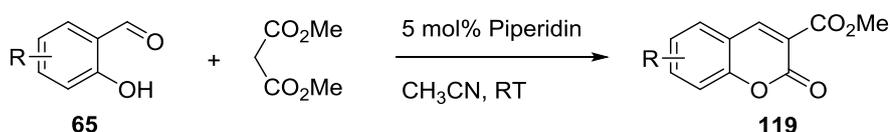


Zu einer Suspension des Aminosäuremethylester-Hydrochlorids **64** (12 mmol, 1.2 Äquiv.) und MgSO_4 (1.505 g, 12.5 mmol, 1.25 Äquiv.) in 15 mL DCM wurde Triethylamin (1.685 mL, 12 mmol, 1.2 Äquiv.) gegeben und die Mischung wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der entsprechende Aldehyd **65** (1 Äquiv., 10 mmol) hinzugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei Umgebungstemperatur gerührt. Das entstandene Präzipitat wurde abfiltriert und die organische Phase mit 10 mL Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde zweimal mit 5 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 10 mL einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das erhaltene Produkt **38** im Hochvakuum getrocknet. Feststoffe wurden durch Kristallisation aus Ethylacetat / *n*Pentan gereinigt. Öle wurden ohne weitere Aufreinigung in den 1,3-dipolaren Cycloadditionen eingesetzt.

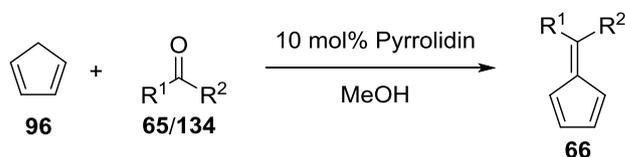
Darstellung von α -Iminoestern mit aliphatischen Aldehyden (AV2):^[72,89]



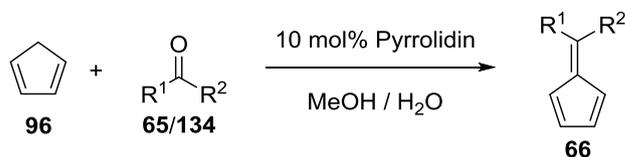
Eine Suspension des Aminosäuremethylester-Hydrochlorids **64** (12 mmol, 1.2 Äquiv.) in 15 mL DCM wurde mit 10 mL einer 25-%igen Ammoniak-Lösung gewaschen und die organische Phase über MgSO_4 getrocknet. Zu der erhaltenen Lösung wurden MgSO_4 (1.505 g, 12.5 mmol, 1.25 Äquiv.) und der entsprechende aliphatische Aldehyd **65** (10 mmol, 1 Äquiv.) gegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei Umgebungstemperatur gerührt. Im Anschluss wurde das entstandene Präzipitat abfiltriert und die organische Phase mit 10 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde zweimal mit 5 mL DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet, eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Die erhaltenen Öle **38** wurden ohne weitere Aufreinigung in den 1,3-dipolaren Cycloadditionen eingesetzt.

Darstellung von 3-substituierten Cumarinen (AV3):^[131]


Zu einer Lösung von Salicylaldehyd **65** (20 mmol, 1 Äquiv.) und Dimethylmalonat (22 mmol, 1.1 Äquiv.) in 40 mL Acetonitril wurde Piperidin (100 μ L, 1 mmol, 5 mol%) gegeben. Das Gemisch wurde über Nacht bei Umgebungstemperatur gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mittels Silica-Säulenchromatographie unter Verwendung von *n*-Pentan / Ethylacetat als Laufmittel gereinigt.

Darstellung von Fulvenen – Methode A (AV4):^[155]


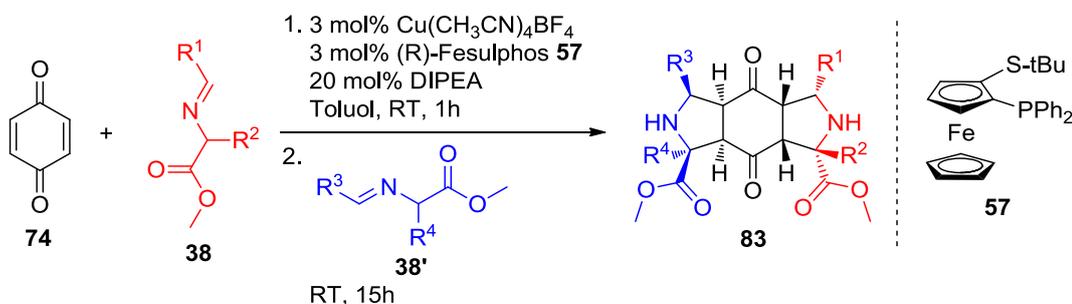
Zu einer Lösung von Aldehyd **65** oder Keton **134** (10 mmol, 1 Äquiv.) und frisch destilliertem Cyclopentadien **96** (11 mmol, 1.1 Äquiv.) in 5 mL MeOH wurde Pyrrolidin (324 μ L, 1 mmol, 10 mol%) gegeben und die Lösung wurde für 2-5 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die gelb bis rote Lösung wurde im Anschluss mit Essigsäure (254 μ L, 1.1 mmol, 11 mol%) versetzt und mit jeweils 10 mL Wasser und Dichloromethan verdünnt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit 10 mL Dichloromethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden jeweils einmal mit 7.5 mL Wasser und einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und eingeeengt. Die Reinigung erfolgte durch Silica-Säulenchromatographie unter Verwendung von *n*-Pentan / Ethylacetat als Eluens.

Darstellung von Fulvenen – Methode B (AV5):^[156]


Zu einer Lösung von Aldehyd **65** oder Keton **134** (10 mmol, 1 Äquiv.) und frisch destilliertem Cyclopentadien **96** (12 mmol; 1.2 Äquiv.) in 5 mL MeOH / H_2O (4:1) wurde Pyrrolidin (324 μ L; 1 mmol, 10 mol%) gegeben und die Lösung wurde für 3-5 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Im Anschluss wurde der kristalline Feststoff abfiltriert, in geringen Mengen Dichloromethan gelöst, über $MgSO_4$ getrocknet und eingeeengt. Das Produkt **66** wurde aus Ethylacetat / *n*Pentan umkristallisiert.

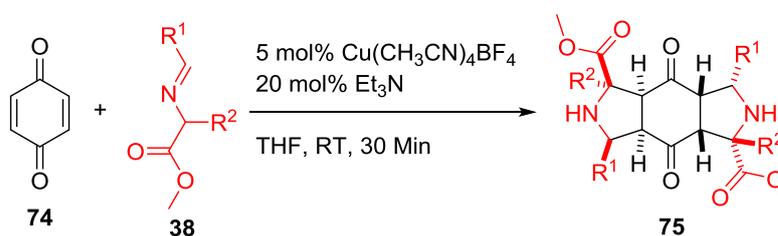
10.2.2 Experimente zur (3+2)-Cycloaddition

Katalysierte, asymmetrische, doppelte (3+2)-Cycloaddition von 1,4-Benzochinon mit α -Iminoestern zur Darstellung des gemischten *syn*-Regioisomers (AV6):



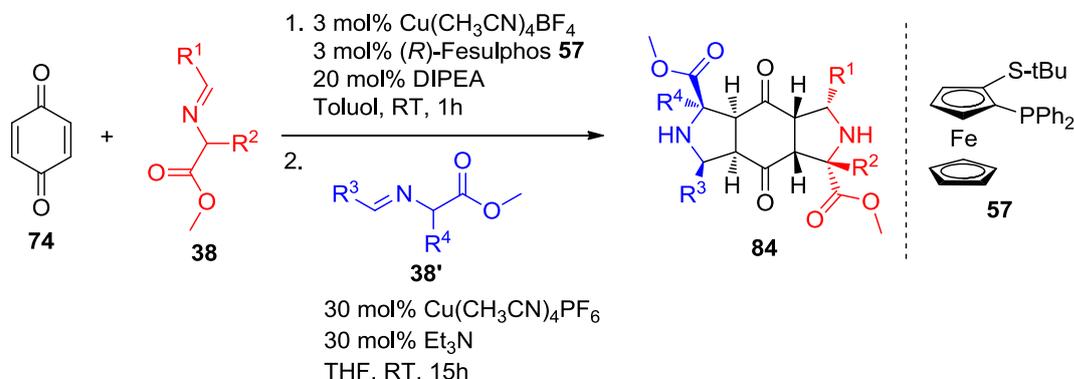
Zu einer Lösung von (*R_p*)-2-(*tert*-Butylthio)-1-(diphenylphosphino)ferrocen **57** (4.1 mg, 9 μmol , 3 mol%) und Tetrakis(acetonitril)kupfer(I) tetrafluoroborat (2.8 mg, 9 μmol , 3 mol%) in Toluol (3 mL) wurden nach Rühren (5 Minuten) der erste α -Iminoester **38** (0.30 mmol, 1,0 Äquiv.), DIPEA (19.7 μL ; 60 μmol , 20 mol%) und 1,4-Benzochinon **74** (32 mg, 0.30 mmol, 1 Äquiv.) gegeben und das Gemisch wurde für 1 Stunde bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach Zugabe einer Lösung des zweiten α -Iminoesters **38'** (0.36 mmol, 1.2 Äquiv.) in Toluol (1 mL) wurde das Gemisch für weitere 15 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Das Gemisch wurde ohne vorherige Aufarbeitung auf Silicagel gegeben und das Produkt **83** wurde unter Verwendung von Petrolether (40-60°C) / Ethylacetat als Eluent gereinigt.

Katalysierte, doppelte (3+2)-Cycloaddition von 1,4-Benzochinon mit α -Iminoestern zur Darstellung des *anti*-Regioisomers (AV7):



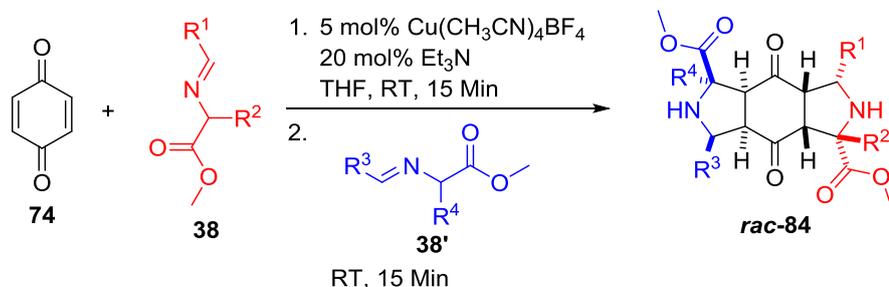
Zu einer Lösung von Tetrakis(acetonitril)kupfer(I)tetrafluoroborat (4.7 mg, 15 μmol , 5 mol%), α -Iminoester **38** (0.66 mmol, 2.2 Äquiv.) und Triethylamin (8.8 μL , 60 μmol , 20 mol%) in THF (3 mL) wurde 1,4-Benzochinon **74** (32 mg, 0.30 mmol, 1 Äquiv.) gegeben. Das Gemisch wurde für 30 Minuten bei Umgebungstemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und Silica-Säulenchromatographie (Ethylacetat / Petrolether 40-60°C) ergab das reine Produkt **75**. Zusätzliche Reinigung ist möglich mittels Umkristallisation aus Ethylacetat / *n*-Pentan.

Katalysierte, asymmetrische, doppelte (3+2)-Cycloaddition von 1,4-Benzochinon mit α -Iminoestern zur Darstellung des gemischten *anti*-Regioisomers (AV8):



Zur einer Lösung von (*R_p*)-2-(*tert*-Butylthio)-1-(diphenylphosphino)ferrocen **57** (4.1 mg, 9 μmol , 3 mol%) und Tetrakis(acetonitril)kupfer(I) tetrafluoroborat (2.8 mg, 9 μmol , 3 mol%) in Toluol (3 mL) wurden nach Rühren (5 Minuten) der erste α -Iminoester **38** (0.30 mmol, 1.0 Äquiv.), DIPEA (19.7 μL ; 60 μmol , 20 mol%) und 1,4-Benzochinon **74** (32.43 mg, 0.30 mmol, 1 Äquiv.) gegeben und das Gemisch wurde für 1 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach Zugabe einer Lösung von dem zweiten α -Iminoester **38'** (0.36 mmol, 1.2 Äquiv.), Tetrakis(acetonitril)kupfer(I)hexafluorophosphat (33.9 mg; 90 μmol , 30 mol%) und Triethylamin (12.8 μL ; 90 μmol , 30 mol%) in THF (1 mL) wurde das Gemisch für weitere 15 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das resultierende Öl ohne vorherige Aufarbeitung auf Silicagel gegeben und das Produkt **84** wurde unter Verwendung von Petrolether (40-60°C) / Ethylacetat als Eluens gereinigt.

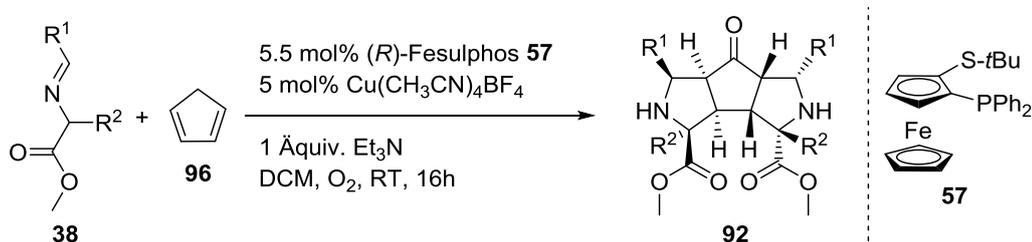
Katalysierte, doppelte (3+2)-Cycloaddition von 1,4-Benzochinon mit α -Iminoestern zur Darstellung des racemischen gemischten *anti*-Regioisomers (AV8rac):



Zu einer Lösung von Tetrakis(acetonitril)kupfer(I)tetrafluoroborat (3.8 mg, 10 μmol , 5 mol%) in THF (2 mL) wurden nach Rühren (5 Minuten) der erste α -Iminoester **38** (0.20 mmol, 1.0 Äquiv.), Triethylamin (5.7 μL ; 40 μmol , 20 mol%) und 1,4-Benzochinon **74** (21.6 mg, 0.20

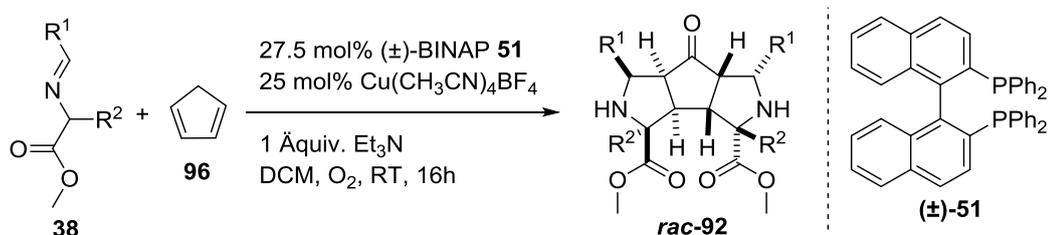
mmol, 1 Äquiv.) gegeben und das Gemisch wurde für 10 Minuten bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach Zugabe einer Lösung des zweiten α -Iminoesters **38'** (0.24 mmol, 1.2 Äquiv.) in THF (1 mL) wurde das Gemisch für weitere 10 Minuten bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das resultierende Öl ohne vorherige Aufarbeitung auf Silicagel gegeben und das Produkt **rac-84** wurde unter Verwendung von Petrolether (40-60°C) / Ethylacetat als Eluens gereinigt.

Katalytische, aerobe Oxidation und enantioselektive (3+2)-Cycloaddition von Cyclopentadien mit α -Iminoestern (AV9):



Zu einer Lösung von (*R_p*)-2-(*tert*-Butylthio)-1-(diphenylphosphino)ferrocen **57** (5.1 mg, 11 μmol , 5.5 mol%) und Tetrakis(acetonitril)copper(I)tetrafluoroborat (3.2 mg, 10 μmol , 5 mol%) in Dichlormethan (2 mL) wurden nach Rühren (5 Minuten) α -Iminoester **38** (0.20 mmol, 1 Äquiv.) und Triethylamin (14.0 μL , 0.10 mmol, 50 mol%) gegeben. Die Mischung wurde unter Sauerstoffatmosphäre gesetzt, frisch destilliertes Cyclopentadien **96** (57.8 μL , 0.7 mmol, 3.5 Äquiv.) wurde hinzugegeben und das Gemisch wurde bei Umgebungstemperatur für 12-16 Stunden gerührt. Das Gemisch wurde ohne vorherige Aufarbeitung auf Silicagel gegeben und das Produkt **92** unter Verwendung von *n*Pentan / Ethylacetat als Eluens gereinigt.

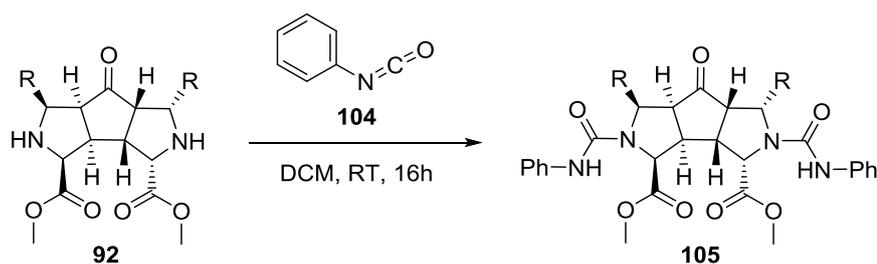
Katalytische, aerobe Oxidation und (3+2)-Cycloaddition von Cyclopentadien mit α -Iminoestern (AV9rac):



Zu einer Lösung von (\pm)-BINAP **51** (34.9 mg, 55 μmol , 27.5 mol%) und Tetrakis(acetonitril)copper(I)tetrafluoroborat (15.9 mg, 50 μmol , 25 mol%) in Dichlormethan (2 mL) wurden nach Rühren (5 Minuten) α -Iminoester **38** (0.20 mmol, 1 Äquiv.) und Triethylamin (14.0 μL , 0.10 mmol, 50 mol%) gegeben. Die Mischung wurde unter

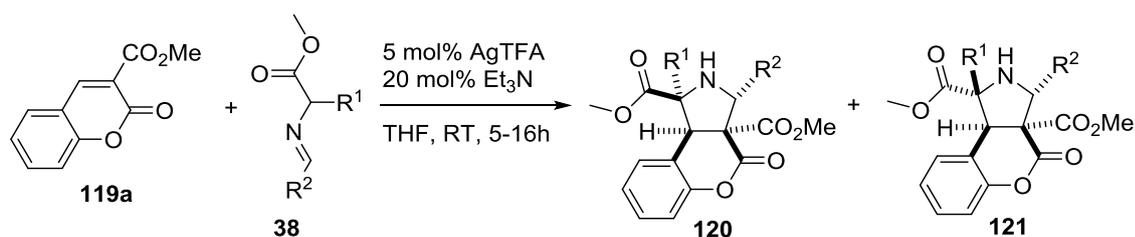
Sauerstoffatmosphäre gesetzt, frisch destilliertes Cyclopentadien **96** (57.8 μL , 0.7 mmol, 3.5 Äquiv.) wurde hinzugegeben und das Gemisch wurde bei Umgebungstemperatur für 12-16 Stunden gerührt. Das Gemisch wurde ohne vorherige Aufarbeitung auf Silicagel gegeben und das Produkt **rac-92** unter Verwendung von *n*Pentan / Ethylacetat als Eluens gereinigt.

Derivatisierung der Kaskadenprodukte **92** (AV10):



Zu einer Lösung von **92** (52 μmol , 1 Äquiv.) in Dichlormethan (1.5 mL) wurde Phenylisocyanat (157 μmol , 3 Äquiv.) gegeben und das Reaktionsgemisch bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach 3 Stunden wurden weitere 3 Äquivalente des Phenylisocyanats **104** hinzugegeben und das Gemisch wurde für weitere 13 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Im Anschluss wurde die Lösung ohne vorherige Aufarbeitung auf Silicagel gegeben und das Produkt **105** unter Verwendung von *n*Pentan / Ethylacetat als Eluens gereinigt.

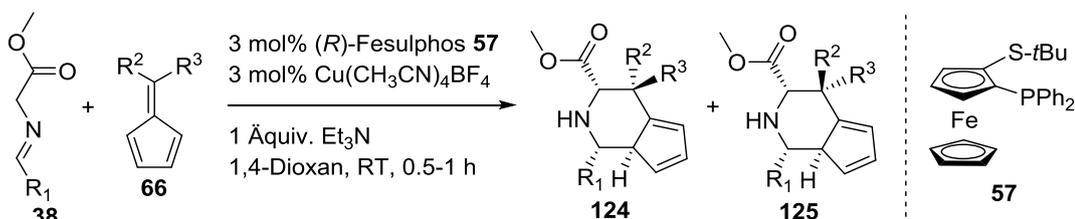
Silber(I)-katalysierte, formale (3+2)-Cycloaddition von Cumarin mit α -Iminoestern (AV11):



Zu einer Lösung von Cumarin **119a** (0.2 mmol, 1 Äquiv.) und α -Iminoester **38** (0.30 mmol, 1.5 Äquiv.) in THF (2 mL) wurde Silber(I)trifluoroacetat (2,3 mg, 10 μmol , 5 mol%) und Triethylamin (5.6 μL , 40 μmol , 20 mol%) gegeben und das Gemisch wurde für 5-16 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Silica-Säulenchromatographie unter Verwendung von *n*Pentan / Ethylacetat als Laufmittel gereinigt.

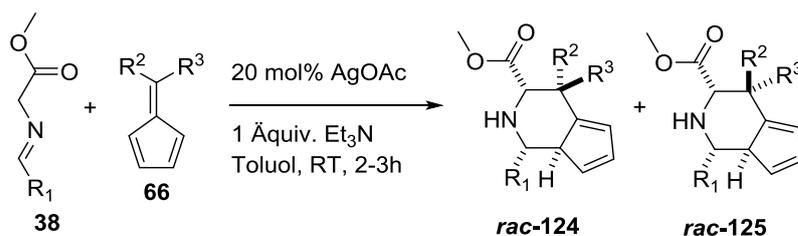
10.2.3 Experimente zur (6+3)-Cycloaddition

Katalysierte, asymmetrische, *endo*-selektive (6+3)-Cycloaddition von Fulvenen mit α -Iminoestern (AV12):



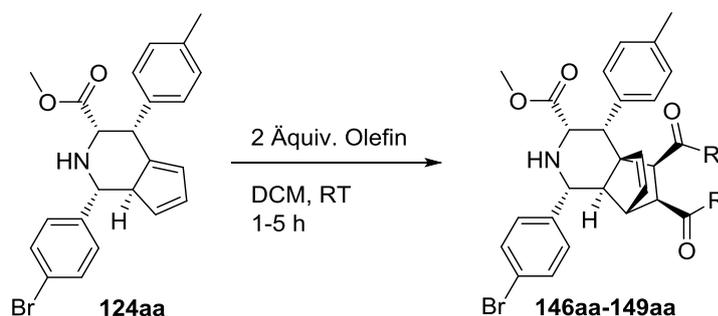
Zu einer Lösung von (*R_p*)-2-(*tert*-Butylthio)-1-(diphenylphosphino)ferrocen **57** (2.32 mg, 5 μmol , 5 mol%) und Tetrakis(acetonitril)kupfer(I)tetrafluorborat (1.62 mg, 5 μmol , 5 mol%) in 1,4-Dioxan wurden nach Rühren (5 Minuten) α -Iminoester **38** (100 μmol , 1 Äquiv.), Triethylamin (14 μL , 100 μmol , 1 Äquiv.) und Fulven **66** (150 μmol , 1.5 Äquiv.) gegeben und das Gemisch wurde bei Umgebungstemperatur für 1 Stunde gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das bräunliche Öl ohne vorherige Aufbereitung auf Silica gegeben und die Produkte **124** und **125** wurden mit Petrolether (40-60°C) / Ethylacetat eluiert.

Katalysierte, *endo*-selektive (6+3)-Cycloaddition von Fulvenen mit α -Iminoestern (AV12rac):



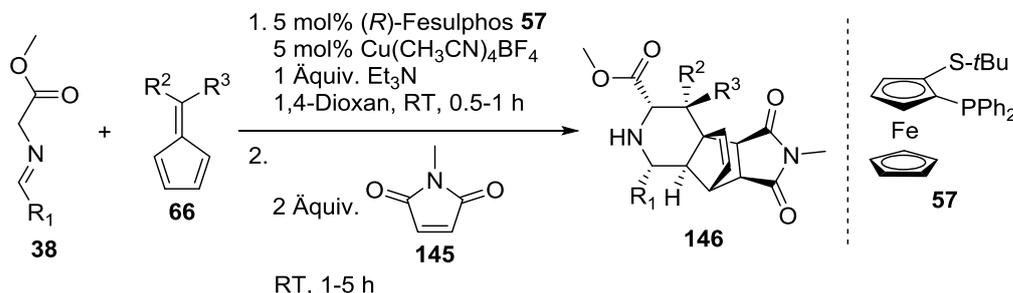
Zu einer Lösung von Silberacetat (5.06 mg, 30 μmol , 20 mol%), α -Iminoester **38** (150 μmol , 1 Äquiv.) und Fulven **66** (225 μmol , 1.5 Äquiv.) in Toluol (1.5 mL) wurde Triethylamin (21 μL , 150 μmol , 1 Äquiv.) gegeben und die Lösung wurde für 2-3 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Lösung wurde ohne vorherige Aufbereitung auf Silica gegeben und die Produkte *rac*-**124** und *rac*-**125** wurden mit Petrolether (40-60°C) / Ethylacetat eluiert.

Diels-Alder-Reaktion der (6+3)-Cycloadditionsprodukte mit Dienophilen (AV13):



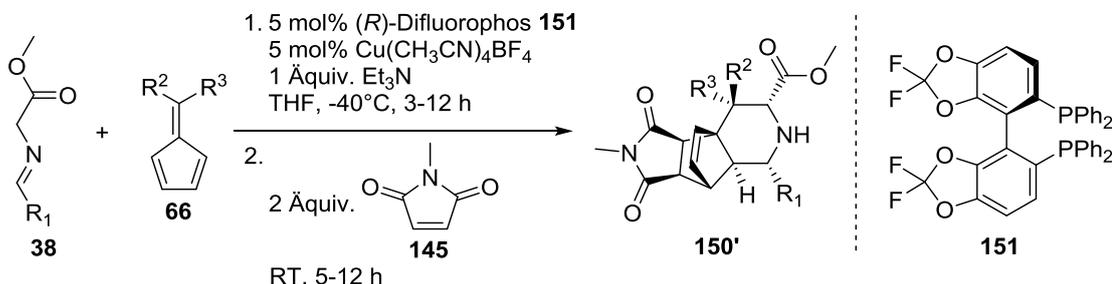
Zur einer Lösung von (6+3)-Cycloaddukt **124aa** (21 mg, 50 μ mol, 1 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (2 mL) wurde das Olefin (100 μ mol, 2 Äquiv.) gegeben und das Gemisch wurde für 2-5 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Lösung wurde ohne vorherige Aufarbeitung auf Silicagel gegeben und das Produkt **146aa-149aa** wurde unter Verwendung von Petrolether (40-60°C) / Ethylacetat als Eluens isoliert.

Katalysierte, asymmetrische, *endo*-selektive (6+3)/(4+2)-Tandemsequenz (AV14):



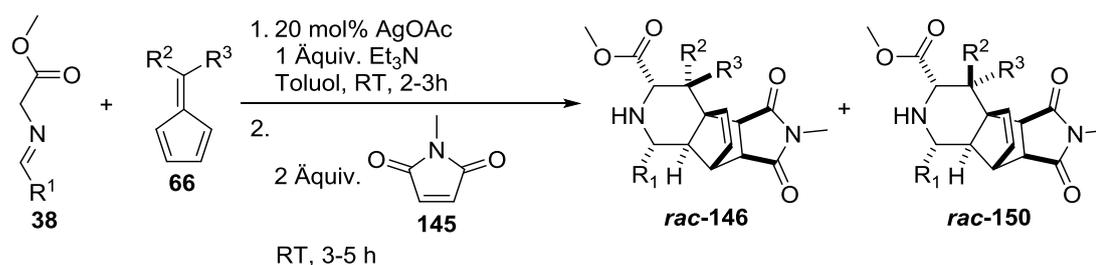
Zu einer Lösung von (*R_p*)-2-(*tert*-Butylthio)-1-(diphenylphosphino)ferrocen **57** (2.32 mg, 5 μ mol, 5 mol%) und Tetrakis(acetonitril)kupfer(I)tetrafluoroborat (1.62 mg, 5 μ mol, 5 mol%) in 1,4-Dioxan (1 mL) wurden nach Rühren (5 Minuten) α -Iminoester **38** (100 μ mol, 1 Äquiv.), Fulven **66** (150 μ mol, 1.5 Äquiv.) und Triethylamin (14 μ L, 100 μ mol, 1 Äquiv.) gegeben und das Gemisch wurde bei Umgebungstemperatur für 0.5-1 Stunde gerührt. Nach Abschluss der (6+3)-Cycloaddition (DC-Kontrolle: Ethylacetat:Cyclohexan = 1:5) wurde *N*-Methylmaleimid **145** (200 μ mol, 2 Äquiv.) hinzugegeben und die Lösung wurde für weitere 3-5 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das bräunliche Öl ohne vorherige Aufbereitung auf Silica gegeben und das Produkt **146** wurde mit Petrolether (40-60°C) / Ethylacetat eluiert.

Katalysierte, asymmetrische, exo-selektive (6+3)/(4+2)-Tandemsequenz (AV15):



Zu einer Lösung von (*R*)-(-)-5,5'-Bis(diphenylphosphino)-2,2,2',2'-tetrafluoro-4,4'-bi-1,3-benzodioxole **151** (5.28 mg, 7.5 µmol, 5 mol%) und Tetrakis(acetonitril)kupfer(I)-tetrafluoroborat (2.83 mg, 7.5 µmol, 5 mol%) in THF (0.5 mL) wurden nach Rühren (5 Minuten) α-Iminoester **38** (150 µmol, 1 Äquiv., gelöst in 0.5 mL THF), Fulven **66** (225 µmol, 1.5 Äquiv., gelöst in 0.5 mL THF) und Triethylamin (21 µL, 150 µmol, 1 Äquiv.) gegeben und das Gemisch wurde bei -40°C für 3-12 Stunden gerührt. Nach Abschluss der (6+3)-Cycloaddition (DC-Kontrolle: Ethylacetat:Cyclohexan = 1:5) wurde *N*-Methylmaleimid **145** (300 µmol, 2 Äquiv.) hinzugegeben und die Lösung wurde für 5-12 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das bräunliche Öl ohne vorherige Aufbereitung auf Silica gegeben und das Produkt **150'** wurde mit Petrolether (40-60°C) / Ethylacetat eluiert.

Katalysierte (6+3)/(4+2)-Cycloadditionssequenz (AV14/15rac):



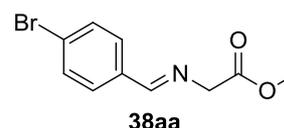
Zu einer Lösung von Silberacetat (5.06 mg, 30 µmol, 20 mol%), α-Iminoester **38** (150 µmol, 1 Äquiv.) und Fulven **66** (225 µmol, 1.5 Äquiv.) in Toluol (1.5 mL) wurde Triethylamin (21 µL, 150 µmol, 1 Äquiv.) gegeben und die Lösung wurde für 2-3 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach Abschluss der (6+3)-Cycloaddition (DC-Kontrolle: Ethylacetat:Cyclohexan = 1:5) wurde *N*-Methylmaleimid **145** (300 µmol, 2 Äquiv.) hinzugegeben und die Lösung wurde für weitere 3-5 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Lösung wurde ohne vorherige Aufbereitung auf Silica gegeben und die Produkte **rac-146** und **rac-150** wurden mit Petrolether (40-60°C) / Ethylacetat eluiert.

10.3 Synthese der Verbindungen

10.3.1 Synthese der α -Iminoester 38

N-[(*p*-Bromophenyl)methylen]glycinmethylester^[74]

Darstellung: 4-Brombenzaldehyd (1.869 g, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Glycinmethylester-Hydrochlorid **64a** (1.521 g, 12 mmol, 1.2 Äquiv.) nach **AV1** umgesetzt. Nach wässriger Aufbereitung



und Umkristallisation aus Ethylacetat / *n*Pentan lag das Produkt **38aa** mit einer Ausbeute von 61% (1.561 g, 6.1 mmol) als farbloser, kristalliner Feststoff vor.

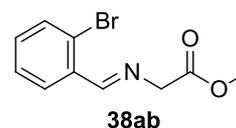
GC-MS: Berechnet für $[C_{10}H_{11}^{79}BrNO_2]^+$: 256; gefunden: 256;
Berechnet für $[C_{10}H_{11}^{81}BrNO_2]^+$: 258; gefunden: 258; $R_t = 5.92$.

¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.24$ (s, 1H), 7.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.78 ppm (s, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 170.49, 164.32, 134.53, 132.03, 130.00, 125.92, 62.00, 52.36$ ppm.

N-[(*o*-Bromophenyl)methylen]glycinmethylester

Darstellung: 2-Brombenzaldehyd (1.907 g, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Glycinmethylester-Hydrochlorid **64a** (1.521 g, 12 mmol, 1.2 Äquiv.) nach **AV1** umgesetzt.



Nach wässriger Aufbereitung und Umkristallisation aus Ethylacetat / *n*Pentan lag das Produkt **38ab** mit einer Ausbeute von 84% (2.173 g, 8.4 mmol) als farbloser, kristalliner Feststoff vor.

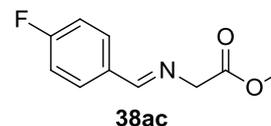
GC-MS: Berechnet für $[C_{10}H_{11}^{79}BrNO_2]^+$: 256; gefunden: 256;
Berechnet für $[C_{10}H_{11}^{81}BrNO_2]^+$: 258; gefunden: 258; $R_t = 5.99$.

¹H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.67$ (s, 1H), 8.09 (dd, $J = 7.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.38 – 7.32 (m, 1H), 7.30 (dd, $J = 7.7, 2.0$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 1.1$ Hz, 2H), 3.79 ppm (s, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 170.48, 164.55, 134.10, 133.18, 132.52, 129.22, 127.80, 125.50, 62.06, 52.35$ ppm.

***N*-[(*p*-Fluorophenyl)methylen]glycinmethylester^[47,72]**

Darstellung: *p*-Fluorobenzaldehyd (1.095 mL, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Glycinmethylester-Hydrochlorid **64a** (1.521 g, 12 mmol, 1.2 Äquiv.) nach **AV1** umgesetzt. Nach wässriger Aufbereitung lag das Produkt **38ac** mit einer Ausbeute von 90% (1.774 g, 9.0 mmol) als hellgelbes Öl vor.



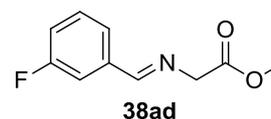
GC-MS: Berechnet für $[C_{10}H_{11}FNO_2]^+$: 196; gefunden: 196; $R_t = 5.20$.

¹H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.25$ (s, 1H), 7.79 – 7.76 (m, 2H), 7.13 – 7.07 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.77 ppm (s, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 170.63$, 164.78 (d, $J = 251.7$ Hz), 164.08, 132.03 (d, $J = 3.2$ Hz), 130.60 (d, $J = 8.8$ Hz), 115.90 (d, $J = 22.0$ Hz), 61.95, 52.30 ppm.

***N*-[(*m*-Fluorophenyl)methylen]glycinmethylester^[74]**

Darstellung: *m*-Fluorobenzaldehyd (1.084 mL, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Glycinmethylester-Hydrochlorid **64a** (1.521 g, 12 mmol, 1.2 Äquiv.) nach **AV1** umgesetzt. Nach wässriger Aufbereitung lag das Produkt **38ad** mit einer Ausbeute von 77% (1.514 g, 7.7 mmol) als hellgelbes Öl vor.



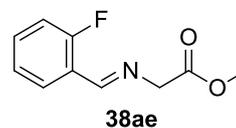
GC-MS: Berechnet für $[C_{10}H_{11}FNO_2]^+$: 196; gefunden: 196; $R_t = 5.19$.

¹H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.26$ (s, 1H), 7.57 – 7.47 (m, 2H), 7.43 – 7.35 (m, 1H), 7.18 – 7.11 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.77 ppm (s, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 170.41$, 164.20 (d, $J = 2.9$ Hz), 163.13 (d, $J = 246.8$ Hz), 137.96 (d, $J = 7.4$ Hz), 130.29 (d, $J = 8.0$ Hz), 124.75 (d, $J = 2.9$ Hz), 118.34 (d, $J = 21.6$ Hz), 114.66 (d, $J = 22.3$ Hz), 61.89, 52.31 ppm.

***N*-[(*o*-Fluorophenyl)methylen]glycinmethylester**

Darstellung: *o*-Fluorobenzaldehyd (1.086 mL, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Glycinmethylester-Hydrochlorid **64a** (1.521 g, 12 mmol, 1.2 Äquiv.) nach **AV1** umgesetzt. Nach wässriger Aufbereitung lag das Produkt **38ae** mit einer Ausbeute von 86% (1.693 g, 8.6 mmol) als hellgelbes Öl vor.



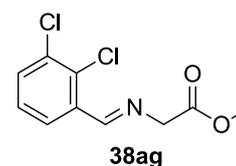
GC-MS: Berechnet für $[C_{10}H_{11}FNO_2]^+$: 196; gefunden: 196; $R_t = 5.15$.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.60$ (s, 1H), 8.04 (td, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.42 (td, $J = 7.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.12 – 7.04 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.78 ppm (s, 3H).

^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 170.50, 162.56$ (d, $J = 253.1$ Hz), 158.94 (d, $J = 4.9$ Hz), 133.04 (d, $J = 8.7$ Hz), 128.11 (d, $J = 2.6$ Hz), 124.54 (d, $J = 3.6$ Hz), 123.41 (d, $J = 9.2$ Hz), 115.88 (d, $J = 21.1$ Hz), 62.39, 52.32 ppm.

***N*-[(2,3-Dichlorophenyl)methylene]glycinmethylester**

Darstellung: 2,3-Dichlorobenzaldehyd (1.804 g, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Glycinmethylester-Hydrochlorid **64a** (1.521 g, 12 mmol, 1.2 Äquiv.) nach **AV1** umgesetzt. Nach wässriger Aufbereitung und Umkristallisation



aus Ethylacetat / *n*Pentan lag das Produkt **38af** mit einer Ausbeute von 81% (2.010 g, 8.1 mmol) als farbloser, kristalliner Feststoff vor.

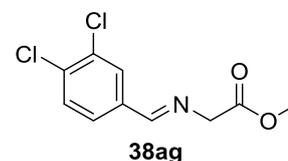
GC-MS: Berechnet für $[C_{10}H_{10}Cl_2NO_2]^+$: 247; gefunden: 247; $R_t = 7.58$.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.74$ (s, 1H), 8.01 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 4.48 (d, $J = 1.3$ Hz, 2H), 3.79 ppm (s, 3H).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 170.29, 162.12, 134.83, 133.69, 133.56, 132.78, 127.59, 127.05, 62.07, 52.40$ ppm.

N-[(3,4-Dichlorophenyl)methylene]glycinmethylester

Darstellung: 3,4-Dichlorobenzaldehyd (1.804 g, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Glycinmethylester-Hydrochlorid **64a** (1.521 g, 12 mmol, 1.2 Äquiv.) nach **AV1** umgesetzt. Nach wässriger Aufbereitung



und Umkristallisation aus Ethylacetat / *n*Pentan lag das Produkt **38ag** mit einer Ausbeute von 81% (1.998 g, 8.1 mmol) als farbloser, kristalliner Feststoff vor.

GC-MS: Berechnet für $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{NO}_2]^+$: 247; gefunden: 247; $R_t = 7.75$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.21$ (s, 1H), 7.90 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.78 ppm (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.30, 162.99, 135.54$ (2C), 133.34, 130.83, 130.06, 127.69, 61.84, 52.40 ppm.

N-[(3,5-Dibromophenyl)methylene]glycinmethylester

Darstellung: 3,5-Dibromobenzaldehyd (1.360 g, 5 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Glycinmethylester-Hydrochlorid **64a** (0.761 g, 6 mmol, 1.2 Äquiv.) nach **AV1** umgesetzt. Nach wässriger Aufbereitung



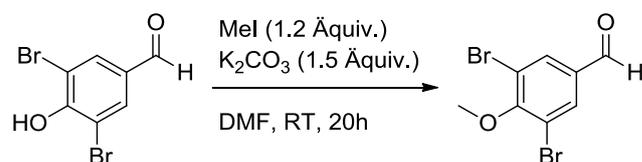
und Umkristallisation aus Ethylacetat / *n*Pentan lag das Produkt **38ah** mit einer Ausbeute von 86% (1.445, 4.3 mmol) als farbloser, kristalliner Feststoff vor.

GC-MS: Berechnet für $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}^{79}\text{Br}_2\text{NO}_2]^+$: 334; gefunden: 334;
Berechnet für $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}^{79}\text{Br}^{81}\text{BrNO}_2]^+$: 336; gefunden: 336;
Berechnet für $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}^{81}\text{Br}_2\text{NO}_2]^+$: 338; gefunden: 338; $R_t = 6.79$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.17$ (s, 1H), 7.86 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H), 7.73 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 1.0$ Hz, 2H), 3.79 ppm (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.12, 162.48, 138.89, 136.60, 130.20, 123.47, 61.79, 52.43$ ppm.

Synthese von 3,5-Dibromo-4-methoxybenzaldehyde^[174]



Darstellung: Zu der Lösung von 3,5-Dibromo-4-Hydroxybenzaldehyd (2 g, 7.15 mmol, 1 Äquiv.) und K_2CO_3 (1.481 g, 10.72 mmol, 1.5 Äquiv.) in 7 mL DMF wurde Methyljodid (0.536 mL, 8.57 mmol, 1.2 Äquiv.) gegeben. Das Gemisch wurde für 20 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Im Anschluss wurde die Lösung mit Ethylacetat verdünnt, mit gesättigter $NaHCO_3$ und $NaCl$ -Lösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Produkt wurde nach Umkristallisation aus Ethylacetat / *n*Pentan mit 80% Ausbeute als farbloser Feststoff isoliert.

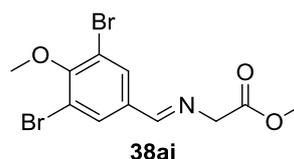
GC-MS: Berechnet für $[C_8H_7^{79}Br_2O_2]^+$: 293; gefunden: 364;
 Berechnet für $[C_8H_7^{79}Br^{81}BrO_2]^+$: 295; gefunden: 366;
 Berechnet für $[C_8H_7^{81}Br_2O_2]^+$: 297; gefunden: 368; $R_t = 5.82$.

¹H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 9.85$ (s, 1H), 8.02 (s, 2H), 3.96 ppm (s, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 188.52, 159.28, 134.37, 134.05, 119.44, 61.03$ ppm.

N-[(3,5-Dibromo-4-methoxyphenyl)methylene]glycinmethylester

Darstellung: 3,5-Dibrom-4-methoxybenzaldehyd (0.757 g, 2.5 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Glycinmethylester-Hydrochlorid **64a** (0.380 g, 3 mmol, 1.2 Äquiv.) nach **AV1** umgesetzt. Nach wässriger



Aufbereitung und Umkristallisation aus Ethylacetat / *n*Pentan lag das Produkt **38ai** mit einer Ausbeute von 76% (0.698, 1.9 mmol) als farbloser, kristalliner Feststoff vor.

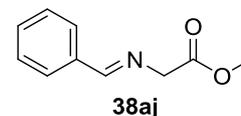
GC-MS: Berechnet für $[C_{11}H_{12}^{79}Br_2NO_3]^+$: 364; gefunden: 364;
 Berechnet für $[C_{11}H_{12}^{79}Br^{81}BrNO_3]^+$: 366; gefunden: 366;
 Berechnet für $[C_{11}H_{12}^{81}Br_2NO_3]^+$: 368; gefunden: 368; $R_t = 7.27$.

¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.14$ (s, 1H), 7.93 (s, 2H), 4.41 (d, $J = 1.0$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.78 ppm (s, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 170.27, 161.96, 156.52, 134.03, 132.63, 118.78, 61.78, 60.91, 52.44$ ppm.

***N*-Benzylidenglycinmethylester**^[47,72,74,175]

Darstellung: Benzaldehyd (1.016 mL, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Glycinmethylester-Hydrochlorid **64a** (1.521 g, 12 mmol, 1.2 Äquiv.) nach **AV1** umgesetzt. Nach wässriger Aufbereitung lag das Produkt **38aj** mit einer Ausbeute von 89% (1.578 g, 8.9 mmol) als hellgelbes Öl vor.



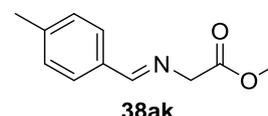
GC-MS: Berechnet für [C₁₀H₁₂NO₂]⁺: 178; gefunden: 178; R_t = 5.24.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.29 (s, 1H), 7.82 – 7.74 (m, 2H), 7.52 – 7.35 (m, 3H), 4.42 (s, 2H), 3.78 ppm (s, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 170.70, 165.60, 135.63, 131.29, 128.75, 128.61, 62.15, 52.31 ppm.

***N*-[(*p*-Methylphenyl)methylen]glycinmethylester**^[47]

Darstellung: *p*-Tolylaldehyd (1.216 mL, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Glycinmethylester-Hydrochlorid **64a** (1.521 g, 12 mmol, 1.2 Äquiv.) nach **AV1** umgesetzt. Nach wässriger Aufbereitung und Umkristallisation aus Ethylacetat / *n*Pentan lag das Produkt **38ak** mit einer Ausbeute von 73% (1.398 g, 7.3 mmol) als farbloser, kristalliner Feststoff vor.



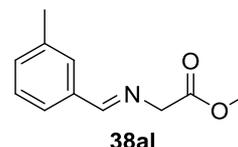
GC-MS: Berechnet für [C₁₁H₁₄NO₂]⁺: 192; gefunden: 192; R_t = 5.60.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.25 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.38 ppm (s, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 170.85, 165.51, 141.80, 133.06, 129.48, 128.61, 62.17, 52.29, 21.70 ppm.

N-[(*m*-Methylphenyl)methylene]glycinmethylester^[176]

Darstellung: *m*-Tolylaldehyd (1.239, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Glycinmethylester-Hydrochlorid **64a** (1.521 g, 12 mmol, 1.2 Äquiv.) nach **AV1** umgesetzt. Nach wässriger Aufbereitung lag das Produkt **38al** mit einer Ausbeute von 87% (1.674 g, 8.7 mmol) als orangenes Öl vor.



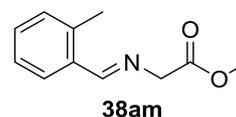
GC-MS: Berechnet für $[C_{11}H_{14}NO_2]^+$: 192; gefunden: 192; $R_t = 5.56$.

¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.26$ (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.35 – 7.24 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.38 ppm (s, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 170.74$, 165.82, 138.55, 135.57, 132.25, 128.70, 128.62, 126.27, 62.19, 52.31, 21.37 ppm.

N-[(*o*-Methylphenyl)methylene]glycinmethylester^[72,175-176]

Darstellung: *o*-Tolylaldehyd (1.226 g, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Glycinmethylester-Hydrochlorid **64a** (1.521 g, 12 mmol, 1.2 Äquiv.) nach **AV1** umgesetzt. Nach



wässriger Aufbereitung und Umkristallisation aus Ethylacetat / *n*Pentan lag das Produkt **38am** mit einer Ausbeute von 71% (1.370 g, 7.1 mmol) als farbloser, kristalliner Feststoff vor.

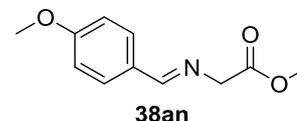
GC-MS: Berechnet für $[C_{11}H_{14}NO_2]^+$: 192; gefunden: 192; $R_t = 5.52$.

¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.60$ (s, 1H), 7.92 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.37 – 7.28 (m, 1H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 7.18 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.52 ppm (s, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 170.82$, 164.18, 138.10, 133.69, 130.98, 130.94, 127.86, 126.36, 62.62, 52.31, 19.42 ppm.

***N*-[(*p*-Methoxyphenyl)methylen]glycinmethylester^[47,72,175]**

Darstellung: *p*-Anisaldehyd (1.227 mL, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Glycinmethylester-Hydrochlorid **64a** (1.521 g, 12 mmol, 1.2 Äquiv.) nach **AV1**



umgesetzt. Nach wässriger Aufbereitung und Umkristallisation aus Ethylacetat / *n*Pentan lag das Produkt **38an** mit einer Ausbeute von 86% (1.784 g, 8.6 mmol) als farbloser, kristalliner Feststoff vor.

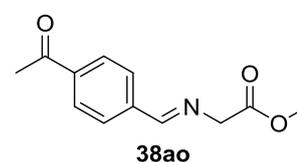
GC-MS: Berechnet für [C₁₁H₁₄NO₃]⁺: 208; gefunden: 208; R_t = 6.10.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.21 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.77 ppm (s, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 170.97, 164.84, 162.19, 130.26, 128.62, 114.12, 62.10, 55.50, 52.26 ppm.

***N*-[(*p*-Acetylphenyl)methylene]glycinmethylester^[74]**

Darstellung: Methyl 4-formylbenzoat (0.371 mL, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Glycinmethylester-Hydrochlorid **64a** (0.380 g, 12 mmol, 1.2 Äquiv.) nach **AV1** umgesetzt. Nach wässriger Aufbereitung



lag das Produkt **38ao** mit einer Ausbeute von 78% (0.459 g, 7.8 mmol) als gelbes Öl vor.

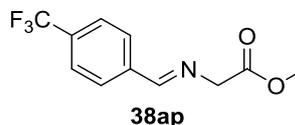
GC-MS: Berechnet für [C₁₂H₁₄NO₄]⁺: 236; gefunden: 236; R_t = 6.52.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.34 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.45 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.78 ppm (s, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 170.38, 166.67, 164.60, 139.44, 132.48, 129.99, 128.50, 62.12, 52.45, 52.39 ppm.

***N*[(*p*-Trifluoromethylphenyl)methylen]glycinmethylester^[177]**

Darstellung: *p*-(Trifluoromethyl)benzaldehyd (1.741 g, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Glycinmethylester-Hydrochlorid **64a** (1.521 g, 12 mmol, 1.2 Äquiv.)



nach **AV1** umgesetzt. Nach wässriger Aufbereitung lag das Produkt **38ap** mit einer Ausbeute von 82% (2.014 g, 8.2 mmol) als hellgelbes Öl vor.

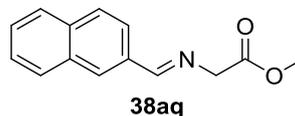
GC-MS: Berechnet für $[C_{11}H_{11}F_3NO_2]^+$: 246; gefunden: 246; $R_t = 5.14$.

¹H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.35$ (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.79 ppm (s, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 170.30$, 164.08, 138.77 (q, $J = 1.1$ Hz), 132.95 (q, $J = 32.4$ Hz), 128.85, 125.76 (q, $J = 3.8$ Hz), 123.98 (q, $J = 272.5$ Hz), 62.01, 52.39 ppm.

***N*-(2-Naphthylmethyliden)glycinmethylester^[47,176]**

Darstellung: 2-Naphthylaldehyd (1.594 g, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Glycinmethylester-Hydrochlorid **64a** (1.521 g, 12 mmol, 1.2 Äquiv.) nach **AV1**



umgesetzt. Nach wässriger Aufbereitung und Umkristallisation aus Ethylacetat / *n*Pentan lag das Produkt **38aq** mit einer Ausbeute von 85% (1.938 g, 8.5 mmol) als farbloser, kristalliner Feststoff vor.

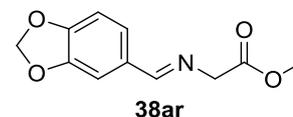
GC-MS: Berechnet für $[C_{14}H_{14}NO_2]^+$: 228; gefunden: 228; $R_t = 6.95$.

¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 8.44$ (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.95 – 7.81 (m, 3H), 7.58 – 7.45 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.80 ppm (s, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 170.74$, 165.62, 135.05, 133.31, 133.06, 130.77, 128.82, 128.66, 127.99, 127.55, 126.65, 123.95, 62.21, 52.34 ppm.

***N*-[(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)methylene]glycinmethylester**

Darstellung: Piperonylaldehyd (1.501 g, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Glycinmethylester-Hydrochlorid **64a** (1.521 g, 12 mmol, 1.2 Äquiv.) nach **AV1**



umgesetzt. Nach wässriger Aufbereitung und Umkristallisation aus Ethylacetat / *n*Pentan lag das Produkt **38ar** mit einer Ausbeute von 82% (1.832 g, 8.2 mmol) als hellgelber, kristalliner Feststoff vor.

GC-MS: Berechnet für [C₁₁H₁₂NO₄]⁺: 222; gefunden: 222; R_t = 6.40.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.16 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.77 ppm (s, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 170.84, 164.61, 150.50, 148.46, 130.58, 125.21, 108.18, 106.97, 101.67, 61.89, 52.25 ppm.

***N*-[(6-Bromobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)methylene]glycinmethylester**

Darstellung: 2-Bromo-4,5-methylenedioxybenzaldehyd (1181 g, 5 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Glycinmethylester Hydrochlorid **64a** (0.761 g, 6 mmol, 1.2



Äquiv.) nach **AV1** umgesetzt. Nach wässriger Aufbereitung und Umkristallisation aus Ethylacetat / *n*Pentan lag das Produkt **38as** mit einer Ausbeute von 90% (1.363 g, 4.5 mmol) als farbloser, kristalliner Feststoff vor.

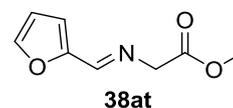
GC-MS: Berechnet für [C₁₁H₁₁⁷⁹BrNO₄]⁺: 300; gefunden: 300;
Berechnet für [C₁₁H₁₁⁸¹BrNO₄]⁺: 302; gefunden: 302; R_t = 7.00.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.54 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.01 (s, 2H), 4.41 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H), 3.77 ppm (s, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 170.61, 163.91, 151.05, 148.01, 128.06, 118.05, 112.68, 108.06, 102.35, 61.81, 52.29 ppm.

***N*[(2-furanyl)methylen]glycinmethylester^[73,175]**

Darstellung: 2-Furaldehyd (837.4 μ L, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Glycinmethylester-Hydrochlorid **64a** (1.521 g, 12 mmol, 1.2 Äquiv.) nach **AV1** umgesetzt. Nach wässriger Aufbereitung lag das Produkt **38at** mit einer Ausbeute von 86% (1.451 g, 8.6 mmol) als orangenes Öl vor.



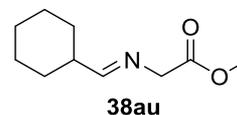
GC-MS: Berechnet für $[C_8H_{10}NO_3]^+$: 168; gefunden: 168; $R_t = 4.69$.

¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.09$ (s, 1H), 7.60 – 7.47 (m, 1H), 6.84 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J = 3.4, 1.7$ Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.76 ppm (s, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 170.42, 153.67, 151.13, 145.49, 115.54, 111.93, 61.94, 52.37$ ppm.

***N*[(cyclohexyl)methylene]glycinmethylester^[47,176]**

Darstellung: Cyclohexanaldehyd (1.249 mL, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Glycinmethylester-Hydrochlorid **64a** (1.521 g, 12 mmol, 1.2 Äquiv.) nach **AV2** umgesetzt. Nach wässriger Aufbereitung lag das Produkt **38au** mit einer Ausbeute von 84% (1.547 g, 8.4 mmol) als hellgelbes Öl vor.



GC-MS: Berechnet für $[C_{10}H_{18}NO_2]^+$: 184; gefunden: 184; $R_t = 5.13$.

¹H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.53$ (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.31 – 2.20 (m, 1H), 1.86 – 1.61 (m, 5H), 1.34 – 1.18 ppm (m, 5H).

¹³C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 174.06, 170.93, 62.00, 52.17, 43.76, 29.55, 26.06, 25.47$ ppm.

***N*-[(*p*-Bromophenyl)methylen]alaninmethylester^[178]**

Darstellung: 4-Brombenzaldehyd (1.869 g, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Alaninmethylester-Hydrochlorid **64b** (1.692 g, 12 mmol, 1.2 Äquiv.) nach **AV1** umgesetzt. Nach wässriger Aufbereitung lag das Produkt **38ba** mit einer Ausbeute von 87% (2.348 g, 8.7 mmol) als hellgelbes Öl vor.



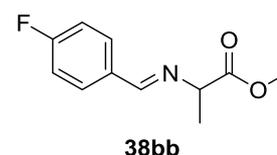
GC-MS: Berechnet für $[C_{11}H_{13}^{79}BrNO_2]^+$: 270; gefunden: 270;
 Berechnet für $[C_{11}H_{13}^{81}BrNO_2]^+$: 272; gefunden: 272;
 $R_t = 6.01$

¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.25$ (s, 1H), 7.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.15 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.52 ppm (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 172.92, 161.84, 134.69, 131.97, 130.02, 125.72, 68.05, 52.41, 19.54$ ppm.

***N*-[(*p*-Fluorophenyl)methylen]alaninmethylester^[178]**

Darstellung: 4-Fluorbenzaldehyd (1.086 mL, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Alaninmethylester-Hydrochlorid **64b** (1.692 g, 12 mmol, 1.2 Äquiv.) nach **AV1** umgesetzt. Nach wässriger Aufbereitung lag das Produkt **38bb** mit einer Ausbeute von 67% (1.399 g, 6.7 mmol) als hellgelbes Öl vor.



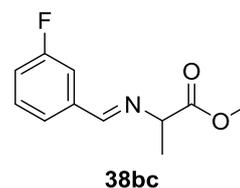
GC-MS: Berechnet für $[C_{11}H_{13}FNO_2]^+$: 210; gefunden: 210; $R_t = 5.00$.

¹H-NMR (400 MHz, $(CD_3)_2SO$): $\delta = 8.40$ (s, 1H), 7.84 – 7.76 (m, 2H), 7.32 – 7.23 (m, 2H), 4.21 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.37 ppm (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, $(CD_3)_2SO$): $\delta = 172.36, 163.78$ (d, $J = 248.6$ Hz), 161.87, 132.28 (d, $J = 2.9$ Hz), 130.44 (d, $J = 8.9$ Hz), 115.77 (d, $J = 21.9$ Hz), 66.50, 51.90, 19.12 ppm.

***N*-[(*m*-Fluorophenyl)methylen]alaninmethylester**

Darstellung: 3-Fluorbenzaldehyd (1.086 mL, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Alaninmethylester-Hydrochlorid **64b** (1.692 g, 12 mmol, 1.2 Äquiv.) nach **AV1** umgesetzt. Nach wässriger Aufbereitung lag das Produkt **38bc** mit einer Ausbeute von 93% (1.942 g, 9.3 mmol) als hellgelbes Öl vor.



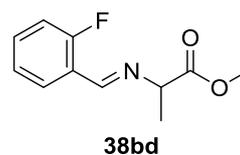
GC-MS: Berechnet für $[C_{11}H_{13}FNO_2]^+$: 210; gefunden: 210; $R_t = 4.98$.

1H -NMR (400 MHz, $(CD_3)_2SO$): $\delta = 8.41$ (s, 1H), 7.59 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.56 – 7.46 (m, 2H), 7.36 – 7.28 (m, 1H), 4.24 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 1.38 ppm (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

^{13}C -NMR (101 MHz, $(CD_3)_2SO$): $\delta = 172.21$, 162.34 (d, $J = 244.4$ Hz), 162.07 (d, $J = 2.8$ Hz), 138.10 (d, $J = 7.4$ Hz), 130.87 (d, $J = 8.2$ Hz), 124.59 (d, $J = 2.7$ Hz), 117.98 (d, $J = 21.4$ Hz), 113.94 (d, $J = 22.2$ Hz), 66.44, 51.94, 19.03 ppm.

***N*-[(*o*-Fluorophenyl)methylen]alaninmethylester**

Darstellung: 2-Fluorbenzaldehyd (1.086 mL, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Alaninmethylester-Hydrochlorid **64b** (1.692 g, 12 mmol, 1.2 Äquiv.) nach **AV1** umgesetzt. Nach wässriger Aufbereitung lag das Produkt **38bd** mit einer Ausbeute von 82% (1.711 g, 8.2 mmol) als hellgelbes Öl vor.



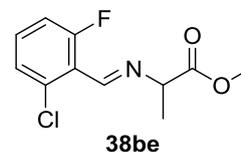
GC-MS: Berechnet für $[C_{11}H_{13}FNO_2]^+$: 210; gefunden: 210; $R_t = 4.97$.

1H -NMR (400 MHz, $(CD_3)_2SO$): $\delta = 8.63$ (s, 1H), 7.94 – 7.86 (m, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 1H), 7.33 – 7.23 (m, 2H), 4.32 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 1.38 ppm (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

^{13}C -NMR (101 MHz, $(CD_3)_2SO$): $\delta = 172.23$, 161.67 (d, $J = 251.3$ Hz), 156.17 (d, $J = 4.4$ Hz), 133.31 (d, $J = 8.8$ Hz), 127.55 (d, $J = 2.7$ Hz), 124.81 (d, $J = 3.4$ Hz), 122.90 (d, $J = 9.3$ Hz), 116.05 (d, $J = 20.8$ Hz), 66.81, 51.94, 19.11 ppm.

***N*-[(2-Chloro,6-Fluorophenyl)methylen]alaninmethylester**

Darstellung: 2-Chlor,6-Fluorbenzaldehyd (1.669 g, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Alaninmethylester-Hydrochlorid **64b** (1.692 g, 12 mmol, 1.2 Äquiv.) nach **AV1** umgesetzt. Nach wässriger Aufbereitung lag das Produkt **38be** mit einer Ausbeute von 85% (2.082 g, 8.5 mmol) als hellgelbes Öl vor.



GC-MS: Berechnet für $[C_{11}H_{13}ClFNO_2]^+$: 244; gefunden: 244; $R_t = 5.46$.

1H -NMR (500 MHz, $(CD_3)_2SO$): $\delta = 8.59$ (s, 1H), 7.59 – 7.46 (m, 1H), 7.41 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.37 – 7.25 (m, 1H), 4.33 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 1.41 ppm (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

^{13}C -NMR (126 MHz, $(CD_3)_2SO$): $\delta = 171.86$, 160.51 (d, $J = 254.3$ Hz), 156.68 (d, $J = 32.7$ Hz), 134.04 (d, $J = 4.8$ Hz), 132.60 (d, $J = 9.3$ Hz), 126.01 (d, $J = 54.9$ Hz), 122.06 (d, $J = 13.7$ Hz), 115.75 (d, $J = 21.0$ Hz), 67.57, 51.93, 19.02 ppm.

***N*-Benzylidenalaninmethylester^[47,73,176]**

Darstellung: Benzaldehyd (1.016 mL, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Alaninmethylester-Hydrochlorid **64b** (1.692 g, 12 mmol, 1.2 Äquiv.) nach **AV1** umgesetzt. Nach wässriger Aufbereitung lag das Produkt **38bf** mit einer Ausbeute von 61% (1.176 g, 6.1 mmol) als hellgelbes Öl vor.



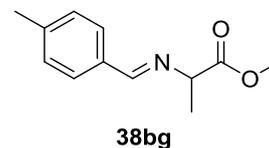
GC-MS: Berechnet für $[C_{11}H_{14}NO_2]^+$: 192; gefunden: 192; $R_t = 5.01$.

1H -NMR (400 MHz, $(CD_3)_2SO$): $\delta = 8.42$ (s, 1H), 7.76 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.56 – 7.39 (m, 3H), 4.23 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.39 ppm (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

^{13}C -NMR (101 MHz, $(CD_3)_2SO$): $\delta = 172.41$, 163.17, 135.63, 131.14, 128.72, 128.16, 66.65, 51.90, 19.15 ppm.

***N*-[(*p*-Methylphenyl)methylen]alaninmethylester**

Darstellung: *p*-Tolylaldehyd (1.216 mL, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Alaninmethylester-Hydrochlorid **64b** (1.692 g, 12 mmol, 1.2 Äquiv.) nach **AV1** umgesetzt. Nach wässriger Aufbereitung lag das



Produkt **38bg** mit einer Ausbeute von 84% (1.735 g, 8.4 mmol) als hellgelbes Öl vor.

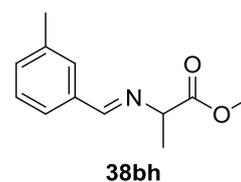
GC-MS: Berechnet für $[C_{12}H_{16}NO_2]^+$: 206; gefunden: 206; $R_t = 5.39$.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.26$ (s, 1H), 7.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.13 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.52 ppm (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 173.22, 162.98, 141.56, 133.19, 129.39, 128.56, 68.14, 52.29, 21.63, 19.62$ ppm.

***N*-[(*m*-Methylphenyl)methylen]alaninmethylester**

Darstellung: *m*-Tolylaldehyd (1.212 mL, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Alaninmethylester-Hydrochlorid **64b** (1.692 g, 12 mmol, 1.2 Äquiv.) nach **AV1** umgesetzt. Nach wässriger Aufbereitung lag das Produkt **38bh** mit einer Ausbeute von 88% (1.825 g, 8.8 mmol) als orangenes Öl vor.



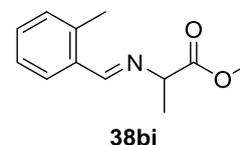
GC-MS: Berechnet für $[C_{12}H_{16}NO_2]^+$: 206; gefunden: 206; $R_t = 5.92$.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.28$ (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.35 – 7.23 (m, 2H), 4.15 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.53 ppm (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 173.19, 163.39, 138.54, 135.73, 132.11, 128.64, 128.59, 126.33, 68.24, 52.38, 21.36, 19.66$ ppm.

***N*-[(*o*-Methylphenyl)methylen]alaninmethylester^[72]**

Darstellung: *o*-Tolylaldehyd (1.180 mL, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Alaninmethylester-Hydrochlorid **64b** (1.692 g, 12 mmol, 1.2 Äquiv.) nach **AV1** umgesetzt. Nach wässriger Aufbereitung lag das Produkt **38bi** mit einer Ausbeute von 77% (1.588 g, 7.7 mmol) als gelbes Öl vor.



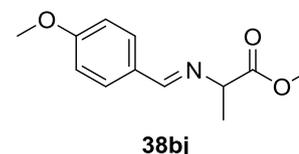
GC-MS: Berechnet für [C₁₂H₁₆NO₂]⁺: 206; gefunden: 206; R_t = 5.64.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.62 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.16 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.54 ppm (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 173.17, 161.62, 137.96, 133.81, 130.87, 130.79, 127.85, 126.30, 68.62, 52.33, 19.73, 19.38 ppm.

***N*-[(*p*-Methoxyphenyl)methylen]alaninmethylester^[47,73,178]**

Darstellung: *p*-Anisaldehyd (1.227 mL, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Alaninmethylester-Hydrochlorid **64b** (1.692 g, 12 mmol, 1.2 Äquiv.) nach **AV1** umgesetzt. Nach wässriger Aufbereitung lag das Produkt **38bj** mit einer Ausbeute von 66% (1.475 g, 6.6 mmol) als hellgelbes Öl vor.



GC-MS: Berechnet für [C₁₂H₁₆NO₃]⁺: 222; gefunden: 222; R_t = 5.89.

¹H-NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO): δ = 8.30 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.15 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 1.35 ppm (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, (CD₃)₂SO): δ = 172.58, 162.32, 161.54, 129.84, 128.46, 114.09, 66.62, 55.32, 51.83, 19.24 ppm.

N-[(*p*-Trifluoromethylphenyl)methylen]alaninmethylester

Darstellung: 4-(Trifluormethyl)benzaldehyd (1.282 mL, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Alaninmethylester-Hydrochlorid **64b** (1.692 g, 12 mmol, 1.2 Äquiv.) nach **AV1** umgesetzt. Nach wässriger



Aufbereitung lag das Produkt **38bk** mit einer Ausbeute von 96% (2.297 g, 9.6 mmol) als hellgelbes Öl vor.

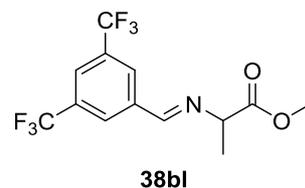
GC-MS: Berechnet für $[C_{12}H_{13}F_3NO_2]^+$: 260; gefunden: 260; $R_t = 4.96$

¹H-NMR (400 MHz, $(CD_3)_2SO$): $\delta = 8.52$ (s, 1H), 7.96 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.81 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.29 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 1.39 ppm (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, $(CD_3)_2SO$): $\delta = 172.16$, 162.14, 139.21, 130.85 (q, $J = 31.9$ Hz), 128.80, 125.66 (q, $J = 3.7$ Hz), 122.67, 66.55, 51.96, 19.04 ppm.

N-[(3,5-di-(trifluoromethyl)phenyl)methylen]alaninmethylester

Darstellung: 3,5-Bis(trifluormethyl)benzaldehyd (2.496 g, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Alaninmethylester-Hydrochlorid **64b** (1.692 g, 12 mmol, 1.2 Äquiv.) nach **AV1** umgesetzt. Nach wässriger Aufbereitung lag das Produkt **38bl** mit einer Ausbeute von 51% (1.692 g, 5.1 mmol) als hellgelbes Öl vor.



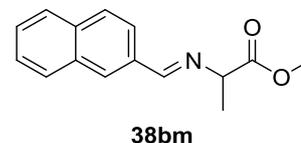
GC-MS: Berechnet für $[C_{13}H_{12}F_6NO_2]^+$: 328; gefunden: 328; $R_t = 4.96$

¹H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.40$ (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 6.55 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.56 ppm (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 172.41$, 159.95, 137.76, 132.32 (d, $J = 101.4$ Hz), 132.32 (d, $J = 33.8$ Hz), 128.50 (d, $J = 3.6$ Hz), 124.59 – 124.42 (m), 124.31, 122.14, 67.86, 52.54, 19.35 ppm.

***N*-(2-Naphthylmethyliden)alaninmethylester**^[72,178]

Darstellung: 2-Naphthaldehyd (1.594 g, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Alaninmethylester-Hydrochlorid **64b** (1.692 g, 12 mmol, 1.2 Äquiv.) nach **AV1** umgesetzt. Nach wässriger Aufbereitung und



Umkristallisation aus Ethylacetat / *n*Pentan lag das Produkt **38bm** mit einer Ausbeute von 55% (1.345 g, 5.5. mmol) als farbloser, kristalliner Feststoff vor.

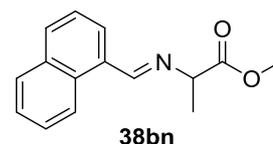
GC-MS: Berechnet für $[C_{15}H_{16}NO_2]^+$: 242; gefunden: 242; $R_t = 6.72$.

¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.47$ (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.07 – 7.99 (m, 1H), 7.93 – 7.82 (m, 3H), 7.57 – 7.47 (m, 2H), 4.23 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.58 ppm (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 173.20$, 163.19, 135.01, 133.49, 133.11, 130.58, 128.81, 128.60, 127.99, 127.48, 126.63, 124.15, 68.26, 52.41, 19.71 ppm.

***N*-(1-Naphthylmethyliden)alaninmethylester**^[178]

Darstellung: 1-Naphthaldehyd (1.644 g, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Alaninmethylester-Hydrochlorid **64b** (1.692 g, 12 mmol, 1.2 Äquiv.) nach **AV1** umgesetzt. Nach wässriger Aufbereitung lag das



Produkt **38bn** mit einer Ausbeute von 97% (2.355 g, 9.7 mmol) als gelbes Öl vor.

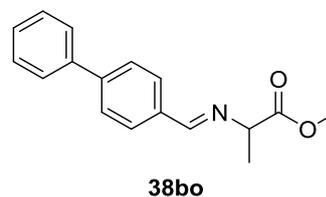
GC-MS: Berechnet für $[C_{15}H_{16}NO_2]^+$: 242; gefunden: 242; $R_t = 6.66$.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): $\delta = 9.07$ (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.67 – 7.55 (m, 3H), 4.35 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.48 ppm (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO): $\delta = 172.58$, 163.36, 133.44, 131.43, 130.77, 129.62, 128.60, 127.37, 126.25, 125.36, 124.53, 67.52, 51.94, 19.42 ppm.

***N*-[(1,1'-biphenyl)-4-methylen]alaninmethylester**

Darstellung: 4-Biphenylcarboxaldehyd (1.841 g, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Alaninmethylester-Hydrochlorid **64b** (1.692 g, 12 mmol, 1.2 Äquiv.) nach **AV1** umgesetzt. Nach wässriger Aufbereitung und Umkristallisation aus



Ethylacetat / *n*Pentan lag das Produkt **38bo** mit einer Ausbeute von 80% (2.152 g, 8.0 mmol) als farbloser, kristalliner Feststoff vor.

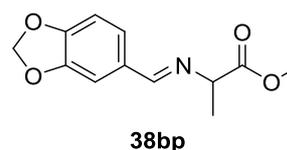
GC-MS: Berechnet für $[C_{17}H_{18}NO_2]^+$: 268; gefunden: 268; $R_t = 7.54$.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.36$ (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.46 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.38 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.19 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.56 ppm (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 173.13$, 162.70, 140.39, 134.73, 129.07, 128.97, 127.93, 127.39, 127.25, 68.23, 52.36, 19.64 ppm.

***N*-[(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)methylene]alaninmethylester**

Darstellung: Piperonylaldehyd (1.501 g, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Alaninmethylester-Hydrochlorid **64b** (1.692 g, 12 mmol, 1.2 Äquiv.) nach **AV1** umgesetzt. Nach wässriger Aufbereitung lag



das Produkt **38bp** mit einer Ausbeute von 72% (1.695 g, 7.2 mmol) als hellgelbes Öl vor.

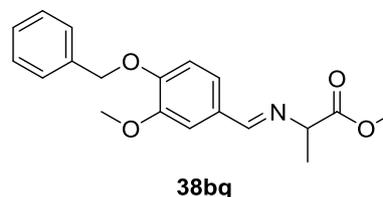
GC-MS: Berechnet für $[C_{12}H_{14}NO_4]^+$: 236; gefunden: 236; $R_t = 6.23$.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.17$ (s, 1H), 7.39 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 8.1$, 1.5 Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.10 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.49 ppm (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 173.22$, 162.12, 150.33, 148.38, 130.69, 125.04, 108.11, 106.99, 101.61, 67.83, 52.28, 19.61 ppm.

***N*-[(4-(benzyloxy)-3-methoxyphenyl)methylen]alaninmethylester**

Darstellung: 4-(Benzyloxy)-3-methoxybenzaldehyd (2.498 g, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Alaninmethylester-Hydrochlorid **64b** (1.692 g, 12 mmol, 1.2 Äquiv.) nach **AV1** umgesetzt. Nach wässriger Aufbereitung



umgesetzt. Nach wässriger Aufbereitung und Umkristallisation aus Ethylacetat / *n*Pentan lag das Produkt **38bq** mit einer Ausbeute von 87% (2.860 g, 8.7 mmol) als farbloser, kristalliner Feststoff vor.

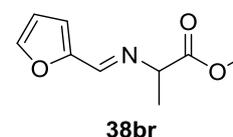
GC-MS: Berechnet für [C₁₉H₂₁NO₄]⁺: 328; gefunden: 328; R_t = 8.03.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ = 8.30 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.40 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.18 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.64 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.38 ppm (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO): δ = 172.51, 162.66, 162.54, 150.37, 149.24, 136.70, 128.85, 128.61, 128.22, 128.13, 128.04, 127.67, 123.08, 122.70, 112.95, 112.60, 109.55, 109.18, 69.82, 66.65, 66.47, 55.57, 55.38, 51.93, 51.72, 19.29, 19.10 ppm.

***N*-[(2-furanyl)methylen]alaninmethylester**

Darstellung: 2-Furaldehyd (837.4 μL, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Alaninmethylester-Hydrochlorid **64b** (1.692 g, 12 mmol, 1.2 Äquiv.) nach **AV1** umgesetzt. Nach wässriger Aufbereitung lag das Produkt **38br** mit einer Ausbeute von 77% (1.407 g, 7.7 mmol) als orangenes Öl vor.



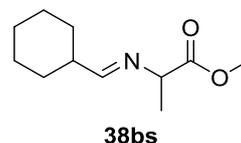
GC-MS: Berechnet für [C₈H₁₀NO₃]⁺: 182; gefunden: 182; R_t = 4.58.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ = 8.22 (s, 1H), 7.91 – 7.77 (m, 1H), 6.98 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 3.4, 1.8 Hz, 1H), 4.17 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.34 ppm (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO): δ = 172.33, 151.86, 151.01, 145.81, 115.58, 112.10, 66.56, 51.89, 19.11 ppm.

N-[(Cyclohexyl)methylen]alaninmethylester

Darstellung: Cyclohexanaldehyd (1.249 mL, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Alaninmethylester-Hydrochlorid **64b** (1.692 g, 12 mmol, 1.2 Äquiv.) nach **AV2** umgesetzt. Nach wässriger Aufbereitung lag das Produkt **38bs** mit einer Ausbeute von 58% (1.158 g, 5.8 mmol) als hellgelbes Öl vor.



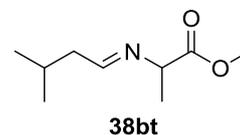
GC-MS: Berechnet für $[C_{11}H_{19}NO_2]^+$: 198; gefunden: 198; $R_t = 4.77$

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.51$ (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.85 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.29 – 2.17 (m, 1H), 1.84 – 1.60 (m, 6H), 1.39 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.36 – 1.13 ppm (m, 4H).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 173.38, 171.51, 67.98, 52.25, 43.70, 29.68, 26.02, 25.42, 19.79$ ppm.

N-[3-methylbutylidene]alaninmethylester

Darstellung: 3-Methylbutyaldehyd (1.104 mL, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Alaninmethylester-Hydrochlorid **64b** (1.692 g, 12 mmol, 1.2 Äquiv.) nach **AV2** umgesetzt. Nach wässriger Aufbereitung lag das Produkt **38bt** mit einer Ausbeute von 37% (0.649 g, 3.7 mmol) als gelbes Öl vor.



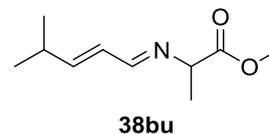
GC-MS: Berechnet für $[C_9H_{18}NO_2]^+$: 172; gefunden: 172; $R_t = 3.93$.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.69$ (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.90 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.19 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.97 – 1.85 (m, 1H), 1.42 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.95 ppm (d, $J = 6.5$ Hz, 6H).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 173.27, 167.45, 126.02, 68.14, 52.29, 44.80, 26.47, 22.56, 19.76$ ppm.

***N*-[(*E*)-4-methylpent-2-en-1-ylidene]alaninmethylester**

Darstellung: 4-Methyl-2-pentenal (1.224 mL, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Alaninmethylester-Hydrochlorid **64b** (1.692 g, 12 mmol, 1.2 Äquiv.) nach **AV2** umgesetzt. Nach wässriger Aufbereitung lag das Produkt **38bu** mit einer Ausbeute von 51% (0.950 g, 5.1 mmol) als gelbes Öl vor.



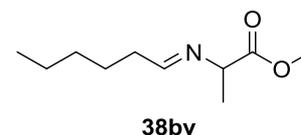
GC-MS: Berechnet für $[C_{10}H_{18}NO_2]^+$: 184; gefunden: 184; $R_t = 4.63$.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.90 - 7.81$ (m, 1H), $6.27 - 6.21$ (m, 1H), $6.13 - 6.01$ (m, 1H), 3.94 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), $2.66 - 2.53$ (m, 1H), 1.44 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.11 ppm (d, $J = 6.9$ Hz, 6H).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 173.35, 165.11, 154.13, 127.69, 67.86, 52.36, 31.36, 21.62, 19.84$ ppm.

***N*-[1-hexylidene]alaninmethylester**

Darstellung: Capronaldehyd (1.265 mL, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Alaninmethylester-Hydrochlorid **64b** (1.692 g, 12 mmol, 1.2 Äquiv.) nach **AV2** umgesetzt. Nach wässriger Aufbereitung lag das Produkt **38bv** mit einer Ausbeute von 28% (0.533 g, 2.8 mmol) als gelbes Öl vor.



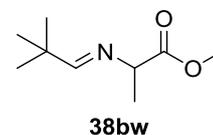
GC-MS: Berechnet für $[C_{10}H_{20}NO_2]^+$: 186; gefunden: 186; $R_t = 4.47$.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.68$ (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.89 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), $2.32 - 2.27$ (m, 2H), 1.41 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), $1.35 - 1.28$ (m, 6H), $0.95 - 0.82$ ppm (m, 3H).

^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 173.30, 167.96, 68.01, 52.24, 36.04, 31.52, 25.77, 22.54, 19.70, 14.08$ ppm.

N-[(*t*-Butyl)methylen]alaninmethylester

Darstellung: Trimethylacetaldehyd (1.119 mL, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Alaninmethylester-Hydrochlorid **64b** (1.692 g, 12 mmol, 1.2 Äquiv.) nach **AV2** umgesetzt. Nach wässriger Aufbereitung lag das Produkt **38bw** mit einer Ausbeute von 10% (180.70 mg, 1.0 mmol) als hellgelbes Öl vor.



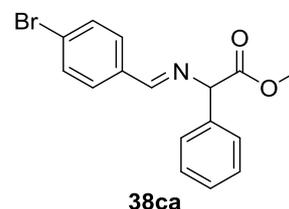
GC-MS: Berechnet für $[C_9H_{18}NO_2]^+$: 172 gefunden: 172; $R_t = 3.32$.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.56$ (s, 1H), 3.89 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J = 3.6$ Hz, 3H), 1.41 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.09 ppm (s, 9H).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 174.60, 173.65, 68.11, 52.44, 36.64, 27.14, 19.81$ ppm.

N-[(*p*-Bromophenyl)methylen]phenylglycinmethylester^[47]

Darstellung: *p*-Brombenzaldehyd (1.869 g, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit α -Phenylglycinmethylester-Hydrochlorid **64c** (2.521 g, 12 mmol, 1.2 Äquiv.) nach **AV1** umgesetzt. Nach wässriger Aufbereitung und Umkristallisation aus



Ethylacetat / *n*Pentan lag das Produkt **38ca** mit einer Ausbeute von 92% (3.052 g, 9.1 mmol) als farbloser, kristalliner Feststoff vor.

GC-MS: Berechnet für $[C_{16}H_{15}^{79}BrNO_2]^+$: 332; gefunden: 332

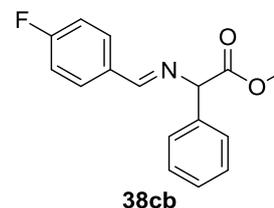
Berechnet für $[C_{16}H_{15}^{81}BrNO_2]^+$: 334; gefunden: 334; $R_t = 7.38$.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.29$ (s, 1H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.75 ppm (s, 3H).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 171.49, 162.65, 137.94, 134.64, 131.96, 130.21, 128.86, 128.35, 127.95, 125.92, 76.55, 52.71$ ppm.

N-[(*p*-Fluorophenyl)methylen]phenylglycinmethylester

Darstellung: *p*-Fluorobenzaldehyd (1.095 mL, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit α -Phenylglycinmethylester-Hydrochlorid **64c** (2.521 g, 12 mmol, 1.2 Äquiv.) nach **AV1** umgesetzt. Nach wässriger Aufbereitung lag das Produkt **38cb** mit einer Ausbeute von 74% (2.022 g, 7.4 mmol) als amorpher, farbloser Feststoff vor.



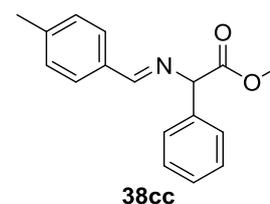
GC-MS: Berechnet für $[C_{16}H_{15}FNO_2]^+$: 272; gefunden: 272; $R_t = 6.60$.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.31$ (s, 1H), 7.86 – 7.79 (m, 2H), 7.51 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.41 – 7.35 (m, 2H), 7.35–7.29 (m, 1H), 7.13–7.07 (m, 2H), 5.20 (s, 1H), 3.75 ppm (s, 3H).

^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 171.61$, 164.79 (d, $J = 251.8$ Hz), 162.38, 138.15, 132.15 (d, $J = 3.1$ Hz), 130.80 (d, $J = 8.8$ Hz), 128.92, 128.82, 128.29, 127.96, 126.96, 115.83 (d, $J = 22.0$ Hz), 76.52, 52.63 ppm.

N-[(*p*-Methylphenyl)methylen]phenylglycinmethylester

Darstellung: *p*-Tolylaldehyd (1.216 mL, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit α -Phenylglycinmethylester-Hydrochlorid **64c** (2.521 g, 12 mmol, 1.2 Äquiv.) nach **AV1** umgesetzt. Nach wässriger Aufbereitung lag das Produkt **38cc** mit einer Ausbeute von 83% (2.230 g, 8.3 mmol) als amorpher, farbloser Feststoff vor.



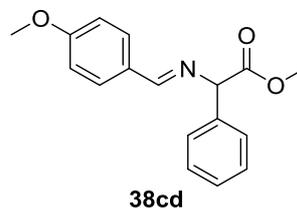
GC-MS: Berechnet für $[C_{17}H_{18}NO_2]^+$: 268; gefunden: 268; $R_t = 7.29$.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.31$ (s, 1H), 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.37 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.19 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.39 ppm (s, 3H).

^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 171.79$, 163.81, 141.78, 138.39, 133.27, 129.42, 128.83, 128.76, 128.17, 127.96, 76.68, 52.60, 21.70 ppm.

N-[(*p*-Methoxyphenyl)methylen]phenylglycinmethylester

Darstellung: *p*-Anisaldehyd (1.227 mL, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit α -Phenylglycinmethylester-Hydrochlorid **64c** (2.521 g, 12 mmol, 1.2 Äquiv.) nach **AV1** umgesetzt. Nach wässriger Aufbereitung lag das Produkt **38cd** mit einer Ausbeute von 23% (666 mg, 2.3 mmol) als farbloser, kristalliner Feststoff vor.



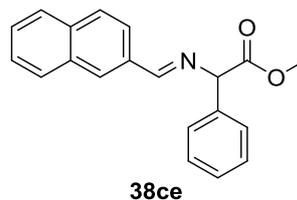
GC-MS: Berechnet für $[C_{17}H_{18}NO_3]^+$: 284; gefunden: 284; $R_t = 7.71$.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.27$ (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.37 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 7.32 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.17 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.74 ppm (s, 3H).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 171.92$, 163.18, 162.22, 138.48, 130.49, 128.79, 128.76, 128.14, 127.92, 114.07, 76.65, 55.51, 52.62 ppm.

N-[(2-Naphthyl)methylen]phenylglycinmethylester

Darstellung: 2-Naphthylaldehyd (1.594 g, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit α -Phenylglycinmethylester-Hydrochlorid **64c** (2.521 g, 12 mmol, 1.2 Äquiv.) nach **AV1** umgesetzt. Nach wässriger Aufbereitung lag das Produkt **38ce** mit einer Ausbeute von 67% (2,037 g, 6.7 mmol) als farbloser, kristalliner Feststoff vor.



GC-MS: Berechnet für $[C_{20}H_{18}NO_2]^+$: 304; gefunden: 304; $R_t = 8.90$.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.50$ (s, 1H), 8.16 – 8.08 (m, 2H), 7.87 (dd, $J = 16.6$, 8.0 Hz, 3H), 7.57 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.55 – 7.50 (m, 2H), 7.40 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.34 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 3.77 ppm (s, 3H).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 192.41$, 171.75, 163.99, 138.24, 135.10, 133.51, 133.08, 130.93, 128.84, 128.59, 128.28, 128.00, 127.54, 126.94, 126.62, 124.26, 76.73, 52.70 ppm.

N-[(*p*-Bromophenyl)methylen]valinmethylester

Darstellung: *p*-Brombenzaldehyd (1.869 g, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Valinmethylester-Hydrochlorid **64d** (2.032 g, 12 mmol, 1.2 Äquiv.) nach



AV1 umgesetzt. Nach wässriger Aufbereitung und Umkristallisation aus Ethylacetat / *n*Pentan lag das Produkt **38da** mit einer Ausbeute von 45% (1.354 g, 4.5 mmol) als farbloser, kristalliner Feststoff vor.

GC-MS: Berechnet für $[C_{13}H_{17}^{79}BrNO_2]^+$: 298; gefunden: 298

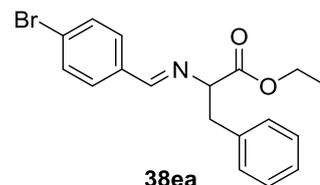
Berechnet für $[C_{13}H_{17}^{81}BrNO_2]^+$: 300; gefunden: 300; $R_t = 6.30$

¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.19$ (s, 1H), 7.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.66 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.37 (dd, $J = 13.3, 6.8$ Hz, 1H), 0.94 ppm (dd, $J = 13.3, 6.8$ Hz, 6H).

¹³C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 172.64, 162.41, 134.93, 132.22, 130.37, 125.96, 80.67, 52.42, 32.15, 19.89, 19.03$ ppm.

N-[(*p*-Bromophenyl)methylen]phenylalaninethylester

Darstellung: *p*-Brombenzaldehyd (1.869 g, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Phenylalaninethylester-Hydrochlorid **64e** (2.613 g, 12 mmol, 1.2 Äquiv.) nach **AV1** umgesetzt. Nach wässriger Aufbereitung und Umkristallisation aus



Ethylacetat / *n*Pentan lag das Produkt **38ea** mit einer Ausbeute von 82% (2.720 g, 8.2 mmol) als hellgelbes Öl vor

GC-MS: Berechnet für $[C_{18}H_{19}^{79}BrNO_2]^+$: 360; gefunden: 360;

Berechnet für $[C_{18}H_{19}^{81}BrNO_2]^+$: 362; gefunden: 362; $R_t = 7.59$

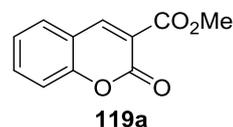
¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.86$ (s, 1H), 7.58 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.29 – 7.15 (m, 5H), 4.23 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.16 (dd, $J = 9.0, 5.1$ Hz, 1H), 3.38 (dd, $J = 13.6, 5.1$ Hz, 1H), 3.15 (dd, $J = 13.6, 9.0$ Hz, 1H), 1.27 ppm (td, $J = 7.0$ Hz, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 171.88, 162.76, 137.70, 134.85, 132.18, 130.25, 130.16, 128.71, 127.00, 125.94, 75.36, 61.65, 40.12, 14.58$ ppm.

10.3.2 Synthese der Cumarine 119

Methyl Cumarin-3-carboxylat^[179]

Darstellung: Salicylaldehyd **65** (2,96 mL, 20 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Dimethylmalonat (2,566 mL, 22 mmol, 1.1 Äquiv.) nach **AV3** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **119a** mit einer Ausbeute von 94% (3,878 g, 18,8 mmol) als farbloser Feststoff vor.



GC-MS: Berechnet für $[C_{11}H_9O_4]^+$: 205; gefunden: 205; $R_t = 6.55$.

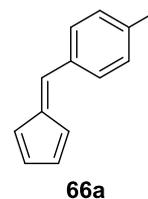
¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.57$ (s, 1H), 7.69 – 7.59 (m, 2H), 7.39 – 7.31 (m, 2H), 3.95 ppm (s, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 163.85, 156.86, 155.34, 149.34, 134.63, 129.70, 125.03, 118.03, 117.97, 116.95, 53.09$ ppm.

10.3.3 Synthese der Fulvene 66

6-(*p*-Methylphenyl)fulven^[156]

Darstellung: *p*-Tolylaldehyd (1.179 mL, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Cyclopentadien **96** (991 μ L, 12 mmol, 1.2 Äquiv.) nach **AV5** umgesetzt. Nach Umkristallisation aus Ethylacetat / *n*Pentan lag das Produkt **66a** mit einer Ausbeute von 87% (1.472 g, 8.7 mmol) als orang-roter, kristalliner Feststoff vor.



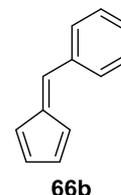
GC-MS: Berechnet für $[C_{13}H_{13}]^+$: 168; gefunden: 168; $R_t = 5.52$.

¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.52$ (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.73 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.70 – 6.64 (m, 1H), 6.51 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.34 (dt, $J = 5.1, 1.7$ Hz, 1H), 2.40 ppm (s, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 144.57, 139.63, 138.65, 135.26, 134.15, 130.89, 130.52, 129.62, 127.41, 120.36, 21.57$ ppm.

6-Phenylfulven^[156]

Darstellung: Benzaldehyd (1.016 mL, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Cyclopentadien **96** (908 µL, 11 mmol, 1.1 Äquiv.) nach **AV4** umgesetzt. Nach wässriger Aufbereitung und Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **66b** mit einer Ausbeute von 56% (871.5 mg, 5.6 mmol) als gelbes Öl vor.



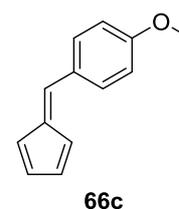
GC-MS: Berechnet für [C₁₂H₁₁]⁺: 155; gefunden: 155; R_t = 5.15.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.60 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.71 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 6.67 – 6.63 (m, 1H), 6.52 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 6.34 ppm (dd, *J* = 3.4, 1.7 Hz, 1H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 145.39, 138.34, 136.92, 135.60, 131.00, 130.83, 129.19, 128.82, 127.34, 120.52 ppm.

6-(*p*-Methoxyphenyl)fulven^[156]

Darstellung: *p*-Anisaldehyd (1.227 mL, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Cyclopentadien **96** (991 µL, 12 mmol, 1.2 Äquiv.) nach **AV5** umgesetzt. Nach Umkristallisation aus Ethylacetat / *n*Pentan lag das Produkt **66c** mit einer Ausbeute von 86% (1.600 g, 8.6 mmol) als orang-roter, kristalliner Feststoff vor.



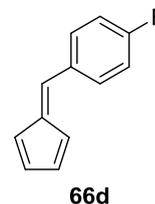
GC-MS: Berechnet für [C₁₃H₁₃O]⁺: 185; gefunden: 185; R_t = 6.09.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.58 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.73 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 6.69 – 6.64 (m, 1H), 6.49 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.32 (dt, *J* = 5.0, 1.8 Hz, 1H), 3.86 ppm (s, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 160.80, 143.49, 138.44, 135.07, 132.62, 129.95, 129.73, 127.55, 120.04, 114.45, 55.52 ppm.

6-(*p*-Fluorophenyl)fulven

Darstellung: *p*-Fluorobenzaldehyd (1.095 mL, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Cyclopentadien **96** (908 μ L, 11 mmol, 1.1 Äquiv.) nach **AV4** umgesetzt. Nach wässriger Aufbereitung und Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **66d** mit einer Ausbeute von 57% (990.0 mg, 5.7 mmol) als orangenes Öl vor.



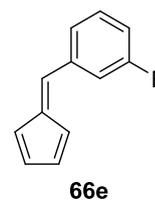
GC-MS: Berechnet für $[C_{12}H_{10}F]^+$: 172; gefunden: 172; $R_t = 5.03$.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.57$ (dd, $J = 8.7, 5.5$ Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.11 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.72 – 6.62 (m, 2H), 6.52 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.36 – 6.29 ppm (m, 1H).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 163.35$ (d, $J = 250.8$ Hz), 145.10, 136.99, 135.86, 133.03 (d, $J = 18.0$ Hz), 132.62 (d, $J = 8.3$ Hz), 131.01, 127.34, 120.08, 115.99 ppm (d, $J = 21.8$ Hz).

6-(*m*-Fluorophenyl)fulven

Darstellung: *m*-Fluorobenzaldehyd (1.084 mL, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Cyclopentadien **96** (908 μ L, 11 mmol, 1.1 Äquiv.) nach **AV4** umgesetzt. Nach wässriger Aufbereitung und Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **66e** mit einer Ausbeute von 68% (1.171 g, 6.8 mmol) als orangenes Öl vor.



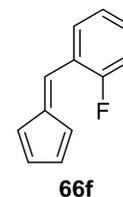
GC-MS: Berechnet für $[C_{12}H_{10}F]^+$: 172; gefunden: 172; $R_t = 4.97$.

1H -NMR (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 7.06 - 7.01$ (m, 2H), 6.94 – 6.89 (m, 1H), 6.82 – 6.78 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.55 – 6.47 (m, 2H), 6.41 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 6.19 ppm (dd, $J = 3.5, 1.7$ Hz, 1H).

^{13}C -NMR (101 MHz, C_6D_6): $\delta = 163.22$ (d, $J = 245.8$ Hz), 146.87, 136.39, 136.15 (d, $J = 2.5$ Hz), 131.73, 130.30 (d, $J = 8.2$ Hz), 127.50, 126.51 (d, $J = 2.8$ Hz), 120.46, 117.28 (d, $J = 21.9$ Hz), 115.80 ppm (d, $J = 21.3$ Hz).

6-(*o*-Fluorophenyl)fulven

Darstellung: *o*-Fluorobenzaldehyd (1.086 mL, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Cyclopentadien **96** (908 μ L, 11 mmol, 1.1 Äquiv.) nach **AV4** umgesetzt. Nach wässriger Aufbereitung und Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **66f** mit einer Ausbeute von 48% (838.0 mg, 4.8 mmol) als orangenes Öl vor.



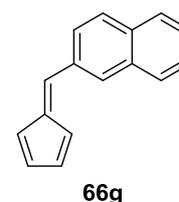
GC-MS: Berechnet für $[C_{12}H_{10}F]^+$: 172; gefunden: 172; $R_t = 4.98$.

1H -NMR (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 7.40$ (dd, $J = 8.7, 7.1$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.88 – 6.83 (m, 1H), 6.80 – 6.75 (m, 1H), 6.74 – 6.71 (m, 1H), 6.57 – 6.50 (m, 2H), 6.40 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 6.20 ppm (dd, $J = 3.5, 1.6$ Hz, 1H).

^{13}C -NMR (101 MHz, C_6D_6): $\delta = 161.76$ (d, $J = 251.2$ Hz), 147.42, 136.27, 132.49 (d, $J = 2.4$ Hz), 131.87, 130.80 (d, $J = 8.3$ Hz), 129.51 (d, $J = 4.7$ Hz), 127.33, 124.38 (d, $J = 3.7$ Hz), 120.68, 115.76 ppm (d, $J = 21.7$ Hz).

6-(2-Naphthyl)fulven

Darstellung: 2-Naphthylaldehyd (1.562 g, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Cyclopentadien **96** (991 μ L, 12 mmol, 1.2 Äquiv.) nach **AV5** umgesetzt. Nach Umkristallisation aus Ethylacetat / *n*Pentan lag das Produkt **66g** mit einer Ausbeute von 86% (1.770 g, 8.6 mmol) als orang-roter, kristalliner Feststoff vor.



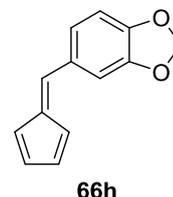
GC-MS: Berechnet für $[C_{16}H_{13}]^+$: 205; gefunden: 205; $R_t = 7.01$.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.04$ (s, 1H), 7.92 – 7.83 (m, 3H), 7.77 (dd, $J = 8.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 6.83 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.76 – 6.70 (m, 1H), 6.56 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.40 ppm (dt, $J = 5.1, 1.8$ Hz, 1H).

^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 145.61, 138.45, 135.73, 134.52, 133.53, 133.47, 131.34, 130.92, 128.69, 128.48, 127.84, 127.51, 127.48, 127.21, 126.71, 120.55$ ppm.

6-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)fulven

Darstellung: Piperonylaldehyd (1.501 g, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Cyclopentadien **96** (908 μ L, 11 mmol, 1.1 Äquiv.) nach **AV4** umgesetzt. Nach wässriger Aufbereitung und Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **66h** mit einer Ausbeute von 63% (1.250 g, 6.3 mmol) als orangenes Öl vor.



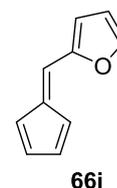
GC-MS: Berechnet für $[C_{13}H_{11}O_2]^+$: 199; gefunden: 199; $R_t = 7.43$.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.17$ (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.08 (dd, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.73 – 6.63 (m, 2H), 6.49 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.31 (dt, $J = 5.0, 1.7$ Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 6.02 ppm (s, 2H).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 148.90, 148.32, 138.31, 135.29, 130.19, 127.55, 126.46, 119.83, 110.14, 108.75, 101.62$ ppm.

6-(2-Furanyl)fulven

Darstellung: 2-Furaldehyd (837 μ L, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Cyclopentadien **96** (908 μ L, 11 mmol, 1.1 Äquiv.) nach **AV4** umgesetzt. Nach wässriger Aufbereitung und Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **66i** mit einer Ausbeute von 54% (780 mg, 5.4 mmol) als rotes Öl vor.



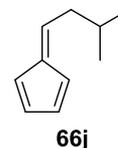
GC-MS: Berechnet für $[C_{10}H_9O]^+$: 145; gefunden: 145; $R_t = 4.78$

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.59$ (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.70 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.66 – 6.58 (m, 1H), 6.50 (dd, $J = 3.4, 1.8$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.27 ppm (dd, $J = 3.4, 1.8$ Hz, 1H).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 145.75, 134.55, 130.85, 126.43, 122.55, 121.40, 117.08, 112.57$ ppm.

6-Isopropylfulven

Darstellung: 3-Methylbutraldehyd (1.093 mL, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Cyclopentadien **96** (908 μ L, 11 mmol, 1.1 Äquiv.) nach **AV4** umgesetzt. Nach wässriger Aufbereitung und Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **66j** mit einer Ausbeute von 83% (1.116 g, 8.3 mmol) als gelbes Öl vor.



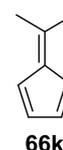
GC-MS: Berechnet für $[C_{10}H_{15}]^+$: 135; gefunden: 135; $R_t = 3.87$

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 6.60 - 6.49$ (m, 2H), 6.46 (dd, $J = 13.6, 6.4$ Hz, 2H), 6.25 – 6.18 (m, 1H), 2.49 – 2.35 (m, 2H), 1.84 (dp, $J = 13.3, 6.7$ Hz, 1H), 0.97 ppm (d, $J = 6.7$ Hz, 6H).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 146.78, 142.39, 133.08, 130.83, 125.69, 119.47, 40.15, 28.99, 22.70$ ppm.

6,6-Dimethylfulven^[155-156]

Darstellung: Aceton (735.0 μ L, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Cyclopentadien **96** (908 μ L, 11 mmol, 1.1 Äquiv.) nach **AV4** umgesetzt. Nach wässriger Aufbereitung und Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **66k** mit einer Ausbeute von 33% (359.0 mg, 3.3 mmol) als gelbes Öl vor.



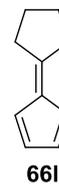
GC-MS: Berechnet für $[C_8H_{11}]^+$: 107; gefunden: 107; $R_t = 3.16$.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 6.57 - 6.52$ (m, 2H), 6.52 – 6.47 (m, 2H), 2.22 ppm (s, 6H).

^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 150.24, 142.60, 130.78, 120.68, 23.24$ ppm.

6,6-Tetramethylenfulven^[155-156]

Darstellung: Cyclopentanon (893.5 μL , 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Cyclopentadien **96** (908 μL , 11 mmol, 1.1 Äquiv.) nach **AV4** umgesetzt. Nach wässriger Aufbereitung und Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **66l** mit einer Ausbeute von 24% (322.5 mg, 2.4 mmol) als gelbes Öl vor.



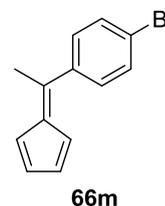
GC-MS: Berechnet für $[\text{C}_{10}\text{H}_{13}]^+$: 133; gefunden: 133; $R_t = 4.33$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.47 - 6.42$ (m, 2H), $6.42 - 6.36$ (m, 2H), 2.82 (t, $J = 7.3$ Hz, 4H), 1.84 – 1.78 ppm (m, 4H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 162.86, 138.44, 130.26, 121.52, 33.28, 26.20$ ppm.

1-Bromo-4-(1-(Cyclopenta-2,4-dien-1-yliden)ethyl)benzol

Darstellung: 4-Bromacetophenon (2.031 g, 10 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit Cyclopentadien **96** (908 μL , 11 mmol, 1.1 Äquiv.) nach **AV4** umgesetzt. Nach wässriger Aufbereitung und Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **66m** mit einer Ausbeute von 32% (814.8 mg, 5.4 mmol) als rotes Öl vor.



GC-MS: Berechnet für $[\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{Br}]^+$: 248; gefunden: 248; $R_t = 6.17$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.53$ (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.64 – 6.60 (m, 1H), 6.58 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.15 – 6.11 (m, 1H), 2.52 ppm (s, 3H).

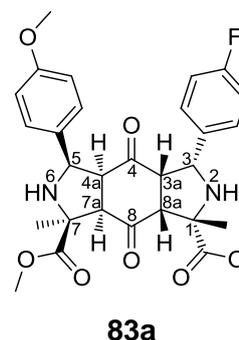
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 148.16, 143.93, 141.05, 132.39, 132.15, 131.27, 130.94, 123.46, 122.73, 121.27, 22.60$ ppm.

10.3.4 Experimente zur doppelten (3+2)-Cycloaddition von 1,4-Benzochinon mit α -Iminoestern

10.3.4.1 Synthese der gemischten *syn*-Cycloadditionsprodukte 83

(1*S*,3*R*,3*aS*,4*aS*,5*R*,7*S*,7*aR*,8*aR*)-Dimethyl 3-(4'-fluorophenyl)-5-(4''-methoxyphenyl)-1,7-dimethyl-4,8-dioxododecahydropyrrolo [3,4-*f*]isoindole-1,7-dicarb-oxylate^[82]

Darstellung: 1,4-Benzochinon **74** (32.4 mg, 300 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit α -Iminoester **38bb** (62.8 mg, 300 μ mol, 1 Äquiv.) und α -Iminoester **38bj** (79.7 mg, 360 μ mol, 1.2 Äquiv.) nach **AV9** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **83a** mit einer Ausbeute von 51% (82.4 mg, 153 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor.



DC: $R_f = 0.3$ (cHexan/AcOEt 1:1)

HPLC: Bedingungen: CHIRAPAK IA Säule, (CH₂Cl₂/EtOH = 100/2) / *iso*-Hexan = 50/50, Flussrate = 0.5 mL min⁻¹, Nebenantiomere: $R_t = 24.78$ min; Hauptenantiomere: $R_t = 21.51$ min; 98% ee.

(Der Enantiomerenüberschuss wurde nach der ersten Cycloaddition bestimmt, da die erste Cycloaddition der enantioselektive Schritt ist. Die zweite Cycloaddition ist regio- und diastereoselektiv.)

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = -3.2$ (c = 1.0 in CH₂Cl₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.10$ (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.07 – 7.01 (m, 2H), 6.91 – 6.84 (m, 2H), 6.78 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.68 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.78 (s, 6H), 3.74 (s, 3H), 3.35 – 3.22 (m, 4H), 2.50 (br s, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.50 ppm (s, 3H).

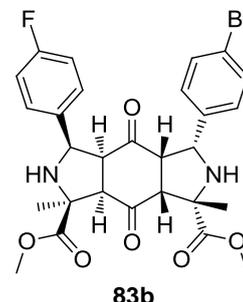
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 206.41, 204.25, 174.06, 173.88, 161.89$ (d, $J = 245.7$ Hz), 158.98, 134.42 (d, $J = 3.2$ Hz), 129.91, 128.77 (d, $J = 8.1$ Hz), 128.13, 115.06 (d, $J = 21.4$ Hz), 113.82, 69.49, 69.05, 62.26, 62.03, 61.89, 60.92, 57.38, 56.51, 55.31, 52.78, 52.69, 26.11, 25.84 ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 3327, 2928, 1849, 2162, 1981, 1724, 1609, 1510, 1437, 1375, 1246, 1138, 1032$ cm⁻¹.

HRMS: Für [M+H]⁺ C₂₉H₃₂FN₂O₇ ber.: 539.21881, gef.: 539.21861.

(1S,3R,3aS,4aS,5R,7S,7aR,8aR)-Dimethyl 3-(4-bromophenyl)-5-(4-fluorophenyl)-1,7-dimethyl-4,8-dioxododecahydropyrrolo[3,4-f]isoindol-1,7-dicarboxylat

Darstellung: 1,4-Benzochinon **74** (32.4 mg, 300 μmol , 1 Äquiv.) wurde mit α -Iminoester **38ba** (81.0 mg, 300 μmol , 1 Äquiv.) und α -Iminoester **38bb** (75.3 mg, 360 μmol , 1.2 Äquiv.) nach **AV6** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **83b** mit einer Ausbeute von 56% (98.9 mg, 168 μmol) als farbloser, amorpher Feststoff vor.



DC: $R_f = 0.33$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1)

HPLC: Bedingungen: CHIRAPAK IA Säule, ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH} = 100/2$) / *iso*-Hexan = 50/50, Flussrate = 0.5 mL min^{-1} , Nebenantiomere: $R_t = 25.81$ min; Hauptenantiomere: $R_t = 23.34$ min; 98% ee.

(Der Enantiomerenüberschuss wurde nach der ersten Cycloaddition bestimmt, da die erste Cycloaddition der enantioselektive Schritt ist. Die zweite Cycloaddition ist regio- und diastereoselektiv.)

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = -28.3$ ($c = 2.0$ in CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.32$ (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.12 – 7.04 (m, 2H), 6.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.95 – 6.86 (m, 2H), 4.60 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.79 – 3.72 (m, 6H), 3.36 – 3.25 (m, 4H), 2.37 (br s, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.53 ppm (s, 3H).

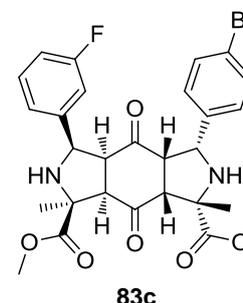
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 205.86, 203.79, 173.99, 162.01$ (d, $J = 246.0$ Hz), 137.55, 134.01 (d, $J = 3.1$ Hz), 131.34, 128.67, 128.51 (d, $J = 8.1$ Hz), 121.25, 115.19 (d, $J = 21.4$ Hz), 69.49, 69.46, 61.96, 61.84, 56.56, 56.44, 52.79, 26.06 ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 3354, 3325, 2931, 2850, 1726, 1607, 1510, 1438, 1298, 1224, 1148, 1012$ cm^{-1} .

HRMS: Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{O}_6\text{N}_2^{79}\text{BrF}$ ber.: 587.11875, gef.: 587.11832;
Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{O}_6\text{N}_2^{81}\text{BrF}$ ber.: 589.11671, gef.: 589.11619.

(1S,3R,3aS,4aS,5R,7S,7aR,8aR)-Dimethyl 3-(4-bromophenyl)-5-(3-fluorophenyl)-1,7-dimethyl-4,8-dioxododecahydropyrrolo[3,4-f]isoindol-1,7-dicarboxylat

Darstellung: 1,4-Benzochinon **74** (32.4 mg, 300 μmol , 1 Äquiv.) wurde mit α -Iminoester **38ba** (81.0 mg, 300 μmol , 1 Äquiv.) und α -Iminoester **38bc** (75.3 mg, 360 μmol , 1.2 Äquiv.) nach **AV6** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **83c** mit einer Ausbeute von 34% (60.3 mg, 68 μmol) als farbloser, amorpher Feststoff vor.



DC: $R_f = 0.33$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1)

HPLC: Bedingungen: CHIRAPAK IA Säule, ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH} = 100/2$) / *iso*-Hexan = 50/50, Flussrate = 0.5 mL min^{-1} , Nebenenantiomer: $R_t = 25.81$ min; Hauptenantiomer: $R_t = 23.34$ min; 98% ee.

(Der Enantiomerenüberschuss wurde nach der ersten Cycloaddition bestimmt, da die erste Cycloaddition der enantioselektive Schritt ist. Die zweite Cycloaddition ist regio- und diastereoselektiv.)

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = 18.1$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.32$ (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.21 – 7.13 (m, 1H), 7.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.98 – 6.92 (m, 1H), 6.92 – 6.84 (m, 1H), 6.83 – 6.77 (m, 1H), 4.61 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.75 (s, 6H), 3.44 – 3.24 (m, 4H), 2.33 (br s, 2H), 1.60 – 1.53 ppm (m, 6H).

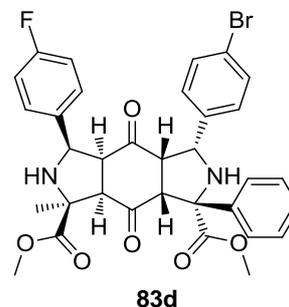
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 205.59, 203.40, 174.12, 174.01, 162.82$ (d, $J = 245.8$ Hz), 141.14 (d, $J = 7.1$ Hz), 137.47, 131.32, 129.82 (d, $J = 8.2$ Hz), 128.55, 122.63 (d, $J = 2.7$ Hz), 121.19, 114.24 (d, $J = 20.9$ Hz), 113.72 (d, $J = 22.6$ Hz), 69.57, 69.51, 62.29, 62.21, 62.11, 56.41, 56.33, 52.84, 26.25, 26.20 ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 3327, 2928, 2163, 1721, 1616, 1590, 1487, 1446, 1375, 1265, 1140, 1072, 1010$ cm^{-1} .

HRMS: Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{O}_6\text{N}_2^{79}\text{BrF}$ ber.: 587.11875, gef.: 587.11766;
Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{O}_6\text{N}_2^{81}\text{BrF}$ ber.: 589.11671, gef.: 589.11609.

(1R,3R,3aS,4aS,5R,7S,7aR,8aR)-Dimethyl 3-(4-bromophenyl)-5-(4-fluorophenyl)-7-methyl-4,8-dioxo-1-phenyldodecahydropyrrolo [3,4-f]isoindol-1,7-dicarboxylat

Darstellung: 1,4-Benzochinon **74** (32.4 mg, 300 μmol , 1 Äquiv.) wurde mit α -Iminoester **38ca** (99.7 mg, 300 μmol , 1 Äquiv.) und α -Iminoester **38bb** (75.3 mg, 360 μmol , 1.2 Äquiv.) nach **AV6** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **83g** mit einer Ausbeute von 72% (140.4 mg, 216 μmol) als farbloser, amorpher Feststoff vor.



DC: $R_f = 0.44$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1)

HPLC: Bedingungen: CHIRAPAK IA Säule, ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH} = 100/2$) / *iso*-Hexan = 40/60, Flussrate = 0.5 mL min^{-1} , Nebenantiomere: $R_t = 23.69$ min; Hauptenantiomere: $R_t = 31.07$ min; 98% ee.

(Der Enantiomerenüberschuss wurde nach der ersten Cycloaddition bestimmt, da die erste Cycloaddition der enantioselektive Schritt ist. Die zweite Cycloaddition ist regio- und diastereoselektiv.)

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = 104.3$ ($c = 2.0$ in CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.66$ (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.36 – 7.31 (m, 3H), 7.26 – 7.21 (m, 2H), 6.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.88 – 6.81 (m, 2H), 4.79 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.33 (dd, $J = 9.9, 9.0$ Hz, 1H), 3.13 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.08 (br s, 1H), 2.59 (dd, $J = 10.0, 9.7$ Hz, 1H), 2.40 (br s, 1H), 1.57 ppm (s, 3H).

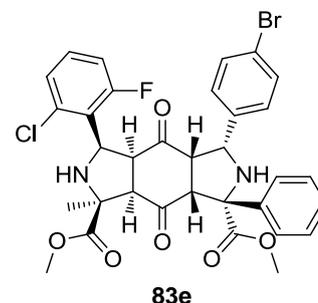
$^{13}\text{C-NMR}$ ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 207.22, 203.84, 172.97, 172.05, 162.13$ (d, $J = 246.8$ Hz), 139.55, 137.84, 133.74 (d, $J = 3.0$ Hz), 131.55, 129.65, 128.74, 128.56 (d, $J = 8.0$ Hz), 128.33, 126.31, 121.64, 115.48 (d, $J = 21.5$ Hz), 73.31, 69.52, 62.32, 61.08, 60.08, 59.92, 58.14, 57.37, 52.89, 52.84, 25.38 ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 3313, 2927, 2850, 2349, 2251, 2016, 1730, 1604, 1508, 1434, 1268, 1139, 1010$ cm^{-1} .

HRMS: Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{O}_6\text{N}_2^{79}\text{BrF}$ ber.: 649.13440, gef.: 649.13467;
Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{O}_6\text{N}_2^{81}\text{BrF}$ ber.: 651.13236, gef.: 651.13189.

(1R,3R,3aS,4aS,5R,7S,7aR,8aR)-Dimethyl 3-(4-bromophenyl)-5-(2-chloro-6-fluorophenyl)-7-methyl-4,8-dioxo-1-phenyldodecahydropyrrolo [3,4-f]isoindol-1,7-dicarboxylat

Darstellung: 1,4-Benzochinon **74** (32.4 mg, 300 μmol , 1 Äquiv.) wurde mit α -Iminoester **38ca** (99.7 mg, 300 μmol , 1 Äquiv.) und α -Iminoester **38be** (109.6 mg, 450 μmol , 1.5 Äquiv.) nach **AV6** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **83d** mit einer Ausbeute von 57% (117.3 mg, 171 μmol) als farbloser, amorpher Feststoff vor.



DC: $R_f = 0.43$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1)

HPLC: Bedingungen: CHIRAPAK IA Säule, ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH} = 100/2$) / *iso*-Hexan = 40/60, Flussrate = 0.5 mL min^{-1} , Nebenenantiomer: $R_t = 23.69$ min; Hauptenantiomer: $R_t = 31.07$ min; 98% ee.

(Der Enantiomerenüberschuss wurde nach der ersten Cycloaddition bestimmt, da die erste Cycloaddition der enantioselektive Schritt ist. Die zweite Cycloaddition ist regio- und diastereoselektiv.)

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = 33.2$ ($c = 2.0$ in CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.60$ (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.46 – 7.30 (m, 5H), 7.18 – 7.09 (m, 4H), 6.90 – 6.76 (m, 1H), 4.93 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.53 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.40 (dd, $J = 9.7, 8.8$ Hz, 1H), 3.21 (br s, 1H), 3.02 (dd, $J = 10.2, 9.5$ Hz, 1H), 1.51 ppm (s, 3H).

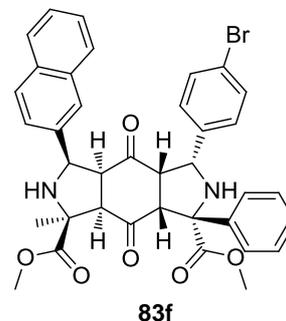
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 205.88, 203.50, 173.68, 171.79, 161.48$ (d, $J = 245.7$ Hz), 139.79, 137.21, 131.79, 129.72 (d, $J = 10.8$ Hz), 129.00, 128.84, 128.41, 126.06, 121.90, 114.74 (d, $J = 23.8$ Hz), 74.27, 69.80, 61.73, 61.62, 59.71, 57.85, 56.74, 53.04, 52.99, 24.95 ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 3346, 2925, 2850, 1724, 1608, 1574, 1487, 1447, 1236, 1147, 1073, 1009$ cm^{-1} .

HRMS: Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{N}_2^{79}\text{Br}^{35}\text{ClF}$ ber.: 683.09543, gef.: 683.09540;
Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{N}_2^{79}\text{Br}^{37}\text{ClF}$ ber.: 685.09248, gef.: 685.09266;
Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{N}_2^{81}\text{Br}^{37}\text{ClF}$ ber.: 687.09043, gef.: 687.09065.

(1*R*,3*R*,3*a*S,4*a*S,5*R*,7*S*,7*a*R,8*a*R)-Dimethyl 3-(4-bromophenyl)-7-methyl-5-(naphthalen-2-yl)-4,8-dioxo-1-phenyldodecahydropyrrolo [3,4-*f*]isoindol-1,7-dicarboxylat

Darstellung: 1,4-Benzochinon **74** (32.4 mg, 300 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit α -Iminoester **38ca** (99.7 mg, 300 μ mol, 1 Äquiv.) und α -Iminoester **38bm** (86.9 mg, 360 μ mol, 1.2 Äquiv.) nach **AV6** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **83e** mit einer Ausbeute von 70% (143.2 mg, 210 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor.



DC: $R_f = 0.47$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1)

HPLC: Bedingungen: CHIRAPAK IA Säule, ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH} = 100/2$) / *iso*-Hexan = 40/60, Flussrate = 0.5 mL min^{-1} , Nebenantiomere: $R_t = 23.69$ min; Hauptenantiomere: $R_t = 31.07$ min; 98% ee.

(Der Enantiomerenüberschuss wurde nach der ersten Cycloaddition bestimmt, da die erste Cycloaddition der enantioselektive Schritt ist. Die zweite Cycloaddition ist regio- und diastereoselektiv.)

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = -85.8$ ($c = 2.0$ in CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.96$ (s, 1H), 7.80 – 7.69 (m, 2H), 7.69 – 7.61 (m, 3H), 7.51 – 7.42 (m, 2H), 7.33 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.01 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.48 (dd, $J = 10.0, 9.0$ Hz, 1H), 3.17 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.02 (br s, 1H), 2.69 (dd, $J = 9.8, 9.5$ Hz, 1H), 2.62 (br s, 1H), 1.64 ppm (s, 3H).

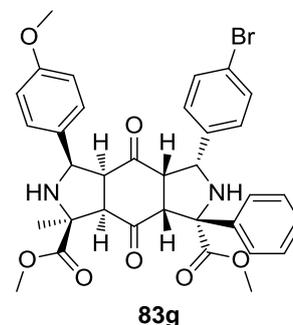
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 207.38, 203.74, 173.03, 172.30, 139.81, 137.98, 135.50, 133.15, 133.01, 131.35, 129.52, 128.74, 128.39, 128.16, 128.11, 127.81, 126.40, 126.30, 125.72, 124.66, 121.35, 73.33, 69.78, 62.41, 61.90, 60.89, 60.10, 58.38, 57.12, 52.96, 52.82, 25.39$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 3328, 2935, 2857, 2614, 2285, 2163, 2049, 1981, 1734, 1602, 1489, 1252, 1143$ cm^{-1} .

HRMS: Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{N}_2^{79}\text{Br}$ ber.: 681.15948, gef.: 681.15985;
Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{N}_2^{81}\text{Br}$ ber.: 683.15743, gef.: 683.15696.

(1R,3R,3aS,4aS,5R,7S,7aR,8aR)-Dimethyl 3-(4-bromophenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-7-methyl-4,8-dioxo-1-phenyldodecahydropyrrolo [3,4-f]isoindol-1,7-dicarboxylat

Darstellung: 1,4-Benzochinon **74** (32.4 mg, 300 μmol , 1 Äquiv.) wurde mit α -Iminoester **38ca** (99.7 mg, 300 μmol , 1 Äquiv.) und α -Iminoester **38bj** (79.7 mg, 360 μmol , 1.2 Äquiv.) nach **AV6** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **83f** mit einer Ausbeute von 64% (126.5 mg, 191 μmol) als farbloser, amorpher Feststoff vor.



DC: $R_f = 0.36$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1)

HPLC: Bedingungen: CHIRAPAK IA Säule, ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH} = 100/2$) / *iso*-Hexan = 40/60, Flussrate = 0.5 mL min^{-1} , Nebenenantiomer: $R_t = 23.69$ min; Hauptenantiomer: $R_t = 31.07$ min; 98% ee.

(Der Enantiomerenüberschuss wurde nach der ersten Cycloaddition bestimmt, da die erste Cycloaddition der enantioselektive Schritt ist. Die zweite Cycloaddition ist regio- und diastereoselektiv.)

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = 36.5$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.69$ (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.39 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.35 – 7.29 (m, 3H), 7.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.83 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.71 (s, 6H), 3.32 (dd, $J = 10.2, 9.0$ Hz, 1H), 3.08 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 2.55 (dd, $J = 9.9, 9.8$ Hz, 1H), 1.56 ppm (s, 3H).

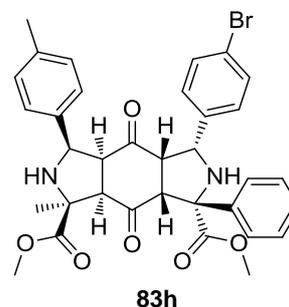
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 207.58, 204.12, 172.96, 172.14, 159.05, 139.72, 138.10, 131.48, 129.76, 129.58, 128.65, 128.17, 127.96, 126.47, 121.49, 113.94, 73.14, 69.72, 62.37, 61.31, 60.40, 59.92, 58.54, 57.17, 55.25, 52.86, 52.78, 25.25$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 3727, 3302, 2950, 2618, 2322, 2162, 2047, 1980, 1733, 1509, 1435, 1248, 1142, 1031$ cm^{-1} .

HRMS: Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{O}_7\text{N}_2^{79}\text{Br}$ ber.: 661.15439, gef.: 661.15457;
Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{O}_7\text{N}_2^{81}\text{Br}$ ber.: 663.15234, gef.: 663.15181.

(1R,3R,3aS,4aS,5R,7S,7aR,8aR)-Dimethyl 3-(4-bromophenyl)-7-methyl-4,8-dioxo-1-phenyl-5-p-tolyldodecahydropyrrolo[3,4-f]isoindol-1,7-dicarboxylat

Darstellung: 1,4-Benzochinon **74** (32.4 mg, 300 μmol , 1 Äquiv.) wurde mit α -Iminoester **38ca** (99.7 mg, 300 μmol , 1 Äquiv.) und α -Iminoester **38bg** (73.9 mg, 360 μmol , 1.2 Äquiv.) nach **AV6** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **83h** mit einer Ausbeute von 63% (123.1 mg, 190 μmol) als farbloser, amorpher Feststoff vor.



DC: $R_f = 0.43$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1)

HPLC: Bedingungen: CHIRAPAK IA Säule, ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH} = 100/2$) / *iso*-Hexan = 40/60, Flussrate = 0.5 mL min^{-1} , Nebenantiomere: $R_t = 23.69$ min; Hauptenantiomere: $R_t = 31.07$ min; 98% ee.

(Der Enantiomerenüberschuss wurde nach der ersten Cycloaddition bestimmt, da die erste Cycloaddition der enantioselektive Schritt ist. Die zweite Cycloaddition ist regio- und diastereoselektiv.)

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = 87.2$ ($c = 2.0$ in CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.67$ (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.39 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.36 – 7.29 (m, 3H), 7.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.83 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.34 (dd, $J = 10.2, 9.0$ Hz, 1H), 3.08 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 2.59 (dd, $J = 9.9, 9.7$ Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.57 ppm (s, 3H).

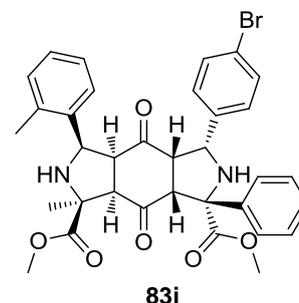
$^{13}\text{C-NMR}$ (^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 207.55, 204.10, 172.99, 172.16, 139.68, 138.03, 137.63, 134.65, 131.47, 129.74, 129.33, 128.64, 128.16, 126.71, 126.44, 121.50, 73.17, 69.80, 62.35, 61.69, 60.45, 59.93, 58.55, 57.13, 52.88, 52.78, 25.24, 21.21$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 3314, 2925, 2849, 1731, 1708, 1487, 1430, 1268, 1242, 1137, 1009$ cm^{-1} ;

HRMS: Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{N}_2^{79}\text{Br}$ ber.: 645.15948, gef.: 645.15997;
Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{N}_2^{81}\text{Br}$ ber.: 647.15743, gef.: 647.15697.

(1R,3R,3aS,4aS,5R,7S,7aR,8aR)-Dimethyl 3-(4-bromophenyl)-7-methyl-4,8-dioxo-1-phenyl-5-*o*-tolylidodecahydropyrrolo[3,4-*f*]isoindol-1,7-dicarboxylat

Darstellung: 1,4-Benzochinon **74** (32.4 mg, 300 μmol , 1 Äquiv.) wurde mit α -Iminoester **38ca** (99.7 mg, 300 μmol , 1 Äquiv.) und α -Iminoester **38bi** (73.9 mg, 360 μmol , 1.2 Äquiv.) nach **AV6** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **83i** mit einer Ausbeute von 69% (135.1 mg, 209 μmol) als farbloser, amorpher Feststoff vor.



DC: $R_f = 0.45$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1)

HPLC: Bedingungen: CHIRAPAK IA Säule, ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH} = 100/2$) / *iso*-Hexan = 40/60, Flussrate = 0.5 mL min^{-1} , Nebenenantiomer: $R_t = 23.69$ min; Hauptenantiomer: $R_t = 31.07$ min; 98% ee.

(Der Enantiomerenüberschuss wurde nach der ersten Cycloaddition bestimmt, da die erste Cycloaddition der enantioselektive Schritt ist. Die zweite Cycloaddition ist regio- und diastereoselektiv.)

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = 202.9$ ($c = 2.0$ in CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.81$ (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.42 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.10 – 7.01 (m, 2H), 6.93 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.94 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.45 (dd, $J = 10.2, 8.9$ Hz, 1H), 3.09 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 2.99 (br s, 1H), 2.55 (dd, $J = 10.0, 10.0$ Hz, 1H), 2.33 (br s, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.63 ppm (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 208.03, 203.12, 172.59, 172.16, 139.48, 138.41, 136.66, 135.90, 131.51, 130.91, 130.01, 128.64, 128.23, 128.09, 126.50, 126.09, 124.64, 121.47, 72.84, 69.34, 62.81, 60.28, 59.68, 58.68, 57.45, 57.13, 52.92, 52.74, 24.95, 19.77$ ppm.

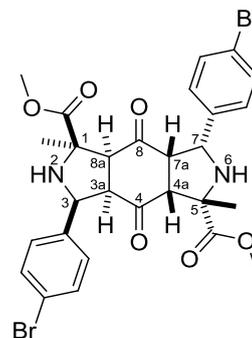
FT-IR: $\tilde{\nu} = 3314, 2952, 1727, 1706, 1487, 1432, 1268, 1242, 1136, 1011$ cm^{-1} .

HRMS: Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{N}_2^{79}\text{Br}$ ber.: 645.15948, gef.: 645.16046;
Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{N}_2^{81}\text{Br}$ ber.: 647.15743, gef.: 647.15772.

10.3.4.2 Synthese der *anti*-Cycloadditionsprodukte 75

***rel*-(1*R*,3*S*,3*aR*,4*aR*,5*S*,7*R*,7*aS*,8*aS*)-Dimethyl 3,7-bis(4-bromophenyl)-1,5-dimethyl-4,8-dioxododecahydropyrrolo[3,4-*f*]isoindole-1,5-dicarboxylat^[82]**

Darstellung: 1,4-Benzochinon **74** (32.4 mg, 300 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit α -Iminoester **38ba** (178.3 mg, 660 μ mol, 2.2 Äquiv.) nach **AV7** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **75a** mit einer Ausbeute von 65% (127.0 mg, 195 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. Die Verbindung wurde aus EtOAc / nPentan umkristallisiert.



75a

DC: $R_f = 0.40$ (cHexan/AcOEt 1:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.44$ (d, $J = 8.4$ Hz, 4H), 7.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H), 4.69 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.72 (dd, $J = 9.2, 8.5$ Hz, 2H), 3.56 (s, 6H), 2.72 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 1.48 ppm (s, 6H).

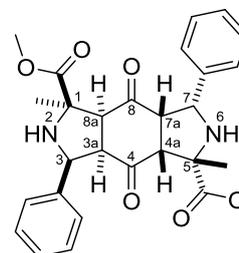
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 204.29, 173.86, 137.51, 131.47, 129.05, 121.53, 68.82, 62.14, 61.48, 55.93, 52.76, 25.98$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 3339, 1734, 1702, 1403, 1281, 1240, 1186, 1135, 1069, 1006$ cm⁻¹

HRMS: Für [M+H]⁺ C₂₈H₂₉⁷⁹Br₂N₂O₆ ber.: 647.03869, gef.: 647.04001;
Für [M+H]⁺ C₂₈H₂₉⁷⁹Br⁸¹BrN₂O₆ ber.: 649.03664, gef.: 649.03710;
Für [M+H]⁺ C₂₈H₂₉⁸¹Br₂N₂O₆ ber.: 651.03460, gef.: 651.03484.

***rel*-(1*R*,3*S*,3*aR*,4*aR*,5*S*,7*R*,7*aS*,8*aS*)-Dimethyl 1,5-dimethyl-4,8-dioxo-3,7-diphenyl-dodecahydropyrrolo[3,4-*f*]isoindol-1,5-dicarboxylat**

Darstellung: 1,4-Benzochinon **74** (32.4 mg, 300 μmol , 1 Äquiv.) wurde mit α -Iminoester **38bf** (126.2 mg, 660 μmol , 2.2 Äquiv.) nach **AV7** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **75b** mit einer Ausbeute von 53% (78.3 mg, 159 μmol) als farbloser, amorpher Feststoff vor.



75b

DC: $R_f = 0.4$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.33\text{--}7.25$ (m, 8H), 7.23–7.19 (m, 2H), 4.69 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.67 (dd, $J = 9.2, 8.9$ Hz, 2H), 3.54 (s, 6H), 2.45 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 1.36 ppm (s, 6H).

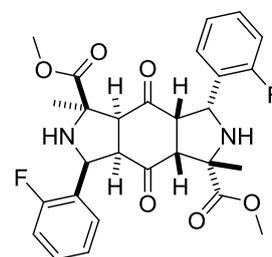
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 204.66, 174.13, 138.56, 128.51, 127.72, 127.24, 68.43, 62.82, 61.64, 56.72, 52.52, 26.05$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 3368, 1746, 1703, 1451, 1355, 1289, 1232, 1187, 1130, 1028$ cm^{-1} .

HRMS: Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_6$ ber.: 491.21766, gef.: 491.21719.

***rel*-(1*R*,3*S*,3*aR*,4*aR*,5*S*,7*R*,7*aS*,8*aS*)-Dimethyl 3,7-bis(2-fluorophenyl)-1,5-dimethyl-4,8-dioxododecahydropyrrolo[3,4-*f*]isoindol-1,5-dicarboxylat**

Darstellung: 1,4-Benzochinon **74** (32.4 mg, 300 μmol , 1 Äquiv.) wurde mit α -Iminoester **38bd** (138.1 mg, 660 μmol , 2.2 Äquiv.) nach **AV7** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **75c** mit einer Ausbeute von 56% (88.5 mg, 168 μmol) als farbloser, amorpher Feststoff vor.



75c

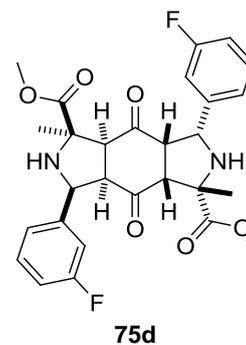
DC: $R_f = 0.44$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.63\text{--}7.55$ (m, 2H), 7.30–7.22 (m, 2H), 7.20–7.12 (m, 2H), 7.06–6.99 (m, 2H), 4.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.88 (dd, $J = 9.4, 8.5$ Hz, 2H), 3.51 (s, 6H), 2.86 (d, $J = 9.4$ Hz, 2H), 1.49 ppm (s, 6H).

- ¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ = 203.92, 173.58, 160.40 (d, *J* = 246.2 Hz), 129.35 (d, *J* = 8.2 Hz), 128.10 (d, *J* = 3.7 Hz), 124.26 (d, *J* = 3.2 Hz), 115.23 (d, *J* = 21.4 Hz), 68.69, 62.02, 56.97 (d, *J* = 3.1 Hz), 54.99, 52.59, 25.43 ppm.
- FT-IR:** $\tilde{\nu}$ = 3371, 1746, 1706, 1482, 1360, 1290, 1236, 1164, 1131 cm⁻¹.
- HRMS:** Für [M+H]⁺ C₂₈H₂₉F₂N₂O₆ ber.: 527.19882, gef.: 527.19833.

***rel*-(1*R*,3*S*,3*aR*,4*aR*,5*S*,7*R*,7*aS*,8*aS*)-Dimethyl 3,7-bis(3-fluorophenyl)-1,5-dimethyl-4,8-dioxododecahydropyrrolo[3,4-*f*]isoindol-1,5-dicarboxylat**

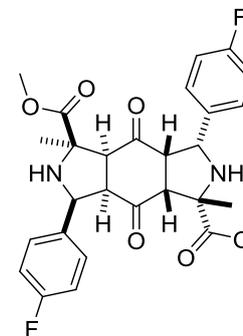
Darstellung: 1,4-Benzochinon **74** (32.4 mg, 300 μmol, 1 Äquiv.) wurde mit α-Iminoester **38bc** (138.1 mg, 660 μmol, 2.2 Äquiv.) nach **AV7** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **75d** mit einer Ausbeute von 60% (94.8 mg, 180 μmol) als farbloser, amorpher Feststoff vor.



- DC:** R_f = 0.50 (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1)
- ¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.33–7.26 (m, 2H), 7.15–7.06 (m, 4H), 6.97–6.89 (m, 2H), 4.70 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.77 (dd, *J* = 9.2, 8.7 Hz, 2H), 3.57 (s, 6H), 2.60 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 2.31 (br s, 2H), 1.44 ppm (s, 6H).
- ¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 204.13, 173.87, 162.92 (d, *J* = 246.0 Hz), 141.69 (d, *J* = 7.0 Hz), 129.92 (d, *J* = 8.2 Hz), 122.93 (d, *J* = 2.7 Hz), 114.48 (d, *J* = 21.2 Hz), 114.23 (d, *J* = 22.4 Hz), 68.58, 61.88 (d, *J* = 1.6 Hz), 61.34, 56.14, 52.56, 25.85 ppm.
- FT-IR:** $\tilde{\nu}$ = 3327, 1732, 1706, 1586, 1485, 1434, 1287, 1233, 1171, 1131 cm⁻¹.
- HRMS:** Für [M+H]⁺ C₂₈H₂₉F₂N₂O₆ ber.: 527.19882, gef.: 527.19848.

***rel*-(1*R*,3*S*,3*aR*,4*aR*,5*S*,7*R*,7*aS*,8*aS*)-Dimethyl 3,7-bis(4-fluorophenyl)-1,5-dimethyl-4,8-dioxododecahydropyrrolo[3,4-*f*]isoindol-1,5-dicarboxylat**

Darstellung: 1,4-Benzochinon **74** (32.4 mg, 300 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit α -Iminoester **38bb** (138.1 mg, 660 μ mol, 2.2 Äquiv.) nach **AV7** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **75e** mit einer Ausbeute von 50% (79.0 mg, 150 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor.



75e

DC: $R_f = 0.46$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.33\text{--}7.27$ (m, 4H), 7.05–6.96 (m, 4H), 4.70 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.68 (dd, $J = 9.2, 8.7$ Hz, 2H), 3.56 (s, 6H), 2.66 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 2.52 (br s, 2H), 1.45 ppm (s, 6H).

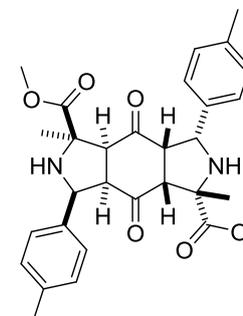
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 204.58, 174.00, 162.18$ (d, $J = 246.3$ Hz), 134.23 (d, $J = 3.1$ Hz), 128.96 (d, $J = 8.0$ Hz), 115.25 (d, $J = 21.4$ Hz), 68.61, 62.11, 61.57, 56.14, 52.63, 26.08 ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 3318, 1738, 1704, 1606, 1508, 1439, 1292, 1219, 1132$ cm^{-1} .

HRMS: Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_6$ ber.: 527.19882, gef.: 527.19863.

***rel*-(1*R*,3*S*,3*aR*,4*aR*,5*S*,7*R*,7*aS*,8*aS*)-Dimethyl 3,7-bis(4-methylphenyl)-1,5-dimethyl-4,8-dioxododecahydropyrrolo[3,4-*f*]isoindol-1,5-dicarboxylat**

Darstellung: 1,4-Benzochinon **74** (32.4 mg, 300 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit α -Iminoester **38bg** (135.5 mg, 660 μ mol, 2.2 Äquiv.) nach **AV7** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **75f** mit einer Ausbeute von 55% (85.8 mg, 165 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor.



75f

DC: $R_f = 0.46$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.15$ (d, $J = 8.2$ Hz, 4H), 7.11 (d, $J = 8.2$ Hz, 4H), 4.68 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.62 (dd, $J = 9.2, 8.9$ Hz, 2H), 3.58 (s, 6H), 2.54 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 2.31 (s, 6H), 1.39 ppm (s, 6H).

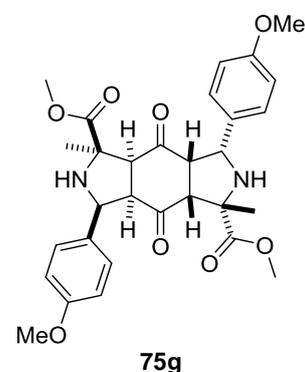
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 204.92, 174.26, 137.37, 135.31, 129.18, 127.16, 68.45, 63.03, 61.83, 56.77, 52.50, 26.22, 21.23 ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu}$ = 3359, 1748, 1703, 1508, 1432, 1348, 1290, 1189, 1131, 1020 cm⁻¹.

HRMS: Für [M+H]⁺ C₃₀H₃₅N₂O₆ ber.: 519.24896; gef.: 519.24854.

***rel*-(1*R*,3*S*,3*aR*,4*aR*,5*S*,7*R*,7*aS*,8*aS*)-Dimethyl 3,7-bis(4-methoxyphenyl)-1,5-dimethyl-4,8-dioxododecahydropyrrolo[3,4-*f*]isoindol-1,5-dicarboxylat**

Darstellung: 1,4-Benzochinon **74** (32.4 mg, 300 μmol, 1 Äquiv.) wurde mit α-Iminoester **38bj** (146.0 mg, 660 μmol, 2.2 Äquiv.) nach **AV7** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **75g** mit einer Ausbeute von 59% (97.8 mg, 177 μmol) als farbloser, amorpher Feststoff vor.



DC: R_f = 0.24 (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.18 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 6.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 4.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.59 (s, 6H), 3.57 (dd, *J* = 9.0, 8.8 Hz, 2H), 2.59 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 2.47 (br s, 2H), 1.40 ppm (s, 6H).

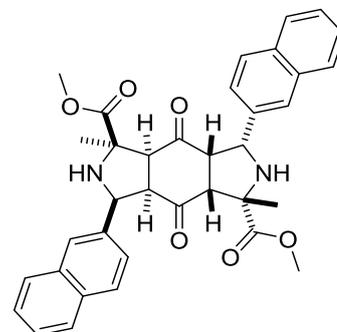
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 205.09, 174.32, 159.06, 130.29, 128.48, 113.81, 68.37, 62.79, 61.79, 56.62, 55.39, 52.54, 26.33 ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu}$ = 3351, 2955, 1734, 1693, 1608, 1510, 1302, 1246, 1132, 1032 cm⁻¹.

HRMS: Für [M+H]⁺ C₃₀H₃₅N₂O₈ ber.: 551.23879, gef.: 551.23884.

***rel*-(1*R*,3*S*,3*aR*,4*aR*,5*S*,7*R*,7*aS*,8*aS*)-Dimethyl 1,5-dimethyl-3,7-di(naphthalen-2-yl)-4,8-dioxododecahydropyrrolo[3,4-*f*]isoindol-1,5-dicarboxylat**

Darstellung: 1,4-Benzochinon **74** (32.4 mg, 300 μmol , 1 Äquiv.) wurde mit α -Iminoester **38bm** (159.2 mg, 660 μmol , 2.2 Äquiv.) nach **AV7** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **75h** mit einer Ausbeute von 55% (97.7 mg, 165 μmol) als farbloser, amorpher Feststoff vor.



75h

DC: $R_f = 0.44$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.89\text{--}7.76$ (m, 8H), $7.52\text{--}7.43$ (m, 4H), $7.39\text{--}7.33$ (m, 2H), 4.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.82 (dd, $J = 9.3, 8.8$ Hz, 2H), 3.36 (s, 6H), 2.71 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 1.40 ppm (s, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 204.73, 174.14, 135.97, 133.31, 132.95, 128.21, 128.02, 127.73, 126.29, 126.13, 125.85, 125.59, 68.78, 63.09, 61.85, 56.49, 52.43, 25.99$ ppm.

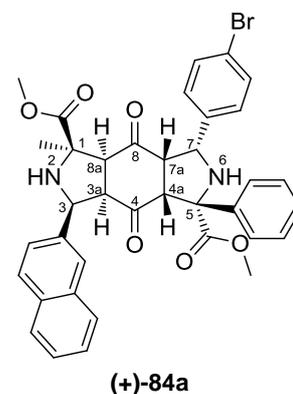
FT-IR: $\tilde{\nu} = 3354, 1747, 1706, 1506, 1375, 1280, 1229, 1152, 1126, 1015$ cm^{-1} .

HRMS: Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{36}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_6$ ber.: 591,24896, gef.: 591,24918.

10.3.4.3 Synthese der gemischten *anti*-Cycloadditionsprodukte 84

(1*R*,3*R*,3*aS*,4*aS*,5*R*,7*S*,7*aR*,8*aR*)-Dimethyl 3-(4-bromophenyl)-5-methyl-7-(naphthalen-2-yl)-4,8-dioxo-1-phenyldodecahydropyrrolo [3,4-*f*]isoindol-1,5-dicarboxylat

Darstellung: 1,4-Benzochinon **74** (32.4 mg, 300 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit α -Iminoester **38ca** (99.7 mg, 300 μ mol, 1 Äquiv.) und α -Iminoester **38bm** (86.9 mg, 360 μ mol, 1.2 Äquiv.) nach **AV8** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **(+)-84a** mit einer Ausbeute von 68% (140.3 mg, 205 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-84a*: 32% (67.1 mg, 98 μ mol) nach **AV8rac**.)



DC: $R_f = 0.59$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1)

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH} = 100/2$) / *iso*-Hexan = 40/60, Flussrate = 0.5 mL min^{-1} , Nebenantiomere: $t_R = 17.13$ min; Hauptenantiomere: $t_R = 20.00$ min; 98% ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = 64.7$ ($c = 2.0$ in CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.98 - 7.82$ (m, 4H), 7.58 – 7.50 (m, 2H), 7.44 – 7.36 (m, 3H), 7.24 – 7.09 (m, 5H), 7.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.96 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.57 (dd, $J = 8.9, 8.8$ Hz, 1H), 3.29 – 3.14 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.30 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 1.45 ppm (s, 3H).

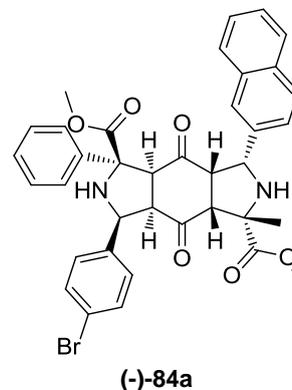
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 205.26, 204.31, 174.19, 172.01, 139.60, 138.01, 135.82, 133.47, 133.26, 131.71, 129.56, 128.58, 128.42, 128.25, 128.01, 127.79, 126.62, 126.49, 125.97, 125.61, 125.39, 121.85, 72.47, 68.81, 63.06, 63.04, 61.38, 60.28, 57.32, 56.69, 52.68, 52.10, 26.27$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 3336, 2926, 2849, 1736, 1487, 1446, 1267, 1130, 1073, 1009$ cm^{-1} .

HRMS: Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{N}_2^{79}\text{Br}$ ber.: 681.15948, gef.: 681.15848;
Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{N}_2^{81}\text{Br}$ ber.: 683.15743, gef.: 683.15730.

(1S,3S,3aR,4aR,5S,7R,7aS,8aS)-Dimethyl 3-(4-bromophenyl)-5-methyl-7-(naphthalen-2-yl)-4,8-dioxo-1-phenyl-dodecahydropyrrolo [3,4-f]isoindol-1,5-dicarboxylat

Darstellung: 1,4-Benzochinon **74** (32.4 mg, 300 μmol , 1 Äquiv.) wurde mit α -Iminoester **38bm** (72.4 mg, 300 μmol , 1 Äquiv.) und α -Iminoester **38ca** (119.6 mg, 360 μmol , 1.2 Äquiv.) nach **AV8** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **(-)-84a** mit einer Ausbeute von 40% (81.9 mg, 120 μmol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-84a*: 32% (67.1 mg, 98 μmol) nach **AV8rac**.)



DC: $R_f = 0.59$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1)

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH} = 100/2$) / *iso*-Hexan = 40/60, Flussrate = 0.5 mL min^{-1} , Nebenantiomere: $t_R = 19.98$ min; Hauptenantiomere: $t_R = 17.02$ min; 95% ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = -59.2$ ($c = 2.0$ in CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.98 - 7.82$ (m, 4H), 7.58 – 7.50 (m, 2H), 7.44 – 7.36 (m, 3H), 7.24 – 7.09 (m, 5H), 7.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.96 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.57 (dd, $J = 8.9, 8.8$ Hz, 1H), 3.29 – 3.14 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.30 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 1.45 ppm (s, 3H).

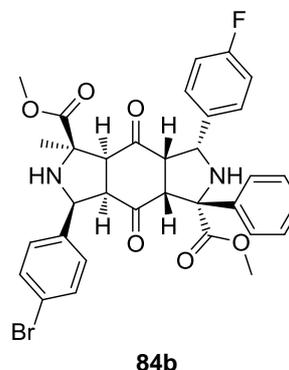
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 205.26, 204.31, 174.19, 172.01, 139.60, 138.01, 135.82, 133.47, 133.26, 131.71, 129.56, 128.58, 128.42, 128.25, 128.01, 127.79, 126.62, 126.49, 125.97, 125.61, 125.39, 121.85, 72.47, 68.81, 63.06, 63.04, 61.38, 60.28, 57.32, 56.69, 52.68, 52.10, 26.27$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 3336, 2926, 2849, 1735, 1487, 1447, 1269, 1130, 1009$ cm^{-1} .

HRMS: Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{N}_2^{79}\text{Br}$ ber.: 681.15948, gef.: 681.15815;
Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{N}_2^{81}\text{Br}$ ber.: 683.15743, gef.: 683.15733.

(1R,3S,3aR,4aR,5R,7R,7aS,8aS)-Dimethyl 3-(4-bromophenyl)-7-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4,8-dioxo-5-phenyldodecahydropyrrolo[3,4-f]isoindol-1,5-dicarboxylat

Darstellung: 1,4-Benzochinon **74** (32.4 mg, 300 μmol , 1 Äquiv.) wurde mit α -Iminoester **38cb** (81.4 mg, 300 μmol , 1 Äquiv.) und α -Iminoester **38ba** (97.2 mg, 360 μmol ; 1.2 Äquiv.) nach **AV8** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **84b** mit einer Ausbeute von 49% (96.7 mg, 148 μmol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-84b*: 36% (70.4 mg, 108 μmol) nach **AV8rac**.)



DC: $R_f = 0.50$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1)

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH} = 100/2$) / *iso*-Hexan = 40/60, Flussrate = 0.5 mL min^{-1} , Nebenenantiomer: $t_R = 16.97$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 19.33$ min; 98% ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = 11.7$ ($c = 2.0$ in CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.52$ (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.42 – 7.33 (m, 4H), 7.33 – 7.26 (m, 3H), 7.22 – 7.13 (m, 2H), 7.04 – 6.95 (m, 2H), 4.71 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.56 – 3.47 (m, 4H), 3.26 – 3.19 (m, 2H), 2.25 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 1.39 ppm (s, 3H).

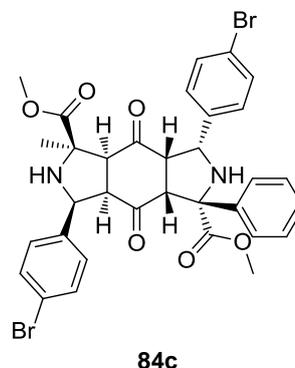
$^{13}\text{C-NMR}$ (^{13}C (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 205.18, 204.12, 174.14, 172.05, 162.31$ (d, $J = 247.1$ Hz), 139.69, 137.76, 134.43 (d, $J = 3.2$ Hz), 131.76, 129.33 (d, $J = 8.0$ Hz), 128.97, 128.82, 128.24, 126.07, 121.92, 115.55 (d, $J = 21.4$ Hz), 72.75, 68.40, 62.44, 62.23, 61.20, 60.58, 57.22, 56.37, 52.64, 52.63, 26.48 ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 3333, 2926, 2850, 1734, 1710, 1509, 1447, 1259, 1224, 1010$ cm^{-1} .

HRMS: Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{O}_6\text{N}_2^{79}\text{BrF}$: ber.: 649.13440, gef.: 649.13357;
Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{O}_6\text{N}_2^{81}\text{BrF}$: ber.: 651.13236, gef.: 651.13214.

(1R,3S,3aR,4aR,5R,7R,7aS,8aS)-Dimethyl 3,7-bis(4-bromophenyl)-1-methyl-4,8-di-oxo-5-phenyldodecahydropyrrolo[3,4-f]isoindol-1,5-dicarboxylat

Darstellung: 1,4-Benzochinon **74** (32.4 mg, 300 μmol , 1 Äquiv.) wurde mit α -Iminoester **38ca** (99.7 mg, 300 μmol , 1 Äquiv.) und α -Iminoester **38ba** (97.2 mg, 360 μmol , 1.2 Äquiv.) nach **AV8** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **84c** mit einer Ausbeute von 49% (104.9 mg, 147 μmol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-84c*: 29% (63.5 mg, 89 μmol) nach **AV8rac**.)



DC: $R_f = 0.57$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1)

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH} = 100/2$) / *iso*-Hexan = 40/60, Flussrate = 0.5 mL min^{-1} , Nebenenantiomer: $t_R = 16.24$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 20.07$ min; 98% ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = 66.4$ ($c = 2.0$ in CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.51$ (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.45 – 7.39 (m, 4H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 7.33 – 7.28 (m, 3H), 7.08 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.54 – 3.46 (m, 4H), 3.33 – 3.24 (m, 2H), 3.14 (s, 1H), 2.34 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 1.42 ppm (s, 3H);

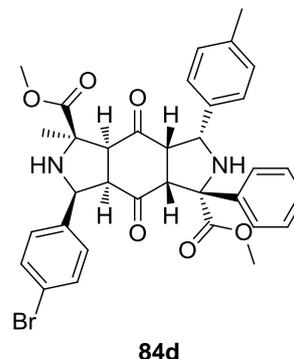
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 205.08, 204.02, 174.08, 172.04, 139.71, 137.80, 137.58, 131.73, 131.70, 129.43, 128.96, 128.83, 128.26, 126.07, 121.89, 121.85, 72.83, 68.54, 62.49, 62.38, 61.34, 60.64, 57.00, 56.32, 52.70, 52.67, 26.56$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 3345, 2925, 2849, 1735, 1710, 1447, 1402, 1267, 1130, 1009$ cm^{-1} .

HRMS: Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{O}_6\text{N}_2^{79}\text{Br}_2$ ber.: 709.05434, gef.: 709.05442;
Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{O}_6\text{N}_2^{79}\text{Br}^{81}\text{Br}$ ber.: 711.05229, gef.: 711.05258;
Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{O}_6\text{N}_2^{79}\text{Br}_2$ ber.: 713.05025, gef.: 713.05074.

(1R,3S,3aR,4aR,5R,7R,7aS,8aS)-Dimethyl 3-(4-bromophenyl)-1-methyl-4,8-dioxo-5-phenyl-7-p-tolyldodecahydropyrrolo[3,4-f]isoindol-1,5-dicarboxylat

Darstellung: 1,4-Benzochinon **74** (32.4 mg, 300 μmol , 1 Äquiv.) wurde mit α -Iminoester **38cc** (80.2 mg, 300 μmol , 1 Äquiv.) und α -Iminoester **38ba** (97.2 mg, 360 μmol , 1.2 Äquiv.) nach **AV8** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **84d** mit einer Ausbeute von 44% (85.6 mg, 132 μmol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-84d*: 43% (85.2 mg, 131 μmol) nach **AV8rac**.)



DC: $R_f = 0.50$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1)

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH} = 100/2$) / *iso*-Hexan = 40/60, Flussrate = 0.5 mL min^{-1} , Nebenenantiomer: $t_R = 17.14$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 19.08$ min; 98% ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = 16.9$ ($c = 2.0$ in CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.52$ (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.32 – 7.27 (m, 1H), 7.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.69 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.57 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.21 – 3.06 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.11 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 1.33 ppm (s, 3H).

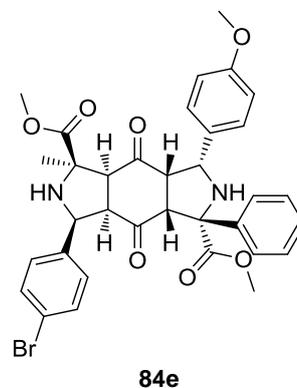
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 205.34, 204.27, 174.27, 172.06, 139.70, 137.98, 137.83, 135.40, 131.76, 129.45, 129.01, 128.74, 128.16, 127.34, 126.21, 121.89, 72.94, 68.21, 62.17, 61.92, 60.91, 57.78, 56.52, 52.60, 52.58, 26.40, 21.22$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 3333, 2925, 2849, 1736, 1709, 1513, 1446, 1257, 1071, 1009$ cm^{-1} .

HRMS: Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{N}_2^{79}\text{Br}$ ber.: 645.15948, gef.: 645.15743;
Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{N}_2^{81}\text{Br}$ ber.: 647.15743, gef.: 647.15728.

(1R,3S,3aR,4aR,5R,7R,7aS,8aS)-Dimethyl 3-(4-bromophenyl)-7-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-4,8-dioxo-5-phenyldodecahydropyrrolo [3,4-f]isoindol-1,5-dicarboxylat

Darstellung: 1,4-Benzochinon **74** (32.4 mg, 300 μmol , 1 Äquiv.) wurde mit α -Iminoester **38cd** (85.0 mg, 300 μmol , 1 Äquiv.) und α -Iminoester **38ba** (97.2 mg, 360 μmol , 1.2 Äquiv.) nach **AV8** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **84e** mit einer Ausbeute von 45% (91.0 mg, 137 μmol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (Racemat **rac-84e**: 34% (68.9 mg, 104 μmol) nach **AV8rac**.)



DC: $R_f = 0.39$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1)

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH} = 100/2$) / *iso*-Hexan = 40/60, Flussrate = 0.5 mL min^{-1} , Nebenenantiomer: $t_R = 20.69$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 24.86$ min; 98% ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = 3.1$ ($c = 2.0$ in CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.52$ (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.45 – 7.32 (m, 4H), 7.32 – 7.27 (m, 1H), 7.27 – 7.21 (m, 2H), 7.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.54 – 4.43 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.60 – 3.48 (m, 4H), 3.18 – 3.10 (m, 2H), 2.18 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 1.36 ppm (s, 3H).

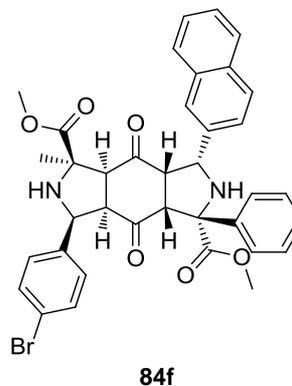
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 205.37, 204.36, 174.22, 172.07, 159.28, 139.76, 137.87, 131.75, 130.33, 129.00, 128.74, 128.67, 128.16, 126.18, 121.90, 114.08, 72.81, 68.31, 62.30, 62.26, 61.59, 60.73, 57.68, 56.40, 55.43, 52.61, 52.60, 26.41$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 3344, 2929, 2851, 1736, 1514, 1448, 1250, 1074, 1012$ cm^{-1} .

HRMS: Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{O}_7\text{N}_2^{79}\text{Br}$ ber.: 661.15439, gef.: 661.15436;
Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{O}_7\text{N}_2^{81}\text{Br}$ ber.: 663.15234, gef.: 663.15239.

(1*R*,3*S*,3*aR*,4*aR*,5*R*,7*R*,7*aS*,8*aS*)-Dimethyl 3-(4-bromophenyl)-1-methyl-7-(naphthalen-2-yl)-4,8-dioxo-5-phenyldodecahydropyrrolo [3,4-*f*]isoindol-1,5-dicarboxylat

Darstellung: 1,4-Benzochinon **74** (32.4 mg, 300 μmol , 1 Äquiv.) wurde mit α -Iminoester **38ce** (91.0 mg, 300 μmol , 1 Äquiv.) und α -Iminoester **38ba** (97.2 mg, 360 μmol , 1.2 Äquiv.) nach **AV8** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **84f** mit einer Ausbeute von 54% (111.2 mg, 163 μmol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-84f*: 31% (64.5 mg, 94 μmol) nach **AV8rac**.)



DC: $R_f = 0.50$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1)

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH} = 100/2$) / *iso*-Hexan = 40/60, Flussrate = 0.5 mL min^{-1} , Nebenantiomere: $t_R = 17.23$ min; Hauptenantiomere: $t_R = 21.64$ min; 98% ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = 59.6$ ($c = 2.0$ in CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.86 - 7.71$ (m, 4H), 7.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.50 – 7.41 (m, 4H), 7.38 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.27 – 7.19 (m, 3H), 4.66 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 3.61 – 3.53 (m, 4H), 3.49 (s, 3H), 3.37 – 3.28 (m, 1H), 3.22 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.15 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 1.22 ppm (s, 3H).

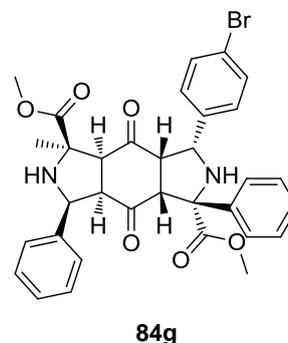
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 205.21, 204.17, 174.18, 172.14, 139.74, 137.88, 136.02, 133.30, 133.01, 131.74, 129.07, 128.83, 128.36, 128.23, 128.20, 127.75, 126.48, 126.37, 126.19, 126.03, 125.78, 121.89, 73.15, 68.21, 62.21, 62.10, 62.03, 61.11, 57.55, 56.48, 52.69, 52.48, 26.25$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 3338, 2926, 2849, 1735, 1599, 1487, 1447, 1266, 1072, 1010$ cm^{-1} .

HRMS: Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{N}_2^{79}\text{Br}$ ber.: 681.15948, gef.: 681.15893;
Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{N}_2^{81}\text{Br}$ ber.: 683.15738, gef.: 683.15743.

(1R,3R,3aS,4aS,5R,7S,7aR,8aR)-Dimethyl 3-(4-bromophenyl)-5-methyl-4,8-dioxo-1,7-diphenyldodecahydropyrrolo[3,4-f]isoindol-1,5-dicarboxylat

Darstellung: 1,4-Benzochinon **74** (32.4 mg, 300 μmol , 1 Äquiv.) wurde mit α -Iminoester **38ca** (99.7 mg, 300 μmol , 1 Äquiv.) und α -Iminoester **38bf** (68.8 mg, 360 μmol , 1.2 Äquiv.) nach **AV8** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **84g** mit einer Ausbeute von 44% (83.4 mg, 132 μmol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-84g*: 25% (48.6 mg, 76 μmol) nach **AV8rac**.)



DC: $R_f = 0.56$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1)

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH} = 100/2$) / *iso*-Hexan = 40/60, Flussrate = 0.5 mL min^{-1} , Nebenenantiomer: $t_R = 13.68$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 18.91$ min; 98% ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = 58.1$ ($c = 2.0$ in CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.45 - 7.27$ (m, 12H), 7.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.45 - 4.37 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.53 - 3.48 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.29 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 2.36 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 1.42 ppm (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 205.27, 204.23, 174.12, 172.14, 139.82, 138.13, 137.91, 131.68, 129.47, 128.79, 128.68, 128.16, 128.09, 127.21, 126.17, 121.79, 72.78, 68.54, 63.19, 62.87, 61.47, 60.80, 56.94, 56.87, 52.70, 52.57, 26.50$ ppm.

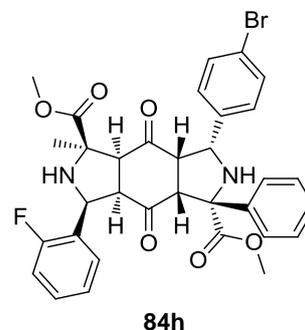
FT-IR: $\tilde{\nu} = 3337, 2925, 2850, 1734, 1488, 1448, 1267, 1073, 1009$ cm^{-1} ;

HRMS: Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{N}_2^{79}\text{Br}$ ber.: 631.14383, gef.: 681.14207;

Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{N}_2^{81}\text{Br}$ ber.: 633.14178, gef.: 633.14150

(1*R*,3*R*,3*aS*,4*a**S*,5*R*,7*S*,7*a**R*,8*a**R*)-Dimethyl 3-(4-bromophenyl)-7-(2-fluorophenyl)-5-methyl-4,8-dioxo-1-phenyldodecahydropyrrolo[3,4-*f*]isoindol-1,5-dicarboxylat**

Darstellung: 1,4-Benzochinon **74** (32.4 mg, 300 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit α -Iminoester **38ca** (99.7 mg, 300 μ mol, 1 Äquiv.) und α -Iminoester **38bd** (75.3 mg, 360 μ mol, 1.2 Äquiv.) nach **AV8** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **84h** mit einer Ausbeute von 28% (55.7 mg, 84 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-84h*: 26% (51.31 mg, 78 μ mol) nach **AV8rac**.)



DC: $R_f = 0.57$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1)

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IC Säule, (CH₂Cl₂/EtOH = 100/2) / iso-Hexan = 40/60, Flussrate = 0.5 mL min⁻¹, Nebenantiomere: $t_R = 18.66$ min; Hauptenantiomere: $t_R = 15.58$ min; 97% ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = 80.8$ (c = 2.0 in CH₂Cl₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.68 - 7.57$ (m, 1H), 7.51 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.38 - 7.28 (m, 4H), 7.21 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.16 - 7.02 (m, 3H), 4.89 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.55 - 3.46 (m, 1H), 3.39 (s, 4H), 2.59 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 1.51 ppm (s, 3H).

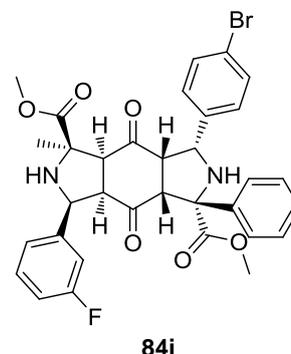
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 205.09, 204.25, 173.99, 172.00, 160.56$ (d, $J = 246.2$ Hz), 139.86, 137.77, 131.66, 129.66, 129.50 (d, $J = 8.0$ Hz), 128.73, 128.20, 127.62 (d, $J = 4.0$ Hz), 126.26, 124.32 (d, $J = 2.2$ Hz), 121.79, 115.40 (d, $J = 21.6$ Hz), 72.87, 69.03, 63.66, 61.75, 60.38, 57.96 (d, $J = 2.1$ Hz), 56.87, 54.88, 52.89, 52.51, 26.61 ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 3338, 2926, 2850, 1735, 1587, 1488, 1448, 1268, 1073, 1009$ cm⁻¹.

HRMS: Für [M+H]⁺ C₃₃H₃₁O₆N₂⁷⁹BrF ber.: 649.13440, gef.: 649.13349;
Für [M+H]⁺ C₃₃H₃₁O₆N₂⁸¹BrF ber.: 651.13236, gef.: 651.13206.

(1R,3R,3aS,4aS,5R,7S,7aR,8aR)-Dimethyl 3-(4-bromophenyl)-7-(3-fluorophenyl)-5-methyl-4,8-dioxo-1-phenyldodecahydropyrrolo[3,4-f]isoindol-1,5-dicarboxylat

Darstellung: 1,4-Benzochinon **74** (32.4 mg, 300 μmol , 1 Äquiv.) wurde mit α -Iminoester **38ca** (99.7 mg, 300 μmol , 1 Äquiv.) und α -Iminoester **38bc** (75.3 mg, 360 μmol , 1.2 Äquiv.) nach **AV8** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **84i** mit einer Ausbeute von 48% (93.9 mg, 144 μmol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat* **rac-84i**: 34% (66.8 mg, 102 μmol) nach **AV8rac**.)



DC: $R_f = 0.57$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1)

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH} = 100/2$) / *iso*-Hexan = 40/60, Flussrate = 0.5 mL min^{-1} , Nebenenantiomer: $t_R = 12.66$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 18.96$ min; 99% ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = 71.6$ ($c = 2.0$ in CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.48 - 7.39$ (m, 4H), 7.38 – 7.28 (m, 4H), 7.16 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.03 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.53 – 3.42 (m, 5H), 3.37 – 3.28 (m, 1H), 2.40 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 1.45 ppm (s, 3H).

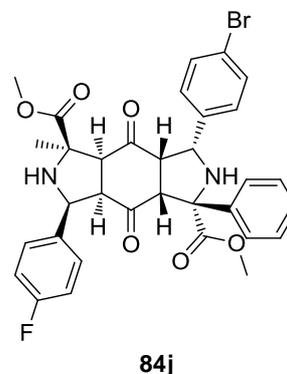
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 205.08, 203.95, 173.99, 172.05, 163.09$ (d, $J = 246.4$ Hz), 141.15 (d, $J = 7.0$ Hz), 139.75, 137.83, 131.69, 130.17 (d, $J = 8.2$ Hz), 129.55, 128.78, 128.25, 126.11, 122.99 (d, $J = 2.7$ Hz), 121.85, 114.83 (d, $J = 21.3$ Hz), 114.18 (d, $J = 22.5$ Hz), 72.75, 68.64, 62.78, 62.61 (d, $J = 1.6$ Hz), 61.36, 60.35, 57.02, 56.13, 52.76, 52.51, 26.62 ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 3336, 2926, 2850, 1734, 1590, 1487, 1447, 1265, 1073, 1010$ cm^{-1} ;

HRMS: Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{O}_6\text{N}_2^{79}\text{BrF}$ ber.: 649.13440, gef.: 649.13367;
Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{O}_6\text{N}_2^{81}\text{BrF}$ ber.: 651.13236, gef.: 651.13210;

(1R,3R,3aS,4aS,5R,7S,7aR,8aR)-Dimethyl 3-(4-bromophenyl)-7-(4-fluorophenyl)-5-methyl-4,8-dioxo-1-phenyldodecahydropyrrolo[3,4-f]isoindol-1,5-dicarboxylat

Darstellung: 1,4-Benzochinon **74** (32.4 mg, 300 μmol , 1 Äquiv.) wurde mit α -Iminoester **38ca** (99.7 mg, 300 μmol , 1 Äquiv.) und α -Iminoester **38bb** (75.3 mg, 360 μmol , 1.2 Äquiv.) nach **AV8** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **84j** mit einer Ausbeute von 50% (98.1 mg, 151 μmol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-84j*: 30% (58.7 mg, 90 μmol) nach **AV8rac**.)



DC: $R_f = 0.54$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1)

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH} = 100/2$) / *iso*-Hexan = 40/60, Flussrate = 0.5 mL min^{-1} , Nebenenantiomer: $t_R = 14.26$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 19.19$ min; 99% ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = 60.8$ ($c = 2.0$ in CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.49 - 7.39$ (m, 4H), 7.39 – 7.28 (m, 5H), 7.14 – 7.02 (m, 4H), 4.75 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.48 – 3.44 (m, 1H), 3.40 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.30 (dd, $J = 9.8, 8.9$ Hz, 1H), 2.43 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 1.44 ppm (s, 3H).

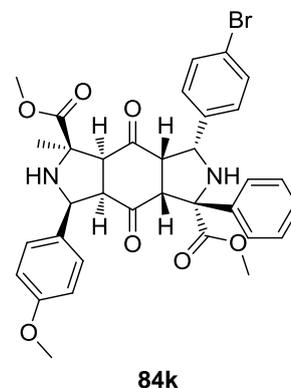
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 205.23, 204.12, 174.08, 172.07, 162.45$ (d, $J = 246.7$ Hz), 139.83, 137.77, 133.92 (d, $J = 3.3$ Hz), 131.69, 129.48, 128.95 (d, $J = 8.0$ Hz), 128.79, 128.26, 126.10, 121.84, 115.51 (d, $J = 21.4$ Hz), 72.92, 68.56, 62.70, 62.59, 61.54, 60.85, 56.87, 56.45, 52.74, 52.65, 26.64 ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 3339, 2926, 2850, 1734, 1509, 1487, 1447, 1267, 1223, 1154, 1010$ cm^{-1} .

HRMS: Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{O}_6\text{N}_2^{79}\text{BrF}$ ber.: 649.13440, gef.: 649.13378;
Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{O}_6\text{N}_2^{81}\text{BrF}$ ber.: 651.13236, gef.: 651.13218.

(1R,3R,3aS,4aS,5R,7S,7aR,8aR)-Dimethyl 3-(4-bromophenyl)-7-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-4,8-dioxo-1-phenyldodecahydropyrrolo [3,4-f]isoindol-1,5-dicarboxylat

Darstellung: 1,4-Benzochinon **74** (32.4 mg, 300 μmol , 1 Äquiv.) wurde mit α -Iminoester **38ca** (99.7 mg, 300 μmol , 1 Äquiv.) und α -Iminoester **38bj** (79.7 mg, 360 μmol , 1.2 Äquiv.) nach **AV8** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **84k** mit einer Ausbeute von 48% (96.2 mg, 145 μmol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-84k*: 38% (76.8 mg, 116 μmol) nach **AV8rac**.)



DC: $R_f = 0.43$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1)

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH} = 100/2$) / iso-Hexan = 40/60, Flussrate = 0.5 mL min^{-1} , Nebenenantiomer: $t_R = 19.30$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 23.93$ min; 94% ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = 58.5$ ($c = 2.0$ in CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.48 - 7.36$ (m, 4H), 7.36 – 7.26 (m, 5H), 7.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.41 (dd, $J = 8.8, 8.8$, Hz, 1H), 3.31 – 3.14 (m, 2H), 2.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 1.39 ppm (s, 3H).

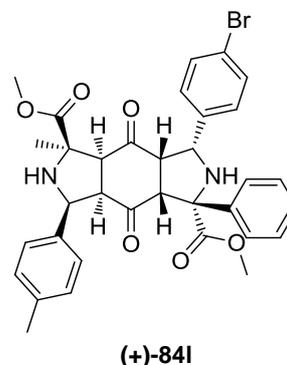
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 205.50, 204.32, 174.25, 172.19, 159.45, 139.90, 137.96, 131.66, 130.13, 129.45, 128.63, 128.34, 128.14, 126.20, 121.76, 114.12, 72.74, 68.29, 62.80, 62.74, 61.48, 61.00, 57.15, 56.88, 55.46, 52.62, 52.57, 26.67$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 3333, 2927, 2849, 1736, 1512, 1487, 1446, 1247, 1171, 1129, 1073, 1009$ cm^{-1} .

HRMS: Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{O}_7\text{N}_2^{79}\text{Br}$ ber.: 661.15439, gef.: 661.15431;
Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{O}_7\text{N}_2^{81}\text{Br}$ ber.: 663.15234, gef.: 663.15237.

(1*R*,3*R*,3*aS*,4*a**S*,5*R*,7*S*,7*a**R*,8*a**R*)-Dimethyl 3-(4-bromophenyl)-5-methyl-4,8-dioxo-1-phenyl-7-*p*-tolylidodecahydropyrrolo[3,4-*f*]isoindol-1,5-dicarboxylat**

Darstellung: 1,4-Benzochinon **74** (32.4 mg, 300 μmol , 1 Äquiv.) wurde mit α -Iminoester **38ca** (99.7 mg, 300 μmol , 1 Äquiv.) und α -Iminoester **38bg** (73.9 mg, 360 μmol , 1.2 Äquiv.) nach **AV8** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **(+)-84I** mit einer Ausbeute von 49% (94.8 mg, 146 μmol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (Racemat **rac-84I**: 29% (57.3 mg, 88 μmol) nach **AV8rac**.)



DC: $R_f = 0.57$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1)

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH} = 100/2$) / *iso*-Hexan = 40/60, Flussrate = 0.5 mL min^{-1} , Nebenantiomere: $t_R = 14.64$ min; Hauptenantiomere: $t_R = 18.76$ min; 98% ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = 23.9$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.41$ (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.39 – 7.27 (m, 5H), 7.25 – 7.17 (m, 4H), 7.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.77 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.44 (dd, $J = 8.9, 8.8$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J = 9.8, 8.9$ Hz, 1H), 3.15 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 1.39 ppm (s, 3H).

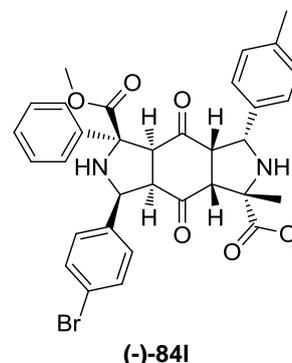
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 205.38, 204.28, 174.21, 172.19, 139.89, 137.97, 137.87, 135.20, 131.66, 129.49, 129.44, 128.62, 128.13, 127.08, 126.19, 121.76, 72.72, 68.37, 63.02, 62.77, 61.43, 60.93, 57.21, 56.93, 52.63, 52.51, 26.59, 21.27$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 3333, 2927, 1737, 1512, 1486, 1446, 1258, 1229, 1150, 1128, 1010$ cm^{-1} .

HRMS: Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{N}_2^{79}\text{Br}$ ber.: 645.15948, gef.: 645.15940;
Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{N}_2^{81}\text{Br}$ ber.: 647.15743, gef.: 647.15724.

(1S,3S,3aR,4aR,5S,7R,7aS,8aS)-Dimethyl 3-(4-bromophenyl)-5-methyl-4,8-dioxo-1-phenyl-7-p-tolyldodecahydropyrrolo[3,4-f]isoindol-1,5-dicarboxylat

Darstellung: 1,4-Benzochinon **74** (32.4 mg, 300 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit α -Iminoester **38bg** (61.6 mg, 300 μ mol, 1 Äquiv.) und α -Iminoester **38ca** (119.6 mg, 360 μ mol, 1.2 Äquiv.) nach **AV8** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **(-)-84l** mit einer Ausbeute von 42% (81.5 mg, 126 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-84l*: 29% (57.3 mg, 88 μ mol) nach **AV8rac**.)



DC: $R_f = 0.57$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1)

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, (CH₂Cl₂/EtOH = 100/2) / iso-Hexan = 40/60, Flussrate = 0.5 mL min⁻¹, Nebenenantiomer: $t_R = 18.75$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 14.53$ min; 94% ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = -20.8$ (c = 1.0 in CH₂Cl₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.41$ (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.39 – 7.27 (m, 5H), 7.25 – 7.17 (m, 4H), 7.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.77 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.44 (dd, $J = 8.9, 8.8$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J = 9.8, 8.9$ Hz, 1H), 3.15 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 1.39 ppm (s, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 205.38, 204.28, 174.21, 172.19, 139.89, 137.97, 137.87, 135.20, 131.66, 129.49, 129.44, 128.62, 128.13, 127.08, 126.19, 121.76, 72.72, 68.37, 63.02, 62.77, 61.43, 60.93, 57.21, 56.93, 52.63, 52.51, 26.59, 21.27$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 3343, 2926, 2852, 1732, 1513, 1488, 1447, 1263, 1127, 1073, 1009$ cm⁻¹.

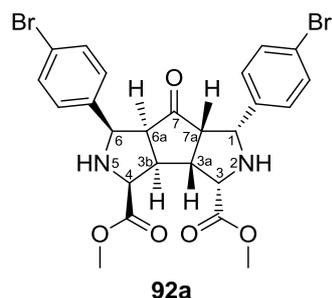
HRMS: Für [M+H]⁺ C₃₄H₃₄O₆N₂⁷⁹Br ber.: 645.15948, gef.: 645.15725;
Für [M+H]⁺ C₃₄H₃₄O₆N₂⁸¹Br ber.: 647.15743, gef.: 647.15700.

10.3.5 Experimente zur katalytischen, aeroben Oxidation und asymmetrischen (3+2)-Cycloaddition von Cyclopentadien mit α -Iminoestern

10.3.5.1 Darstellung der Cycloaddukte **92**

(1*R*,3*S*,3*aR*,3*bR*,4*S*,6*R*,6*aS*,7*aS*)-Dimethyl 1,6-bis(4-bromophenyl)-7-oxodecahydro-1H-cyclopenta[1,2-*c*:3,4-*c'*]dipyrrol-3,4-dicarboxylat

Darstellung: α -Iminoester **38aa** (51.2 mg, 200 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Cyclopentadien **96** (57.8 μ L, 700 μ mol, 3.5 Äquiv.) nach **AV9** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **92a** mit einer Ausbeute von 72% (42.8 mg, 72 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (Racemat **rac-92a**: 47% (27.9 mg, 47 μ mol) nach **AV9rac**.)



DC: $R_f = 0.38$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1).

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH} = 100/2$) / *iso*-Hexan = 40/60, Flussrate = 0.5 mL min^{-1} , Nebenantiomere: $t_R = 21.69$ min; Hauptenantiomere: $t_R = 28.85$ min, 98% ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = 42.5$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 7.36$ (d, $J = 8.3$ Hz, 4H), 7.11 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H), 4.20 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.97 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.81 (s, 6H), 3.17 – 3.08 (m, 2H), 2.84 – 2.75 ppm (m, 2H).

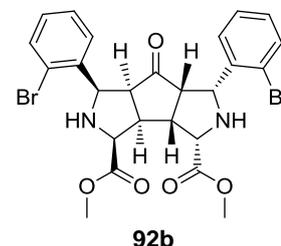
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 215.00, 172.22, 138.07, 131.41, 129.53, 121.41, 65.08, 64.96, 58.66, 52.52, 44.75$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2955, 2848, 1726, 1489, 1435, 1381, 1311, 1293, 1202, 1116, 1073, 1097$ cm^{-1} .

HRMS: Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{25}^{79}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_5$ ber.: 591.01247, gef.: 591.01145;
für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{25}^{79}\text{Br}^{81}\text{BrN}_2\text{O}_5$ ber.: 593.01043, gef.: 593.00992;
für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{25}^{81}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_5$ ber.: 595.00838, gef.: 595.00796.

(1R,3S,3aR,3bR,4S,6R,6aS,7aS)-Dimethyl 1,6-bis(2-bromophenyl)-7-oxodecahydro-1H-cyclopenta[1,2-c:3,4-c']dipyrrol-3,4-dicarboxylat

Darstellung: α -Iminoester **38ab** (51.2 mg, 200 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Cyclopentadien **96** (57.8 μ L, 700 μ mol, 3.5 Äquiv.) nach **AV9** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **92b** mit einer Ausbeute von 72% (42.7 mg, 72 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-92b*: 46% (27.5 mg, 46 μ mol) nach **AV9rac**.)



DC: $R_f = 0.54$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1).

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, (CH₂Cl₂/EtOH = 100/2) / *iso*-Hexan = 40/60, Flussrate = 0.5 mL min⁻¹, Nebenenantiomer: $t_R = 17.51$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 13.41$ min, 97% ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = 115.8$ (c = 1.0 in CH₂Cl₂).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.51$ (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.22 – 7.17 (m, 2H), 7.06 – 7.02 (m, 2H), 4.48 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 4.05 (d, $J = 0.9$ Hz, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.21 – 3.15 ppm (m, 4H).

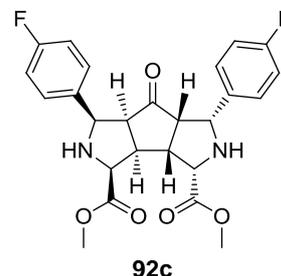
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 212.31, 171.69, 137.03, 132.53, 129.02, 128.16, 127.22, 123.66, 64.32, 64.26, 55.63, 52.32, 44.03$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2924, 2849, 2360, 1736, 1567, 1468, 1437, 1383, 1271, 1210, 1130, 1093, 1047, 1022$ cm⁻¹.

HRMS: Für [M+H]⁺ C₂₅H₂₅⁷⁹Br₂N₂O₅ ber.: 591.01247, gef.: 591.01071;
 für [M+H]⁺ C₂₅H₂₅⁷⁹Br⁸¹BrN₂O₅ ber.: 593.01043, gef.: 593.00944;
 für [M+H]⁺ C₂₅H₂₅⁸¹Br₂N₂O₅ ber.: 595.00838, gef.: 595.00799.

(1*R*,3*S*,3*aR*,3*bR*,4*S*,6*R*,6*aS*,7*aS*)-Dimethyl 1,6-bis(4-fluorophenyl)-7-oxodecahydro-1H-cyclopenta[1,2-*c*:3,4-*c'*]dipyrrol-3,4-dicarboxylat

Darstellung: α -Iminoester **38ac** (39.0 mg, 200 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Cyclopentadien **96** (57.8 μ L, 700 μ mol, 3.5 Äquiv.) nach **AV9** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **92c** mit einer Ausbeute von 71% (33.5 mg, 71 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-92c*: 55% (25.9 mg, 55 μ mol) nach **AV9rac**.)



DC: $R_f = 0.22$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1).

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, (CH₂Cl₂/EtOH = 100/2) / *iso*-Hexan = 40/60, Flussrate = 0.5 mL min⁻¹, Nebenenantiomer: $t_R = 19.52$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 21.07$ min, 95% ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = 49.5$ (c = 1.0 in CH₂Cl₂);

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.23 - 7.15$ (m, 4H), 6.91 (t, $J = 7.9$ Hz, 4H), 4.31 – 4.21 (m, 2H), 4.03 – 3.95 (m, 2H), 3.85 (s, 6H), 3.29 – 3.19 (m, 2H), 2.89 – 2.79 ppm (m, 2H).

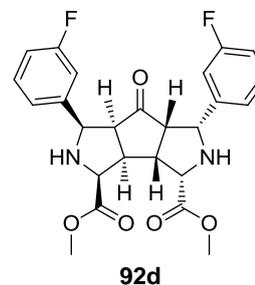
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 214.29, 171.76, 162.23$ (d, $J = 245.7$ Hz), 133.58 (d, $J = 2.6$ Hz), 128.93 (d, $J = 8.0$ Hz), 115.15 (d, $J = 21.4$ Hz), 64.80, 64.62, 58.72, 52.39, 44.61 ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2955, 2851, 1729, 1605, 1509, 1437, 1385, 1276, 1208, 1155, 1116, 1033, 1015$ cm⁻¹;

HRMS: Für [M+H]⁺ C₂₅H₂₅F₂N₂O₅ ber.: 471.17260, gef.: 471.17222.

(1*R*,3*S*,3*aR*,3*bR*,4*S*,6*R*,6*aS*,7*aS*)-Dimethyl 1,6-bis(3-fluorophenyl)-7-oxodecahydro-1H-cyclopenta[1,2-*c*:3,4-*c'*]dipyrrol-3,4-dicarboxylat

Darstellung: α -Iminoester **38ad** (39.0 mg, 200 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Cyclopentadien **96** (57.8 μ L, 700 μ mol, 3.5 Äquiv.) nach **AV9** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **92d** mit einer Ausbeute von 69% (32.6 mg, 69 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-92d*: 52% (24.9 mg, 52 μ mol) nach **AV9rac**.)



DC: $R_f = 0.30$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1).

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, (CH₂Cl₂/EtOH = 100/2) / *iso*-Hexan = 40/60, Flussrate = 0.5 mL min⁻¹, Nebenenantiomer: $t_R = 18.63$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 17.62$ min, 98% ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = 89.7$ ($c = 1.0$ in CH₂Cl₂).

¹H-NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = 7.24 - 7.18$ (m, 2H), 7.02 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.00 – 6.96 (m, 2H), 6.91 – 6.86 (m, 2H), 4.25 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.99 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.83 (s, 6H), 3.18 – 3.12 (m, 2H), 2.86 – 2.80 ppm (m, 2H).

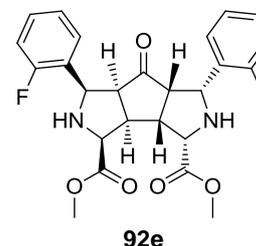
¹³C-NMR (126 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = 214.57, 172.27, 163.21$ (d, $J = 244.4$ Hz), 141.92 (d, $J = 7.3$ Hz), 129.91 (d, $J = 8.3$ Hz), 123.67 (d, $J = 2.7$ Hz), 114.56 (d, $J = 25.4$ Hz), 114.55 (d, $J = 22.2$ Hz), 65.17 (d, $J = 1.7$ Hz), 65.04, 58.78, 52.52, 44.84 ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2954, 2359, 1731, 1615, 1589, 1487, 1439, 1382, 1267, 1246, 1208, 1071, 1031$ cm⁻¹.

HRMS: Für [M+H]⁺ C₂₅H₂₅F₂N₂O₅ ber.: 471.17260, gef.: 471.17233.

(1*R*,3*S*,3*aR*,3*bR*,4*S*,6*R*,6*aS*,7*aS*)-dimethyl 1,6-bis(2-fluorophenyl)-7-oxodecahydro-1*H*-cyclopenta[1,2-*c*:3,4-*c'*]dipyrrol-3,4-dicarboxylat

Darstellung: α -Iminoester **38ae** (39.0 mg, 200 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Cyclopentadien **96** (57.8 μ L, 700 μ mol, 3.5 Äquiv.) nach **AV9** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **92e** mit einer Ausbeute von 76% (35.8 mg, 76 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-92e*: 50% (23.7 mg, 50 μ mol) nach **AV9rac**.)



DC: $R_f = 0.33$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1).

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, (CH₂Cl₂/EtOH = 100/2) / *iso*-Hexan = 40/60, Flussrate = 0.5 mL min⁻¹, Nebenenantiomer: $t_R = 19.02$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 14.99$ min, 98% ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = 58.1$ ($c = 1.0$ in CH₂Cl₂).

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = 7.40 - 7.32$ (m, 2H), 7.25 – 7.16 (m, 2H), 7.09 – 7.02 (m, 2H), 6.97 – 6.89 (m, 2H), 4.40 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.99 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.83 (s, 6H), 3.18 – 3.09 (m, 2H), 2.95 – 2.85 (m, 2H), 2.22 ppm (s, 2H).

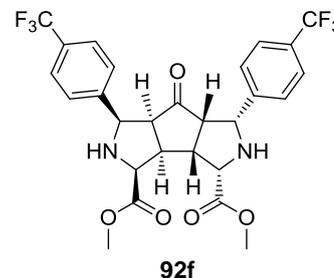
¹³C-NMR (75 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = 215.17$, 172.22, 161.08 (d, $J = 245.0$ Hz), 129.23 (d, $J = 8.4$ Hz), 128.16 (d, $J = 4.7$ Hz), 126.17 (d, $J = 13.6$ Hz), 124.32 (d, $J = 3.3$ Hz), 115.00 (d, $J = 21.4$ Hz), 65.09, 59.79 (d, $J = 3.0$ Hz), 57.53, 52.53, 45.10 ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2954, 2360, 1732, 1618, 1586, 1489, 1455, 1436, 1385, 1272, 1213, 1088, 1033$ cm⁻¹.

HRMS: Für [M+H]⁺ C₂₅H₂₅F₂N₂O₅ ber.: 471.17260, gef.: 471.17222.

(1R,3S,3aR,3bR,4S,6R,6aS,7aS)-dimethyl 7-oxo-1,6-bis(4-(trifluoromethyl)phenyl)-decahydro-1H-cyclopenta[1,2-c:3,4-c']dipyrrol-3,4-dicarboxylat

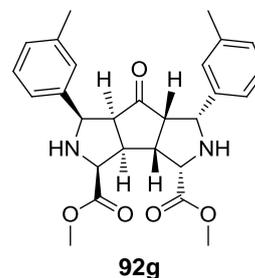
Darstellung: α -Iminoester **38ap** (49.0 mg, 200 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Cyclopentadien **96** (57.8 μ L, 700 μ mol, 3.5 Äquiv.) nach **AV9** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **92f** mit einer Ausbeute von 60% (34.3 mg, 60 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-92f*: 39% (22.5 mg, 39 μ mol) nach **AV9rac**.)



- DC:** $R_f = 0.30$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1).
- HPLC:** Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, (CH₂Cl₂/EtOH = 100/2) / *iso*-Hexan = 40/60, Flussrate = 0.5 mL min⁻¹, Nebenenantiomer: $t_R = 17.51$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 19.51$ min, 95% ee.
- Drehwert:** $[\alpha]_D^{RT} = 61.5$ (c = 1.0 in CH₂Cl₂).
- ¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.48$ (d, $J = 7.7$ Hz, 4H), 7.35 (d, $J = 7.7$ Hz, 4H), 4.32 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.04 – 4.00 (m, 2H), 3.87 (s, 6H), 3.30 – 3.22 (m, 2H), 2.94 – 2.87 ppm (m, 2H).
- ¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 214.01$, 171.90, 142.31 (q, $J = 1.2$ Hz), 130.08 (d, $J = 32.2$ Hz), 127.99, 125.47 (q, $J = 3.71$ Hz), 124.46 (q, $J = 271.9$ Hz), 65.10, 64.87, 58.67, 52.64, 44.74 ppm.
- FT-IR:** $\tilde{\nu} = 2928, 2854, 1730, 1622, 1441, 1385, 1330, 1223, 1166, 1108, 1070, 1018$ cm⁻¹.
- HRMS:** Für [M+H]⁺ C₂₇H₂₅F₆N₂O₅ ber.: 571.16622, gef.: 571.16652.

(1*R*,3*S*,3*aR*,3*bR*,4*S*,6*R*,6*aS*,7*aS*)-Dimethyl 7-oxo-1,6-di-*m*-tolyldecahydro-1*H*-cyclopenta[1,2-*c*:3,4-*c'*]dipyrrol-3,4-dicarboxylat

Darstellung: α -Iminoester **38aI** (38.2 mg, 200 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Cyclopentadien **96** (57.8 μ L, 700 μ mol, 3.5 Äquiv.) unter Verwendung der doppelten Katalysatorladung nach **AV9** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **92g** mit einer Ausbeute von 68% (31.9 mg, 68 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-92g*: 37% (17.2 mg, 37 μ mol) nach **AV9rac**.)



DC: $R_f = 0.29$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1).

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH} = 100/2$) / *iso*-Hexan = 25/75, Flussrate = 0.5 mL min^{-1} , Nebenenantiomer: $t_R = 37.67$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 39.86.07$ min, 98% ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = 19.2$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.13 - 7.08$ (m, 2H), 7.04 – 6.95 (m, 6H), 4.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.99 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.29 – 3.21 (m, 2H), 2.95 – 2.88 (m, 2H), 2.26 ppm (s, 6H)

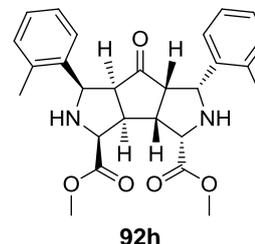
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 213.72, 171.84, 137.74, 128.54, 128.12, 128.05, 124.55, 65.52, 64.64, 58.94, 52.38, 44.73, 21.60$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2924, 2360, 1742, 1608, 1437, 1270, 1206, 1178, 1083, 1034$ cm^{-1} .

HRMS: Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5$ ber.: 463.22275, gef.: 463.22208.

(1*R*,3*S*,3*aR*,3*bR*,4*S*,6*R*,6*aS*,7*aS*)-Dimethyl 7-oxo-1,6-di-*o*-tolyldecahydro-1*H*-cyclopenta[1,2-*c*:3,4-*c'*]dipyrrol-3,4-dicarboxylat

Darstellung: α -Iminoester **38am** (38.2 mg, 200 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Cyclopentadien **96** (57.8 μ L, 700 μ mol, 3.5 Äquiv.) unter Verwendung der doppelten Katalysatorladung nach **AV9** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **92h** mit einer Ausbeute von 71% (33.2 mg, 71 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-92h*: 42% (19.7 mg, 42 μ mol) nach **AV9rac**.)



DC: $R_f = 0.38$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1).

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH} = 100/2$) / *iso*-Hexan = 30/70, Flussrate = 0.5 mL min^{-1} , Nebenenantiomer: $t_R = 21.71$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 24.19$ min, 98% ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = 21.0$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.48 - 7.44$ (m, 2H), 7.11 – 7.05 (m, 4H), 7.03 – 6.99 (m, 2H), 4.32 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 3.98 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.27 – 3.20 (m, 2H), 2.95 – 2.88 (m, 2H), 2.12 ppm (s, 6H).

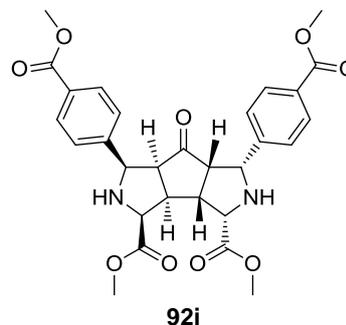
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 212.66, 171.91, 136.41, 135.81, 130.21, 127.24, 125.64, 125.31, 64.31, 61.78, 56.47, 52.29, 44.51, 19.53$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2952, 2850, 1733, 1606, 1436, 1271, 1209, 1132, 1031$ cm^{-1} .

HRMS: Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5$ ber.: 463.22275, gef.: 463.22231.

(1*R*,3*S*,3*aR*,3*bR*,4*S*,6*R*,6*aS*,7*aS*)-Dimethyl 1,6-bis(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-7-oxo-decahydro-1*H*-cyclopenta[1,2-*c*:3,4-*c'*]dipyrrol-3,4-dicarboxylat

Darstellung: α -Iminoester **38ao** (47.0 mg, 200 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Cyclopentadien **96** (57.8 μ L, 700 μ mol, 3.5 Äquiv.) unter Verwendung der doppelten Katalysatorladung nach **AV9** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **92i** mit einer Ausbeute von 72% (39.7 mg, 72 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-92i*: 52% (28.9 mg, 52 μ mol) nach **AV9rac**.)



DC: $R_f = 0.12$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1).

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH} = 100/2$) / *iso*-Hexan = 40/60, Flussrate = 0.5 mL min^{-1} , Nebenantiomere: $t_R = 33.43$ min; Hauptenantiomere: $t_R = 68.29$ min, 99% ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = 19.5$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.88$ (d, $J = 8.1$ Hz, 4H), 7.29 (d, $J = 8.1$ Hz, 4H), 4.30 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 4.01 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.85 (s, 6H), 3.26 – 3.21 (m, 2H), 2.92 – 2.87 ppm (m, 2H).

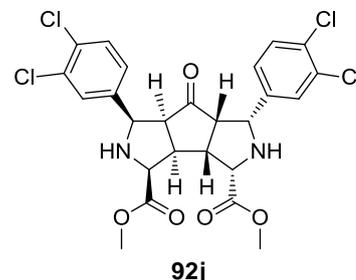
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 213.59, 171.73, 166.99, 143.24, 129.58, 129.48, 127.27, 65.01, 64.68, 58.54, 52.37, 52.10, 44.49$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2955, 1715, 1613, 1437, 1278, 1216, 1113, 1021$ cm^{-1} ;

HRMS: Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_9$ ber.: 551.20241, gef.: 551.20183.

(1R,3S,3aR,3bR,4S,6R,6aS,7aS)-Dimethyl 1,6-bis(3,4-dichlorophenyl)-7-oxodecahydro-1H-cyclopenta[1,2-c:3,4-c']dipyrrol-3,4-dicarboxylat

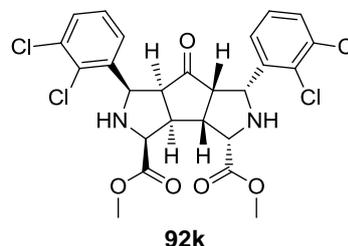
Darstellung: α -Iminoester **38ag** (49.2 mg, 200 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Cyclopentadien **96** (57.8 μ L, 700 μ mol, 3.5 Äquiv.) nach **AV9** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **92j** mit einer Ausbeute von 74% (42.5 mg, 74 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-92j*: 54% (31.2 mg, 54 μ mol) nach **AV9rac**.)



- DC:** $R_f = 0.36$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1).
- HPLC:** Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH} = 100/2$) / *iso*-Hexan = 30/70, Flussrate = 0.5 mL min^{-1} , Nebenenantiomer: $t_R = 49.80$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 44.05$ min, 98% ee.
- Drehwert:** $[\alpha]_D^{RT} = 27.1$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2).
- $^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.37$ (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.05 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 2H), 4.20 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.98 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.85 (s, 6H), 3.25 – 3.19 (m, 2H), 2.84 ppm (t, $J = 8.7$ Hz, 2H).
- $^{13}\text{C-NMR}$** (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 213.90, 171.58, 138.40, 132.47, 131.61, 130.22, 129.04, 126.99, 64.47, 64.13, 58.25, 52.37, 44.31$ ppm.
- FT-IR:** $\tilde{\nu} = 2954, 2851, 2360, 1732, 1658, 1563, 1468, 1436, 1373, 1208, 1178, 1127, 1028$ cm^{-1} .
- HRMS:** Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{23}^{35}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{O}_5$ ber.: 571.03556, gef.: 571.03274;
für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{23}^{35}\text{Cl}_3^{37}\text{ClN}_2\text{O}_5$ ber.: 573.03261, gef.: 573.03146;
für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{23}^{35}\text{Cl}_2^{37}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$ ber.: 575.02966, gef.: 575.02972;
für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{23}^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_5$ ber.: 577.02671, gef.: 577.02556;
für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{23}^{37}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{O}_5$ ber.: 579.02376, gef.: 579.02155.

(1*R*,3*S*,3*aR*,3*bR*,4*S*,6*R*,6*aS*,7*aS*)-Dimethyl 1,6-bis(2,3-dichlorophenyl)-7-oxodecahydro-1*H*-cyclopenta[1,2-*c*:3,4-*c'*]dipyrrol-3,4-dicarboxylat

Darstellung: α -Iminoester **38af** (49.2 mg, 200 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Cyclopentadien **96** (57.8 μ L, 700 μ mol, 3.5 Äquiv.) nach **AV9** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **92k** mit einer Ausbeute von 68% (39.1 mg, 68 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-92k*: 49% (28.2 mg, 49 μ mol) nach **AV9rac**.)



DC: $R_f = 0.47$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1).

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH} = 100/2$) / *iso*-Hexan = 40/60, Flussrate = 0.5 mL min^{-1} , Nebenenantiomer: $t_R = 22.66$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 15.09$ min, 97% ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = 140.9$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.47 - 7.44$ (m, 2H), 7.31 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.56 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.09 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.85 (s, 6H), 3.22 – 3.12 ppm (dt, $J = 16.9, 8.2$ Hz, 4H).

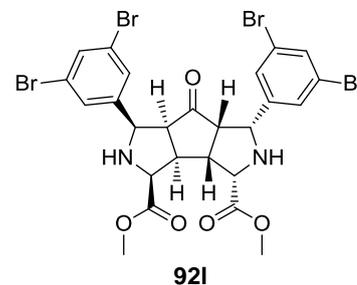
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 211.71, 171.26, 132.99, 131.30, 129.69, 127.15, 125.99, 64.22, 62.54, 55.30, 52.44, 43.86$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2926, 2361, 1736, 1566, 1424, 1381, 1312, 1273, 1214, 1178, 1153, 1132, 1102, 1045$ cm^{-1} .

HRMS: Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{23}^{35}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{O}_5$ ber.: 571.03556, gef.: 571.03606;
für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{23}^{35}\text{Cl}_3^{37}\text{ClN}_2\text{O}_5$ ber.: 573.03261, gef.: 573.03247;
für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{23}^{35}\text{Cl}_2^{37}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$ ber.: 575.02966, gef.: 575.02919;
für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{23}^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_5$ ber.: 577.02671, gef.: 577.02610;
für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{23}^{37}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{O}_5$ ber.: 579.04236, gef.: 579.04057.

(1*R*,3*S*,3*aR*,3*bR*,4*S*,6*R*,6*aS*,7*aS*)-Dimethyl 1,6-bis(3,5-dibromophenyl)-7-oxodecahydro-1*H*-cyclopenta[1,2-*c*:3,4-*c'*]dipyrrol-3,4-dicarboxylat

Darstellung: α -Iminoester **38ah** (67.0 mg, 200 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Cyclopentadien **96** (57.8 μ L, 700 μ mol, 3.5 Äquiv.) nach **AV9** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **92I** mit einer Ausbeute von 67% (50.3 mg, 67 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-92I*: 45% (33.9 mg, 45 μ mol) nach **AV9rac**.)



DC: $R_f = 0.51$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1).

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, (CH₂Cl₂/EtOH = 100/2) / *iso*-Hexan = 40/60, Flussrate = 0.5 mL min⁻¹, Nebenenantiomer: $t_R = 19.62$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 17.16$ min, 96% ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = 32.0$ ($c = 1.0$ in CH₂Cl₂).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.48$ (d, $J = 1.4$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 1.4$ Hz, 4H), 4.18 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.98 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.85 (s, 6H), 3.22 – 3.17 (m, 2H), 2.89 – 2.83 ppm (m, 2H).

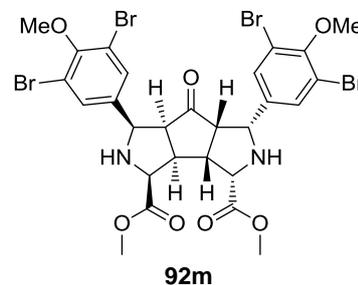
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 212.95, 171.49, 142.15, 133.52, 129.22, 122.89, 64.37, 63.94, 58.12, 52.41, 44.19$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2924, 2848, 1735, 1586, 1556, 1427, 1378, 1272, 1209, 1109, 1031$ cm⁻¹.

HRMS: Für [M+H]⁺ C₂₅H₂₃⁷⁹Br₄N₂O₅ ber.: 746.83350, gef.: 746.83346;
für [M+H]⁺ C₂₅H₂₃⁷⁹Br₃⁸¹BrN₂O₅ ber.: 748.83146, gef.: 748.83041;
für [M+H]⁺ C₂₅H₂₃⁷⁹Br₂⁸¹Br₂N₂O₅ ber.: 750.82941, gef.: 750.82852;
für [M+H]⁺ C₂₅H₂₃⁷⁹Br⁸¹Br₃N₂O₅ ber.: 752.82736, gef.: 752.82682;
für [M+H]⁺ C₂₅H₂₃⁸¹Br₄N₂O₅ ber.: 754.82531, gef.: 754.82510.

(1*R*,3*S*,3*aR*,3*bR*,4*S*,6*R*,6*aS*,7*aS*)-Dimethyl 1,6-bis(3,5-dibromo-4-methoxyphenyl)-7-oxo-decahydro-1*H*-cyclopenta[1,2-*c*:3,4-*c'*]dipyrrol-3,4-dicarboxylat

Darstellung: α -Iminoester **38ai** (73.0 mg, 200 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Cyclopentadien **96** (57.8 μ L, 700 μ mol, 3.5 Äquiv.) nach **AV9** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **92m** mit einer Ausbeute von 54% (44.2 mg, 54 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-92m*: 42% (34.2 mg, 42 μ mol) nach **AV9rac**.)



DC: $R_f = 0.45$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1).

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, (CH₂Cl₂/EtOH = 100/2) / *iso*-Hexan = 40/60, Flussrate = 0.5 mL min⁻¹, Nebenenantiomer: $t_R = 20.26$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 17.65$ min, 95% ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = 12.9$ ($c = 1.0$ in CH₂Cl₂).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.40$ (s, 4H), 4.17 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.98 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.85 (s, 12H), 3.23 – 3.17 (m, 2H), 2.89 – 2.82 ppm (m, 2H).

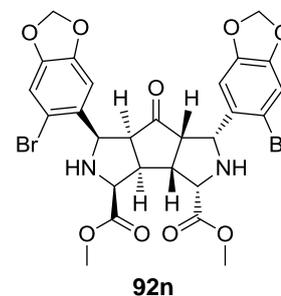
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 212.44, 171.50, 153.49, 131.74, 131.54, 118.03, 64.37, 63.60, 60.78, 58.11, 52.41, 44.23$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2951, 2848, 1736, 1546, 1471, 1437, 1421, 1377, 1262, 1209, 1096, 1064, 1031$ cm⁻¹.

HRMS: Für [M+H]⁺ C₂₇H₂₇⁷⁹Br₄N₂O₇ ber.: 806.85463, gef.: 806.85440;
für [M+H]⁺ C₂₇H₂₇⁷⁹Br₃⁸¹BrN₂O₇ ber.: 808.85258, gef.: 808.85112;
für [M+H]⁺ C₂₇H₂₇⁷⁹Br₂⁸¹Br₂N₂O₇ ber.: 810.85053, gef.: 810.84980;
für [M+H]⁺ C₂₇H₂₇⁷⁹Br⁸¹Br₃N₂O₇ ber.: 812.84849, gef.: 812.84819;
für [M+H]⁺ C₂₇H₂₇⁸¹Br₄N₂O₇ ber.: 814.84644, gef.: 814.84677.

(1R,3S,3aR,3bR,4S,6R,6aS,7aS)-Dimethyl 1,6-bis(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-7-oxodecahydro-1H-cyclopenta[1,2-c:3,4-c']dipyrrol-3,4-dicarboxylat

Darstellung: α -Iminoester **38as** (60.0 mg, 200 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Cyclopentadien **96** (57.8 μ L, 700 μ mol, 3.5 Äquiv.) unter Verwendung der doppelten Katalysatorladung nach **AV9** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **92n** mit einer Ausbeute von 73% (50.1 mg, 73 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-92n*: 48% (32.7 mg, 48 μ mol) nach **AV9rac**.)



DC: $R_f = 0.47$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1).

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IC Säule, ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH} = 100/2$) / *iso*-Hexan = 50/50, Flussrate = 0.5 mL min^{-1} , Nebenenantiomer: $t_R = 59.48$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 44.25$ min, 98% ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = 17.4$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.09$ (s, 2H), 6.89 (s, 2H), 5.93 (d, $J = 1.3$ Hz, 2H), 5.91 (d, $J = 1.3$ Hz, 2H), 4.47 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.06 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.84 (s, 6H), 3.25 – 3.18 (m, 2H), 3.18 – 3.11 ppm (m, 2H).

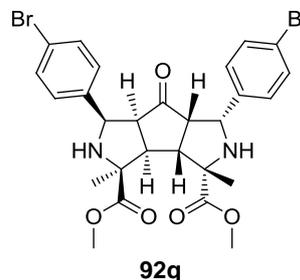
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 212.41, 171.29, 147.74, 147.37, 113.99, 112.76, 108.46, 101.85, 64.22, 64.14, 55.44, 52.41, 43.76$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2906, 2324, 1731, 1501, 1473, 1436, 1411, 1390, 1242, 1111, 1033$ cm^{-1} .

HRMS: Für $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{27}\text{H}_{25}^{79}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_9$ ber.: 678.99213, gef.: 678.99176;
 für $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{27}\text{H}_{25}^{79}\text{Br}^{81}\text{BrN}_2\text{O}_9$ ber.: 680.99009, gef.: 680.98994;
 für $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{27}\text{H}_{25}^{81}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_9$ ber.: 682.98804, gef.: 682.98818.

(1*R*,3*S*,3*aR*,3*bR*,4*S*,6*R*,6*aS*,7*aS*)-Dimethyl 1,6-bis(4-bromophenyl)-3,4-dimethyl-7-oxo-decahydro-1*H*-cyclopenta[1,2-*c*:3,4-*c'*]dipyrrol-3,4-dicarboxylat

Darstellung: α -Iminoester **38ba** (54.0 mg, 200 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Cyclopentadien **96** (57.8 μ L, 700 μ mol, 3.5 Äquiv.) unter Verwendung der doppelten Katalysatorladung nach **AV9** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **92q** mit einer Ausbeute von 64% (39.8 mg, 64 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-92q*: 36% (22.9 mg, 36 μ mol) nach **AV9rac**.)



DC: $R_f = 0.55$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1).

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH} = 100/2$) / *iso*-Hexan = 40/60, Flussrate = 0.5 mL min^{-1} , Nebenantiomere: $t_R = 12.91$ min; Hauptenantiomere: $t_R = 17.48$ min, 73% ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = 9.3$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.35$ (d, $J = 8.1$ Hz, 4H), 7.08 (d, $J = 8.1$ Hz, 4H), 4.54 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.83 (s, 6H), 2.99 – 2.88 (m, 2H), 2.72 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 1.52 ppm (s, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 211.49, 173.88, 131.40, 129.24, 128.84, 121.58, 69.95, 61.94, 58.34, 52.82, 52.64, 25.03$ ppm.

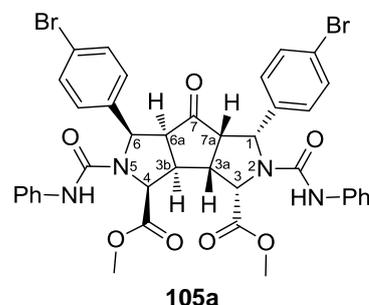
FT-IR: $\tilde{\nu} = 2925, 1731, 1486, 1433, 1259, 1135, 1070, 1009$ cm^{-1} .

HRMS: Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{27}\text{H}_{29}^{79}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_5$ ber.: 619.04377, gef.: 619.04220;
für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{27}\text{H}_{29}^{79}\text{Br}^{81}\text{BrN}_2\text{O}_5$ ber.: 621.04173, gef.: 621.04097;
für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{27}\text{H}_{29}^{81}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_5$ ber.: 623.03968, gef.: 623.03942.

10.3.5.2 Derivatisierung der Kaskaden-Cycloadditionsprodukte 92

(1*R*,3*S*,3*aR*,3*bR*,4*S*,6*R*,6*aS*,7*aS*)-Dimethyl 1,6-bis(4-bromophenyl)-7-oxo-2,5-bis-(phenylcarbamoyl)decahydro-1*H*-cyclopenta[1,2-*c*:3,4-*c'*]dipyrrol-3,4-dicarboxylat

Darstellung: Cycloaddukt **92a** (45.0 mg, 76 μmol , 1 Äquiv.) wurde mit Phenylisocyanat **104** (2x 25.3 μL , 228 μmol , 3 Äquiv.) nach **AV10** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **105a** mit einer Ausbeute von 81% (51.6 mg, 62 μmol) als farbloser, amorpher Feststoff vor.



DC: $R_f = 0.46$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.60 - 7.49$ (m, 8H), 7.16 (t, $J = 7.8$ Hz, 4H), 7.01 – 6.89 (m, 6H), 5.82 (s, 2H), 4.94 (d, $J = 10.9$ Hz, 2H), 4.88 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.90 (s, 6H), 3.72 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.14 – 3.05 ppm (m, 2H).

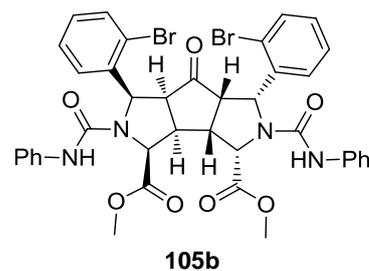
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 209.81, 171.47, 153.87, 137.66, 135.85, 132.91, 129.65, 129.00, 123.93, 123.76, 119.83, 63.83, 62.84, 59.59, 53.20, 42.01$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2952, 1741, 1670, 1596, 1528, 1441, 1333, 1238, 1207, 1176, 1073, 1009$ cm^{-1} .

HRMS: Für $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{39}\text{H}_{35}^{79}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_7$ ber.: 829.08670, gef.: 829.08763;
für $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{39}\text{H}_{35}^{79}\text{Br}^{81}\text{BrN}_4\text{O}_7$ ber.: 831.08465, gef.: 831.08537;
für $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{39}\text{H}_{35}^{81}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_7$ ber.: 833.08261, gef.: 833.08358.

(1*R*,3*S*,3*aR*,3*bR*,4*S*,6*R*,6*aS*,7*aS*)-Dimethyl 1,6-bis(2-bromophenyl)-7-oxo-2,5-bis-(phenylcarbamoyl)decahydro-1*H*-cyclopenta[1,2-*c*:3,4-*c'*]dipyrrol-3,4-dicarboxylat

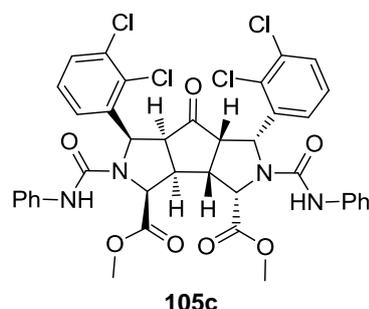
Darstellung: Cycloaddukt **92b** (30.0 mg, 51 μmol , 1 Äquiv.) wurde mit Phenylisocyanat **104** (2x 16.9 μL , 153 μmol , 3 Äquiv.) nach **AV10** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **105b** mit einer Ausbeute von 82% (34.9 mg, 42 μmol) als farbloser, amorpher Feststoff vor.



- DC:** $R_f = 0.49$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1).
- $^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.00 - 7.94$ (m, 2H), 7.59 – 7.56 (m, 2H), 7.37 – 7.33 (m, 2H), 7.23 – 7.18 (m, 2H), 7.18 – 7.13 (m, 4H), 6.99 – 6.92 (m, 6H), 5.78 (s, 2H), 5.50 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H), 5.12 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 3.91 (s, 6H), 3.57 – 3.51 (m, 2H), 3.35 ppm (t, $J = 9.5$ Hz, 2H).
- $^{13}\text{C-NMR}$** (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 206.31, 172.43, 153.92, 137.86, 135.51, 133.41, 130.66, 129.37, 128.96, 128.62, 123.86, 119.91, 64.37, 63.48, 56.37, 53.02, 41.21$ ppm.
- FT-IR:** $\tilde{\nu} = 2923, 1739, 1671, 1597, 1528, 1499, 1440, 1329, 1239, 1209, 1174, 1024$ cm^{-1} .
- HRMS:** Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{39}\text{H}_{35}^{79}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_7$ ber.: 829.08670, gef.: 829.08886;
für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{39}\text{H}_{35}^{79}\text{Br}^{81}\text{BrN}_4\text{O}_7$ ber.: 831.08465, gef.: 831.08610;
für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{39}\text{H}_{35}^{81}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_7$ ber.: 833.08261, gef.: 833.08401.

(1*R*,3*S*,3*aR*,3*bR*,4*S*,6*R*,6*aS*,7*aS*)-Dimethyl 1,6-bis(2,3-dichlorophenyl)-7-oxo-2,5-bis-(phenylcarbamoyl)decahydro-1*H*-cyclopenta[1,2-*c*:3,4-*c'*]dipyrrol-3,4-dicarboxylat

Darstellung: Cycloaddukt **92k** (65.0 mg, 114 μmol , 1 Äquiv.) wurde mit Phenylisocyanat **104** (2x 37.8 μL , 341 μmol , 3 Äquiv.) nach **AV10** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **105c** mit einer Ausbeute von 89% (82.2 mg, 101 μmol) als farbloser, amorpher Feststoff vor.



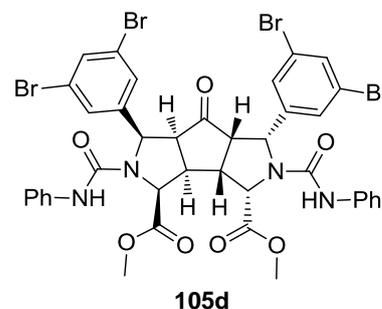
- DC:** $R_f = 0.38$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1).
- $^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.88 - 7.84$ (m, 2H), 7.48 – 7.44 (m, 2H), 7.24 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.20 – 7.15 (m, 4H), 6.99 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 6.97 – 6.93 (m, 4H), 5.74 (s, 2H), 5.54 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 5.16 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H), 3.91 (s, 6H), 3.47 (t, $J = 9.4$ Hz, 2H), 3.35 ppm (t, $J = 9.4$ Hz, 2H).
- $^{13}\text{C-NMR}$** (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 206.02, 172.66, 153.74, 137.56, 136.17, 133.76, 131.65, 131.04, 129.00, 128.19, 127.04, 124.15, 120.20, 64.33, 61.69, 55.66, 53.09, 41.04$ ppm

FT-IR: $\tilde{\nu}$ = 2926, 1741, 1654, 1597, 1529, 1443, 1333, 1200, 1044 cm^{-1} .

HRMS: Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{39}\text{H}_{33}^{35}\text{Cl}_4\text{N}_4\text{O}_7$ ber.: 809.10979, gef.: 809.11061;
für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{39}\text{H}_{33}^{35}\text{Cl}_3^{37}\text{ClN}_4\text{O}_7$ ber.: 811.10684, gef.: 811.10755;
für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{39}\text{H}_{33}^{35}\text{Cl}_2^{37}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_7$ ber.: 813.10389, gef.: 813.10484;
für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{39}\text{H}_{33}^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_7$ ber.: 815.10094, gef.: 815.10139;
für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{39}\text{H}_{33}^{37}\text{Cl}_4\text{N}_4\text{O}_7$ ber.: 817.09799, gef.: 817.09404.

(1*R*,3*S*,3*aR*,3*bR*,4*S*,6*R*,6*aS*,7*aS*)-Dimethyl 1,6-bis(3,5-dibromophenyl)-7-oxo-2,5-bis-(phenylcarbamoyl)decahydro-1*H*-cyclopenta[1,2-*c*:3,4-*c'*]dipyrrol-3,4-dicarboxylat

Darstellung: Cycloaddukt **92i** (40.0 mg, 53 μmol , 1 Äquiv.) wurde mit Phenylisocyanat **104** (2x 17.8 μL , 160 μmol , 3 Äquiv.) nach **AV10** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **105d** mit einer Ausbeute von 90% (47.8 mg, 48 μmol) als farbloser, amorpher Feststoff vor.



DC: R_f = 0.38 (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.75 (s, 4H), 7.68 (s, 2H), 7.24 – 7.17 (m, 4H), 7.05 – 6.97 (m, 6H), 5.81 (s, 2H), 5.00 – 4.93 (m, 4H), 3.92 (s, 6H), 3.66 – 3.59 (m, 2H), 3.22 – 3.13 ppm (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ = 208.17, 171.68, 153.60, 140.88, 137.49, 135.20, 129.75, 129.08, 124.28, 124.16, 120.29, 120.11, 63.99, 62.68, 58.91, 53.29, 41.88 ppm.

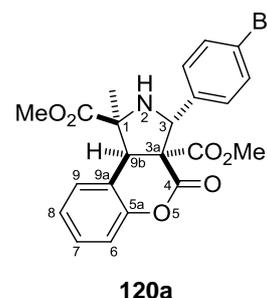
FT-IR: $\tilde{\nu}$ = 2924, 1741, 1663, 1596, 1557, 1527, 1499, 1442, 1328, 1239, 1206, 1176, 1103, 1026 cm^{-1} .

HRMS: Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{39}\text{H}_{33}^{79}\text{Br}_4\text{N}_4\text{O}_7$ ber.: 984.90773, gef.: 984.91002;
für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{39}\text{H}_{33}^{79}\text{Br}_3^{81}\text{BrN}_4\text{O}_7$ ber.: 986.90568, gef.: 986.90795;
für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{39}\text{H}_{33}^{79}\text{Br}_2^{81}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_7$ ber.: 988.90363, gef.: 988.90539;
für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{39}\text{H}_{33}^{79}\text{Br}^{81}\text{Br}_3\text{N}_4\text{O}_7$ ber.: 990.90159, gef.: 990.90317;
für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{39}\text{H}_{33}^{81}\text{Br}_4\text{N}_4\text{O}_7$ ber.: 992.89954, gef.: 992.90143.

10.3.6 Experimente zur formalen 1,3-dipolaren Cycloaddition von Cumarinen mit α -Iminoestern

rel-(1*S*,3*R*,3*aS*,9*bR*)-Dimethyl 3-(4-bromophenyl)-1-methyl-4-oxo-1,2,3,3*a*,4,9*b*-hexahydrochromeno[3,4-*c*]pyrrol-1,3*a*-dicarboxylat

Darstellung: Cumarin **119a** (31 mg, 150 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit α -Iminoester **38ba** (61 mg, 225 μ mol, 1.5 Äquiv.) nach **AV11** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **120a** mit einer Ausbeute von 71% (50.7 mg, 107 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor.



DC $R_f = 0.30$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:5)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.53$ (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.35 – 7.27 (m, 2H), 7.14 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 1.79 ppm (s, 3H).

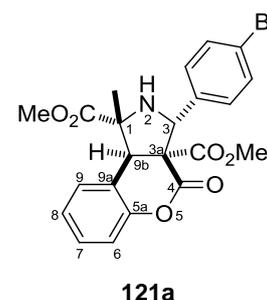
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.74$, 167.42, 165.84, 150.84, 131.14, 129.86, 129.56, 129.01, 124.67, 122.14, 117.46, 117.13, 69.33, 66.35, 63.40, 53.28, 52.98, 52.18, 23.65 ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2924$, 2853, 1740, 1619, 1434, 1242, 1153, 1067, 1016 cm^{-1} .

HRMS: Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{21}^{79}\text{BrNO}_6$ ber.: 474.05468, gef.: 474.05550;
Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{21}^{81}\text{BrNO}_6$ ber.: 476.05263, gef.: 476.05243.

rel-(1*R*,3*R*,3*aS*,9*bR*)-Dimethyl 3-(4-bromophenyl)-1-methyl-4-oxo-1,2,3,3*a*,4,9*b*-hexahydrochromeno[3,4-*c*]pyrrol-1,3*a*-dicarboxylat

Darstellung: Cumarin **119a** (31 mg, 150 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit α -Iminoester **38ba** (61 mg, 225 μ mol, 1.5 Äquiv.) nach **AV11** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Nebenprodukt **121a** mit einer Ausbeute von 13% (9.4 mg, 20 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor.

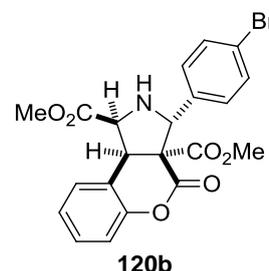


DC $R_f = 0.33$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:5).

- ¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.15 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 1.12 ppm (s, 3H).
- ¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 174.24, 166.38, 150.86, 138.12, 131.51, 130.14, 129.68, 129.32, 125.12, 122.36, 118.01, 117.03, 69.16, 66.90, 63.82, 53.37, 53.13, 50.90, 20.06 ppm.
- FT-IR:** $\tilde{\nu}$ = 2926, 2848, 1739, 1617, 1488, 1436, 1242, 1151, 1065, 1016 cm⁻¹.
- HRMS:** Für [M+H]⁺ C₂₂H₂₁⁷⁹BrNO₆ ber.: 474.05468, gef.: 474.05550;
Für [M+H]⁺ C₂₂H₂₁⁸¹BrNO₆ ber.: 476.05263, gef.: 476.05243.

***rel*-(1*S*,3*R*,3*aS*,9*bR*)-Dimethyl 3-(4-bromophenyl)-4-oxo-1,2,3,3*a*,4,9*b*-hexahydrochromeno[3,4-*c*]pyrrol-1,3*a*-dicarboxylat**

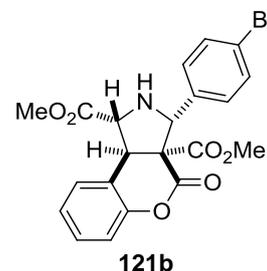
Darstellung: Cumarin **119a** (40.8 mg, 200 μmol, 1 Äquiv.) wurde mit α-Iminoester **38aa** (76.8 mg, 300 μmol, 1.5 Äquiv.) nach **AV11** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **120b** mit einer Ausbeute von 37% (34.2 mg, 74 μmol) als farbloser, amorpher Feststoff vor.



- DC** R_f = 0.25 (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:5).
- ¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.31 – 7.26 (m, 3H), 7.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.96 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 3.95 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.84 – 3.71 (m, 4H), 3.66 ppm (s, 3H).
- ¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 172.26, 166.99, 164.57, 150.03, 137.80, 132.04, 129.66, 129.45, 129.37, 125.01, 122.59, 118.10, 117.04, 67.82, 64.83, 62.93, 53.99, 53.45, 53.04 ppm.
- FT-IR:** $\tilde{\nu}$ = 2925, 2849, 1734, 1489, 1435, 1244, 1153, 1073, 1010 cm⁻¹.
- HRMS:** Für [M+H]⁺ C₂₁H₁₉⁷⁹BrNO₆ ber.: 460.03903, gef.: 460.04010;
Für [M+H]⁺ C₂₁H₁₉⁸¹BrNO₆ ber.: 462.03698, gef.: 462.03706.

***rel*-(1*R*,3*R*,3*aS*,9*bR*)-Dimethyl 3-(4-bromophenyl)-4-oxo-1,2,3,3*a*,4,9*b*-hexahydrochromeno[3,4-*c*]pyrrol-1,3*a*-dicarboxylat**

Darstellung: Cumarin **119a** (40.8 mg, 200 μmol , 1 Äquiv.) wurde mit α -Iminoester **38aa** (76.8 mg, 300 μmol , 1.5 Äquiv.) nach **AV11** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Nebenprodukt **121b** mit einer Ausbeute von 17% (15.7 mg, 34 μmol) als farbloser, amorpher Feststoff vor.



DC $R_f = 0.31$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:5).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.49$ (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.31 (dd, $J = 14.9, 7.3$ Hz, 2H), 7.14 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.26 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.29 ppm (s, 3H).

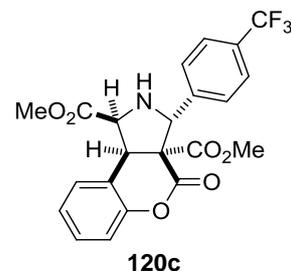
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.98, 165.34, 165.09, 150.14, 138.75, 131.60, 129.99, 129.81, 129.35, 125.17, 122.49, 118.61, 117.09, 66.69, 64.66, 64.41, 53.35, 52.78, 46.10$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2925, 2850, 1738, 1488, 1456, 1221, 1145, 1072, 1009$ cm^{-1} .

HRMS: Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{19}^{79}\text{BrNO}_6$ ber.: 460.03903, gef.: 460.04000;
Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{19}^{81}\text{BrNO}_6$ ber.: 462.03698, gef.: 462.03695.

***rel*-(1*S*,3*R*,3*aS*,9*bR*)-Dimethyl 4-oxo-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,2,3,3*a*,4,9*b*-hexahydrochromeno[3,4-*c*]pyrrol-1,3*a*-dicarboxylat**

Darstellung: Cumarin **119a** (40.8 mg, 200 μmol , 1 Äquiv.) wurde mit α -Iminoester **38ap** (73.6 mg, 300 μmol , 1.5 Äquiv.) nach **AV11** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **120c** mit einer Ausbeute von 46% (40.2 mg, 92 μmol) als farbloser, amorpher Feststoff vor.

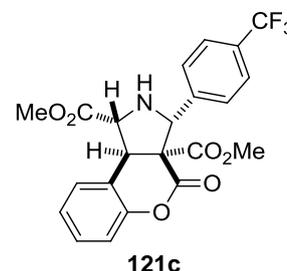


DC $R_f = 0.19$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:5).

- ¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.34 – 7.27 (m, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.01 – 6.94 (m, 1H), 6.50 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.07 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.83 – 3.78 (m, 4H), 3.66 ppm (s, 3H).
- ¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 172.32, 166.77, 164.52, 150.09, 143.30, 130.75 (q, *J* = 32.4 Hz), 129.74, 129.43, 128.06, 125.79 (q, *J* = 3.8 Hz), 125.07, 124.14 (q, *J* = 272.1 Hz), 118.13, 117.11, 67.74, 64.83, 63.03, 53.99, 53.31, 52.98 ppm.
- FT-IR:** $\tilde{\nu}$ = 2926, 2851, 1741, 1619, 1436, 1242, 1152, 1067, 1017 cm⁻¹.
- HRMS:** Für [M+H]⁺ C₂₂H₁₉F₃NO₆ ber.: 450.11590, gef.: 450.11578.

***rel*-(1*R*,3*R*,3*aS*,9*bR*)-Dimethyl 4-oxo-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,2,3,3*a*,4,9*b*-hexahydrochromeno[3,4-*c*]pyrrol-1,3*a*-dicarboxylat**

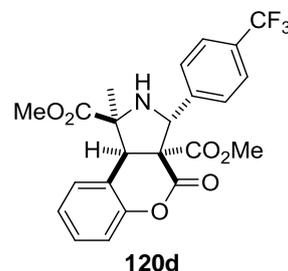
Darstellung: Cumarin **119a** (40.8 mg, 200 μmol, 1 Äquiv.) wurde mit α-Iminoester **38ap** (73.6 mg, 300 μmol, 1.5 Äquiv.) nach **AV11** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Nebenprodukt **121c** mit einer Ausbeute von 15% (14.0 mg, 30 μmol) als farbloser, amorpher Feststoff vor.



- DC** R_f = 0.21 (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:5).
- ¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.36 – 7.27 (m, 2H), 7.15 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.29 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.86 – 3.78 (m, 4H), 3.25 ppm (s, 3H).
- ¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 171.94, 165.30, 165.05, 150.15, 143.93, 130.71, 129.99, 129.88, 128.09, 126.02, 125.38 (q, *J* = 3.8 Hz), 125.24, 118.53, 117.13, 117.08, 66.56, 64.82, 64.40, 53.32, 52.79, 46.02 ppm.
- FT-IR:** $\tilde{\nu}$ = 2924, 2850, 1739, 1619, 1491, 1436, 1242, 1151, 1066, 1016 cm⁻¹.
- HRMS:** Für [M+H]⁺ C₂₂H₁₉F₃NO₆ ber.: 450.11590, gef.: 450.11569.

***rel*-(1*S*,3*R*,3*aS*,9*bR*)-Dimethyl 1-methyl-4-oxo-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,2,3,3*a*,4,9*b*-hexahydrochromeno[3,4-*c*]pyrrol-1,3*a*-dicarboxylat**

Darstellung: Cumarin **119a** (40.8 mg, 200 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit α -Iminoester **38bk** (77.8 mg, 300 μ mol, 1.5 Äquiv.) nach **AV11** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **120d** mit einer Ausbeute von 64% (61.1 mg, 130 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor.



DC $R_f = 0.28$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:5).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.79$ (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.37 – 3.28 (m, 2H), 7.15 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 1.81 ppm (s, 3H).

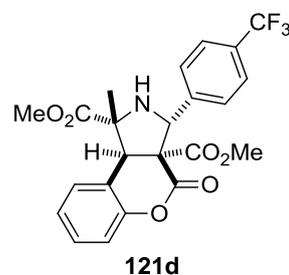
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.77$, 167.36, 165.74, 150.87, 130.37 (q, $J = 32.7$ Hz), 129.63, 129.03, 128.57, 128.06, 124.92 (q, $J = 3.7$ Hz), 124.73, 124.24 (q, $J = 272.1$ Hz), 117.40, 117.17, 69.43, 66.35, 63.60, 53.18, 53.09, 52.20, 23.70 ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2954$, 1765, 1724, 1614, 1418, 1355, 1252, 1112, 1064, 1016 cm^{-1} .

HRMS: Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{NO}_6$ ber.: 464.13155, gef.: 464.13170.

***rel*-(1*R*,3*R*,3*aS*,9*bR*)-Dimethyl 1-methyl-4-oxo-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,2,3,3*a*,4,9*b*-hexahydrochromeno[3,4-*c*]pyrrol-1,3*a*-dicarboxylat**

Darstellung: Cumarin **119a** (40.8 mg, 200 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit α -Iminoester **38bk** (77.8 mg, 300 μ mol, 1.5 Äquiv.) nach **AV11** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Nebenprodukt **121d** mit einer Ausbeute von 21% (20.2 mg, 44 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor.

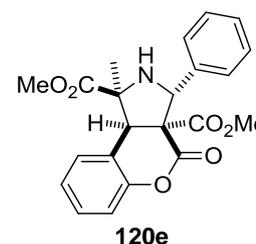


DC $R_f = 0.36$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:5).

- ¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.67 – 7.58 (m, 4H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 7.16 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 1.14 ppm (s, 3H).
- ¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 174.16, 166.33, 166.30, 150.85, 143.27, 130.50 (q, *J* = 32.3 Hz), 130.16, 129.76, 128.04, 125.31 (q, *J* = 3.7 Hz), 125.20, 117.88, 117.07, 69.18, 66.74, 63.94, 53.33, 53.17, 50.76, 20.15 ppm.
- FT-IR:** $\tilde{\nu}$ = 2957, 1738, 1618, 1493, 1323, 1251, 1155, 1106, 1063, 1016 cm⁻¹;
- HRMS:** Für [M+H]⁺ C₂₂H₂₁F₃NO₆ ber.: 464.13155, gef.: 464.13139.

***rel*-(1*S*,3*R*,3*aS*,9*bR*)-Dimethyl 1-methyl-4-oxo-3-phenyl-1,2,3,3*a*,4,9*b*-hexahydrochromeno[3,4-*c*]pyrrol-1,3*a*-dicarboxylat**

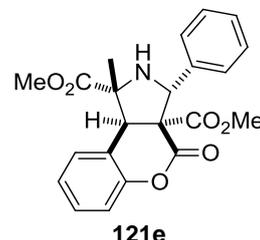
Darstellung: Cumarin **119a** (40.8 mg, 200 μmol, 1 Äquiv.) wurde mit α-Iminoester **38bf** (57.4 mg, 300 μmol, 1.5 Äquiv.) nach **AV11** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **120e** mit einer Ausbeute von 72% (57.2 mg, 144 μmol) als farbloser, amorpher Feststoff vor.



- DC** R_f = 0.28 (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:5).
- ¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.62 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.37 – 7.30 (m, 3H), 7.30 – 7.24 (m, 2H), 7.14 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 1.81 ppm (s, 3H).
- ¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 173.80, 167.49, 165.87, 150.88, 139.22, 129.44, 129.01, 128.20, 128.07, 124.58, 117.72, 117.07, 69.48, 67.27, 63.77, 53.12, 53.08, 52.10, 23.72 ppm.
- FT-IR:** $\tilde{\nu}$ = 2949, 1770, 1722, 1490, 1452, 1238, 1149, 1079, 1029 cm⁻¹.
- HRMS:** Für [M+H]⁺ C₂₂H₂₂NO₆ ber.: 396.14416, gef.: 396.14317.

***rel*-(1*R*,3*R*,3*aS*,9*bR*)-Dimethyl 1-methyl-4-oxo-3-phenyl-1,2,3,3*a*,4,9*b*-hexahydrochromeno[3,4-*c*]pyrrol-1,3*a*-dicarboxylat**

Darstellung: Cumarin **119a** (40.8 mg, 200 μmol , 1 Äquiv.) wurde mit α -Iminoester **38bf** (57.4 mg, 300 μmol , 1.5 Äquiv.) nach **AV11** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Nebenprodukt **121e** mit einer Ausbeute von 9% (7.3 mg, 18 μmol) als farbloser, amorpher Feststoff vor.



DC $R_f = 0.31$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:5).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.47$ (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.38 – 7.32 (m, 3H), 7.32 – 7.28 (m, 3H), 7.18 – 7.12 (m, 1H), 7.08 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 1.12 ppm (s, 3H).

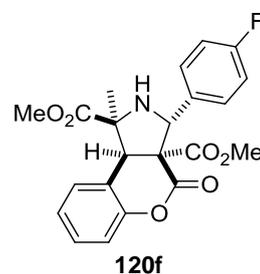
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.43, 166.48, 138.85, 130.13, 129.57, 128.45, 128.42, 127.56, 125.02, 118.27, 116.99, 69.30, 67.89, 64.13, 53.18, 53.11, 51.20, 20.08$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2951, 1722, 1488, 1454, 1242, 1149, 1081, 1017$ cm^{-1} .

HRMS: Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NO}_6$ ber.: 396.14416, gef.: 396.14284.

***rel*-(1*S*,3*R*,3*aS*,9*bR*)-Dimethyl 3-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-oxo-1,2,3,3*a*,4,9*b*-hexahydrochromeno[3,4-*c*]pyrrol-1,3*a*-dicarboxylat**

Darstellung: Cumarin **119a** (40.8 mg, 200 μmol , 1 Äquiv.) wurde mit α -Iminoester **38bb** (62.8 mg, 300 μmol , 1.5 Äquiv.) nach **AV11** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **120f** mit einer Ausbeute von 67% (55.4 mg, 134 μmol) als farbloser, amorpher Feststoff vor.



DC $R_f = 0.30$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:5).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.62$ (dd, $J = 8.4, 5.5$ Hz, 2H), 7.35 – 7.27 (m, 2H), 7.14 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.52 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 1.79 ppm (s, 3H).

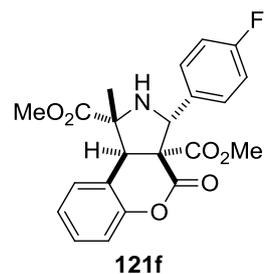
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 173.82, 167.50, 165.91, 162.61 (d, *J* = 246.4 Hz), 150.86, 135.00 (d, *J* = 3.0 Hz), 129.83 (d, *J* = 8.1 Hz), 129.49, 129.00, 124.62, 117.59, 117.10, 114.87 (d, *J* = 21.3 Hz), 69.27, 66.38, 63.44, 53.19, 52.93, 52.13, 23.69 ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu}$ = 2952, 2849, 1768, 1728, 1507, 1454, 1214, 1140, 1113, 1095, 1015 cm⁻¹;

HRMS: Für [M+H]⁺ C₂₂H₂₁FNO₆ ber.: 414.13474, gef.: 414.13488.

***rel*-(1*R*,3*R*,3*aS*,9*bR*)-Dimethyl 3-(4-fluorophenyl)-1-methyl-4-oxo-1,2,3,3*a*,4,9*b*-hexahydrochromeno[3,4-*c*]pyrrol-1,3*a*-dicarboxylat**

Darstellung: Cumarin **119a** (40.8 mg, 200 μmol, 1 Äquiv.) wurde mit α-Iminoester **38bb** (62.8 mg, 300 μmol, 1.5 Äquiv.) nach **AV11** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Nebenprodukt **121f** mit einer Ausbeute von 16% (13.3 mg, 32 μmol) als farbloser, amorpher Feststoff vor.



DC *R_f* = 0.33 (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:5).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.48 (dd, *J* = 8.5, 5.4 Hz, 2H), 7.35 – 7.28 (m, 2H), 7.15 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.55 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 1.59 (s, 1H), 1.12 ppm (s, 3H).

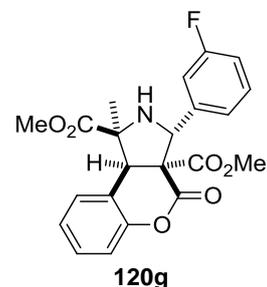
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 174.30, 166.46, 166.45, 162.67 (d, *J* = 247.2 Hz), 150.88, 134.74 (d, *J* = 3.2 Hz), 130.13, 129.65, 129.38 (d, *J* = 8.1 Hz), 125.09, 118.08, 117.02, 115.31 (d, *J* = 21.5 Hz), 69.18, 66.99, 63.88, 53.28, 53.13, 50.97, 19.98 ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu}$ = 2918, 1770, 1728, 1503, 1458, 1246, 1142, 1115, 1003 cm⁻¹;

HRMS: Für [M+H]⁺ C₂₂H₂₁FNO₆ ber.: 414.13474, gef.: 414.13490.

***rel*-(1*S*,3*R*,3*aS*,9*bR*)-Dimethyl 3-(3-fluorophenyl)-1-methyl-4-oxo-1,2,3,3*a*,4,9*b*-hexahydrochromeno[3,4-*c*]pyrrol-1,3*a*-dicarboxylat**

Darstellung: Cumarin **119a** (40.8 mg, 200 μmol , 1 Äquiv.) wurde mit α -Iminoester **38bc** (62.8 mg, 300 μmol , 1.5 Äquiv.) nach **AV11** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **120g** mit einer Ausbeute von 57% (47.2 mg, 114 μmol) als farbloser, amorpher Feststoff vor.



DC $R_f = 0.30$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:5).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.40$ (t, $J = 9.8$ Hz, 2H), 7.35 – 7.27 (m, 3H), 7.14 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.00 – 6.92 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 1.79 ppm (s, 3H).

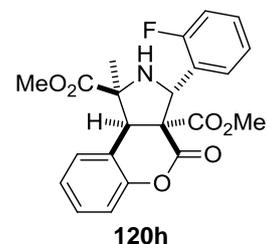
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.90$, 167.37, 165.78, 162.77 (d, $J = 245.7$ Hz), 150.89, 142.36 (d, $J = 7.0$ Hz), 129.54, 129.47 (d, $J = 8.0$ Hz), 129.03, 124.66, 123.72 (d, $J = 2.9$ Hz), 117.58, 117.11, 115.08 (d, $J = 4.0$ Hz), 114.90 (d, $J = 2.8$ Hz), 69.32, 66.29 (d, $J = 1.9$ Hz), 63.62, 53.17, 53.05, 52.12, 23.79 ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2918, 1763, 1722, 1487, 1453, 1355, 1231, 1113, 1021 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS: Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{FNO}_6$ ber.: 414.13474, gef.: 414.134973.

***rel*-(1*S*,3*S*,3*aS*,9*bR*)-Dimethyl 3-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4-oxo-1,2,3,3*a*,4,9*b*-hexahydrochromeno[3,4-*c*]pyrrol-1,3*a*-dicarboxylat**

Darstellung: Cumarin **119a** (40.8 mg, 200 μmol , 1 Äquiv.) wurde mit α -Iminoester **38bd** (62.8 mg, 300 μmol , 1.5 Äquiv.) nach **AV11** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **120h** mit einer Ausbeute von 50% (41.5 mg, 100 μmol) als farbloser, amorpher Feststoff vor.



DC $R_f = 0.22$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:5).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.67 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 2H), 7.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.07 – 6.99 (m, 2H), 5.91 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 1.79 ppm (s, 3H).

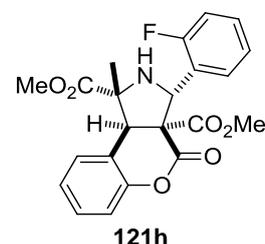
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 173.79, 167.09, 164.73, 160.96 (d, *J* = 249.0 Hz), 150.84, 130.86 (d, *J* = 3.7 Hz), 129.99 (d, *J* = 8.5 Hz), 129.51, 129.11, 126.79 (d, *J* = 11.4 Hz), 124.70, 124.08 (d, *J* = 3.4 Hz), 117.89, 116.99, 115.58 (d, *J* = 22.2 Hz), 69.98, 64.23, 62.66 (d, *J* = 2.0 Hz), 53.45, 53.23, 52.14, 24.14 ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu}$ = 2953, 1774, 1739, 1488, 1454, 1241, 1177, 1115, 1001 cm⁻¹.

HRMS: Für [M+H]⁺ C₂₂H₂₁FNO₆ ber.: 414.13474, gef.: 414.13457.

***rel*-(1*R*,3*S*,3*aS*,9*bR*)-Dimethyl 3-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4-oxo-1,2,3,3*a*,4,9*b*-hexahydrochromeno[3,4-*c*]pyrrol-1,3*a*-dicarboxylat**

Darstellung: Cumarin **119a** (40.8 mg, 200 μmol, 1 Äquiv.) wurde mit α-Iminoester **38bd** (62.8 mg, 300 μmol, 1.5 Äquiv.) nach **AV11** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Nebenprodukt **121h** mit einer Ausbeute von 34% (28.7 mg, 68 μmol) als farbloser, amorpher Feststoff vor.



DC R_f = 0.28 (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:5).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.57 – 7.51 (m, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.33 – 7.28 (m, 2H), 7.19 – 7.13 (m, 2H), 7.08 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.06 – 6.99 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 1.12 ppm (s, 3H).

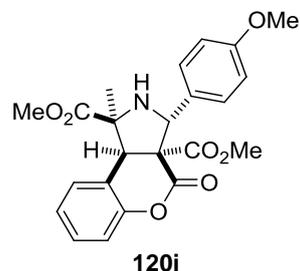
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 174.72, 166.27, 165.90, 160.62 (d, *J* = 248.1 Hz), 151.09, 149.27, 134.61, 130.29, 130.06 (d, *J* = 8.5 Hz), 129.94 (d, *J* = 3.6 Hz), 129.60, 126.61 (d, *J* = 11.8 Hz), 125.05, 124.42 (d, *J* = 3.4 Hz), 118.50, 116.94, 115.54 (d, *J* = 22.2 Hz), 69.02, 63.89, 61.77 (d, *J* = 3.7 Hz), 53.30, 53.04, 50.44, 21.23 ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu}$ = 2918, 1768, 1723, 1486, 1457, 1245, 1114, 1095, 1009 cm⁻¹.

HRMS: Für [M+H]⁺ C₂₂H₂₁FNO₆ ber.: 414.13474, gef.: 414.13465.

***rel*-(1*S*,3*R*,3*aS*,9*bR*)-Dimethyl 3-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-4-oxo-1,2,3,3*a*,4,9*b*-hexahydrochromeno[3,4-*c*]pyrrol-1,3*a*-dicarboxylat**

Darstellung: Cumarin **119a** (40.8 mg, 200 μmol , 1 Äquiv.) wurde mit α -Iminoester **38bj** (66.4 mg, 300 μmol , 1.5 Äquiv.) nach **AV11** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **120i** mit einer Ausbeute von 69% (58.9 mg, 138 μmol) als farbloser, amorpher Feststoff vor.



DC $R_f = 0.19$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:5).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.53$ (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.38 – 7.27 (m, 2H), 7.13 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.50 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 1.80 ppm (s, 3H).

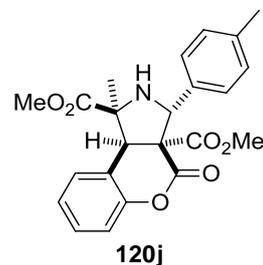
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.77$, 167.60, 165.95, 159.47, 150.89, 131.11, 129.39, 129.27, 129.00, 124.54, 117.80, 117.06, 113.37, 69.39, 67.00, 63.61, 55.38, 53.17, 53.07, 52.06, 23.71 ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2927$, 1766, 1730, 1610, 1587, 1454, 1239, 1163, 1113, 1030 cm^{-1} .

HRMS: Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{NO}_7$ ber.: 426.15473, gef.: 426.15489.

***rel*-(1*S*,3*R*,3*aS*,9*bR*)-Dimethyl 1-methyl-4-oxo-3-(*p*-tolyl)-1,2,3,3*a*,4,9*b*-hexahydrochromeno[3,4-*c*]pyrrol-1,3*a*-dicarboxylat**

Darstellung: Cumarin **119a** (40.8 mg, 200 μmol , 1 Äquiv.) wurde mit α -Iminoester **38bg** (61.6 mg, 300 μmol , 1.5 Äquiv.) nach **AV11** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **120j** mit einer Ausbeute von 71% (58.7 mg, 142 μmol) als farbloser, amorpher Feststoff vor.

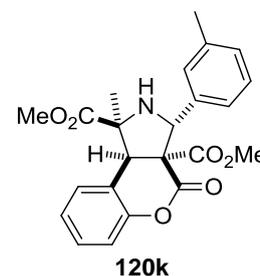


DC $R_f = 0.31$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:5).

- ¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 7.16 – 7.11 (m, 3H), 7.05 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.80 ppm (s, 3H).
- ¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ = 173.82, 167.58, 165.88, 150.93, 137.83, 136.23, 129.38, 129.02, 128.75, 127.93, 124.53, 117.88, 117.05, 69.52, 67.27, 63.82, 53.27, 53.05, 52.02, 23.79, 21.28 ppm.
- FT-IR:** $\tilde{\nu}$ = 2925, 1766, 1735, 1492, 1454, 1350, 1234, 1165, 1115, 1021 cm⁻¹;
- HRMS:** Für [M+H]⁺ C₂₃H₂₄NO₆ ber.: 410.15981, gef.: 410.15974.

***rel*-(1*S*,3*R*,3*aS*,9*bR*)-Dimethyl 1-methyl-4-oxo-3-(*m*-tolyl)-1,2,3,3*a*,4,9*b*-hexahydrochromeno[3,4-*c*]pyrrol-1,3*a*-dicarboxylat**

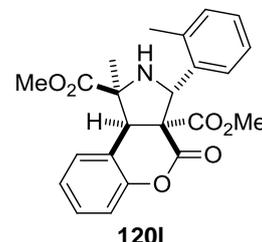
Darstellung: Cumarin **119a** (40.8 mg, 200 μmol, 1 Äquiv.) wurde mit α-Iminoester **38bh** (61.6 mg, 300 μmol, 1.5 Äquiv.) nach **AV11** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **120k** mit einer Ausbeute von 68% (55.9 mg, 136 μmol) als farbloser, amorpher Feststoff vor.



- DC** R_f = 0.30 (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:5).
- ¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.41 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.16 – 7.11 (m, 1H), 7.10 – 7.03 (m, 2H), 5.53 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.81 ppm (s, 3H).
- ¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ = 173.78, 167.46, 165.83, 150.93, 139.19, 137.67, 129.42, 129.02, 128.91, 128.66, 127.99, 125.09, 124.56, 117.83, 117.06, 69.55, 67.34, 63.86, 53.24, 53.02, 52.05, 23.76, 21.54 ppm.
- FT-IR:** $\tilde{\nu}$ = 2950, 1764, 1734, 1491, 1454, 1367, 1215, 1197, 1143, 1112, 1070 cm⁻¹;
- HRMS:** Für [M+H]⁺ C₂₃H₂₄NO₆ ber.: 410.15981, gef.: 410.15977.

***rel*-(1*S*,3*R*,3*aS*,9*bR*)-Dimethyl 1-methyl-4-oxo-3-(*o*-tolyl)-1,2,3,3*a*,4,9*b*-hexahydrochromeno[3,4-*c*]pyrrol-1,3*a*-dicarboxylat**

Darstellung: Cumarin **119a** (40.8 mg, 200 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit α -Iminoester **38bi** (61.6 mg, 300 μ mol, 1.5 Äquiv.) nach **AV11** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **120l** mit einer Ausbeute von 52% (43.1 mg, 104 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor.



DC $R_f = 0.31$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:5).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.59$ (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.32 – 7.27 (m, 1H), 7.23 – 7.18 (m, 1H), 7.18 – 7.10 (m, 3H), 7.03 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.80 ppm (s, 3H).

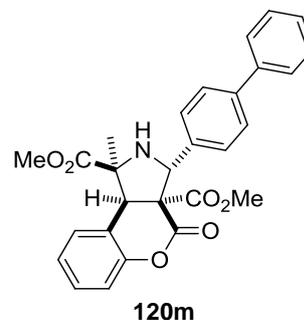
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.33, 166.64, 165.13, 150.91, 138.44, 137.63, 130.33, 129.45, 129.17, 128.19, 127.99, 125.73, 124.67, 118.10, 116.87, 69.45, 64.43, 63.17, 52.92, 52.86, 52.09, 24.27, 20.09$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2928, 1764, 1731, 1489, 1452, 1375, 1247, 1213, 1146, 1118, 1058$ cm^{-1} ;

HRMS: Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{NO}_6$ ber.: 410.15981, gef.: 410.15986.

***rel*-(1*S*,3*R*,3*aS*,9*bR*)-Dimethyl 3-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-methyl-4-oxo-1,2,3,3*a*,4,9*b*-hexahydrochromeno[3,4-*c*]pyrrol-1,3*a*-dicarboxylat**

Darstellung: Cumarin **119a** (40.8 mg, 200 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit α -Iminoester **38bo** (80.2 mg, 300 μ mol, 1.5 Äquiv.) nach **AV11** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **120m** mit einer Ausbeute von 48% (45.6 mg, 96 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor.

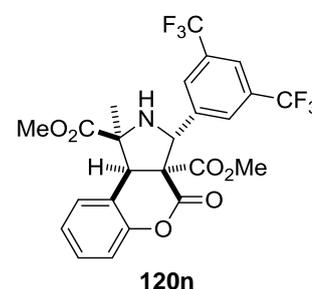


DC $R_f = 0.27$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:5).

- ¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.65 – 7.54 (m, 4H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.33 – 7.27 (m, 1H), 7.21 – 7.11 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 1.83 ppm (s, 3H).
- ¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 173.77, 167.53, 165.88, 150.88, 140.91, 140.74, 138.25, 129.47, 129.02, 128.92, 128.54, 127.51, 127.13, 126.68, 124.61, 117.68, 117.10, 69.51, 67.05, 63.76, 53.18, 53.13, 52.14, 23.71 ppm.
- FT-IR:** $\tilde{\nu}$ = 2952, 1766, 1733, 1587, 1487, 1453, 1247, 1228, 1115, 1003 cm⁻¹.
- HRMS:** Für [M+H]⁺ C₂₈H₂₆NO₆ ber.: 472.17546, gef.: 472.17530.

***rel*-(1*S*,3*R*,3*aS*,9*bR*)-Dimethyl 3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1-methyl-4-oxo-1,2,3,3*a*,4,9*b*-hexahydrochromeno[3,4-*c*]pyrrol-1,3*a*-dicarboxylat**

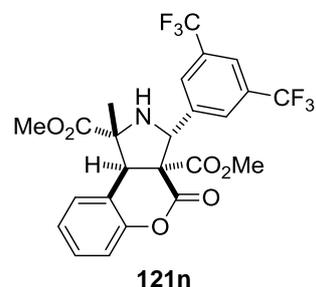
Darstellung: Cumarin **119a** (40.8 mg, 200 μmol, 1 Äquiv.) wurde mit α-Iminoester **38bi** (98.2 mg, 300 μmol, 1.5 Äquiv.) nach **AV11** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **120n** mit einer Ausbeute von 65% (69.2 mg, 130 μmol) als farbloser, amorpher Feststoff vor.



- DC** R_f = 0.35 (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:5).
- ¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.15 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.38 – 7.28 (m, 2H), 7.21 – 7.13 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 1.82 ppm (s, 3H).
- ¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 173.87, 167.10, 165.65, 150.75, 142.74, 131.34 (q, *J* = 33.2 Hz), 129.78, 129.08, 128.35 (q, *J* = 2.7 Hz), 124.88, 123.45 (q, *J* = 272.9 Hz), 121.90 (q, *J* = 3.9 Hz), 117.21, 117.08, 69.34, 65.45, 63.40, 53.31, 52.80, 52.34, 23.68 ppm.
- FT-IR:** $\tilde{\nu}$ = 2927, 1763, 1739, 1493, 1455, 1350, 1276, 1172, 1121, 1014 cm⁻¹.
- HRMS:** Für [M+H]⁺ C₂₄H₂₀F₆NO₆ ber.: 532.11893, gef.: 532.11851.

***rel*-(1*R*,3*R*,3*aS*,9*bR*)-Dimethyl 3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1-methyl-4-oxo-1,2,3,3*a*,4,9*b*-hexahydrochromeno[3,4-*c*]pyrrol-1,3*a*-dicarboxylat**

Darstellung: Cumarin **119a** (40.8 mg, 200 μmol , 1 Äquiv.) wurde mit α -Iminoester **38bl** (98.2 mg, 300 μmol , 1.5 Äquiv.) nach **AV11** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Nebenprodukt **121n** mit einer Ausbeute von 28% (30.6 mg, 56 μmol) als farbloser, amorpher Feststoff vor.



DC $R_f = 0.44$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:5).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.01$ (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.41 – 7.37 (m, 1H), 7.36 – 7.30 (m, 1H), 7.20 – 7.14 (m, 1H), 7.10 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 1.16 ppm (s, 3H).

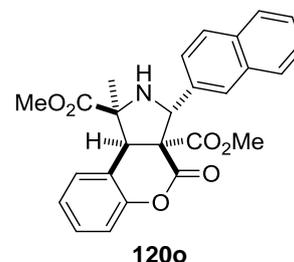
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.15, 166.02, 165.82, 150.88, 142.89, 131.64$ (q, $J = 33.3$ Hz), 130.28, 129.90, 127.84 (q, $J = 3.4$ Hz), 126.69 (d, $J = 272.1$ Hz), 125.41, 124.73, 122.05 (q, $J = 4.9$ Hz), 117.74, 117.09, 68.82, 65.33, 63.87, 53.48, 53.19, 49.29, 21.20 ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2959, 1734, 1622, 1456, 1360, 1255, 1226, 1166, 1109, 1013$ cm^{-1} .

HRMS: Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{NO}_6$ ber.: 532.11893, gef.: 532.11934.

***rel*-(1*S*,3*R*,3*aS*,9*bR*)-Dimethyl 1-methyl-3-(naphthalen-2-yl)-4-oxo-1,2,3,3*a*,4,9*b*-hexahydrochromeno[3,4-*c*]pyrrol-1,3*a*-dicarboxylat**

Darstellung: Cumarin **119a** (40.8 mg, 200 μmol , 1 Äquiv.) wurde mit α -Iminoester **38bm** (72.4 mg, 300 μmol , 1.5 Äquiv.) nach **AV11** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **120o** mit einer Ausbeute von 68% (60.8 mg, 136 μmol) als farbloser, amorpher Feststoff vor.



DC $R_f = 0.27$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:5).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.10 (s, 1H), 7.91 – 7.84 (m, 1H), 7.84 – 7.78 (m, 2H), 7.78 – 7.73 (m, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 1H), 7.20 – 7.11 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 1.86 ppm (s, 3H).

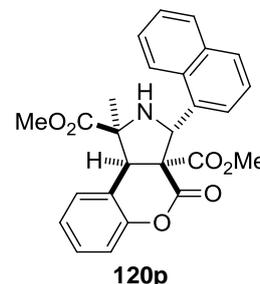
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 173.90, 167.50, 166.01, 150.89, 136.80, 133.25, 133.08, 129.46, 129.03, 128.30, 127.71, 127.57, 126.99, 126.14, 125.98, 124.60, 117.71, 117.09, 69.47, 67.24, 63.74, 53.23, 53.10, 52.13, 23.77 ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu}$ = 2922, 1770, 1723, 1588, 1490, 1454, 1251, 1184, 1117, 1003 cm⁻¹.

HRMS: Für [M+H]⁺ C₂₆H₂₄NO₆ ber.: 446.15981, gef.: 446.15994.

***rel*-(1*S*,3*R*,3*aS*,9*bR*)-Dimethyl 1-methyl-3-(naphthalen-1-yl)-4-oxo-1,2,3,3*a*,4,9*b*-hexahydrochromeno[3,4-*c*]pyrrol-1,3*a*-dicarboxylat**

Darstellung: Cumarin **119a** (40.8 mg, 200 μmol, 1 Äquiv.) wurde mit α-Iminoester **38bn** (72.4 mg, 300 μmol, 1.5 Äquiv.) nach **AV11** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **120p** mit einer Ausbeute von 22% (20.3 mg, 44 μmol) als farbloser, amorpher Feststoff vor.



DC R_f = 0.30 (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:5).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.2, 1H), 7.63 – 7.55 (m, 1H), 7.55 – 7.45 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 1H), 7.19 – 7.12 (m, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.85 ppm (s, 3H).

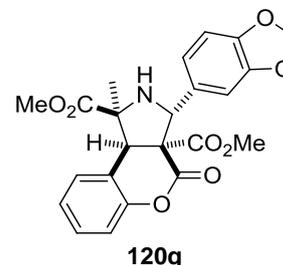
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 174.76, 166.52, 165.75, 150.89, 136.50, 133.60, 131.47, 129.58, 129.25, 128.73, 128.34, 126.47, 126.17, 125.69, 125.20, 124.81, 124.49, 118.10, 116.84, 69.10, 63.82, 62.04, 52.73, 52.51, 52.35, 24.73 ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu}$ = 2947, 1762, 1736, 1491, 1454, 1217, 1178, 1114, 1913 cm⁻¹.

HRMS: Für [M+H]⁺ C₂₆H₂₄NO₆ ber.: 446.15981, gef.: 446.16003.

***rel*-(1*S*,3*R*,3*aS*,9*bR*)-Dimethyl 3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-1-methyl-4-oxo-1,2,3,3*a*,4,9*b*-hexahydrochromeno[3,4-*c*]pyrrol-1,3*a*-dicarboxylat**

Darstellung: Cumarin **119a** (40.8 mg, 200 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit α -Iminoester **38bp** (70.6 mg, 300 μ mol, 1.5 Äquiv.) nach **AV11** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **120q** mit einer Ausbeute von 63% (55.8 mg, 126 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor.



DC $R_f = 0.18$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:5).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.35 - 7.26$ (m, 2H), 7.18 – 7.08 (m, 3H), 7.05 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 5.48 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 1.78 ppm (s, 3H).

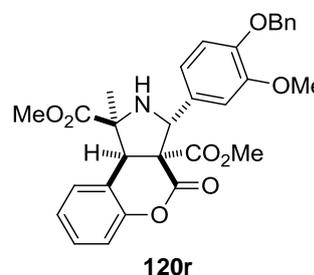
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 173.85, 167.44, 165.90, 150.87, 147.43, 147.31, 133.21, 129.45, 129.03, 124.59, 121.58, 117.70, 117.06, 108.63, 107.81, 101.14, 69.21, 66.82, 63.47, 53.26, 52.91, 52.10, 23.76$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2926, 1768, 1731, 1611, 1486, 1443, 1236, 1152, 1114, 1034$ cm⁻¹.

HRMS: Für [M+H]⁺ C₂₃H₂₂NO₈ ber.: 440.13399, gef.: 440.13399.

***rel*-(1*S*,3*R*,3*aS*,9*bR*)-Dimethyl 3-(4-(benzyloxy)-3-methoxyphenyl)-1-methyl-4-oxo-1,2,3,3*a*,4,9*b*-hexahydrochromeno[3,4-*c*]pyrrol-1,3*a*-dicarboxylat**

Darstellung: Cumarin **119a** (40.8 mg, 200 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit α -Iminoester **38bq** (98.2 mg, 300 μ mol, 1.5 Äquiv.) nach **AV11** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **120r** mit einer Ausbeute von 43% (45.8 mg, 86 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor.

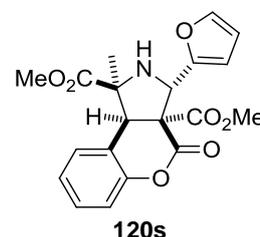


DC $R_f = 0.12$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:5).

- ¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.41 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.36 – 7.31 (m, 3H), 7.30 – 7.25 (m, 2H), 7.20 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.16 – 7.11 (m, 1H), 7.11 – 7.02 (m, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 1.79 ppm (s, 3H).
- ¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 173.69, 167.53, 165.97, 150.88, 149.25, 147.67, 137.16, 129.41, 128.97, 128.61, 127.92, 127.40, 124.55, 120.09, 117.71, 117.08, 113.54, 111.85, 70.96, 69.32, 67.06, 63.51, 56.20, 53.17, 52.98, 52.09, 23.64 ppm.
- FT-IR:** $\tilde{\nu}$ = 2923, 1769, 1734, 1507, 1489, 1453, 1264, 1180, 1115, 1004 cm⁻¹.
- HRMS:** Für [M+H]⁺ C₃₀H₃₀NO₈ ber.: 532.19659, gef.: 532.19649.

***rel*-(1*S*,3*S*,3*aS*,9*bR*)-Dimethyl 3-(furan-2-yl)-1-methyl-4-oxo-1,2,3,3*a*,4,9*b*-hexahydrochromeno[3,4-*c*]pyrrol-1,3*a*-dicarboxylat**

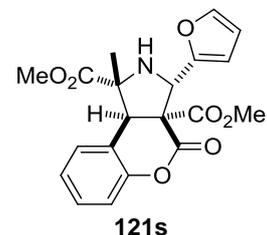
Darstellung: Cumarin **119a** (40.8 mg, 200 μmol, 1 Äquiv.) wurde mit α-Iminoester **38br** (54.4 mg, 300 μmol, 1.5 Äquiv.) nach **AV11** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **120s** mit einer Ausbeute von 53% (41.1 mg, 106 μmol) als farbloser, amorpher Feststoff vor.



- DC** R_f = 0.12 (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:5).
- ¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.36 – 7.30 (m, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.18 – 7.12 (m, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.35 (dd, *J* = 3.2, 1.4 Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.41 (s, 6H), 1.82 ppm (s, 3H).
- ¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 173.32, 166.97, 164.74, 151.82, 150.51, 142.80, 129.55, 129.16, 124.83, 117.75, 117.07, 110.76, 108.88, 70.57, 63.48, 63.13, 54.11, 53.71, 52.18, 24.16 ppm.
- FT-IR:** $\tilde{\nu}$ = 2922, 1771, 1729, 1491, 1439, 1242, 1183, 1114, 1001 cm⁻¹.
- HRMS:** Für [M+H]⁺ C₂₀H₂₀NO₇ ber.: 386.12343, gef.: 386.12581.

***rel*-(1*R*,3*S*,3*aS*,9*bR*)-Dimethyl 3-(furan-2-yl)-1-methyl-4-oxo-1,2,3,3*a*,4,9*b*-hexahydrochromeno[3,4-*c*]pyrrol-1,3*a*-dicarboxylat**

Darstellung: Cumarin **119a** (40.8 mg, 200 μmol , 1 Äquiv.) wurde mit α -Iminoester **38br** (54.4 mg, 300 μmol , 1.5 Äquiv.) nach **AV11** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Nebenprodukt **121s** mit einer Ausbeute von 31% (24.0 mg, 62 μmol) als farbloser, amorpher Feststoff vor.



DC $R_f = 0.18$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:5).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.56 - 7.47$ (m, 1H), 7.37 – 7.28 (m, 2H), 7.22 – 7.15 (m, 1H), 7.07 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.37 – 6.24 (m, 2H), 5.47 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.10 (s, 1H), 1.01 ppm (s, 3H).

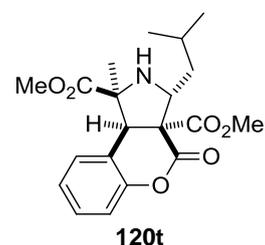
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 176.19, 165.73, 164.94, 152.42, 151.10, 142.79, 130.48, 129.47, 125.23, 119.35, 116.79, 110.59, 108.58, 67.92, 62.79, 61.02, 53.60, 53.08, 47.78, 24.58$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2922, 1769, 1735, 1491, 1459, 1352, 1245, 1161, 1115, 1012$ cm^{-1} .

HRMS: Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_7$ ber.: 386.12343, gef.: 386.12492.

***rel*-(1*S*,3*R*,3*aS*,9*bR*)-Dimethyl 3-isobutyl-1-methyl-4-oxo-1,2,3,3*a*,4,9*b*-hexahydrochromeno[3,4-*c*]pyrrol-1,3*a*-dicarboxylat**

Darstellung: Cumarin **119a** (40.8 mg, 200 μmol , 1 Äquiv.) wurde mit α -Iminoester **38bt** (51.4 mg, 300 μmol , 1.5 Äquiv.) nach **AV11** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **120t** mit einer Ausbeute von 46% (34.9 mg, 92 μmol) als farbloser, amorpher Feststoff vor.

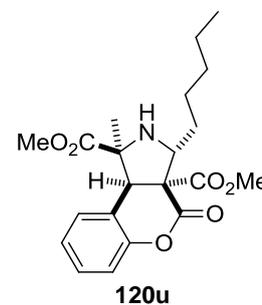


DC $R_f = 0.18$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:5).

- ¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.31 – 7.23 (m, 2H), 7.15 – 7.08 (m, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.39 – 4.32 (m, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 1.82 – 1.73 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.51 – 1.34 (m, 2H), 0.98 ppm (t, *J* = 6.5 Hz, 6H).
- ¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 172.81, 169.20, 166.05, 150.53, 129.33, 128.92, 124.50, 117.85, 117.09, 71.09, 64.26, 62.48, 56.34, 53.58, 52.08, 41.75, 25.65, 24.30, 23.90, 21.64 ppm.
- FT-IR:** $\tilde{\nu}$ = 2954, 2922, 1753, 1724, 1490, 1452, 1379, 1227, 1167, 1114, 1009 cm⁻¹.
- HRMS:** Für [M+H]⁺ C₂₀H₂₆NO₆ ber.: 376.17546, gef.: 376.17647.

***rel*-(1*S*,3*R*,3*aS*,9*bR*)-Dimethyl 1-methyl-4-oxo-3-pentyl-1,2,3,3*a*,4,9*b*-hexahydrochromeno[3,4-*c*]pyrrol-1,3*a*-dicarboxylat**

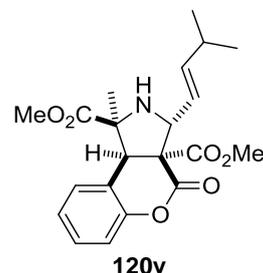
Darstellung: Cumarin **119a** (40.8 mg, 200 μmol, 1 Äquiv.) wurde mit α-Iminoester **38bv** (55.6 mg, 300 μmol, 1.5 Äquiv.) nach **AV11** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **120u** mit einer Ausbeute von 55% (42.9 mg, 110 μmol) als farbloser, amorpher Feststoff vor.



- DC** R_f = 0.27 (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:5).
- ¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.29 – 7.23 (m, 2), 7.15 – 7.08 (m, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 9.3, 4.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.64 – 1.39 (m, 4H), 1.36 – 1.28 (m, 4H), 0.89 ppm (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).
- ¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 172.83, 169.16, 166.08, 150.55, 129.33, 128.91, 124.50, 117.78, 117.08, 70.93, 66.18, 62.36, 56.20, 53.57, 52.05, 33.15, 31.98, 27.08, 24.20, 22.69, 14.17 ppm.
- FT-IR:** $\tilde{\nu}$ = 2953, 1768, 1729, 1491, 1454, 1226, 1166, 1115, 1032 cm⁻¹.
- HRMS:** Für [M+H]⁺ C₂₁H₂₈NO₆ ber.: 390.19111, gef.: 390.19142.

***rel*-(1*S*,3*R*,3*aS*,9*bR*)-Dimethyl 1-methyl-3-((*E*)-3-methylbut-1-en-1-yl)-4-oxo-1,2,3,3*a*,4,9*b*-hexahydrochromeno[3,4-*c*]pyrrol-1,3*a*-dicarboxylat**

Darstellung: Cumarin **119a** (40.8 mg, 200 μmol , 1 Äquiv.) wurde mit α -Iminoester **38bu** (55.0 mg, 300 μmol , 1.5 Äquiv.) nach **AV11** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **120v** mit einer Ausbeute von 29% (22.6 mg, 58 μmol) als farbloser, amorpher Feststoff vor.



DC $R_f = 0.18$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:5).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.30 - 7.26$ (m, 2H), 7.15 – 7.09 (m, 1H), 7.07 – 7.02 (m, 1H), 5.93 (dd, $J = 15.4, 6.7$ Hz, 1H), 5.38 – 5.28 (m, 1H), 4.83 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.35 – 2.23 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 0.98 (d, $J = 3.7$ Hz, 3H), 0.97 ppm (d, $J = 3.7$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.04, 168.13, 165.45, 150.62, 143.31, 129.40, 128.96, 124.56, 124.16, 117.80, 117.07, 70.73, 67.25, 63.29, 55.08, 53.46, 52.05, 30.95, 24.26, 22.34, 22.18$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2955, 1768, 1731, 1611, 1568, 1491, 1454, 1240, 1160, 1116, 1031$ cm^{-1} .

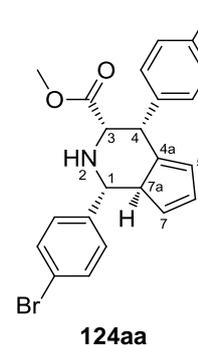
HRMS: Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_6$ ber.: 388.17546, gef.: 388.17734.

10.3.7 Experimente zur (6+3)-Cycloaddition von Fulvenen mit α -Iminoestern

10.3.7.1 Katalysierte, asymmetrische, *endo*-selektive (6+3)-Cycloaddition zur Darstellung der Cycloaddukte 124

Methyl (1*R*,3*S*,4*R*,7*aR*)-1-(4-bromophenyl)-4-*p*-tolyl-2,3,4,7*a*-tetrahydro-1*H*-cyclopenta-[*c*]pyridin-3-carboxylat

Darstellung: α -Iminoester **38aa** (51.2 mg, 200 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Fulven **66a** (50.5 mg, 300 μ mol, 1.5 Äquiv.) nach **AV12** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **124aa** mit einer Ausbeute von 75% (63.8 mg, 150 μ mol) als gelbes Öl vor. (*Racemat rac-124aa*: 28% (18.3 mg, 43 μ mol) nach **AV12rac**).



DC: $R_f = 0.51$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:5).

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IC Säule, ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH} = 100/2$) / *iso*-Hexan = 8/92, Flussrate = 0.5 mL min^{-1} , Nebenenantiomer: $t_R = 44.43$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 38.16$ min; 94% ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = -78.1$ ($c = 2.0$ in CH_2Cl_2)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.58$ (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.43 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.95 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.15 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.04 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 2.30 ppm (s, 3H).

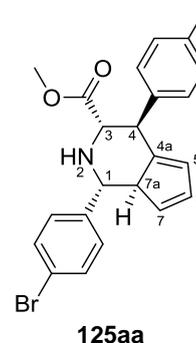
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 171.78, 151.25, 142.37, 138.27, 136.06, 133.55, 133.17, 131.85, 129.18, 129.14, 128.51, 124.91, 121.74, 65.40, 64.65, 57.18, 52.01, 46.00, 21.15 ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2951, 1737, 1510, 1485, 1432, 1363, 1212, 1135, 1067, 1009$ cm^{-1} .

HRMS: Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{23}^{79}\text{BrNO}_2$ ber.: 424.09067, gef.: 424.09095;
Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{23}^{81}\text{BrNO}_2$ ber.: 426.08862, gef.: 426.08818.

**Methyl (1*R*,3*S*,4*S*,7*aR*)-1-(4-bromophenyl)-4-*p*-tolyl-2,3,4,7*a*-tetrahydro-1*H*-cyclopenta-
[c]pyridin-3-carboxylat**

Darstellung: α -Iminoester **38aa** (51.2 mg, 200 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Fulven **66a** (50.5 mg, 300 μ mol, 1.5 Äquiv.) nach **AV12** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Nebenprodukt **125aa** mit einer Ausbeute von 11% (9.4 mg, 22 μ mol) als gelbes Öl vor.



DC: $R_f = 0.43$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:5).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.53$ (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.21 – 7.14 (m, 4H), 6.44 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 6.01 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.90 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.18 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.03 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.97 ppm (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.47, 151.43, 141.51, 136.81, 135.26, 133.33, 133.31, 131.93, 129.24, 128.94, 128.75, 125.81, 121.82, 67.07, 65.50, 58.92, 52.09, 50.11, 21.31$ ppm.

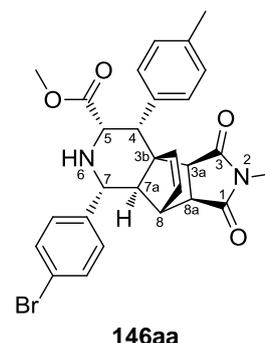
FT-IR: $\tilde{\nu} = 2950, 1733, 1514, 1487, 1434, 1361, 1269, 1166, 1071, 1009$ cm^{-1} .

HRMS: Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{23}^{79}\text{BrNO}_2$ ber.: 424.09067, gef.: 424.09097;
Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{23}^{81}\text{BrNO}_2$ ber.: 426.08862, gef.: 426.08829.

10.3.7.2 Diels-Alder-Reaktion der (6+3)-Cycloadditionsprodukte zur Darstellung der Verbindungen 146-149

Methyl (3a*S*,3b*R*,4*R*,5*S*,7*R*,7a*R*,8*S*,8a*S*)-7-(4-bromophenyl)-2-methyl-1,3-dioxo-4-(*p*-tolyl)-2,3,3a,4,5,6,7,7a,8,8a-decahydro-1*H*-3b,8-ethenopyrrolo [3',4':3,4] cyclopenta [1,2-*c*]pyridin-5-carboxylat

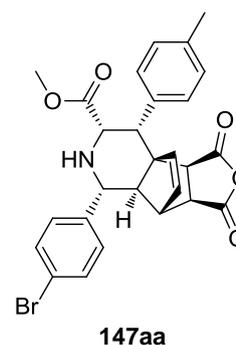
Darstellung: Cycloaddukt **124aa** (25 mg, 58 μmol , 1 Äquiv.) wurde mit *N*-Methylmaleimid **145** (10.1 mg, 88 μmol , 1.5 Äquiv.) nach **AV13** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **146aa** mit einer Ausbeute von 72% (22.9 mg, 42 μmol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-146aa*: 35% (28.2 mg, 52 μmol) nach **AV13rac**).



Für die vollständige Charakterisierung siehe Kap.: 10.3.7.3, Seite 252.

Methyl (3a*S*,3b*R*,4*R*,5*S*,7*R*,7a*R*,8*S*,8a*S*)-7-(4-bromophenyl)-1,3-dioxo-4-(*p*-tolyl)-1,3,3a,4,5,6,7,7a,8,8a-decahydro-3b,8-ethenofuro [3',4':3,4] cyclopenta [1,2-*c*] pyridin-5-carboxylat

Darstellung: Cycloaddukt **124aa** (18.0 mg, 42 μmol , 1 Äquiv.) wurde mit Maleinsäureanhydrid (8.4 mg, 84 μmol , 2 Äquiv.) nach **AV13** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **147aa** mit einer Ausbeute von 79% (17.6 mg, 33 μmol) als farbloser, amorpher Feststoff vor.



DC: $R_f = 0.48$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:2).

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = 31.0$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.24$ (br s, 1H), 7.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.42 (br s, 1H), 7.28 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.36 (dd, $J = 5.4, 2.7$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.28 (dd, $J = 8.1, 4.6$ Hz, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.99 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.98 ppm (d, $J = 9.4$ Hz, 1H).

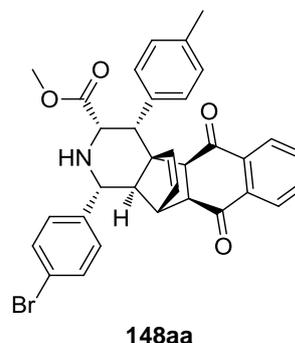
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 171.78, 170.64, 170.25, 141.11, 137.75, 137.24, 135.08, 134.15, 132.07, 129.40, 128.81, 121.94, 67.18, 63.27, 60.11, 57.48, 52.20, 48.50, 48.25, 47.24, 43.34, 21.23 ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu}$ = 2923, 2849, 1858, 1776, 1738, 1485, 1434, 1222, 1081, 1032 cm⁻¹.

HRMS: Für [M+H]⁺ C₂₇H₂₅⁷⁹BrNO₅ ber.: 522.09106, gef.: 522.09128;
Für [M+H]⁺ C₂₇H₂₅⁸¹BrNO₅ ber.: 524.08902, gef.: 524.08867.

Methyl (1*R*,3*S*,4*R*,4*aR*,4*bS*,10*aS*,11*S*,11*aR*)-1-(4-bromophenyl)-5,10-dioxo-4-(*p*-tolyl)-1,2,3,4,4*b*,5,10,10*a*,11,11*a*-decahydro-4*a*,11-ethenobenzo [5,6] indeno [2,1-*c*] pyridin-3-carboxylat

Darstellung: Cycloaddukt **124aa** (18.0 mg, 42 μmol, 1 Äquiv.) wurde mit 1,4-Naphtachinon (13.6 mg, 84 μmol, 2 Äquiv.) nach **AV13** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **148aa** mit einer Ausbeute von 70% (17.4 mg, 29 μmol) als farbloser, amorpher Feststoff vor.



DC: R_f = 0.51 (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:2).

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT}$ = 80.2 (c = 1.0 in CH₂Cl₂).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.19 (br s, 1H), 8.00 – 7.87 (m, 2H), 7.71 – 7.59 (m, 3H), 7.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.02 (m, 2H), 4.31 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.15 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.39 (s, 1H), 3.25 (dd, *J* = 9.1, 3.8 Hz, 1H), 2.96 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.12 ppm (d, *J* = 9.0 Hz, 1H).

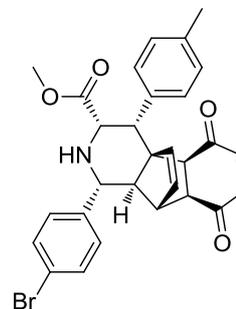
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 196.94, 196.77, 172.17, 138.51, 136.72, 136.46, 135.82, 135.47, 134.37, 134.04, 133.70, 131.94, 128.99, 128.86, 126.85, 126.80, 64.50, 60.69, 56.94, 51.98, 51.89, 50.88, 49.46, 44.49, 23.96, 21.23 ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu}$ = 2923, 2849, 1739, 1677, 1591, 1486, 1434, 1263, 1212, 1094, 1009 cm⁻¹.

HRMS: Für [M+H]⁺ C₃₃H₂₉⁷⁹BrNO₄ ber.: 582.12745, gef.: 582.12798;
Für [M+H]⁺ C₃₃H₂₉⁸¹BrNO₄ ber.: 584.12540, gef.: 584.12533.

Methyl (1*R*,3*S*,4*R*,4*aR*,4*bS*,8*aS*,9*S*,9*aR*)-1-(4-bromophenyl)-5,8-dioxo-4-(*p*-tolyl)-1,2,3,4,4*b*,5,8,8*a*,9,9*a*-decahydro-4*a*,9-ethenoindeno[2,1-*c*]pyridin-3-carboxylat

Darstellung: Cycloaddukt **124aa** (18.0 mg, 42 μmol , 1 Äquiv.) wurde mit 1,4-Benzochinon **74** (9.5 mg, 84 μmol , 2 Äquiv.) nach **AV13** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Produkt **149aa** mit einer Ausbeute von 68% (15.5 mg, 29 μmol) als farbloser, amorpher Feststoff vor.



149aa

DC: $R_f = 0.48$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:2).

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = 78.8$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.19$ (br s, 2H), 7.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.50 (s, 2H), 6.08 (dd, $J = 5.5, 2.7$ Hz, 1H), 6.00 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.01 (dd, $J = 8.8, 3.8$ Hz, 1H), 2.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.99 ppm (d, $J = 9.5$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 198.44, 198.31, 142.93, 141.35, 138.24, 136.78, 133.40, 131.95, 128.92, 128.85, 110.13, 64.20, 60.64, 57.03, 51.96, 50.77, 49.89, 48.95, 44.16, 21.23$ ppm.

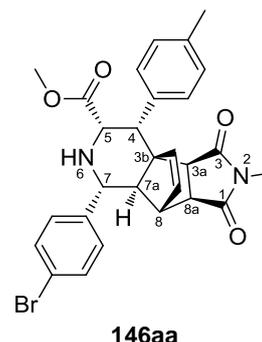
FT-IR: $\tilde{\nu} = 2923, 2849, 1738, 1670, 1485, 1433, 1278, 1213, 1101, 1009$ cm^{-1} .

HRMS: Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{29}\text{H}_{27}^{79}\text{BrNO}_4$ ber.: 532.11180, gef.: 532.11183;
 Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{29}\text{H}_{27}^{81}\text{BrNO}_4$ ber.: 534.10975, gef.: 534.10923.

10.3.7.3 Katalysierte, asymmetrische, *endo*-selektive (6+3)/(4+2)-Tandemsequenz zur Darstellung der Cycloaddukte 146

Methyl (3a*S*,3b*R*,4*R*,5*S*,7*R*,7a*R*,8*S*,8a*S*)-7-(4-bromophenyl)-2-methyl-1,3-dioxo-4-(*p*-tolyl)-2,3,3a,4,5,6,7,7a,8,8a-decahydro-1*H*-3b,8-ethenopyrrolo [3',4':3,4] cyclopenta [1,2-*c*]pyridin-5-carboxylat

Darstellung: α -Iminoester **38aa** (25.6 mg, 100 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Fulven **66a** (25.2 mg, 150 μ mol, 1.5 Äquiv.) und *N*-Methylmaleimid **145** (22.9 mg, 200 μ mol, 2 Äquiv.) nach **AV14** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **146aa** mit einer Ausbeute von 70% (37.6 mg, 70 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-146aa*: 35% (28.2 mg, 52 μ mol) nach **AV14rac**).



DC: $R_f = 0.41$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:2).

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, (CH₂Cl₂/EtOH = 100/2) / *iso*-Hexan = 30/70, Flussrate = 0.5 mL min⁻¹, Nebenenantiomer: $t_R = 16.03$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 22.64$ min; 92% ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = 44,1$ ($c = 1.0$ in CH₂Cl₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.26$ (br s, 1H), 7.49 (d, $J = 8.3$ Hz, 3H), 7.29 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.13 (dd, $J = 5.5, 2.7$ Hz, 1H), 6.00 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.02 – 3.94 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.10 (s, 1H), 2.98 (dd, $J = 7.5, 4.5$ Hz, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.71 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.97 ppm (d, $J = 9.4$ Hz, 1H).

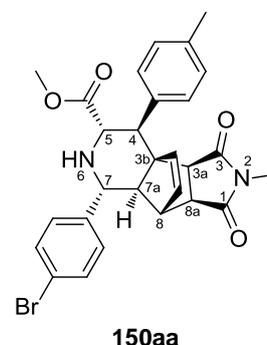
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 177.04, 176.83, 172.22, 141.81, 136.75, 135.70, 133.00, 131.88, 129.38, 129.08, 128.81, 127.75, 121.57, 66.92, 61.83, 60.29, 57.54, 52.06, 47.25, 47.21, 46.13, 43.71, 24.32, 21.22$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2958, 1730, 1690, 1483, 1424, 1375, 1237, 1130, 1090, 1037$ cm⁻¹.

HRMS: Für [M+H]⁺ C₂₈H₂₈⁷⁹BrN₂O₄ ber.: 535.12270, gef.: 535.12284;
Für [M+H]⁺ C₂₈H₂₈⁸¹BrN₂O₄ ber.: 537.12065, gef.: 537.12011.

Methyl (3a*S*,3b*R*,4*S*,5*S*,7*R*,7a*R*,8*S*,8a*S*)-7-(4-bromophenyl)-2-methyl-1,3-dioxo-4-(*p*-tolyl)-2,3,3a,4,5,6,7,7a,8,8a-decahydro-1*H*-3b,8-ethenopyrrolo [3',4':3,4] cyclopenta [1,2-*c*]pyridin-5-carboxylat

Darstellung: α -Iminoester **38aa** (25.6 mg, 100 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Fulven **66a** (25.2 mg, 150 μ mol, 1.5 Äquiv.) und *N*-Methylmaleimid **145** (22.9 mg, 200 μ mol, 2 Äquiv.) nach **AV14** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Nebenprodukt **150aa** mit einer Ausbeute von 10% (5.4 mg, 10 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-150aa*: 34% (27.5 mg, 51 μ mol) nach **AV14rac**).



DC: $R_f = 0.18$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:2).

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, (CH₂Cl₂/EtOH = 100/2) / *iso*-Hexan = 30/70, Flussrate = 0.5 mL min⁻¹, Nebenenantiomer: $t_R = 24.08$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 20.70$ min; 54% ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = 49.3$ (c = 1.0 in CH₂Cl₂)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.46$ (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.26 – 7.22 (m, 2H), 7.21 – 7.14 (m, 4H), 6.31 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.07 (dd, $J = 5.7, 2.6$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.32 – 3.20 (m, 3H), 3.14 – 3.09 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.94 – 1.85 ppm (m, 1H).

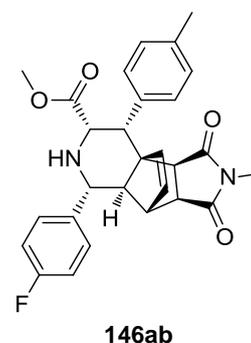
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 176.37, 174.64, 137.06, 133.12, 132.93, 131.92, 129.06, 128.69, 121.78, 62.94, 61.64, 57.08, 52.07, 51.76, 47.23, 45.87, 24.54, 21.45$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2923, 1735, 1515, 1484, 1430, 1377, 1277, 1166, 1072, 1009$ cm⁻¹.

HRMS: Für [M+H]⁺ C₂₈H₂₈⁷⁹BrN₂O₄ ber.: 535.12270, gef.: 535.12277;
für [M+H]⁺ C₂₈H₂₈⁸¹BrN₂O₄ ber.: 537.12065, gef.: 537.11996.

Methyl (3a*S*,3b*R*,4*R*,5*S*,7*R*,7a*R*,8*S*,8a*S*)-7-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-dioxo-4-(*p*-tolyl)-2,3,3a,4,5,6,7,7a,8,8a-decahydro-1*H*-3b,8-ethenopyrrolo [3',4':3,4] cyclopenta [1,2-*c*]pyridin-5-carboxylat

Darstellung: α -Iminoester **38ac** (19.5 mg, 100 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Fulven **66a** (25.2 mg, 150 μ mol, 1.5 Äquiv.) und *N*-Methylmaleimid **145** (22.9 mg, 200 μ mol, 2 Äquiv.) nach **AV14** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **146ab** mit einer Ausbeute von 72% (34.3 mg, 72 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-146ab*: 28% (19.6 mg, 42 μ mol) nach **AV14rac**).



DC: $R_f = 0.47$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:2).

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, (CH₂Cl₂/EtOH = 100/2) / *iso*-Hexan = 30/70, Flussrate = 0.5 mL min⁻¹, Nebenantiomere: $t_R = 18.23$ min; Hauptenantiomere: $t_R = 25.61$ min; 92% ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = 58.1$ (c = 1.0 in CH₂Cl₂)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.30$ (br s, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.41 – 7.33 (m, 2H), 7.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.09 – 7.01 (m, 2H), 6.12 (m, 1H), 6.00 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.09 (s, 1H), 2.98 (dd, $J = 7.4, 4.5$ Hz, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.72 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.98 ppm (d, $J = 9.0$ Hz, 1H).

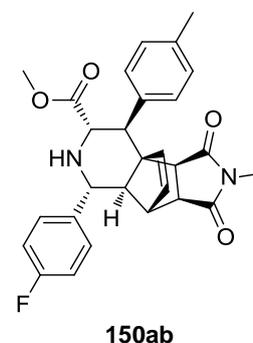
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 176.85, 172.24, 162.42$ (d, $J = 245.9$ Hz), 136.80 (d, $J = 10.2$ Hz), 135.81, 133.02, 129.39, 129.08, 128.70 (d, $J = 7.9$ Hz), 127.80, 115.65 (d, $J = 21.3$ Hz), 67.12, 61.90, 60.48, 57.50, 52.01, 47.35, 46.25, 43.84, 24.29, 21.21 ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2924, 2850, 1738, 1694, 1509, 1431, 1379, 1292, 1275, 1215, 1133, 1035$ cm⁻¹.

HRMS: Für [M+H]⁺ C₂₈H₂₈FN₂O₄ ber.: 475.20276, gef.: 475.20212.

Methyl (3a*S*,3b*R*,4*S*,5*S*,7*R*,7a*R*,8*S*,8a*S*)-7-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-dioxo-4-(*p*-tolyl)-2,3,3a,4,5,6,7,7a,8,8a-decahydro-1*H*-3b,8-ethenopyrrolo [3',4':3,4] cyclopenta [1,2-*c*]pyridin-5-carboxylat

Darstellung: α -Iminoester **38ac** (19.5 mg, 100 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Fulven **66a** (25.2 mg, 150 μ mol, 1.5 Äquiv.) und *N*-Methylmaleimid **145** (22.9 mg, 200 μ mol, 2 Äquiv.) nach **AV14** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Nebenprodukt **150ab** mit einer Ausbeute von 9% (4.7 mg, 9 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-150ab*: 31% (21.9 mg, 46 μ mol) nach **AV14rac**).



DC: $R_f = 0.21$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:2).

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, (CH₂Cl₂/EtOH = 100/2) / *iso*-Hexan = 30/70, Flussrate = 0.5 mL min⁻¹, Nebenenantiomer: $t_R = 21.10$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 17.67$ min; 54% ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = 19.1$ (c = 0.5 in CH₂Cl₂)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.33 - 7.22$ (m, 4H), 7.18 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.03 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.32 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.07 (dd, $J = 5.6, 2.6$ Hz, 1H), 4.05 - 3.94 (m, 2H), 3.45 - 3.20 (m, 6H), 3.15 - 3.07 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.96 ppm (br s, 1H).

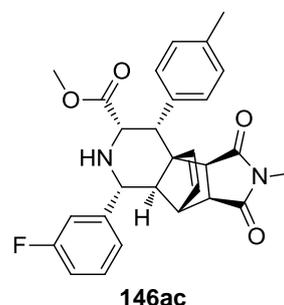
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 176.44, 174.67, 162.44$ (d, $J = 246.9$ Hz), 137.12, 133.17, 132.92, 129.08, 128.68 (d, $J = 10.1$ Hz), 115.73 (d, $J = 21.4$ Hz), 63.01, 61.68, 57.04, 52.10, 51.80, 47.28, 45.94, 24.55, 21.46 ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2964, 1728, 1696, 1509, 1349, 1280, 1139, 1078, 1010$ cm⁻¹.

HRMS: Für [M+H]⁺ C₂₈H₂₈FN₂O₄ ber.: 475.20276, gef.: 475.20220.

Methyl (3a*S*,3b*R*,4*R*,5*S*,7*R*,7a*R*,8*S*,8a*S*)-7-(3-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-dioxo-4-(*p*-tolyl)-2,3,3a,4,5,6,7,7a,8,8a-decahydro-1*H*-3b,8-ethenopyrrolo [3',4':3,4] cyclopenta [1,2-*c*]pyridin-5-carboxylat

Darstellung: α -Iminoester **38ad** (19.5 mg, 100 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Fulven **66a** (25.2 mg, 150 μ mol, 1.5 Äquiv.) und *N*-Methylmaleimid **145** (22.9 mg, 200 μ mol, 2 Äquiv.) nach **AV14** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **146ac** mit einer Ausbeute von 69% (33.1 mg, 69 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-146ac*: 31% (22.2 mg, 46 μ mol) nach **AV14rac**).



DC: $R_f = 0.44$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:2).

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, (CH₂Cl₂/EtOH = 100/2) / *iso*-Hexan = 20/80, Flussrate = 0.5 mL min⁻¹, Nebenenantiomer: $t_R = 11.02$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 14.94$ min; 89% ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = 75.0$ ($c = 1.0$ in CH₂Cl₂).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.28$ (br s, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.35 – 7.29 (m, 1H), 7.16 (m, 4H), 7.02 – 6.96 (m, 1H), 6.14 (dd, $J = 5.5, 2.9$ Hz, 1H), 6.00 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 4.03 – 3.97 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.13 (s, 1H), 2.99 (dd, $J = 7.5, 4.6$ Hz, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.72 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.99 ppm (d, $J = 9.6$ Hz, 1H).

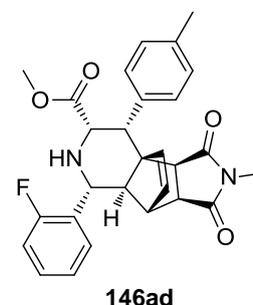
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 177.05, 176.83, 172.13, 163.24$ (d, $J = 246.2$ Hz), 136.81, 135.69, 133.04, 130.27 (d, $J = 8.3$ Hz), 129.12, 122.85 (d, $J = 2.6$ Hz), 114.83 (d, $J = 21.0$ Hz), 113.96 (d, $J = 21.8$ Hz), 66.81, 61.87, 60.32, 57.75 (d, $J = 1.3$ Hz), 52.04, 47.27, 46.24, 43.77, 24.30, 21.21 ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2922, 2851, 1740, 1694, 1432, 1380, 1292, 1274, 1211, 1132, 1035$ cm⁻¹.

HRMS: Für [M+H]⁺ C₂₈H₂₈FN₂O₄ ber.: 475.20276, gef.: 475.20230.

Methyl (3a*S*,3b*R*,4*R*,5*S*,7*R*,7a*R*,8*S*,8a*S*)-7-(2-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-dioxo-4-(*p*-tolyl)-2,3,3a,4,5,6,7,7a,8,8a-decahydro-1*H*-3b,8-ethenopyrrolo [3',4':3,4] cyclopenta [1,2-*c*]pyridin-5-carboxylat

Darstellung: α -Iminoester **38ae** (19.5 mg, 100 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Fulven **66a** (25.2 mg, 150 μ mol, 1.5 Äquiv.) und *N*-Methylmaleimid **145** (22.9 mg, 200 μ mol, 2 Äquiv.) nach **AV14** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **146ad** mit einer Ausbeute von 58% (27.6 mg, 58 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-146ad*: 34% (24.9 mg, 52 μ mol) nach **AV14rac**).



DC: $R_f = 0.44$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:2).

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, (CH₂Cl₂/EtOH = 100/2) / *iso*-Hexan = 30/70, Flussrate = 0.5 mL min⁻¹, Nebenenantiomer: $t_R = 20.10$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 17.04$ min; 94% ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = 52.3$ (c = 1.0 in CH₂Cl₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.25$ (br s, 1H), 7.70 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.48 (br s, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 7.21 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.09 – 7.01 (m, 1H), 6.17 (dd, $J = 5.5, 2.8$ Hz, 1H), 6.00 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 3.00 (dd, $J = 7.5, 4.5$ Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.71 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.06 ppm (d, $J = 9.1$ Hz, 1H).

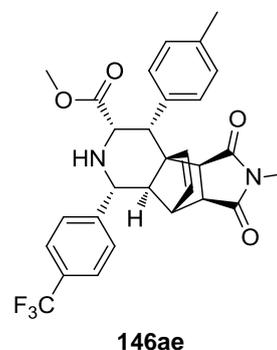
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 177.14, 176.89, 173.79, 160.27$ (d, $J = 245.8$ Hz), 137.23, 136.84 (d, $J = 3.3$ Hz), 136.17, 133.49, 129.15, 128.10 (d, $J = 23.6$ Hz), 124.90 (d, $J = 3.0$ Hz), 115.50 (d, $J = 22.1$ Hz), 66.30, 61.62, 60.44, 52.11, 47.22, 46.60 (d, $J = 1.6$ Hz), 43.80, 24.33, 21.24 ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2921, 2850, 1739, 1693, 1489, 1430, 1378, 1275, 1211, 1132$ cm⁻¹.

HRMS: Für [M+H]⁺ C₂₈H₂₈FN₂O₄ ber.: 475.20276, gef.: 475.20190.

Methyl (3a*S*,3b*R*,4*R*,5*S*,7*R*,7a*R*,8*S*,8a*S*)-2-methyl-1,3-dioxo-4-(*p*-tolyl)-7-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2,3,3a,4,5,6,7,7a,8,8a-decahydro-1*H*-3b,8-ethenopyrrolo [3',4':3,4]cyclopenta[1,2-*c*]pyridin-5-carboxylat

Darstellung: α -Iminoester **38ap** (24.5 mg, 100 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Fulven **66a** (25.2 mg, 150 μ mol, 1.5 Äquiv.) und *N*-Methylmaleimid **145** (22.9 mg, 200 μ mol, 2 Äquiv.) nach **AV14** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **146ae** mit einer Ausbeute von 68% (35.8 mg, 68 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-146ae*: 29% (22.9 mg, 43 μ mol) nach **AV14rac**).



DC: $R_f = 0.49$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:2).

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, (CH₂Cl₂/EtOH = 100/2) / *iso*-Hexan = 30/70, Flussrate = 0.5 mL min⁻¹, Nebenenantiomer: $t_R = 14.70$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 23.80$ min; 93% ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = 64.4$ ($c = 1.0$ in CH₂Cl₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.29$ (br s, 1H), 7.63 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.51 – 7.46 (m, 1H), 7.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 6.02 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.14 (brs, 1H), 4.07 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.02 (brs, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.11 (brs, 1H), 3.03 – 2.93 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.72 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.98 ppm (d, $J = 9.2$ Hz, 2H).

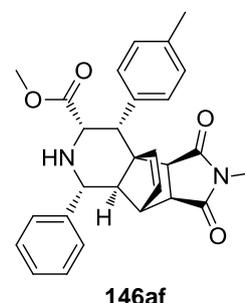
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 176.97, 176.78, 172.16, 136.83, 135.61, 133.02, 132.72, 130.02, 129.13, 127.49, 125.77$ (m), 66.78, 61.87, 60.23, 57.77, 52.12, 47.22, 47.19, 46.12, 43.68, 24.34, 21.24 ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2922, 2849, 1741, 1694, 1430, 1379, 1321, 1275, 1207, 1122, 1065, 1016$ cm⁻¹.

HRMS: Für [M+H]⁺ C₂₉H₂₈F₃N₂O₄ ber.: 525.19957, gef.: 525.19890.

Methyl (3a*S*,3b*R*,4*R*,5*S*,7*R*,7a*R*,8*S*,8a*S*)-2-methyl-1,3-dioxo-7-phenyl-4-(*p*-tolyl)-2,3,3a,4,5,6,7,7a,8,8a-decahydro-1*H*-3b,8-ethenopyrrolo [3',4':3,4] cyclopenta [1,2-*c*] pyridin-5-carboxylat

Darstellung: α -Iminoester **38aj** (17.7 mg, 100 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Fulven **66a** (25.2 mg, 150 μ mol, 1.5 Äquiv.) und *N*-Methylmaleimid **145** (22.9 mg, 200 μ mol, 2 Äquiv.) nach **AV14** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **146af** mit einer Ausbeute von 55% (25.4 mg, 55 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-146af*: 29% (20.4 mg, 44 μ mol) nach **AV14rac**).



DC: $R_f = 0.44$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:2).

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, (CH₂Cl₂/EtOH = 100/2) / *iso*-Hexan = 30/70, Flussrate = 0.5 mL min⁻¹, Nebenenantiomer: $t_R = 14.18$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 18.64$ min; 89% ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = 51.0$ (c = 1.0 in CH₂Cl₂).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.34$ (br s, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.38 (m, 4H), 7.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.13 (brs, 1H), 6.00 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 4.00 (brs, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.13 (s, 1H), 2.98 (dd, $J = 7.4, 4.5$ Hz, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.72 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.03 ppm (d, $J = 8.2$ Hz, 1H).

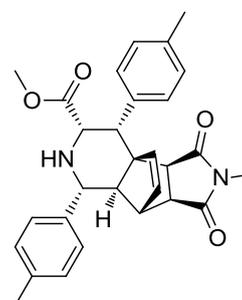
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 177.19, 176.93, 172.32, 136.82, 136.69, 135.90, 133.06, 129.39, 129.05, 128.80, 127.90, 127.14, 61.93, 60.54, 58.14, 51.97, 48.19, 47.38, 46.35, 45.03, 43.94, 29.83, 24.27, 21.22$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2949, 1738, 1694, 1493, 1430, 1378, 1291, 1275, 1209, 1132, 1034$ cm⁻¹.

HRMS: Für [M+H]⁺ C₂₈H₂₉N₂O₄ ber.: 457.21218, gef.: 457.21150.

Methyl (3a*S*,3b*R*,4*R*,5*S*,7*R*,7a*R*,8*S*,8a*S*)-2-methyl-1,3-dioxo-4,7-di-*p*-tolyl-2,3,3a,4,5,6,7,7a,8,8a-decahydro-1*H*-3b,8-ethenopyrrolo [3',4':3,4] cyclopenta [1,2-*c*] pyridin-5-carboxylat

Darstellung: α -Iminoester **38ak** (19.1 mg, 100 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Fulven **66a** (25.2 mg, 150 μ mol, 1.5 Äquiv.) und *N*-Methylmaleimid **145** (22.9 mg, 200 μ mol, 2 Äquiv.) nach **AV14** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **146ag** mit einer Ausbeute von 53% (25.2 mg, 53 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (Racemat **rac-146ag**: 22% (15.8 mg, 33 μ mol) nach **AV14rac**).



146ag

DC: $R_f = 0.44$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:2).

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, (CH₂Cl₂/EtOH = 100/2) / *iso*-Hexan = 30/70, Flussrate = 0.5 mL min⁻¹, Nebenenantiomer: $t_R = 13.73$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 17.09$ min; 91% ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = 59.9$ (c = 1.0 in CH₂Cl₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.32$ (br s, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.29 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.13 (dd, $J = 5.4, 2.8$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.02 – 3.93 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.12 (brs, 1H), 3.01 – 2.94 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.71 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.02 ppm (d, $J = 9.3$ Hz, 1H).

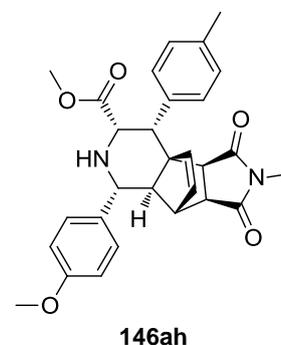
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 177.23, 176.98, 172.27, 137.57, 136.69, 135.85, 133.07, 132.74, 129.43, 129.06, 128.21, 127.01, 126.95, 67.08, 61.83, 60.44, 57.71, 52.01, 47.33, 46.33, 43.86, 24.29, 21.28, 21.24$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2923, 2850, 1740, 1695, 1512, 1430, 1378, 1292, 1274, 1209, 1132, 1034$ cm⁻¹.

HRMS: Für [M+H]⁺ C₂₉H₃₁N₂O₄ ber.: 471.22783, gef.: 471.22744.

Methyl (3a*S*,3b*R*,4*R*,5*S*,7*R*,7a*R*,8*S*,8a*S*)-7-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-1,3-dioxo-4-(*p*-tolyl)-2,3,3a,4,5,6,7,7a,8,8a-decahydro-1*H*-3b,8-ethenopyrrolo [3',4':3,4] cyclopenta [1,2-*c*]pyridin-5-carboxylat

Darstellung: α -Iminoester **38an** (20.7 mg, 100 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Fulven **66a** (25.2 mg, 150 μ mol, 1.5 Äquiv.) und *N*-Methylmaleimid **145** (22.9 mg, 200 μ mol, 2 Äquiv.) nach **AV14** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **146ah** mit einer Ausbeute von 46% (22.8 mg, 46 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-146ah*: 32% (23.7 mg, 48 μ mol) nach **AV14rac**).



DC: $R_f = 0.35$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:2).

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, (CH₂Cl₂/EtOH = 100/2) / *iso*-Hexan = 30/70, Flussrate = 0.5 mL min⁻¹, Nebenenantiomer: $t_R = 16.65$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 21.18$ min; 91% ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = 50.5$ (c = 1.0 in CH₂Cl₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.29$ (br s, 1H), 7.48 (s, br 1H), 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.12 (dd, $J = 5.4, 2.8$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 4.04 – 3.93 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.11 (s, 1H), 3.04 – 2.95 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.71 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.03 ppm (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

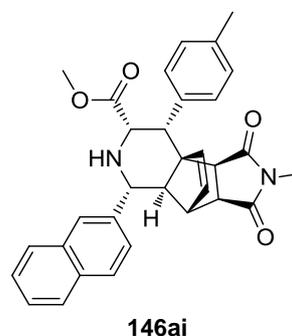
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 177.20, 176.95, 172.20, 159.30, 136.75, 136.66, 133.10, 132.74, 129.11, 128.27, 126.97, 114.15, 61.76, 60.45, 57.38, 55.47, 52.06, 47.33, 46.36, 43.82, 24.31, 21.24$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2949, 2836, 1739, 1696, 1609, 1511, 1426, 1378, 1298, 1272, 1246, 1176, 1134, 1035$ cm⁻¹.

HRMS: Für [M+H]⁺ C₂₉H₃₁N₂O₅ ber.: 487.22275, gef.: 487.22208.

Methyl (3a*S*,3b*R*,4*R*,5*S*,7*R*,7a*R*,8*S*,8a*S*)-2-methyl-7-(naphthalen-2-yl)-1,3-dioxo-4-(*p*-tolyl)-2,3,3a,4,5,6,7,7a,8,8a-decahydro-1*H*-3b,8-ethenopyrrolo [3',4':3,4] cyclopenta [1,2-*c*]pyridin-5-carboxylat

Darstellung: α -Iminoester **38aq** (22.7 mg, 100 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Fulven **66a** (25.2 mg, 150 μ mol, 1.5 Äquiv.) und *N*-Methylmaleimid **145** (22.9 mg, 200 μ mol, 2 Äquiv.) nach **AV14** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **146ai** mit einer Ausbeute von 62% (31.6 mg, 62 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-146ai*: 25% (19.4 mg, 38 μ mol) nach **AV14rac**).



DC: $R_f = 0.29$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:2).

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IC Säule, (CH₂Cl₂/EtOH = 100/2) / *iso*-Hexan = 20/80, Flussrate = 0.5 mL min⁻¹, Nebenenantiomer: $t_R = 21.85$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 30.55$ min; 91% ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = 41.8$ ($c = 1.0$ in CH₂Cl₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.42$ (br s, 1H), 7.86 (m, 4H), 7.57 – 7.44 (m, 4H), 7.18 (brs, 2H), 6.19 (dd, $J = 5.5, 2.8$ Hz, 1H), 6.04 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.16 (s, 1H), 2.95 (dd, $J = 7.5, 4.5$ Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.73 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.12 ppm (d, $J = 9.6$ Hz, 1H).

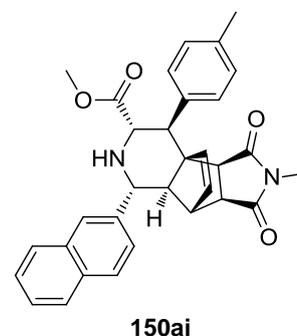
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 177.17, 176.95, 172.37, 136.79, 136.74, 135.85, 133.51, 133.18, 133.13, 129.10, 128.49, 127.95, 127.84, 126.39, 126.03, 125.66, 125.31, 67.06, 61.93, 60.48, 58.20, 52.05, 47.31, 46.35, 43.90, 24.31, 21.26$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2922, 1739, 1695, 1510, 1430, 1379, 1292, 1274, 1210, 1133, 1036$ cm⁻¹.

HRMS: Für [M+H]⁺ C₃₂H₃₁N₂O₄ ber.: 507.22783, gef.: 507.22713.

Methyl (3a*S*,3b*R*,4*S*,5*S*,7*R*,7a*R*,8*S*,8a*S*)-2-methyl-7-(naphthalen-2-yl)-1,3-dioxo-4-(*p*-tolyl)-2,3,3a,4,5,6,7,7a,8,8a-decahydro-1*H*-3b,8-ethenopyrrolo [3',4':3,4] cyclopenta-[1,2-*c*]pyridin-5-carboxylat

Darstellung: α -Iminoester **38aq** (22.7 mg, 100 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Fulven **66a** (25.2 mg, 150 μ mol, 1.5 Äquiv.) und *N*-Methylmaleimid **145** (22.9 mg, 200 μ mol, 2 Äquiv.) nach **AV14** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Nebenprodukt **150ai** mit einer Ausbeute von 14% (7.4 mg, 14 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-150ai*: 35% (26.7 mg, 53 μ mol) nach **AV14rac**).



DC: $R_f = 0.18$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:2).

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, (CH₂Cl₂/EtOH = 100/2) / *iso*-Hexan = 30/70, Flussrate = 0.5 mL min⁻¹, Nebenenantiomer: $t_R = 25.74$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 21.76$ min; 45% ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = 23.5$ (c = 0.5 in CH₂Cl₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.85 - 7.76$ (m, 4H), 7.51 – 7.46 (m, 2H), 7.42 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.29 – 7.24 (m, 2H), 7.19 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.34 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 6.12 (dd, $J = 5.6, 2.6$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.42 – 3.34 (m, 4H), 3.27 – 3.23 (m, $J = 2.8$ Hz, 2H), 3.19 – 3.15 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.10 ppm (br s, 1H).

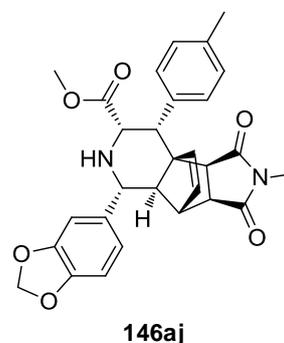
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 176.48, 174.74, 137.03, 133.48, 133.26, 133.16, 132.90, 129.05, 128.56, 127.98, 127.79, 126.46, 126.20, 125.25, 63.07, 61.74, 60.53, 57.72, 52.07, 51.82, 47.31, 46.06, 24.52, 21.45, 14.33$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2949, 1769, 1513, 1433, 1380, 1212, 1137, 1062, 1007$ cm⁻¹.

HRMS: Für [M+H]⁺ C₃₂H₃₁N₂O₄ ber.: 507.22783, gef.: 507.22711.

Methyl (3a*S*,3b*R*,4*R*,5*S*,7*R*,7a*R*,8*S*,8a*S*)-7-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-2-methyl-1,3-dioxo-4-(*p*-tolyl)-2,3,3a,4,5,6,7,7a,8,8a-decahydro-1*H*-3b,8-ethenopyrrolo[3',4':3,4] cyclopenta[1,2-*c*]pyridin-5-carboxylat

Darstellung: α -Iminoester **38ar** (22.1 mg, 100 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Fulven **66a** (25.2 mg, 150 μ mol, 1.5 Äquiv.) und *N*-Methylmaleimid **145** (22.9 mg, 200 μ mol, 2 Äquiv.) nach **AV14** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **146aj** mit einer Ausbeute von 58% (29.2 mg, 58 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-146aj*: 34% (25.7 mg, 51 μ mol) nach **AV14rac**).



DC: $R_f = 0.21$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:2).

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, (CH₂Cl₂/EtOH = 100/2) / *iso*-Hexan = 30/70, Flussrate = 0.5 mL min⁻¹, Nebenenantiomer: $t_R = 18.61$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 27.05$ min; 87% ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = 48.9$ ($c = 1.0$ in CH₂Cl₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.30$ (br s, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.14 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.84 – 6.74 (m, 2H), 6.11 (s, 1H), 5.98 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 4.11 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.11 (s, 1H), 3.03 – 2.95 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.71 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.97 ppm (d, $J = 8.8$ Hz, 1H).

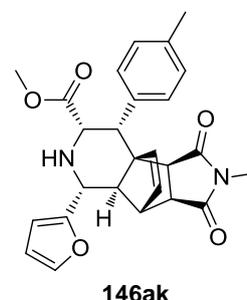
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 177.19, 176.95, 172.27, 148.00, 147.12, 136.73, 136.69, 135.81, 133.05, 129.06, 120.43, 108.35, 107.46, 101.20, 61.82, 60.44, 57.87, 52.03, 47.35, 47.31, 46.30, 43.78, 24.30, 21.23$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2921, 2849, 1729, 1694, 1484, 1378, 1350, 1293, 1275, 1213, 1181, 1131, 1090, 1034$ cm⁻¹.

HRMS: Für [M+H]⁺ C₂₉H₂₉N₂O₆ ber.: 501.20201, gef.: 501.20121.

Methyl (3a*S*,3b*R*,4*R*,5*S*,7*R*,7a*R*,8*S*,8a*S*)-7-(furan-2-yl)-2-methyl-1,3-dioxo-4-(*p*-tolyl)-2,3,3a,4,5,6,7,7a,8,8a-decahydro-1*H*-3b,8-ethenopyrrolo [3',4':3,4] cyclopenta [1,2-*c*]-pyridin-5-carboxylat

Darstellung: α -Iminoester **38at** (16.7 mg, 100 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Fulven **66a** (25.2 mg, 150 μ mol, 1.5 Äquiv.) und *N*-Methylmaleimid **145** (22.9 mg, 200 μ mol, 2 Äquiv.) nach **AV14** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **146ak** mit einer Ausbeute von 50% (22.7 mg, 50 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-146ak*: 29% (19.7 mg, 44 μ mol) nach **AV14rac**).



DC: $R_f = 0.15$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:2).

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, (CH₂Cl₂/EtOH = 100/2) / *iso*-Hexan = 30/70, Flussrate = 0.5 mL min⁻¹, Nebenenantiomer: $t_R = 15.83$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 19.21$ min; 75% ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = 38,1$ (c = 1.0 in CH₂Cl₂).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.07$ (br s, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.38 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.37 – 6.33 (m, 1H), 6.27 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 6.11 (dd, $J = 5.5, 2.9$ Hz, 1H), 5.96 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.12 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.32 (s, 1H), 3.13 (dd, $J = 7.5, 4.6$ Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.74 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.30 ppm (s, 3H).

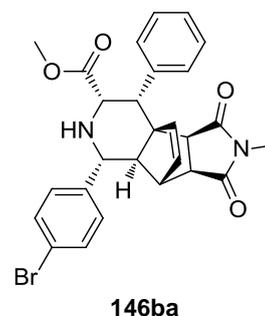
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 177.08, 176.76, 171.90, 142.10, 136.87, 136.34, 135.39, 133.32, 129.16, 110.34, 63.22, 61.46, 59.95, 51.99, 51.37, 47.35, 47.24, 46.87, 44.05, 24.30, 21.20$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2923, 2850, 1739, 1694, 1511, 1431, 1379, 1292, 1274, 1209, 1132, 1092, 1011$ cm⁻¹.

HRMS: Für [M+H]⁺ C₂₆H₂₇N₂O₅ ber.: 447.19145, gef.: 447.19115.

Methyl (3a*S*,3b*R*,4*R*,5*S*,7*R*,7a*R*,8*S*,8a*S*)-7-(4-bromophenyl)-2-methyl-1,3-dioxo-4-phenyl-2,3,3a,4,5,6,7,7a,8,8a-decahydro-1*H*-3b,8-ethenopyrrolo [3',4':3,4] cyclopenta [1,2-*c*]pyridin-5-carboxylat

Darstellung: α -Iminoester **38aa** (25.6 mg, 100 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Fulven **66b** (30.8 mg, 200 μ mol, 2 Äquiv.) und *N*-Methylmaleimid **145** (22.9 mg, 200 μ mol, 2 Äquiv.) nach **AV14** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **146ba** mit einer Ausbeute von 80% (41.9 mg, 80 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-146ba*: 31% (24.7 mg, 47 μ mol) nach **AV14rac**).



DC: $R_f = 0.39$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:2).

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, (CH₂Cl₂/EtOH = 100/2) / *iso*-Hexan = 30/70, Flussrate = 0.5 mL min⁻¹, Nebenenantiomer: $t_R = 18.90$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 27.67$ min; 93% ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = 53.9$ ($c = 1.0$ in CH₂Cl₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.43$ (br s, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.49 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 7.9$ Hz, 3H), 6.14 (dd, $J = 5.1, 2.5$ Hz, 1H), 6.00 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.97 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.10 (s, 1H), 2.97 (dd, $J = 7.4, 4.5$ Hz, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.68 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.19 (br s, 1H), 1.96 ppm (d, $J = 9.3$ Hz, 1H).

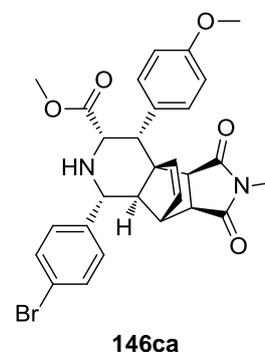
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 176.98, 176.79, 172.14, 141.76, 138.89, 136.70, 133.06, 131.89, 128.79, 128.36, 127.28, 121.59, 66.92, 61.74, 60.24, 57.54, 52.05, 47.22, 46.13, 44.05, 24.32$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2924, 2851, 1738, 1695, 1486, 1427, 1377, 1294, 1272, 1215, 1132, 1071, 1009$ cm⁻¹.

HRMS: Für [M+H]⁺ C₂₇H₂₆⁷⁹BrN₂O₄ ber.: 521.10705, gefunden: 521.10674;
für [M+H]⁺ C₂₇H₂₆⁸¹BrN₂O₄ ber.: 523.10500, gefunden: 523.10420.

Methyl (3a*S*,3b*R*,4*R*,5*S*,7*R*,7a*R*,8*S*,8a*S*)-7-(4-bromophenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-1,3-dioxo-2,3,3a,4,5,6,7,7a,8,8a-decahydro-1*H*-3b,8-ethenopyrrolo [3',4':3,4]cyclopenta[1,2-*c*]pyridin-5-carboxylat

Darstellung: α -Iminoester **38aa** (25.6 mg, 100 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Fulven **66c** (27.6 mg, 150 μ mol, 1.5 Äquiv.) und *N*-Methylmaleimid **145** (22.9 mg, 200 μ mol, 2 Äquiv.) nach **AV14** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **146ca** mit einer Ausbeute von 80% (44.4 mg, 80 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-146ca*: 31% (26.2 mg, 47 μ mol) nach **AV14rac**).



DC: $R_f = 0.32$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:2).

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, (CH₂Cl₂/EtOH = 100/2) / *iso*-Hexan = 30/70, Flussrate = 0.5 mL min⁻¹, Nebenenantiomer: $t_R = 17.58$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 23.25$ min; 94% ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = 44.9$ (c = 1.0 in CH₂Cl₂).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.34$ (br s, 1H), 7.55 (br s, 1H), 7.49 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.28 (m, 2H), 6.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.13 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.09 (s, 1H), 2.98 (dd, $J = 7.5, 4.5$ Hz, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.71 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.12 (br s, 1H), 1.93 ppm (d, $J = 8.7$ Hz, 1H).

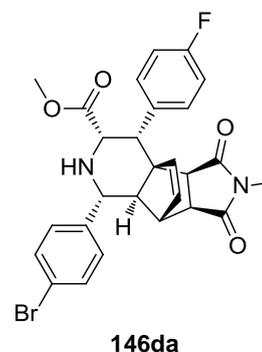
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 177.02, 176.86, 172.22, 158.69, 141.82, 136.74, 133.03, 131.90, 130.88, 128.79, 121.58, 113.67, 66.91, 61.96, 60.34, 57.56, 55.23, 52.04, 47.28, 47.19, 46.14, 43.30, 24.29$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2924, 2849, 1739, 1695, 1510, 1431, 1378, 1292, 1275, 1247, 1211, 1179, 1133, 1070, 1009$ cm⁻¹.

HRMS: Für [M+H]⁺ C₂₈H₂₈⁷⁹BrN₂O₅ ber.: 551.11761, gefunden: 551.11752; für [M+H]⁺ C₂₈H₂₈⁸¹BrN₂O₅ ber.: 553.11556, gefunden: 553.11498.

Methyl (3a*S*,3b*R*,4*R*,5*S*,7*R*,7a*R*,8*S*,8a*S*)-7-(4-bromophenyl)-4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-dioxo-2,3,3a,4,5,6,7,7a,8,8a-decahydro-1*H*-3b,8-ethenopyrrolo [3',4':3,4] cyclopenta [1,2-*c*]pyridin-5-carboxylat

Darstellung: α -Iminoester **38aa** (25.6 mg, 100 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Fulven **66d** (34.4 mg, 200 μ mol, 2 Äquiv.) und *N*-Methylmaleimid **145** (22.9 mg, 200 μ mol, 2 Äquiv.) nach **AV14** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **146da** mit einer Ausbeute von 75% (40.5 mg, 75 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-146da*: 31% (25.8 mg, 47 μ mol) nach **AV14rac**).



DC: $R_f = 0.36$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:2).

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, (CH₂Cl₂/EtOH = 100/2) / *iso*-Hexan = 30/70, Flussrate = 0.5 mL min⁻¹, Nebenenantiomer: $t_R = 20.72$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 24.35$ min; 94% ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = 42.4$ (c = 1.0 in CH₂Cl₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.46$ (br s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.49 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.29 – 7.23 (m, 2H), 7.03 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.14 (dd, $J = 5.4, 2.7$ Hz, 1H), 5.98 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.02 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.10 (s, 1H), 2.99 (dd, $J = 7.4, 4.5$ Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.65 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.18 (br s, 1H), 1.90 ppm (d, $J = 9.4$ Hz, 1H).

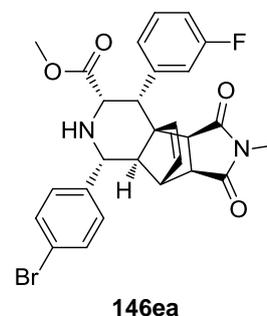
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 176.87, 176.76, 172.00, 162.11$ (d, $J = 245.8$ Hz), 141.60, 136.45, 134.66 (d, $J = 3.0$ Hz), 133.26, 131.94, 128.73, 121.66, 115.18 (d, $J = 20.5$ Hz), 66.88, 61.71, 60.18, 57.55, 52.13, 47.22, 47.13, 46.10, 43.25, 24.35 ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2922, 2851, 1732, 1694, 1506, 1430, 1379, 1294, 1276, 1213, 1132, 1068, 1008$ cm⁻¹.

HRMS: Für [M+H]⁺ C₂₇H₂₅⁷⁹BrFN₂O₄ ber.: 539.09762, gefunden: 539.09752; für [M+H]⁺ C₂₇H₂₅⁸¹BrFN₂O₄ ber.: 541.09558, gefunden: 541.09479.

Methyl (3a*S*,3b*R*,4*R*,5*S*,7*R*,7a*R*,8*S*,8a*S*)-7-(4-bromophenyl)-4-(3-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-dioxo-2,3,3a,4,5,6,7,7a,8,8a-decahydro-1*H*-3b,8-ethenopyrrolo [3',4':3,4] cyclopenta [1,2-*c*]pyridin-5-carboxylat

Darstellung: α -Iminoester **38aa** (25.6 mg, 100 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Fulven **66e** (34.4 mg, 200 μ mol, 2 Äquiv.) und *N*-Methylmaleimid **145** (22.9 mg, 200 μ mol, 2 Äquiv.) nach **AV14** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **146ea** mit einer Ausbeute von 65% (35.5 mg, 65 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-146ea*: 30% (24.9 mg, 46 μ mol) nach **AV14rac**).



DC: $R_f = 0.33$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:2).

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IC Säule, (CH₂Cl₂/EtOH = 100/2) / *iso*-Hexan = 30/70, Flussrate = 0.5 mL min⁻¹, Nebenenantiomer: $t_R = 22.01$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 26.37$ min; 92% ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = 51.4$ (c = 1.0 in CH₂Cl₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.26$ (br s, 1H), 7.50 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.43 (br s, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 1H), 7.28 – 7.26 (m, 2H), 7.01 – 6.92 (m, 1H), 6.15 (dd, $J = 5.4, 2.7$ Hz, 1H), 5.98 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.95 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.11 (s, 1H), 3.00 (dd, $J = 7.2, 4.6$ Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.67 (s, 1H), 2.23 (br s, 1H), 1.92 ppm (d, $J = 9.4$ Hz, 1H).

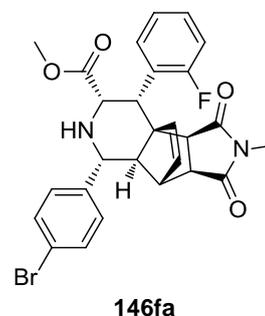
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 176.85, 176.67, 141.45$ (d, $J = 13.5$ Hz), 136.36, 133.32, 131.97, 128.73, 121.70, 66.93, 61.59, 60.12, 57.58, 52.19, 47.18, 47.17, 46.09, 24.37 ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2924, 2850, 1737, 1694, 1585, 1431, 1379, 1292, 1275, 1213, 1130, 1070, 1009$ cm⁻¹.

HRMS: Für [M+H]⁺ C₂₇H₂₅⁷⁹BrFN₂O₄ ber.: 539.09762, gefunden: 539.09749; für [M+H]⁺ C₂₇H₂₅⁸¹BrFN₂O₄ ber.: 541.09558, gefunden: 541.09481.

Methyl (3a*S*,3b*R*,4*S*,5*S*,7*R*,7a*R*,8*S*,8a*S*)-7-(4-bromophenyl)-4-(2-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-dioxo-2,3,3a,4,5,6,7,7a,8,8a-decahydro-1*H*-3b,8-ethenopyrrolo [3',4':3,4] cyclopenta [1,2-*c*]pyridin-5-carboxylat

Darstellung: α -Iminoester **38aa** (25.6 mg, 100 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Fulven **66f** (34.4 mg, 200 μ mol, 2 Äquiv.) und *N*-Methylmaleimid **145** (22.9 mg, 200 μ mol, 2 Äquiv.) nach **AV14** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **146fa** mit einer Ausbeute von 62% (33.6 mg, 62 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-146fa*: 30% (24.6 mg, 45 μ mol) nach **AV14rac**).



DC: $R_f = 0.33$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:2).

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IC Säule, (CH₂Cl₂/EtOH = 100/2) / *iso*-Hexan = 30/70, Flussrate = 0.5 mL min⁻¹, Nebenenantiomer: $t_R = 28.37$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 43.02$ min; 94% ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = 58.6$ (c = 1.0 in CH₂Cl₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.39$ (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.57 – 7.48 (m, 3H), 7.29 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.17 – 7.09 (m, 2H), 6.15 (dd, $J = 5.4, 2.7$ Hz, 1H), 6.05 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.14 (s, 1H), 3.04 (dd, $J = 7.4, 4.6$ Hz, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.64 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.17 (br s, 1H), 2.07 ppm (d, $J = 9.5$ Hz, 1H).

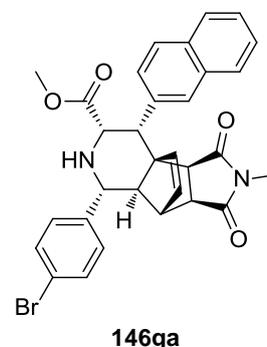
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 176.83, 176.01, 171.78, 161.33$ (d, $J = 248.9$ Hz), 141.57, 136.73, 132.97, 131.98, 131.89, 130.54 (d, $J = 2.1$ Hz), 129.05 (d, $J = 8.7$ Hz), 128.67, 125.87 (d, $J = 12.9$ Hz), 124.01 (d, $J = 3.8$ Hz), 121.69, 115.68 (d, $J = 23.7$ Hz), 67.39, 61.07, 60.26, 57.67, 52.07, 47.46, 47.38, 46.02, 24.34 ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2924, 2850, 1740, 1695, 1487, 1431, 1378, 1292, 1275, 1213, 1133, 1071, 1009$ cm⁻¹.

HRMS: Für [M+H]⁺ C₂₇H₂₅⁷⁹BrFN₂O₄ ber.: 539.09762, gefunden: 539.09738;
für [M+H]⁺ C₂₇H₂₅⁸¹BrFN₂O₄ ber.: 541.09558, gefunden: 541.09479.

Methyl (3a*S*,3b*R*,4*R*,5*S*,7*R*,7a*R*,8*S*,8a*S*)-7-(4-bromophenyl)-2-methyl-4-(naphthalen-2-yl)-1,3-dioxo-2,3,3a,4,5,6,7,7a,8,8a-decahydro-1*H*-3b,8-ethenopyrrolo [3',4':3,4] cyclopenta[1,2-*c*]pyridin-5-carboxylat

Darstellung: α -Iminoester **38aa** (25.6 mg, 100 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Fulven **66g** (30.6 mg, 150 μ mol, 1.5 Äquiv.) und *N*-Methylmaleimid **145** (22.9 mg, 200 μ mol, 2 Äquiv.) nach **AV14** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **146ga** mit einer Ausbeute von 79% (45.3 mg, 79 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-146ga*: 29% (25.2 mg, 44 μ mol) nach **AV14rac**).



DC: $R_f = 0.36$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:2).

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IC Säule, (CH₂Cl₂/EtOH = 100/2) / *iso*-Hexan = 30/70, Flussrate = 0.5 mL min⁻¹, Nebenenantiomer: $t_R = 21.88$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 29.74$ min; 92% ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = 53.9$ (c = 1.0 in CH₂Cl₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.90$ (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.82 (s, 3H), 7.50 (m, 5H), 7.35 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 6.16 (dd, $J = 5.3, 2.6$ Hz, 1H), 6.06 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.02 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.11 (s, 1H), 2.95 – 2.89 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.66 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.31 (br s, 1H), 2.07 – 1.96 ppm (m, 1H).

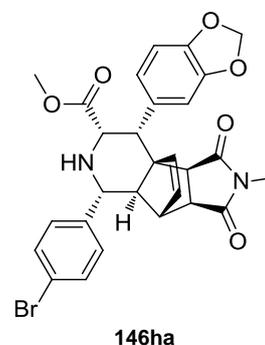
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 176.94, 176.85, 172.09, 141.86, 136.49, 133.39, 132.68, 131.95, 131.30, 128.80, 127.61, 125.92, 125.88, 121.64, 61.91, 60.34, 57.61, 52.13, 47.24, 47.18, 29.82, 24.34$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2923, 2849, 1738, 1694, 1430, 1378, 1291, 1274, 1212, 1132, 1070, 1009$ cm⁻¹.

HRMS: Für [M+H]⁺ C₃₁H₂₈⁷⁹BrN₂O₄ ber.: 571.12270, gefunden: 571.12288; für [M+H]⁺ C₃₁H₂₈⁸¹BrN₂O₄ ber.: 573.12065, gefunden: 573.12021.

Methyl (3a*S*,3b*R*,4*R*,5*S*,7*R*,7a*R*,8*S*,8a*S*)-4-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-7-(4-bromophenyl)-2-methyl-1,3-dioxo-2,3,3a,4,5,6,7,7a,8,8a-decahydro-1*H*-3b,8-ethenopyrrolo [3',4':3,4]-cyclopenta[1,2-*c*]pyridin-5-carboxylat

Darstellung: α -Iminoester **38aa** (25.6 mg, 100 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Fulven **66h** (29.7 mg, 150 μ mol, 1.5 Äquiv.) und *N*-Methylmaleimid **145** (22.9 mg, 200 μ mol, 2 Äquiv.) nach **AV14** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **146ha** mit einer Ausbeute von 75% (42.5 mg, 75 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-146ha*: 33% (28.5 mg, 50 μ mol) nach **AV14rac**).



DC: $R_f = 0.30$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:2).

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH} = 100/2$) / *iso*-Hexan = 30/70, Flussrate = 0.5 mL min^{-1} , Nebenenantiomer: $t_R = 19.90$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 27.05$ min; 97% ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = 44.4$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.03$ (br s, 1H), 7.48 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.17 (br s, 1H), 6.79 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.01 – 5.90 (m, 3H), 4.09 (s, 1H), 4.01 – 3.89 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.10 (s, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.75 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.16 (br s, 1H), 1.94 ppm (d, $J = 7.9$ Hz, 1H).

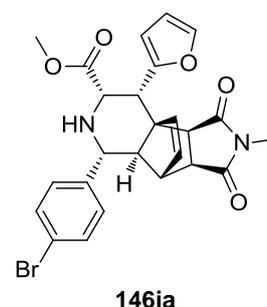
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 176.99, 176.80, 172.09, 147.32, 136.68, 133.03, 131.92, 128.76, 126.07, 121.62, 109.31, 108.22, 100.99, 100.91, 66.93, 61.92, 60.31, 57.60, 52.16, 47.23, 47.17, 46.15, 43.61, 29.83, 24.34$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2924, 2849, 1739, 1695, 1485, 1432, 1379, 1292, 1276, 1224, 1131, 1071, 1009$ cm^{-1} .

HRMS: Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{28}\text{H}_{26}^{79}\text{BrN}_2\text{O}_6$ ber.: 565.09688, gefunden: 565.09621;
für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{28}\text{H}_{26}^{81}\text{BrN}_2\text{O}_6$ ber.: 567.09483, gefunden: 567.09412.

Methyl (3a*S*,3b*R*,4*R*,5*S*,7*R*,7a*R*,8*S*,8a*S*)-7-(4-bromophenyl)-4-(furan-2-yl)-2-methyl-1,3-dioxo-2,3,3a,4,5,6,7,7a,8,8a-decahydro-1*H*-3b,8-ethenopyrrolo [3',4':3,4] cyclopenta [1,2-*c*]pyridin-5-carboxylat

Darstellung: α -Iminoester **38aa** (25.6 mg, 100 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Fulven **66i** (21.6 mg, 150 μ mol, 1.5 Äquiv.) und *N*-Methylmaleimid **145** (22.9 mg, 200 μ mol, 2 Äquiv.) nach **AV14** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **146ia** mit einer Ausbeute von 68% (34.9 mg, 68 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-146ia*: 32% (24.9 mg, 48 μ mol) nach **AV14rac**).



DC: $R_f = 0.12$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:2).

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, (CH₂Cl₂/EtOH = 100/2) / *iso*-Hexan = 30/70, Flussrate = 0.5 mL min⁻¹, Nebenenantiomer: $t_R = 18.87$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 21.68$ min; 73% ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = 35.6$ (c = 1.0 in CH₂Cl₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃). $\delta = 7.52 - 7.41$ (m, 3H), 7.22 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.58 (d, $J = 256$ Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.13 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.98 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.89 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.12 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.72 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 2.07 ppm (d, $J = 9.1$ Hz, 1H).

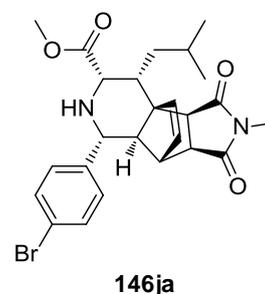
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 176.88, 176.42, 171.43, 152.52, 142.44, 135.43, 133.61, 131.92, 128.79, 121.67, 110.46, 109.57, 66.70, 60.73, 59.85, 56.99, 52.28, 47.76, 47.13, 46.30, 39.15, 24.40$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2923, 2850, 1739, 1694, 1431, 1379, 1289, 1211, 1130, 1071, 1009$ cm⁻¹.

HRMS: Für [M+H]⁺ C₂₅H₂₄⁷⁹BrN₂O₅ ber.: 511.08631, gefunden: 511.08582; für [M+H]⁺ C₂₅H₂₄⁸¹BrN₂O₅ ber.: 513.08426, gefunden: 513.08338.

Methyl (3a*S*,3b*S*,4*R*,5*S*,7*R*,7a*R*,8*S*,8a*S*)-7-(4-bromophenyl)-4-isobutyl-2-methyl-1,3-dioxo-2,3,3a,4,5,6,7,7a,8,8a-decahydro-1*H*-3b,8-ethenopyrrolo [3',4':3,4] cyclopenta [1,2-*c*]pyridin-5-carboxylat

Darstellung: α -Iminoester **38aa** (25.6 mg, 100 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Fulven **66j** (26.8 mg, 200 μ mol, 2 Äquiv.) und *N*-Methylmaleimid **145** (22.9 mg, 200 μ mol, 2 Äquiv.) nach **AV14** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **146ja** mit einer Ausbeute von 73% (36.8 mg, 73 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-146ja*: 29% (22.5 mg, 44 μ mol) nach **AV14rac**).



DC: $R_f = 0.39$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:2).

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, (CH₂Cl₂/EtOH = 100/2) / *iso*-Hexan = 20/80, Flussrate = 0.5 mL min⁻¹, Nebenenantiomer: $t_R = 26.31$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 29.53$ min; 36% ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = 6.8$ ($c = 1.0$ in CH₂Cl₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.43$ (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.07 (dd, $J = 5.2, 2.5$ Hz, 1H), 5.89 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.27 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.23 – 3.15 (m, 1H), 3.07 (s, 1H), 2.81 (d, $J = 6.3$ Hz, 4H), 1.99 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 1.83 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.57 (dd, $J = 13.3, 6.0$ Hz, 1H), 0.98 ppm (d, $J = 6.3$ Hz, 6H).

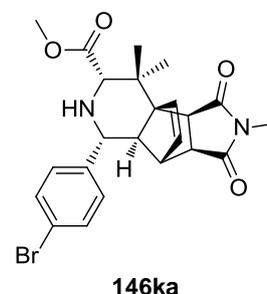
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 176.99, 176.79, 176.73, 136.61, 132.99, 131.76, 128.88, 61.94, 61.46, 57.71, 52.04, 47.51, 46.34, 45.54, 37.39, 36.06, 27.34, 24.39, 23.95, 21.99$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2924, 2851, 1741, 1690, 1431, 1379, 1283, 1206, 1130, 1071, 1009$ cm⁻¹.

HRMS: Für [M+H]⁺ C₂₅H₃₀⁷⁹BrN₂O₄ ber.: 501.13835, gefunden: 501.13833;
für [M+H]⁺ C₂₅H₃₀⁸¹BrN₂O₄ ber.: 503.13630, gefunden: 503.13558.

Methyl (3a*S*,3b*S*,5*S*,7*R*,7a*R*,8*S*,8a*S*)-7-(4-bromophenyl)-2,4,4-trimethyl-1,3-dioxo-2,3,3a,4,5,6,7,7a,8,8a-decahydro-1*H*-3b,8-ethenopyrrolo [3',4':3,4] cyclopenta [1,2-*c*]-pyridin-5-carboxylat

Darstellung: α -Iminoester **38aa** (25.6 mg, 100 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Fulven **66k** (15.9 mg, 150 μ mol, 1.5 Äquiv.) und *N*-Methylmaleimid **145** (22.9 mg, 200 μ mol, 2 Äquiv.) nach **AV14** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **146ka** mit einer Ausbeute von 96% (45.5 mg, 96 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-146ka*: 73% (51.9 mg, 109 μ mol) nach **AV14rac**).



DC: $R_f = 0.32$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:2).

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, (CH₂Cl₂/EtOH = 100/2) / *iso*-Hexan = 30/70, Flussrate = 0.5 mL min⁻¹, Nebenenantiomer: $t_R = 18.96$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 21.23$ min; 60% ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = 22.5$ (c = 1.0 in CH₂Cl₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.43$ (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 6.13 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 3.78 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.52 (s, 1H), 3.36 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.23 – 3.15 (m, 1H), 3.05 (s, 1H), 2.82 (s, 3H), 1.92 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 1.75 (s, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.29 ppm (s, 3H).

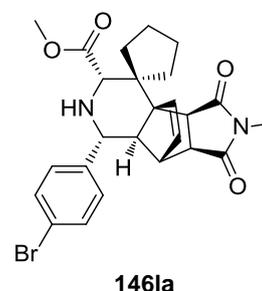
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 176.80, 176.76, 172.08, 133.16, 133.13, 131.81, 128.73, 121.57, 67.40, 66.85, 66.27, 57.31, 51.89, 47.46, 46.89, 45.71, 36.03, 24.61, 23.17, 19.22$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2923, 2850, 1733, 1693, 1431, 1377, 1282, 1197, 1134, 1070, 1009$ cm⁻¹.

HRMS: Für [M+H]⁺ C₂₃H₂₆⁷⁹BrN₂O₄ ber.: 473.10705, gefunden: 473.10698; für [M+H]⁺ C₂₃H₂₆⁸¹BrN₂O₄ ber.: 475.10500, gefunden: 475.10403.

Methyl (3a*S*,3b*S*,5*S*,7*R*,7a*R*,8*S*,8a*S*)-7-(4-bromophenyl)-2-methyl-1,3-dioxo-1,2,3,3a,5,6,7,7a,8,8a-decahydrospiro[3b,8-ethenopyrrolo [3',4':3,4] cyclopenta [1,2-*c*]pyridin-4,1'-cyclopentan]-5-carboxylat

Darstellung: α -Iminoester **38aa** (25.6 mg, 100 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Fulven **66l** (19.8 mg, 150 μ mol, 1.5 Äquiv.) und *N*-Methylmaleimid **145** (22.9 mg, 200 μ mol, 2 Äquiv.) nach **AV14** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **146la** mit einer Ausbeute von 35% (17.5 mg, 35 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-146la*: 23% (17.9 mg, 36 μ mol) nach **AV14rac**).



DC: $R_f = 0.41$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:2).

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, (CH₂Cl₂/EtOH = 100/2) / *iso*-Hexan = 30/70, Flussrate = 0.5 mL min⁻¹, Nebenenantiomer: $t_R = 19.04$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 24.88$ min; 61% ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = 20.3$ (c = 1.0 in CH₂Cl₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.43$ (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.12 – 5.97 (m, 2H), 3.80 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.63 (s, 1H), 3.29 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.25 – 3.16 (m, 1H), 3.05 (s, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.47 – 2.32 (m, 1H), 2.12 – 1.99 (m, 2H), 1.90 (s, 1H), 1.72 ppm (dd, $J = 14.1, 8.2$ Hz, 4H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 176.99, 176.75, 134.30, 133.13, 131.81, 128.78, 66.53, 65.99, 56.98, 52.31, 47.93, 47.62, 47.39, 45.50, 32.07, 30.24, 27.31, 26.85, 24.65$ ppm.

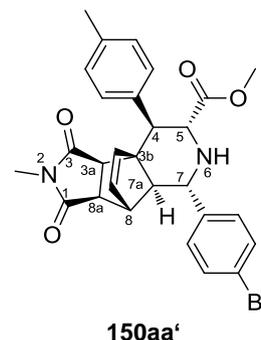
FT-IR: $\tilde{\nu} = 2923, 2851, 1732, 1693, 1431, 1379, 1281, 1175, 1132, 1070, 1010$ cm⁻¹.

HRMS: Für [M+H]⁺ C₂₅H₂₈⁷⁹BrN₂O₄ ber.: 499.12270, gefunden: 499.12267;
für [M+H]⁺ C₂₅H₂₈⁸¹BrN₂O₄ ber.: 501.12065, gefunden: 501.12001.

10.3.7.4 Katalysierte, asymmetrische, *exo*-selektive (6+3)/(4+2)-Tandemsequenz zur Darstellung der Cycloaddukte 150'

Methyl (3a*R*,3b*S*,4*R*,5*R*,7*S*,7a*S*,8*R*,8a*R*)-7-(4-bromophenyl)-2-methyl-1,3-dioxo-4-(*p*-tolyl)-2,3,3a,4,5,6,7,7a,8,8a-decahydro-1*H*-3b,8-ethenopyrrolo [3',4':3,4] cyclopenta-[1,2-*c*]pyridin-5-carboxylat

Darstellung: α -Iminoester **38aa** (25.6 mg, 100 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Fulven **66a** (25.2 mg, 150 μ mol, 1.5 Äquiv.) und *N*-Methylmaleimid **145** (22.9 mg, 200 μ mol, 2 Äquiv.) nach **AV15** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **150aa'** mit einer Ausbeute von 76% (40.8 mg, 76 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-150aa*: 34% (27.5 mg, 51 μ mol) nach **AV15rac**).



DC: $R_f = 0.18$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:2);
 $R_f = 0.36$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1).

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, (CH₂Cl₂/EtOH = 100/2) / *iso*-Hexan = 30/70, Flussrate = 0.5 mL min⁻¹, Nebenenantiomer: $t_R = 21.82$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 25.21$ min, 95%ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = -75.0$ (c = 1.0 in CH₂Cl₂);

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.47$ (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 7.3$ Hz, 4H), 6.31 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.07 (br s, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.25 (m, 3H), 3.11 (br s, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.89 ppm (br s, 1H).

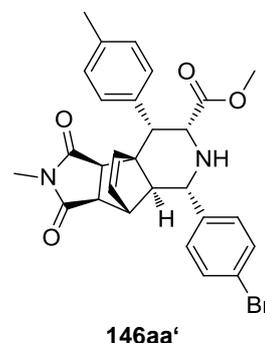
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃)= $\delta = 176.32, 174.56, 171.96, 140.60, 137.05, 134.85, 133.12, 132.98, 131.95, 129.06, 128.72, 121.81, 71.01, 63.01, 61.70, 57.11, 53.54, 52.02, 51.84, 47.29, 45.93, 24.50, 21.41$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2923, 1734, 1697, 1484, 1430, 1378, 1277, 1132, 1072, 1009$ cm⁻¹.

HRMS: Für [M+H]⁺ C₂₈H₂₈⁷⁹BrN₂O₄ ber.: 535.12270, gef.: 535.12291;
Für [M+H]⁺ C₂₈H₂₈⁸¹BrN₂O₄ ber.: 537.12065, gef.: 537.11986.

Methyl (3aR,3bS,4R,5R,7R,7aS,8R,8aR)-7-(4-bromophenyl)-2-methyl-1,3-dioxo-4-(p-tolyl)-2,3,3a,4,5,6,7,7a,8,8a-decahydro-1H-3b,8-ethenopyrrolo [3',4':3,4] cyclopenta [1,2-c]pyridin-5-carboxylat

Darstellung: α -Iminoester **38aa** (25.6 mg, 100 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Fulven **66a** (25.2 mg, 150 μ mol, 1.5 Äquiv.) und *N*-Methylmaleimid **145** (22.9 mg, 200 μ mol, 2 Äquiv.) nach **AV15** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Nebenprodukt **146aa'** mit einer Ausbeute von 13% (7.1 mg, 13 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor.



DC: $R_f = 0.41$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:2).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.26$ (br s, 1H), 7.49 (d, $J = 8.3$ Hz, 3H), 7.29 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.13 (dd, $J = 5.5, 2.7$ Hz, 1H), 6.00 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.02 – 3.94 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.10 (s, 1H), 2.98 (dd, $J = 7.5, 4.5$ Hz, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.71 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.97 ppm (d, $J = 9.4$ Hz, 1H).

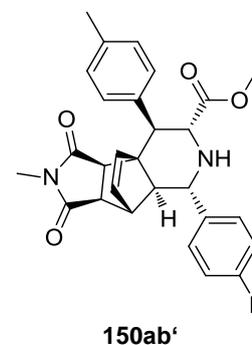
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 177.04, 176.83, 172.22, 141.81, 136.75, 135.70, 133.00, 131.88, 129.38, 129.08, 128.81, 127.75, 121.57, 66.92, 61.83, 60.29, 57.54, 52.06, 47.25, 47.21, 46.13, 43.71, 24.32, 21.22$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2958, 1730, 1690, 1483, 1424, 1375, 1237, 1130, 1090, 1037$ cm⁻¹.

HRMS: Für [M+H]⁺ C₂₈H₂₈⁷⁹BrN₂O₄ ber.: 535.12270, gef.: 535.12284;
Für [M+H]⁺ C₂₈H₂₈⁸¹BrN₂O₄ ber.: 537.12065, gef.: 537.12011.

Methyl (3aR,3bS,4R,5R,7S,7aS,8R,8aR)-7-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-dioxo-4-(p-tolyl)-2,3,3a,4,5,6,7,7a,8,8a-decahydro-1H-3b,8-ethenopyrrolo [3',4':3,4] cyclopenta [1,2-c]pyridin-5-carboxylat

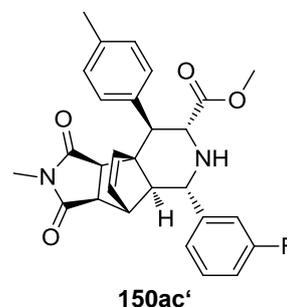
Darstellung: α -Iminoester **38ac** (29.3 mg, 150 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Fulven **66a** (37.9 mg, 225 μ mol, 1.5 Äquiv.) und *N*-Methylmaleimid **145** (33.7 mg, 300 μ mol, 2 Äquiv.) nach **AV15** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **150ab'** mit einer Ausbeute von 75% (53.8 mg, 113 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-150ab*: 31% (21.9 mg, 46 μ mol) nach **AV15rac**).



- DC:** $R_f = 0.21$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:2);
 $R_f = 0.41$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1).
- HPLC:** Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, (CH₂Cl₂/EtOH = 100/2) / *iso*-Hexan = 20/80, Flussrate = 0.5 mL min⁻¹, Nebenenantiomer: $t_R = 17.89$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 21.49$ min, 95%ee.
- Drehwert:** $[\alpha]_D^{KT} = -71.0$ ($c = 1.0$ in CH₂Cl₂).
- ¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.29 - 7.22$ (m, 4H), 7.18 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.03 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.31 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 6.07 (dd, $J = 5.6, 2.6$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.30 – 3.21 (m, 3H), 3.11 (s, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.91 ppm (d, $J = 9.2$ Hz, 1H).
- ¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 176.43, 174.68, 172.09, 162.38$ (d, $J = 246.3$ Hz), 137.02, 134.92, 133.04 (d, $J = 19.7$ Hz), 129.06, 128.54 (d, $J = 7.8$ Hz), 115.69 (d, $J = 21.3$ Hz), 71.32, 63.07, 61.70, 56.95, 52.02, 51.88, 51.56, 47.28, 45.95, 24.5, 21.44 ppm;
- FT-IR:** $\tilde{\nu} = 2950, 1734, 1696, 1510, 1431, 1377, 1278, 1221, 1161, 1133, 1036$ cm⁻¹.
- HRMS:** Für [M+H]⁺ C₂₈H₂₈FN₂O₄ ber.: 475.20276, gef.: 475.20194.

Methyl (3aR,3bS,4R,5R,7S,7aS,8R,8aR)-7-(3-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-dioxo-4-(p-tolyl)-2,3,3a,4,5,6,7,7a,8,8a-decahydro-1H-3b,8-ethenopyrrolo [3',4':3,4] cyclopenta [1,2-c]pyridin-5-carboxylat

Darstellung: α -Iminoester **38ad** (29.3 mg, 150 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Fulven **66a** (37.9 mg, 225 μ mol, 1.5 Äquiv.) und *N*-Methylmaleimid **145** (33.7 mg, 300 μ mol, 2 Äquiv.) nach **AV15** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **150ac'** mit einer Ausbeute von 83% (59.1 mg, 124 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-150ac*: 35% (24.9 mg, 53 μ mol) nach **AV15rac**).



DC: $R_f = 0.21$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:2);
 $R_f = 0.41$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1).

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH} = 100/2$) / *iso*-Hexan = 20/80, Flussrate = 0.5 mL min^{-1} , Nebenenantiomer: $t_R = 17.57$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 22.23$ min, 95%ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} -128.2$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.33 - 7.27$ (m, 1H), 7.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.06 (m, 2H), 7.01 – 6.95 (m, 1H), 6.32 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.08 (dd, $J = 5.7, 2.9$ Hz, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.26 (m, 3H), 3.15 (t, $J = 2.9$ Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.95 ppm (br s, 1H).

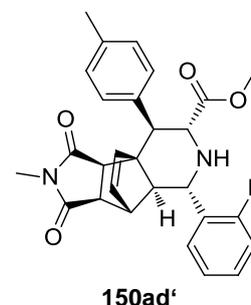
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 176.35, 174.59, 171.89, 163.19$ (d, $J = 246.9$ Hz), 137.10, 133.17, 132.98, 130.36 (d, $J = 8.2$ Hz), 129.13 (d, $J = 9.1$ Hz), 129.09, 122.76 (d, $J = 3.3$ Hz), 115.00 (d, $J = 19.0$ Hz), 114.03 (d, $J = 24.4$ Hz), 70.96, 62.99, 61.74, 57.33, 52.06, 51.83, 47.29, 45.97, 24.52, 21.44 ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2950, 1735, 1696, 1614, 1431, 1377, 1276, 1242, 1166, 1134, 1036$ cm^{-1} .

HRMS: Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{FN}_2\text{O}_4$ ber.: 475.20276, gef.: 475.20203.

Methyl (3a*R*,3b*S*,4*R*,5*R*,7*S*,7a*S*,8*R*,8a*R*)-7-(2-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-dioxo-4-(*p*-tolyl)-2,3,3a,4,5,6,7,7a,8,8a-decahydro-1*H*-3b,8-ethenopyrrolo [3',4':3,4] cyclopenta [1,2-*c*]pyridin-5-carboxylat

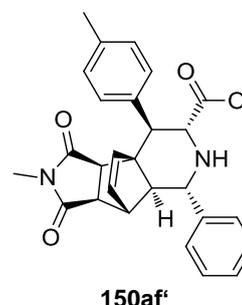
Darstellung: α -Iminoester **38ae** (29.3 mg, 150 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Fulven **66a** (37.9 mg, 225 μ mol, 1.5 Äquiv.) und *N*-Methylmaleimid **145** (33.7 mg, 300 μ mol, 2 Äquiv.) nach **AV15** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **150ad'** mit einer Ausbeute von 86% (61.9 mg, 130 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-150ad*: 35% (25.1 mg, 53 μ mol) nach **AV15rac**).



- DC:** $R_f = 0.15$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:2);
 $R_f = 0.32$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1).
- HPLC:** Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, (CH₂Cl₂/EtOH = 100/2) / *iso*-Hexan = 30/70, Flussrate = 0.5 mL min⁻¹, Nebenenantiomer: $t_R = 17.09$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 24.03$ min, 86%ee.
- Drehwert:** $[\alpha]_D^{KT} = -91.9$ ($c = 1.0$ in CH₂Cl₂).
- ¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.35$ (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.29 – 7.23 (m, 3H), 7.18 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.14 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.08 – 7.01 (m, 1H), 6.31 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.10 (m, 1H), 4.29 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.24 (m, 3H), 3.11 (br s, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.96 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 1.88 ppm (br s, 1H).
- ¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 176.46, 174.72, 172.18, 160.48$ (d, $J = 245.8$ Hz), 136.99, 134.93, 133.47, 132.34, 129.34 (d, $J = 8.5$ Hz), 129.05, 128.50 (d, $J = 13.6$ Hz), 127.92 (d, $J = 4.9$ Hz), 124.72 (d, $J = 3.1$ Hz), 115.81 (d, $J = 22.2$ Hz), 70.65, 63.10, 61.68, 51.97, 51.94, 51.90, 47.17, 46.18, 24.49, 21.42 ppm.
- FT-IR:** $\tilde{\nu} = 2951, 1736, 1698, 1585, 1491, 1432, 1378, 1279, 1231, 1132, 1035$ cm⁻¹.
- HRMS:** Für [M+H]⁺ C₂₈H₂₈FN₂O₄ ber.: 475.20276, gef.: 475.20201.

Methyl (3a*R*,3b*S*,4*R*,5*R*,7*S*,7a*S*,8*R*,8a*R*)-2-methyl-1,3-dioxo-7-phenyl-4-(*p*-tolyl)-2,3,3a,4,5,6,7,7a,8,8a-decahydro-1*H*-3b,8-ethenopyrrolo [3',4':3,4] cyclopenta [1,2-*c*]pyridin-5-carboxylat

Darstellung: α -Iminoester **38aj** (26.6 mg, 150 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Fulven **66a** (37.9 mg, 225 μ mol, 1.5 Äquiv.) und *N*-Methylmaleimid **145** (33.7 mg, 300 μ mol, 2 Äquiv.) nach **AV15** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **150af'** mit einer Ausbeute von 55% (38.1 mg, 83 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-150af*: 33% (22.7 mg, 50 μ mol) nach **AV15rac**).



DC: $R_f = 0.21$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:2);
 $R_f = 0.41$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1).

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH} = 100/2$) / *iso*-Hexan = 30/70, Flussrate = 0.5 mL min^{-1} , Nebenenantiomer: $t_R = 17.61$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 20.91$ min, 93%ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = -97.7$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.37 - 7.31$ (m, 2H), 7.30 – 7.23 (m, 5H), 7.18 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.32 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.08 (br s, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.26 (m, 3H), 3.15 (br s, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.93 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 1.81 ppm (br s, 1H).

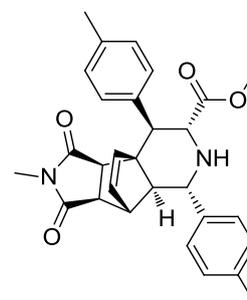
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 176.51, 174.75, 172.21, 141.59, 136.93, 135.07, 133.15, 132.93, 129.02, 128.82, 127.94, 126.87, 71.42, 63.12, 61.72, 57.55, 51.95, 51.73, 47.30, 46.05, 24.47, 21.41$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2950, 1736, 1697, 1515, 1431, 1378, 1279, 1201, 1167, 1132, 1034$ cm^{-1} .

HRMS: Für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4$ ber.: 457.21218, gef.: 457.21152.

Methyl (3aR,3bS,4R,5R,7S,7aS,8R,8aR)-2-methyl-1,3-dioxo-4,7-di-*p*-tolyl-2,3,3a,4,5,6,7,7a,8,8a-decahydro-1*H*-3b,8-ethenopyrrolo [3',4':3,4] cyclopenta [1,2-*c*]-pyridin-5-carboxylat

Darstellung: α -Iminoester **38ak** (28.7 mg, 150 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Fulven **66a** (37.9 mg, 225 μ mol, 1.5 Äquiv.) und *N*-Methylmaleimid **145** (33.7 mg, 300 μ mol, 2 Äquiv.) nach **AV15** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **150ag'** mit einer Ausbeute von 44% (31.5 mg, 66 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-150ag*: 31% (21.9 mg, 47 μ mol) nach **AV15rac**).



150ag'

DC: $R_f = 0.18$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:2);
 $R_f = 0.36$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1).

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, (CH₂Cl₂/EtOH = 100/2) / *iso*-Hexan = 30/70, Flussrate = 0.5 mL min⁻¹, Nebenenantiomer: $t_R = 16.84$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 19.73$ min, 90%ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{25} = -95.7$ ($c = 1.0$ in CH₂Cl₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.24$ (m, 2H), 7.16 (m, 6H), 6.31 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.06 (dd, $J = 5.6, 2.6$ Hz, 1H), 3.98 m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.25 (br s, 2H), 3.13 (br s, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.33 (m, 4H), 1.99 ppm (br s, 1H).

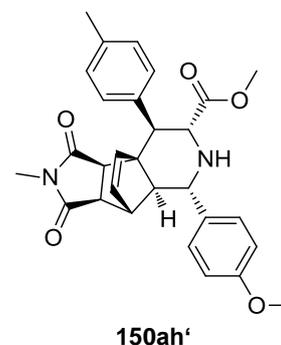
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 176.53, 174.79, 171.98, 137.79, 137.00, 133.22, 132.81, 129.84, 129.50, 129.03, 126.94, 70.94, 63.01, 61.66, 57.33, 52.05, 51.86, 47.30, 46.05, 24.52, 21.46, 21.25$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2923, 1735, 1696, 1515, 1431, 1377, 1278, 1166, 1132, 1084, 1035$ cm⁻¹.

HRMS: Für [M+H]⁺ C₂₉H₃₁N₂O₄ ber.: 471.22783, gef.: 471.22708.

Methyl (3aR,3bS,4R,5R,7S,7aS,8R,8aR)-7-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-1,3-dioxo-4-(p-tolyl)-2,3,3a,4,5,6,7,7a,8,8a-decahydro-1H-3b,8-ethenopyrrolo [3',4':3,4] cyclopenta [1,2-c]pyridin-5-carboxylat

Darstellung: α -Iminoester **38an** (31.1 mg, 150 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Fulven **66a** (37.9 mg, 225 μ mol, 1.5 Äquiv.) und *N*-Methylmaleimid **145** (33.7 mg, 300 μ mol, 2 Äquiv.) nach **AV15** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **150ah'** mit einer Ausbeute von 25% (18.9 mg, 38 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-150ah*: 34% (25.1 mg, 51 μ mol) nach **AV15rac**).



DC: $R_f = 0.06$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:2);
 $R_f = 0.18$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1).

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, (CH₂Cl₂/EtOH = 100/2) / *iso*-Hexan = 30/70, Flussrate = 0.5 mL min⁻¹, Nebenenantiomer: $t_R = 22.92$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 26.36$ min, 89%ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = -14.2$ ($c = 0.5$ in CH₂Cl₂).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.26 - 7.15$ (m, 6H), 6.87 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.30 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.06 (br s, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.32 – 3.21 (m, 3H), 3.13 (br s, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.96 ppm (m, 1H).

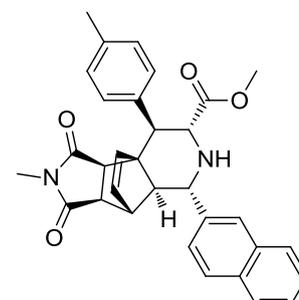
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 176.54, 174.77, 172.17, 159.34, 136.96, 135.04, 133.18, 132.87, 129.03, 128.08, 114.21, 63.14, 61.73, 56.98, 55.46, 51.98, 47.35, 46.07, 24.49, 21.43$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2949, 1735, 1697, 1611, 1513, 1432, 1377, 1278, 1245, 1170, 1132, 1033$ cm⁻¹.

HRMS: Für [M+H]⁺ C₂₉H₃₁N₂O₅ ber.: 487.22275, gef.: 487.22200.

Methyl (3aR,3bS,4R,5R,7S,7aS,8R,8aR)-2-methyl-7-(naphthalen-2-yl)-1,3-dioxo-4-(p-tolyl)-2,3,3a,4,5,6,7,7a,8,8a-decahydro-1H-3b,8-ethenopyrrolo [3',4':3,4] cyclopenta [1,2-c]pyridin-5-carboxylat

Darstellung: α -Iminoester **38aq** (22.7 mg, 100 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Fulven **66a** (25.2 mg, 150 μ mol, 1.5 Äquiv.) und *N*-Methylmaleimid **145** (22.9 mg, 200 μ mol, 2 Äquiv.) nach **AV15** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **150ai'** mit einer Ausbeute von 70% (35.5 mg, 70 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-150ai*: 35% (26.7 mg, 53 μ mol) nach **AV15rac**).



150ai'

DC: $R_f = 0.18$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:2);
 $R_f = 0.41$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1).

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, (CH₂Cl₂/EtOH = 100/2) / *iso*-Hexan = 20/80, Flussrate = 0.5 mL min⁻¹, Nebenenantiomer: $t_R = 21.95$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 25.83$ min, 91%ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{25} = -82.9$ ($c = 1.0$ in CH₂Cl₂).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.83$ (m, $J = 8.1$ Hz, 3H), 7.77 (br s, 1H), 7.54 – 7.45 (m, 2H), 7.41 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.27 – 7.23 (m, 2H), 7.19 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.32 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.12 (br s, 1H), 4.14 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.35 (br s, 1H), 3.23 (m, 2H), 3.18 (br s, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.06 ppm (br s, 1H).

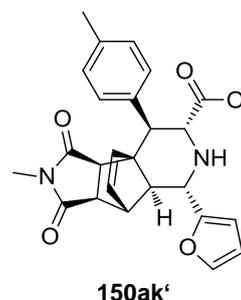
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 176.45, 174.71, 172.05, 137.01, 133.52, 133.24, 133.19, 132.95, 129.06, 128.58, 127.99, 127.82, 126.48, 126.20, 125.22, 63.07, 61.78, 57.71, 52.05, 51.89, 47.33, 46.09, 24.51, 21.44$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2924, 1772, 1736, 1699, 1514, 1431, 1378, 1277, 1167, 1131, 1032$ cm⁻¹;

HRMS: Für [M+H]⁺ C₃₂H₃₁N₂O₄ ber.: 507.22783, gef.: 507.22711.

Methyl (3a*R*,3b*S*,4*R*,5*R*,7*S*,7a*S*,8*R*,8a*R*)-7-(furan-2-yl)-2-methyl-1,3-dioxo-4-(*p*-tolyl)-2,3,3a,4,5,6,7,7a,8,8a-decahydro-1*H*-3b,8-ethenopyrrolo [3',4':3,4] cyclopenta [1,2-*c*] pyridin-5-carboxylat

Darstellung: α -Iminoester **38at** (25.1 mg, 150 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Fulven **66a** (37.9 mg, 225 μ mol, 1.5 Äquiv.) und *N*-Methylmaleimid **145** (33.7 mg, 300 μ mol, 2 Äquiv.) nach **AV15** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **150ak'** mit einer Ausbeute von 60% (40.7 mg, 91 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-150ak*: 31% (21.4 mg, 47 μ mol) nach **AV15rac**).



DC: $R_f = 0.09$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:2);
 $R_f = 0.23$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1).

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, (CH₂Cl₂/EtOH = 100/2) / *iso*-Hexan = 30/70, Flussrate = 0.5 mL min⁻¹, Nebenenantiomer: $t_R = 18.02$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 24.68$ min, 93%ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = -70.6$ ($c = 1.0$ in CH₂Cl₂).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.35$ (br s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.32 (m, 1H), 6.29 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.06 (m, 1H), 4.08 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.35 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 3.28 – 3.20 (m, 1H), 3.13 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.07 ppm (d, $J = 10.1$ Hz, 1H).

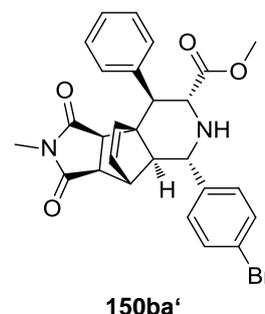
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 176.45, 174.62, 172.12, 142.63, 142.20, 137.08, 134.74, 133.56, 132.32, 129.08, 110.50, 110.34, 107.11, 106.23, 68.29, 62.44, 61.48, 52.34, 51.94, 51.87, 51.09, 47.15, 46.45, 24.52, 21.43$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2949, 1735, 1695, 1514, 1431, 1377, 1277, 1196, 1167, 1133, 1010$ cm⁻¹.

HRMS: Für [M+H]⁺ C₂₆H₂₇N₂O₅ ber.: 447.19145, gef.: 447.19083.

Methyl (3aR,3bS,4R,5R,7S,7aS,8R,8aR)-7-(4-bromophenyl)-2-methyl-1,3-dioxo-4-phenyl-2,3,3a,4,5,6,7,7a,8,8a-decahydro-1H-3b,8-ethenopyrrolo [3',4':3,4] cyclopenta [1,2-c]pyridin-5-carboxylat

Darstellung: α -Iminoester **38aa** (25.6 mg, 100 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Fulven **66b** (30.8 mg, 200 μ mol, 2 Äquiv.) und *N*-Methylmaleimid **145** (22.9 mg, 200 μ mol, 2 Äquiv.) nach **AV15** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **150ba'** mit einer Ausbeute von 61% (31.9 mg, 61 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-150ba*: 35% (27.9 mg, 53 μ mol) nach **AV15rac**).



DC: $R_f = 0.15$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:2);
 $R_f = 0.45$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1).

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IC Säule, (CH₂Cl₂/EtOH = 100/2) / *iso*-Hexan = 40/60, Flussrate = 0.5 mL min⁻¹, Nebenenantiomer: $t_R = 33.14$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 25.94$ min, 96%ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = -63.2$ (c = 1.0 in CH₂Cl₂).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.47$ (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.37 (br s, 5H), 7.17 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.31 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 6.08 (br s, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.29 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.23 (br s, 2H), 3.12 (br s, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.99 (br s, 1H), 1.88 ppm (d, $J = 8.7$ Hz, 1H).

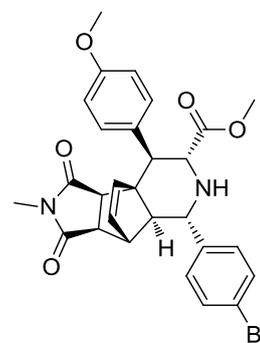
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 176.31, 174.50, 172.02, 140.64, 138.03, 133.23, 132.80, 131.94, 128.62, 128.33, 128.08, 127.67, 127.31, 121.75, 71.13, 62.76, 61.67, 57.02, 52.00, 51.74, 47.23, 45.91, 24.47$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2948, 1734, 1697, 1486, 1431, 1377, 1278, 1242, 1202, 1131, 1039, 1009$ cm⁻¹.

HRMS: Für [M+H]⁺ C₂₇H₂₆⁷⁹BrN₂O₄ ber.: 521.10705, gef.: 521.10681;
Für [M+H]⁺ C₂₇H₂₆⁸¹BrN₂O₄ ber.: 523.10500, gef.: 523.10399.

Methyl (3aR,3bS,4R,5R,7S,7aS,8R,8aR)-7-(4-bromophenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-1,3-dioxo-2,3,3a,4,5,6,7,7a,8,8a-decahydro-1H-3b,8-ethenopyrrolo [3',4':3,4]cyclopenta[1,2-c]pyridin-5-carboxylat^[161]

Darstellung: α -Iminoester **38aa** (38.4 mg, 150 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Fulven **66c** (41.5 mg, 225 μ mol, 1.5 Äquiv.) und *N*-Methylmaleimid **145** (33.7 mg, 300 μ mol, 2 Äquiv.) nach **AV15** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **150ca'** mit einer Ausbeute von 72% (59.7 mg, 108 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-150ca*: 36% (29.9 mg, 54 μ mol) nach **AV15rac**).



150ca'

DC: $R_f = 0.06$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:2);
 $R_f = 0.18$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1).

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, (CH₂Cl₂/EtOH = 100/2) / *iso*-Hexan = 30/70, Flussrate = 0.5 mL min⁻¹, Nebenenantiomer: $t_R = 21.97$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 28.38$ min, 94%ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = -85.3$ ($c = 1.0$ in CH₂Cl₂).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.47$ (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.29 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.08 (br s, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.30 – 3.18 (m, 3H), 3.12 (br s, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.88 ppm (d, $J = 7.4$ Hz, 1H).

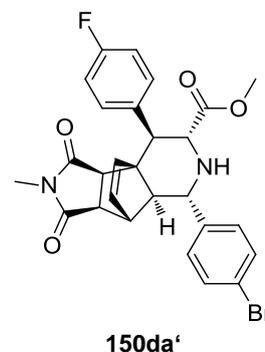
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 176.36, 174.61, 172.12, 158.98, 133.25, 132.81, 131.95, 130.00, 128.65, 121.79, 113.70, 71.20, 63.13, 61.77, 57.06, 55.20, 52.07, 51.85, 51.10, 47.30, 45.94, 24.49$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2948, 1735, 1696, 1512, 1431, 1378, 1279, 1245, 1177, 1131, 1073, 1032, 1009$ cm⁻¹.

HRMS: Für [M+H]⁺ C₂₈H₂₈⁷⁹BrN₂O₅ ber.: 551.11761, gef.: 551.11782;
Für [M+H]⁺ C₂₈H₂₈⁸¹BrN₂O₅ ber.: 553.11556, gef.: 553.11492.

Methyl (3a*R*,3b*S*,4*R*,5*R*,7*S*,7a*S*,8*R*,8a*R*)-7-(4-bromophenyl)-4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-dioxo-2,3,3a,4,5,6,7,7a,8,8a-decahydro-1*H*-3b,8-ethenopyrrolo [3',4':3,4] cyclopenta [1,2-*c*]pyridin-5-carboxylat

Darstellung: α -Iminoester **38aa** (38.4 mg, 150 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Fulven **66d** (38.7 mg, 225 μ mol, 1.5 Äquiv.) und *N*-Methylmaleimid **145** (33.7 mg, 300 μ mol, 2 Äquiv.) nach **AV15** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **150da'** mit einer Ausbeute von 76% (61.7 mg, 114 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-150da*: 34% (27.8 mg, 51 μ mol) nach **AV15rac**).



DC: $R_f = 0.24$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:2);
 $R_f = 0.48$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1).

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, (CH₂Cl₂/EtOH = 100/2) / *iso*-Hexan = 30/70, Flussrate = 0.5 mL min⁻¹, Nebenenantiomer: $t_R = 23.86$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 26.41$ min, 96%ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = -84,1$ (c = 1.0 in CH₂Cl₂).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.47$ (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.37 – 7.29 (m, 2H), 7.17 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.07 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.24 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.10 (br s, 1H), 3.95 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.30 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.27 – 3.18 (m, 2H), 3.13 (br s, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.88 ppm (d, $J = 9.3$ Hz, 1H).

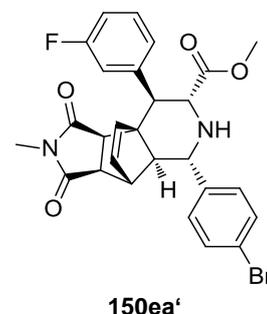
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 176.21, 174.59, 171.91, 162.30$ (d, $J = 246.4$ Hz), 140.54, 133.85 (d, $J = 4.8$ Hz), 133.55, 132.38, 131.97, 128.62, 121.82, 115.33 (d, $J = 21.2$ Hz), 71.15, 62.86, 61.59, 57.03, 52.09, 51.77, 51.13, 47.25, 45.93, 24.47 ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2950, 1734, 1695, 1510, 1431, 1377, 1278, 1220, 1132, 1072, 1037, 1009$ cm⁻¹.

HRMS: Für [M+H]⁺ C₂₇H₂₅⁷⁹BrFN₂O₄ ber.: 539.09762, gef.: 539.09772;
Für [M+H]⁺ C₂₇H₂₅⁸¹BrFN₂O₄ ber.: 541.09558, gef.: 541.09476.

Methyl (3a*R*,3b*S*,4*R*,5*R*,7*S*,7a*S*,8*R*,8a*R*)-7-(4-bromophenyl)-4-(3-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-dioxo-2,3,3a,4,5,6,7,7a,8,8a-decahydro-1*H*-3b,8-ethenopyrrolo [3',4':3,4] cyclopenta [1,2-*c*]pyridin-5-carboxylat

Darstellung: α -Iminoester **38aa** (38.4 mg, 150 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Fulven **66e** (38.7 mg, 225 μ mol, 1.5 Äquiv.) und *N*-Methylmaleimid **145** (33.7 mg, 300 μ mol, 2 Äquiv.) nach **AV15** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **150ea'** mit einer Ausbeute von 71% (57.7 mg, 106 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-150ea*: 34% (28.3 mg, 52 μ mol) nach **AV15rac**).



DC: $R_f = 0.20$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:2);
 $R_f = 0.45$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1).

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, (CH₂Cl₂/EtOH = 100/2) / *iso*-Hexan = 30/70, Flussrate = 0.5 mL min⁻¹, Nebenenantiomer: $t_R = 26.76$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 25.32$ min, 96%*ee*.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = -61.7$ ($c = 1.0$ in CH₂Cl₂).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.47$ (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.17 (t, $J = 8.2$ Hz, 3H), 7.05 (m, 2H), 6.26 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.09 (br s, 1H), 4.01 – 3.93 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.31 (m, 1H), 3.24 (m, 2H), 3.12 (br s, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.89 (br s, 1H), 1.81 ppm (br s, 1H).

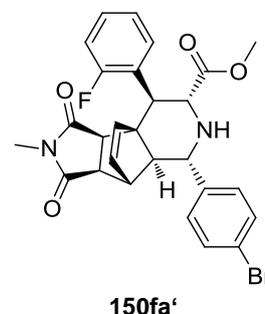
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 176.18, 174.43, 171.67, 162.74$ (d, $J = 245.1$ Hz), 140.54 (d, $J = 9.5$ Hz), 133.57, 132.42, 131.99, 129.80 (d, $J = 8.3$ Hz), 128.69, 128.67, 121.88, 114.61 (d, $J = 21.0$ Hz), 71.02, 62.50, 61.53, 57.09, 52.17, 51.66, 51.65, 47.23, 45.89, 24.49 ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2951, 1735, 1694, 1589, 1432, 1378, 1276, 1242, 1197, 1134, 1073, 1009$ cm⁻¹.

HRMS: Für [M+H]⁺ C₂₇H₂₅⁷⁹BrFN₂O₄ ber.: 539.09762, gef.: 539.09765;
Für [M+H]⁺ C₂₇H₂₅⁸¹BrFN₂O₄ ber.: 541.09558, gef.: 541.09487.

Methyl (3a*R*,3b*S*,4*S*,5*R*,7*S*,7a*S*,8*R*,8a*R*)-7-(4-bromophenyl)-4-(2-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-dioxo-2,3,3a,4,5,6,7,7a,8,8a-decahydro-1*H*-3b,8-ethenopyrrolo [3',4':3,4] cyclopenta [1,2-*c*]pyridin-5-carboxylat

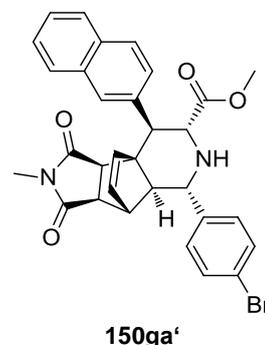
Darstellung: α -Iminoester **38aa** (38.4 mg, 150 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Fulven **66f** (38.7 mg, 225 μ mol, 1.5 Äquiv.) und *N*-Methylmaleimid **145** (33.7 mg, 300 μ mol, 2 Äquiv.) nach **AV15** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **150fa'** mit einer Ausbeute von 75% (60.8 mg, 112 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-150fa*: 33% (26.9 mg, 49 μ mol) nach **AV15rac**).



- DC:** $R_f = 0.24$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:2);
 $R_f = 0.48$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1).
- HPLC:** Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, (CH₂Cl₂/EtOH = 100/2) / *iso*-Hexan = 30/70, Flussrate = 0.5 mL min⁻¹, Nebenenantiomer: $t_R = 30.97$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 21.72$ min, 96%ee.
- Drehwert:** $[\alpha]_D^{KT} = -58.4$ (c = 1.0 in CH₂Cl₂).
- ¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.47$ (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 7.16 (m, 4H), 6.15 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 6.06 (br s, 1H), 4.03 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.43 – 3.36 (m, 1H), 3.32 – 3.20 (m, 2H), 3.12 (br s, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.92 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 1.83 ppm (br s, 1H).
- ¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 176.41$, 174.90, 171.58, 162.27 (d, $J = 245.3$ Hz), 140.55, 135.97, 135.21, 133.20, 132.50, 131.95, 128.86 (d, $J = 7.7$ Hz), 128.64, 128.02 (d, $J = 3.2$ Hz), 123.69 (d, $J = 3.1$ Hz), 121.80, 115.66 (d, $J = 23.4$ Hz), 70.82, 61.69, 61.14, 57.22, 52.29, 51.38, 47.67, 47.02, 45.97, 45.44, 40.86, 24.51 ppm.
- FT-IR:** $\tilde{\nu} = 2950$, 1736, 1697, 1488, 1432, 1378, 12765, 1230, 1131, 1099, 1009 cm⁻¹.
- HRMS:** Für [M+H]⁺ C₂₇H₂₅⁷⁹BrFN₂O₄ ber.: 539.09762, gef.: 539.09717;
Für [M+H]⁺ C₂₇H₂₅⁸¹BrFN₂O₄ ber.: 541.09558, gef.: 541.09482.

Methyl (3aR,3bS,4R,5R,7S,7aS,8R,8aR)-7-(4-bromophenyl)-2-methyl-4-(naphthalen-2-yl)-1,3-dioxo-2,3,3a,4,5,6,7,7a,8,8a-decahydro-1H-3b,8-etheno-pyrrolo [3',4':3,4] cyclopenta[1,2-c]pyridin-5-carboxylat

Darstellung: α -Iminoester **38aa** (25.6 mg, 100 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Fulven **66g** (30.6 mg, 150 μ mol, 1.5 Äquiv.) und *N*-Methylmaleimid **145** (22.9 mg, 200 μ mol, 2 Äquiv.) nach **AV15** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **150ga'** mit einer Ausbeute von 85% (49.1 mg, 85 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-150ga*: 35% (30.7 mg, 53 μ mol) nach **AV15rac**).



DC: $R_f = 0.12$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:2);
 $R_f = 0.45$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1).

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, (CH₂Cl₂/EtOH = 100/2) / *iso*-Hexan = 30/70, Flussrate = 0.5 mL min⁻¹, Nebenenantiomer: $t_R = 22.01$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 25.92$ min, 94%ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = -115.5$ ($c = 1.0$ in CH₂Cl₂).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.91 - 7.82$ (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 4H), 7.20 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.39 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 6.10 (dd, $J = 5.7, 2.7$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 4.02 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.49 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.31 (m, 4H), 3.27 (m, 1H), 3.18 - 3.12 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.94 ppm (d, $J = 8.8$ Hz, 1H).

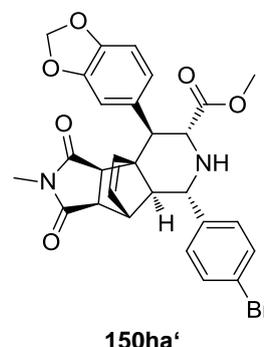
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 176.31, 174.31, 171.94, 133.51, 133.32, 132.95, 132.79, 131.97, 128.69, 128.02, 127.99, 127.74, 126.03, 125.78, 121.81, 71.19, 62.87, 61.77, 57.14, 52.08, 51.81, 47.28, 45.91, 24.44$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2951, 1734, 1696, 1485, 1431, 1378, 1276, 1131, 1074, 1036, 1009$ cm⁻¹.

HRMS: Für [M+H]⁺ C₃₁H₂₈⁷⁹BrN₂O₄ ber.: 571.12270, gef.: 571.12290,
Für [M+H]⁺ C₃₁H₂₈⁸¹BrN₂O₄ ber.: 573.12065, gef.: 573.12001.

Methyl (3a*R*,3b*S*,4*R*,5*R*,7*S*,7a*S*,8*R*,8a*R*)-4-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-7-(4-bromophenyl)-2-methyl-1,3-dioxo-2,3,3a,4,5,6,7,7a,8,8a-decahydro-1*H*-3b,8-ethenopyrrolo [3',4':3,4]cyclopenta[1,2-*c*]pyridin-5-carboxylat

Darstellung: α -Iminoester **38aa** (38.4 mg, 150 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Fulven **66h** (44.6 mg, 225 μ mol, 1.5 Äquiv.) und *N*-Methylmaleimid **145** (33.7 mg, 300 μ mol, 2 Äquiv.) nach **AV15** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **150ha'** mit einer Ausbeute von 80% (68.4 mg, 120 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-150ha*: 35% (30.1 mg, 43 μ mol) nach **AV15rac**).



DC: $R_f = 0.09$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:2);
 $R_f = 0.24$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1).

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, (CH₂Cl₂/EtOH = 100/2) / *iso*-Hexan = 30/70, Flussrate = 0.5 mL min⁻¹, Nebenenantiomer: $t_R = 27.93$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 36.31$ min, 95%ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = -78.0$ (c = 1.0 in CH₂Cl₂).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.46$ (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 6.83 (m, 3H), 6.27 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 6.08 (br s, 1H), 5.99 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 3.92 (t, $J = 9.9$ Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.22 (m, 3H), 3.11 (br s, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.86 (br s, 1H), 1.78 ppm (br s, 1H).

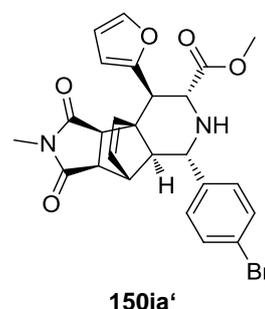
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 176.30, 174.51, 171.92, 147.62, 146.95, 133.33, 132.70, 131.95, 128.66, 121.79, 108.23, 101.09, 71.08, 62.95, 61.77, 57.05, 52.16, 51.72, 51.46, 47.26, 45.90, 24.49$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2912, 1733, 1695, 1489, 1433, 1377, 1276, 1239, 1199, 1131, 1096, 1009$ cm⁻¹.

HRMS: Für [M+H]⁺ C₂₈H₂₆⁷⁹BrN₂O₆ ber.: 565.09688, gef.: 565.09694;
Für [M+H]⁺ C₂₈H₂₆⁸¹BrN₂O₆ ber.: 567.09483, gef.: 567.09423.

Methyl (3a*R*,3b*S*,4*R*,5*R*,7*S*,7a*S*,8*R*,8a*R*)-7-(4-bromophenyl)-4-(furan-2-yl)-2-methyl-1,3-dioxo-2,3,3a,4,5,6,7,7a,8,8a-decahydro-1*H*-3b,8-ethenopyrrolo [3',4':3,4] cyclopenta [1,2-*c*]pyridin-5-carboxylat

Darstellung: α -Iminoester **38aa** (38.4 mg, 150 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Fulven **66i** (43.3 mg, 300 μ mol, 2 Äquiv.) und *N*-Methylmaleimid **145** (33.7 mg, 300 μ mol, 2 Äquiv.) nach **AV15** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **150ia'** mit einer Ausbeute von 65% (50.2 mg, 98 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-150ia*: 29% (22.3 mg, 43 μ mol) nach **AV15rac**).



DC: $R_f = 0.06$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:2);
 $R_f = 0.21$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1).

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, (CH₂Cl₂/EtOH = 100/2) / *iso*-Hexan = 30/70, Flussrate = 0.5 mL min⁻¹, Nebenenantiomer: $t_R = 31.98$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 38.40$ min, 91%ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = -60.9$ ($c = 1.0$ in CH₂Cl₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.46$ (m, 3H), 7.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.56 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.13 – 6.06 (m, 1H), 3.97 – 3.90 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.37 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.20 – 3.09 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.86 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 1.76 ppm (br s, 1H).

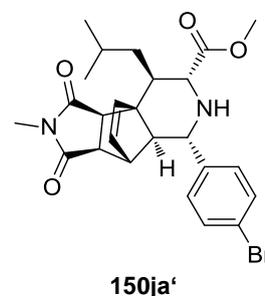
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 176.44, 174.88, 172.19, 151.87, 142.32, 140.49, 134.42, 132.94, 131.93, 128.62, 121.77, 110.23, 108.40, 70.92, 61.95, 60.51, 56.68, 52.17, 51.45, 47.13, 45.83, 45.27, 24.53$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2950, 1735, 1695, 1485, 1432, 1378, 1276, 1203, 1133, 1072, 1010$ cm⁻¹.

HRMS: Für [M+H]⁺ C₂₅H₂₄⁷⁹BrN₂O₅ ber.: 511.08631, gef.: 511.08616;
Für [M+H]⁺ C₂₅H₂₄⁸¹BrN₂O₅ ber.: 513.08426, gef.: 513.08323.

Methyl (3aR,3bR,4R,5R,7S,7aS,8R,8aR)-7-(4-bromophenyl)-4-isobutyl-2-methyl-1,3-dioxo-2,3,3a,4,5,6,7,7a,8,8a-decahydro-1H-3b,8-ethenopyrrolo [3',4':3,4] cyclopenta [1,2-c]pyridin-5-carboxylat

Darstellung: α -Iminoester **38aa** (38.4 mg, 150 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Fulven **66j** (40.3 mg, 300 μ mol, 2 Äquiv.) und *N*-Methylmaleimid **145** (33.7 mg, 300 μ mol, 2 Äquiv.) nach **AV15** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **150ja'** mit einer Ausbeute von 47% (35.7 mg, 71 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-150ja*: 41% (31.5 mg, 62 μ mol) nach **AV15rac**).



DC: $R_f = 0.33$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:2);
 $R_f = 0.57$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1).

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, (CH₂Cl₂/EtOH = 100/2) / *iso*-Hexan = 20/80, Flussrate = 0.5 mL min⁻¹, Nebenenantiomer: $t_R = 19.85$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 17.83$ min, 94%ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = -9.9$ (c = 0.5 in CH₂Cl₂).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.44$ (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 6.05 (br s, 2H), 3.73 (m, 4H), 3.30 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.25 (dd, $J = 6.8, 4.5$ Hz, 1H), 3.15 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.08 (br s, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.26 – 2.17 (m, 1H), 2.04 (br s, 1H), 1.79 (br s, 1H), 1.66 (br s, 1H), 1.46 – 1.34 (m, 2H), 1.06 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.94 ppm (d, $J = 6.3$ Hz, 3H).

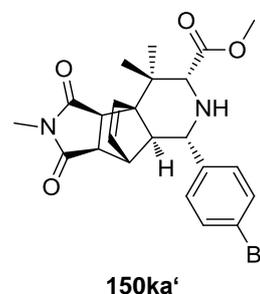
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 176.41, 173.56, 133.23, 132.96, 132.59, 131.90, 128.61, 121.66, 71.09, 64.62, 62.29, 56.66, 52.20, 47.40, 45.87, 42.87, 36.59, 27.57, 24.63, 23.67, 21.66$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2953, 2868, 1735, 1693, 1431, 1378, 1279, 1243, 1132, 1068, 1009$ cm⁻¹.

HRMS: Für [M+H]⁺ C₂₅H₃₀⁷⁹BrN₂O₄ ber.: 501.13835, gef.: 501.13825;
Für [M+H]⁺ C₂₅H₃₀⁸¹BrN₂O₄ ber.: 503.13630, gef.: 503.13529.

Methyl (3a*R*,3b*R*,5*R*,7*S*,7a*S*,8*R*,8a*R*)-7-(4-bromophenyl)-2,4,4-trimethyl-1,3-dioxo-2,3,3a,4,5,6,7,7a,8,8a-decahydro-1*H*-3b,8-ethenopyrrolo [3',4':3,4] cyclopenta [1,2-*c*] pyridin-5-carboxylat

Darstellung: α -Iminoester **38aa** (25.6 mg, 100 μ mol, 1 Äquiv.) wurde mit Fulvene **66k** (21.2 mg, 200 μ mol, 2 Äquiv.) und *N*-Methylmaleimid **145** (22.9 mg, 200 μ mol, 2 Äquiv.) nach **AV15** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie lag das Hauptprodukt **150ka'** mit einer Ausbeute von 78% (37.2 mg, 78 μ mol) als farbloser, amorpher Feststoff vor. (*Racemat rac-150ka*: 73% (51.9 mg, 109 μ mol) nach **AV15rac**).



DC: $R_f = 0.32$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:2);
 $R_f = 0.54$ (Ethylacetat : Cyclohexan = 1:1).

HPLC: Bedingungen: CHIRALPAK IA Säule, (CH₂Cl₂/EtOH = 100/2) / *iso*-Hexan = 30/70, Flussrate = 0.5 mL min⁻¹, Nebenenantiomer: $t_R = 25.76$ min; Hauptenantiomer: $t_R = 22.06$ min, 61%ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{RT} = -21.6$ ($c = 1.0$ in CH₂Cl₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.43$ (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 6.13 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.07 (br s, 1H), 3.78 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.52 (br s, 1H), 3.36 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.19 (br s, 1H), 3.05 (br s, 1H), 2.82 (s, 3H), 1.92 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 1.75 (brs, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.29 ppm (s, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 177.10, 177.06, 172.38, 133.46, 133.43, 132.11, 129.03, 121.86, 67.70, 67.15, 66.57, 57.61, 52.19, 47.76, 47.19, 46.01, 36.32, 24.91, 23.47, 19.51$ ppm.

FT-IR: $\tilde{\nu} = 2947, 1732, 1694, 1529, 1432, 1378, 1282, 1196, 1133, 1069, 1008$ cm⁻¹.

HRMS: Für [M+H]⁺ C₂₃H₂₆⁷⁹BrN₂O₄ ber.: 473.10705, gef.: 473.10682;
Für [M+H]⁺ C₂₃H₂₆⁸¹BrN₂O₄ ber.: 475.10500, gef.: 475.10385.

10.4 Röntgenstrukturanalysen

10.4.1 Kristallographische Daten der Verbindung 120f

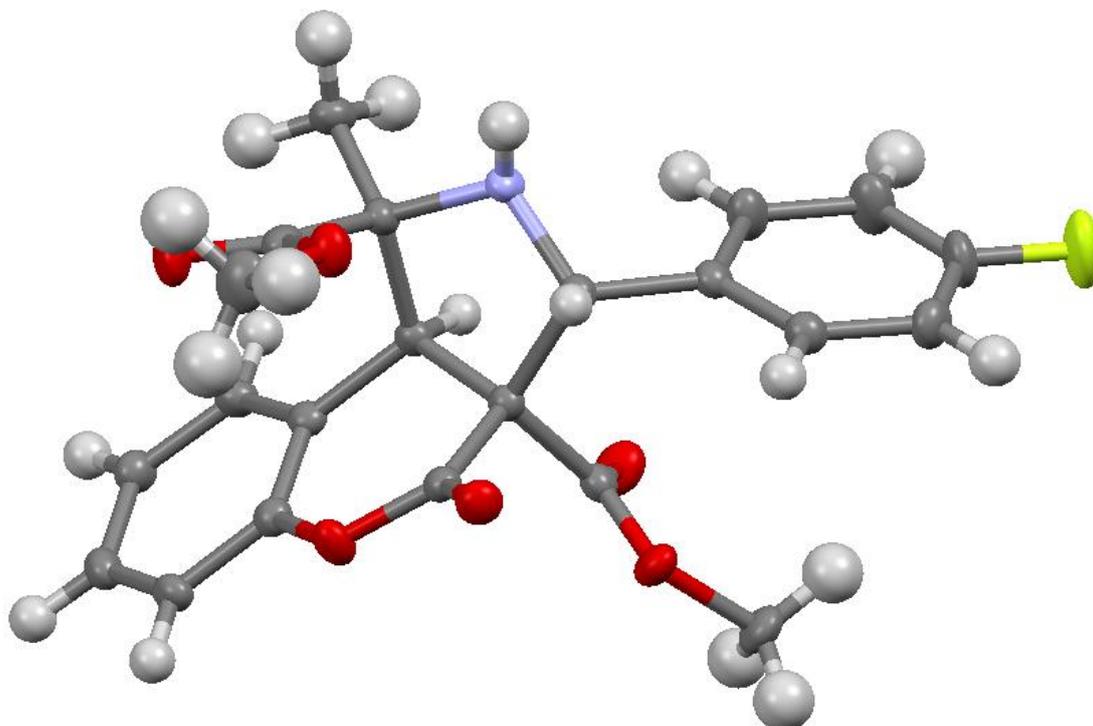


Abbildung 9.1 – Röntgenstruktur des Cycloadduktes **120f** (CCDC 1036882). Die Röntgenstrukturanalyse wurde von Michaela Schulte, Christopher Golz und Prof. Dr. Carsten Strohmann (TU Dortmund) durchgeführt.

Tabelle 9.1 – Kristalldaten und Strukturverfeinerung für Verbindung **120f** (CCDC 1036882).

Verbindung	120f	
Summelformel	C ₂₂ H ₂₀ FNO ₆	
Formalgewicht [g·mol ⁻¹]	413.39	
Temperatur [K]	173(2)	
Wellenlänge [Å]	0.71073	
Kristallsystem	Monoklinisch	
Raumgruppe	C2/c	
Gitter Konstanten	a = 25.1158(11) Å	α = 90.00°
	b = 11.0628 (4) Å	β = 102.254(4)°
	c = 13.9382(6) Å	γ = 90.00°
Volumen [Å ³]	3784.5(3)	
Z	8	
Berechnete Dichte [Mg·m ⁻³]	1.451	
Absorptionskoeffizient [mm ⁻¹]	0.112	
F(000)	1728	
Kristallgröße [mm ³]	0.3 x 0.2 x 0.1	
Θ(max) [°]	26.00	
Θ(min) [°]	2.41	
Indexbereich	-30 ≤ h ≤ 30 -13 ≤ k ≤ 13 -17 ≤ l ≤ 17	
Reflexe (gesammelte)	25100	
Unabhängige Reflexe	3709 [R(int) = 0.0426]	
Vollständigkeit bis Θ = 26.00°	99.9%	
Absorptionskorrektur	Keine	
Verfeinerungsmethode	Vollmatrix, kleinste Fehlerquadrate auf F ²	
Daten / Einschränkungen / Parameter	3709 / 0 / 278	
Goodness-of-fit auf F ²	1.021	
Entgültige R-Werte [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0333, wR2 = 0.0745	
R-Werte (alle Daten)	R1 = 0.0486, wR2 = 0.0770	
Largest diff. peak and hole	0.188 und -0.198 e.Å ³	

Tabelle 9.2 – Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente, isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für Verbindung **120f** (CCDC 1036882). $U(\text{eq})$ ist als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U^{ij} Tensors definiert.

	x	y	z	U(eq)
O(2)	2617(1)	6351(1)	933(1)	25(1)
C(14)	2566(1)	4066(1)	-944(1)	38(1)
C(19)	4818(1)	9082(1)	1205(1)	36(1)
C(15)	4455(1)	3935(1)	407(1)	26(1)
C(20)	4517(1)	10117(1)	1144(1)	30(1)
C(1)	3515(1)	8628(1)	3227(1)	31(1)
C(18)	4546(1)	7994(1)	1009(1)	28(1)
C(12)	3961(1)	4678(1)	509(1)	20(1)
C(8)	3966(1)	2176(1)	3165(1)	24(1)
C(9)	4144(1)	3104(1)	2653(1)	22(1)
C(2)	3755(1)	6904(1)	2422(1)	20(1)
C(21)	3960(1)	10131(1)	896(1)	27(1)
C(11)	3954(1)	4978(1)	1592(1)	18(1)
C(3)	3588(1)	6097(1)	1516(1)	18(1)
C(22)	3695(1)	9032(1)	701(1)	22(1)
C(13)	3448(1)	3969(1)	45(1)	21(1)
C(6)	3070(1)	3028(1)	2833(1)	22(1)
C(17)	3985(1)	7957(1)	760(1)	20(1)
C(5)	3255(1)	3933(1)	2311(1)	19(1)
C(7)	3429(1)	2139(1)	3252(1)	23(1)
N(1)	3999(1)	5891(1)	132(1)	22(1)
C(16)	3681(1)	6769(1)	568(1)	19(1)
C(4)	2986(1)	5775(1)	1389(1)	19(1)
C(10)	3787(1)	3996(1)	2199(1)	18(1)
O(5)	3381(1)	2914(1)	186(1)	33(1)
F(1)	4785(1)	11189(1)	1345(1)	49(1)
O(3)	4193(1)	6865(1)	2963(1)	32(1)
O(4)	3362(1)	7678(1)	2503(1)	25(1)
O(6)	3074(1)	4657(1)	-526(1)	28(1)
O(1)	2860(1)	4761(1)	1850(1)	24(1)

Tabelle 9.3 – Wasserstoffkoordinaten ($\times 10^4$) und isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für Verbindung **120f** (CCDC 1036882).

	x	y	z	U(eq)
H(23)	3927(6)	5931(13)	-520(12)	32(4)
H(14A)	2636	3363	-1327	57
H(14B)	2326	4632	-1374	57
H(14C)	2390	3801	-416	57
H(19)	5205	9108	1377	43
H(15A)	4464	3853	-289	39
H(15B)	4432	3132	693	39
H(15C)	4787	4342	753	39
H(1A)	3719	8277	3842	46
H(1B)	3186	9025	3345	46
H(1C)	3743	9223	2984	46
H(18)	4748	7263	1045	33
H(8)	4213	1563	3458	29
H(9)	4516	3134	2609	26
H(21)	3762	10867	858	33
H(11)	4331	5234	1919	22
H(22)	3308	9014	524	27
H(6)	2702	3016	2902	26
H(7)	3306	1497	3603	28
H(16)	3322	6907	110	23

Tabelle 9.4 – Anisotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für Verbindung **120a** (CCDC 1036882). Der anisotrope Auslenkungsfaktor-Exponent hat die Formel: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 + h k a^* b^* U^{12}]$.

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(2)	19(1)	26(1)	29(1)	1(1)	4(1)	4(1)
C(14)	25(1)	38(1)	45(1)	-5(1)	-4(1)	-4(1)
C(19)	20(1)	28(1)	57(1)	1(1)	4(1)	-3(1)
C(15)	27(1)	27(1)	28(1)	1(1)	13(1)	3(1)
C(20)	28(1)	19(1)	42(1)	1(1)	4(1)	-8(1)
C(1)	35(1)	25(1)	33(1)	-14(1)	9(1)	-2(1)
C(18)	21(1)	21(1)	41(1)	3(1)	5(1)	2(1)
C(12)	23(1)	17(1)	20(1)	2(1)	7(1)	-1(1)
C(8)	27(1)	21(1)	24(1)	2(1)	6(1)	3(1)
C(9)	19(1)	24(1)	23(1)	-1(1)	7(1)	1(1)
C(2)	22(1)	19(1)	20(1)	1(1)	6(1)	-3(1)
C(21)	30(1)	19(1)	33(1)	2(1)	5(1)	4(1)
C(11)	14(1)	20(1)	20(1)	-1(1)	4(1)	-1(1)
C(3)	17(1)	18(1)	19(1)	-1(1)	4(1)	-1(1)
C(22)	20(1)	24(1)	23(1)	2(1)	4(1)	0(1)
C(13)	27(1)	21(1)	17(1)	-2(1)	9(1)	2(1)
C(6)	20(1)	24(1)	24(1)	-3(1)	8(1)	-5(1)
C(17)	22(1)	19(1)	18(1)	2(1)	5(1)	-1(1)
C(5)	19(1)	19(1)	18(1)	-2(1)	2(1)	0(1)
C(7)	29(1)	20(1)	21(1)	0(1)	7(1)	-4(1)
N(1)	29(1)	19(1)	19(1)	2(1)	11(1)	0(1)
C(16)	19(1)	19(1)	19(1)	0(1)	3(1)	-1(1)
C(4)	21(1)	18(1)	18(1)	-3(1)	6(1)	0(1)
C(10)	20(1)	20(1)	15(1)	-2(1)	4(1)	-1(1)
O(5)	39(1)	20(1)	37(1)	0(1)	1(1)	-6(1)
F(1)	37(1)	22(1)	85(1)	-2(1)	4(1)	-11(1)
O(3)	29(1)	33(1)	28(1)	-7(1)	-4(1)	2(1)
O(4)	24(1)	24(1)	28(1)	-10(1)	7(1)	-1(1)
O(6)	23(1)	25(1)	34(1)	1(1)	-1(1)	-1(1)
O(1)	16(1)	24(1)	33(1)	6(1)	6(1)	0(1)
O(1)	16(1)	24(1)	33(1)	6(1)	6(1)	0(1)

Tabelle 9.5 – Bindungslängen [Å] und Winkel [°] für Verbindung **120a** (CCDC 1036882).

O(2)-C(4)	1.1904(15)
C(14)-O(6)	1.4423(16)
C(14)-H(14A)	0.9800
C(14)-H(14B)	0.9800
C(14)-H(14C)	0.9800
C(19)-C(20)	1.3655(19)
C(19)-C(18)	1.3827(19)
C(19)-H(19)	0.9500
C(15)-C(12)	1.5185(18)
C(15)-H(15A)	0.9800
C(15)-H(15B)	0.9800
C(15)-H(15C)	0.9800
C(20)-F(1)	1.3624(15)
C(20)-C(21)	1.367(2)
C(1)-O(4)	1.4507(15)
C(1)-H(1A)	0.9800
C(1)-H(1B)	0.9800
C(1)-H(1C)	0.9800
C(18)-C(17)	1.3795(18)
C(18)-H(18)	0.9500
C(12)-N(1)	1.4514(17)
C(12)-C(13)	1.5296(18)
C(12)-C(11)	1.5498(19)
C(8)-C(9)	1.3771(18)
C(8)-C(7)	1.3814(18)
C(8)-H(8)	0.9500
C(9)-C(10)	1.3910(18)
C(9)-H(9)	0.9500
C(2)-O(3)	1.1947(15)
C(2)-O(4)	1.3312(16)
C(2)-C(3)	1.5311(18)
C(21)-C(22)	1.3852(18)
C(21)-H(21)	0.9500
C(11)-C(10)	1.4912(18)
C(11)-C(3)	1.5323(17)
C(11)-H(11)	1.0000
C(3)-C(4)	1.5256(18)
C(3)-C(16)	1.5762(18)

C(22)-C(17)	1.3870(17)
C(22)-H(22)	0.9500
C(13)-O(5)	1.2007(15)
C(13)-O(6)	1.3341(16)
C(6)-C(5)	1.3757(18)
C(6)-C(7)	1.3772(18)
C(6)-H(6)	0.9500
C(17)-C(16)	1.5147(17)
C(5)-C(10)	1.3796(18)
C(5)-O(1)	1.4022(15)
C(7)-H(7)	0.9500
N(1)-C(16)	1.4671(17)
N(1)-H(23)	0.889(16)
C(16)-H(16)	1.0000
C(4)-O(1)	1.3635(15)
<hr/>	
O(6)-C(14)-H(14A)	109.5
O(6)-C(14)-H(14B)	109.5
H(14A)-C(14)-H(14B)	109.5
O(6)-C(14)-H(14C)	109.5
H(14A)-C(14)-H(14C)	109.5
H(14B)-C(14)-H(14C)	109.5
C(20)-C(19)-C(18)	118.28(13)
C(20)-C(19)-H(19)	120.9
C(18)-C(19)-H(19)	120.9
C(12)-C(15)-H(15A)	109.5
C(12)-C(15)-H(15B)	109.5
H(15A)-C(15)-H(15B)	109.5
C(12)-C(15)-H(15C)	109.5
H(15A)-C(15)-H(15C)	109.5
H(15B)-C(15)-H(15C)	109.5
F(1)-C(20)-C(19)	118.30(13)
F(1)-C(20)-C(21)	118.42(12)
C(19)-C(20)-C(21)	123.27(13)
O(4)-C(1)-H(1A)	109.5
O(4)-C(1)-H(1B)	109.5
H(1A)-C(1)-H(1B)	109.5
O(4)-C(1)-H(1C)	109.5
H(1A)-C(1)-H(1C)	109.5
H(1B)-C(1)-H(1C)	109.5

C(19)-C(18)-C(17)	120.73(13)
C(19)-C(18)-H(18)	119.6
C(17)-C(18)-H(18)	119.6
N(1)-C(12)-C(15)	110.46(11)
N(1)-C(12)-C(13)	115.81(11)
C(15)-C(12)-C(13)	108.33(11)
N(1)-C(12)-C(11)	99.72(10)
C(15)-C(12)-C(11)	112.65(11)
C(13)-C(12)-C(11)	109.79(11)
C(9)-C(8)-C(7)	119.83(12)
C(9)-C(8)-H(8)	120.1
C(7)-C(8)-H(8)	120.1
C(8)-C(9)-C(10)	121.11(13)
C(8)-C(9)-H(9)	119.4
C(10)-C(9)-H(9)	119.4
O(3)-C(2)-O(4)	124.77(12)
O(3)-C(2)-C(3)	123.68(12)
O(4)-C(2)-C(3)	111.50(11)
C(20)-C(21)-C(22)	117.59(13)
C(20)-C(21)-H(21)	121.2
C(22)-C(21)-H(21)	121.2
C(10)-C(11)-C(3)	113.03(11)
C(10)-C(11)-C(12)	117.36(10)
C(3)-C(11)-C(12)	103.68(10)
C(10)-C(11)-H(11)	107.4
C(3)-C(11)-H(11)	107.4
C(12)-C(11)-H(11)	107.4
C(4)-C(3)-C(11)	112.64(10)
C(4)-C(3)-C(2)	108.92(11)
C(11)-C(3)-C(2)	110.95(10)
C(4)-C(3)-C(16)	109.46(10)
C(11)-C(3)-C(16)	104.16(10)
C(2)-C(3)-C(16)	110.64(10)
C(21)-C(22)-C(17)	121.09(12)
C(21)-C(22)-H(22)	119.5
C(17)-C(22)-H(22)	119.5
O(5)-C(13)-O(6)	123.09(12)
O(5)-C(13)-C(12)	124.39(12)
O(6)-C(13)-C(12)	112.51(11)

C(5)-C(6)-C(7)	118.67(12)
C(5)-C(6)-H(6)	120.7
C(7)-C(6)-H(6)	120.7
C(18)-C(17)-C(22)	119.03(12)
C(18)-C(17)-C(16)	121.25(12)
C(22)-C(17)-C(16)	119.71(11)
C(6)-C(5)-C(10)	122.75(12)
C(6)-C(5)-O(1)	115.55(11)
C(10)-C(5)-O(1)	121.61(11)
C(6)-C(7)-C(8)	120.34(13)
C(6)-C(7)-H(7)	119.8
C(8)-C(7)-H(7)	119.8
C(12)-N(1)-C(16)	112.31(11)
C(12)-N(1)-H(23)	113.6(9)
C(16)-N(1)-H(23)	112.3(9)
N(1)-C(16)-C(17)	110.53(10)
N(1)-C(16)-C(3)	103.04(10)
C(17)-C(16)-C(3)	114.81(10)
N(1)-C(16)-H(16)	109.4
C(17)-C(16)-H(16)	109.4
C(3)-C(16)-H(16)	109.4
O(2)-C(4)-O(1)	117.36(12)
O(2)-C(4)-C(3)	125.19(12)
O(1)-C(4)-C(3)	117.44(11)
C(5)-C(10)-C(9)	117.26(12)
C(5)-C(10)-C(11)	119.74(11)
C(9)-C(10)-C(11)	122.98(12)
C(2)-O(4)-C(1)	115.69(10)
C(13)-O(6)-C(14)	115.68(11)
C(4)-O(1)-C(5)	122.73(10)

Symmetrietransformationen wurden verwendet um äquivalente Atome zu erzeugen.

10.4.2 Kristallographische Daten der Verbindung 146aa

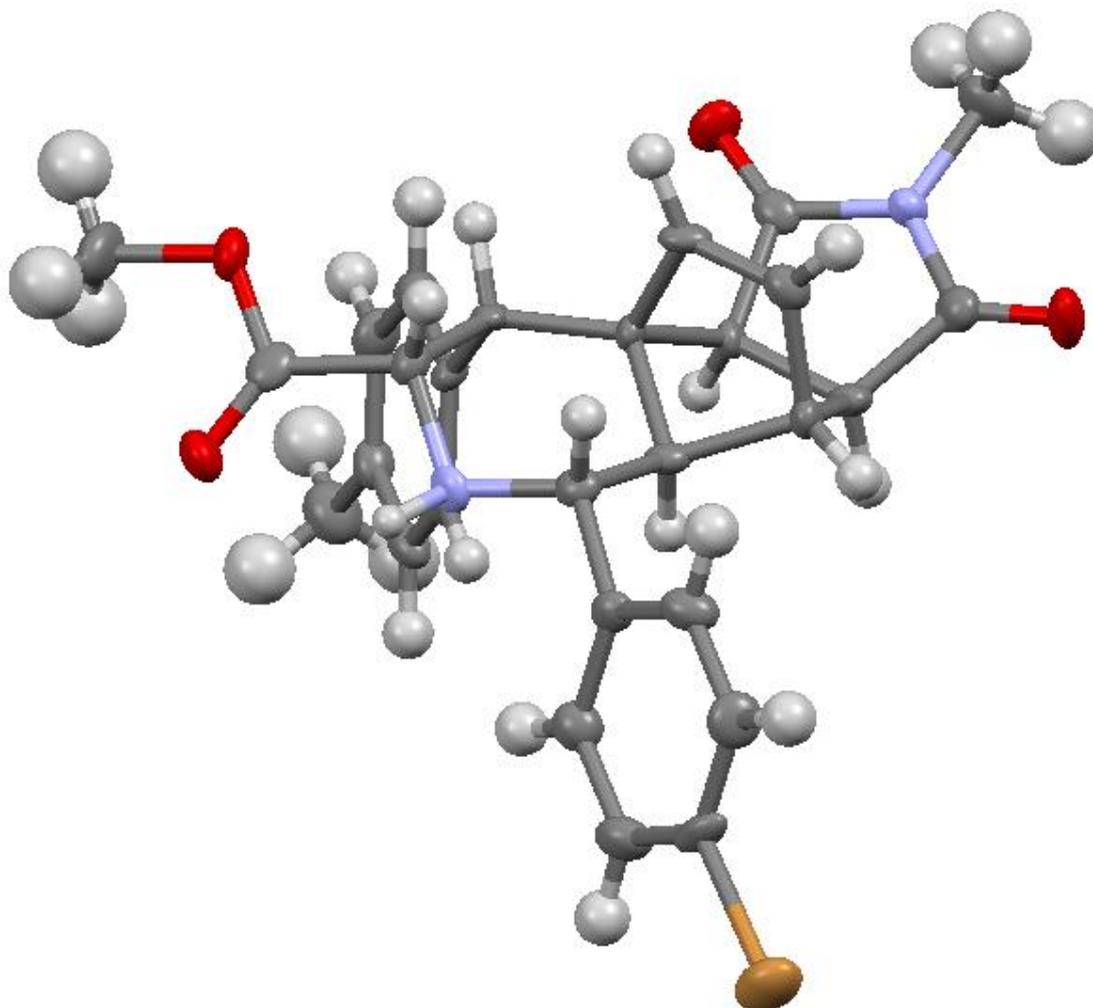


Abbildung 9.2 – Röntgenstruktur des (6+3)/(4+3)-Cycloadduktes **146aa** (CCDC 885432). Die Röntgenstrukturanalyse wurde von Dr. Jonathan O. Bauer und Prof. Dr. Carsten Strohmann (TU Dortmund) durchgeführt.

Tabelle 9.6 – Kristalldaten und Strukturverfeinerung für Verbindung **146aa** (CCDC 885432).

Verbindung	146aa	
Summelformel	C ₂₈ H ₂₇ BrN ₂ O ₄	
Formalgewicht [g·mol ⁻¹]	535.43	
Temperatur [K]	173(2)	
Wellenlänge [Å]	0.71073	
Kristallsystem	Orthorhombisch	
Raumgruppe	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (19)	
Gitter Konstanten	a = 11.0546(6) Å	α = 90.00°
	b = 13.3648(12) Å	β = 90.00°
	c = 16.3957(11) Å	γ = 90.00°
Volumen [Å ³]	2422.3(3)	
Z	4	
Berechnete Dichte [Mg·m ⁻³]	1.468	
Absorptionskoeffizient [mm ⁻¹]	1.735	
F(000)	1104	
Kristallgröße [mm ³]	0.3 x 0.2 x 0.2	
Θ(max) [°]	26.00	
Θ(min) [°]	2.39	
Indexbereich	-13 ≤ h ≤ 13	
	-12 ≤ k ≤ 16	
	-18 ≤ l ≤ 20	
Reflexe (gesammelte)	12119	
Unabhängige Reflexe	4755 [R(int) = 0.0373]	
Vollständigkeit bis Θ = 26.00°	99.9%	
Verfeinerungsmethode	Vollmatrix, kleinste Fehlerquadrate auf F ²	
Daten / Einschränkungen / Parameter	4755 / 0 / 323	
Goodness-of-fit auf F ²	0.962	
Entgeltige R-Werte [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0339, wR2 = 0.0324	
R-Werte (alle Daten)	R1 = 0.0647, wR2 = 0.0336	
Absolute Strukturparameter	-0.004(4)	
Largest diff. peak and hole	0.530 und -0.384 e·Å ⁻³	

Tabelle 9.7 – Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente, isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für Verbindung **146aa** (CCDC 885432). $U(\text{eq})$ ist als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U^{ij} Tensors definiert.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
Br	-6210(1)	9557(1)	8095(1)	47(1)
C(1)	-1750(2)	7999(2)	6234(1)	21(1)
C(2)	-753(2)	8769(2)	6368(1)	20(1)
C(3)	-825(2)	9810(2)	5972(1)	21(1)
C(4)	394(2)	10239(2)	6301(1)	23(1)
C(5)	984(3)	11059(2)	5803(2)	27(1)
C(6)	2236(3)	9661(3)	5653(1)	23(1)
C(7)	1258(3)	9333(2)	6236(1)	17(1)
C(8)	449(2)	8464(2)	5918(1)	17(1)
C(9)	110(2)	8774(2)	5057(1)	22(1)
C(10)	-623(2)	9556(2)	5088(1)	24(1)
C(11)	856(2)	7390(2)	6029(1)	19(1)
C(12)	-282(2)	6703(2)	5960(2)	21(1)
C(13)	-2880(2)	8286(2)	6696(2)	21(1)
C(14)	-2995(2)	8108(2)	7525(2)	29(1)
C(15)	-3988(2)	8487(2)	7948(2)	31(1)
C(16)	-4846(2)	9005(2)	7531(2)	27(1)
C(17)	-4770(2)	9176(2)	6709(2)	31(1)
C(18)	-3783(3)	8806(2)	6294(1)	30(1)
C(19)	1630(2)	7194(2)	6768(1)	18(1)
C(20)	2848(2)	6958(2)	6652(1)	26(1)
C(21)	3610(3)	6760(2)	7301(2)	28(1)
C(22)	3190(2)	6819(2)	8088(2)	25(1)
C(23)	1981(2)	7064(2)	8207(2)	26(1)
C(24)	1204(3)	7238(2)	7562(1)	21(1)
C(25)	-4(3)	5636(2)	6164(2)	26(1)
C(26)	1302(3)	4303(2)	5912(1)	44(1)
C(27)	2858(2)	11256(2)	4976(1)	35(1)
C(28)	4031(2)	6622(2)	8805(1)	41(1)
N(1)	2051(2)	10667(2)	5488(1)	23(1)
N(2)	-1252(2)	7044(2)	6501(1)	23(1)
O(1)	624(2)	11885(2)	5677(1)	43(1)
O(2)	3035(2)	9169(2)	5357(1)	32(1)
O(3)	-540(2)	5123(2)	6650(1)	36(1)
O(4)	917(2)	5298(2)	5706(1)	28(1)

Tabelle 9.8 – Wasserstoffkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente, isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für Verbindung **146aa** (CCDC 885432).

	x	y	z	U(eq)
H(1)	-1941	7961	5638	25
H(2)	-593	8842	6965	24
H(3)	-1566	10211	6098	26
H(4)	305	10452	6882	27
H(7)	1609	9165	6782	21
H(9)	382	8457	4571	26
H(10)	-962	9896	4634	29
H(11)	1372	7230	5545	23
H(12)	-584	6731	5385	25
H(14)	-2398	7728	7804	35
H(15)	-4064	8384	8519	37
H(17)	-5383	9540	6431	37
H(18)	-3722	8910	5722	36
H(20)	3162	6932	6113	31
H(21)	4429	6583	7202	33
H(23)	1679	7113	8748	31
H(24)	377	7387	7663	25
H(26A)	1636	4300	6465	66
H(26B)	1923	4084	5525	66
H(26C)	609	3847	5885	66
H(27A)	3665	10952	4977	52
H(27B)	2908	11939	5189	52
H(27C)	2544	11271	4418	52
H(28A)	4835	6440	8600	61
H(28B)	3709	6072	9135	61
H(28C)	4093	7226	9140	61
H(2N)	-1839(19)	6542(19)	6540(11)	14(8)

Tabelle 9.9 – Anisotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für Verbindung **146aa** (CCDC 885432). Der anisotrope Auslenkungsfaktor-Exponent hat die Formel: $-2\pi^2[h^2a^*U^{11} + \dots + 2+hka^*b^*U^{12}]$.

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Br	31(1)	51(1)	59(1)	-12(1)	17(1)	-3(1)
C(1)	20(2)	25(2)	19(2)	-5(2)	-1(1)	-3(2)
C(2)	19(2)	29(2)	13(2)	-2(2)	1(1)	2(2)
C(3)	26(2)	14(2)	25(2)	1(1)	4(1)	2(2)
C(4)	24(2)	26(2)	18(2)	-4(2)	6(1)	-2(2)
C(5)	30(2)	23(2)	28(2)	-5(2)	1(2)	-5(2)
C(6)	23(2)	27(3)	19(2)	1(2)	-6(1)	-7(2)
C(7)	22(1)	12(2)	18(1)	3(1)	0(1)	2(2)
C(8)	22(2)	11(2)	17(2)	-1(2)	2(1)	3(2)
C(9)	19(2)	35(2)	11(2)	-3(2)	2(1)	-2(2)
C(10)	21(2)	28(2)	24(2)	4(2)	-3(1)	-4(2)
C(11)	26(2)	19(2)	12(2)	-1(1)	6(1)	3(2)
C(12)	21(2)	20(2)	22(2)	-4(2)	-4(1)	1(2)
C(13)	16(2)	22(2)	24(2)	-2(2)	1(1)	-6(2)
C(14)	25(2)	32(3)	29(2)	0(2)	-4(2)	-4(2)
C(15)	28(2)	39(2)	26(2)	-1(2)	4(2)	-10(2)
C(16)	15(2)	30(2)	36(2)	-16(2)	11(2)	-7(2)
C(17)	18(2)	37(3)	37(2)	0(2)	-9(1)	3(2)
C(18)	26(2)	42(3)	22(2)	1(2)	-1(2)	-7(2)
C(19)	21(2)	17(2)	18(2)	-4(1)	0(1)	3(2)
C(20)	29(2)	23(2)	25(2)	-3(2)	5(2)	2(2)
C(21)	18(2)	28(2)	36(2)	-3(2)	-5(2)	5(2)
C(22)	29(2)	21(2)	24(2)	2(2)	-9(2)	1(2)
C(23)	36(2)	24(2)	19(2)	3(2)	-3(2)	-7(2)
C(24)	18(2)	16(2)	28(2)	1(1)	0(2)	2(2)
C(25)	28(2)	29(3)	21(2)	-8(2)	-10(2)	2(2)
C(26)	58(2)	30(3)	43(2)	-1(2)	-3(2)	21(2)
C(27)	27(2)	39(3)	39(2)	7(2)	5(2)	-9(2)
C(28)	39(2)	43(3)	39(2)	5(2)	-11(2)	-5(2)
N(1)	24(1)	20(2)	25(1)	2(1)	7(1)	-2(2)
N(2)	22(1)	18(2)	30(1)	1(1)	0(1)	-9(2)
O(1)	43(2)	18(2)	67(2)	9(1)	19(1)	4(1)
O(2)	20(1)	32(2)	43(1)	-5(1)	6(1)	3(1)
O(3)	49(1)	24(2)	35(1)	9(1)	7(1)	-2(1)
O(4)	38(1)	16(2)	32(1)	-1(1)	-2(1)	4(1)

Tabelle 9.10 – Bindungslängen [Å] und Winkel [°] für Verbindung **146aa** (CCDC 885432).

Br-C(16)	1.917(3)
C(1)-N(2)	1.458(3)
C(1)-C(13)	1.510(3)
C(1)-C(2)	1.524(3)
C(2)-C(3)	1.537(3)
C(2)-C(8)	1.573(3)
C(3)-C(10)	1.506(3)
C(3)-C(4)	1.560(3)
C(4)-C(5)	1.514(4)
C(4)-C(7)	1.546(4)
C(5)-O(1)	1.192(3)
C(5)-N(1)	1.390(3)
C(6)-O(2)	1.203(3)
C(6)-N(1)	1.387(4)
C(6)-C(7)	1.507(3)
C(7)-C(8)	1.556(4)
C(8)-C(11)	1.516(4)
C(8)-C(9)	1.519(3)
C(9)-C(10)	1.323(4)
C(11)-C(19)	1.507(3)
C(11)-C(12)	1.561(3)
C(12)-N(2)	1.465(3)
C(12)-C(25)	1.497(4)
C(13)-C(18)	1.384(3)
C(13)-C(14)	1.385(3)
C(14)-C(15)	1.393(3)
C(15)-C(16)	1.359(4)
C(16)-C(17)	1.370(3)
C(17)-C(18)	1.377(3)
C(19)-C(24)	1.386(3)
C(19)-C(20)	1.396(3)
C(20)-C(21)	1.382(3)
C(21)-C(22)	1.374(3)
C(22)-C(23)	1.389(3)
C(22)-C(28)	1.521(3)
C(23)-C(24)	1.382(3)
C(25)-O(3)	1.206(3)
C(25)-O(4)	1.343(3)

C(26)-O(4)	1.436(3)
C(27)-N(1)	1.456(3)
<hr/>	
N(2)-C(1)-C(13)	112.5(2)
N(2)-C(1)-C(2)	105.9(2)
C(13)-C(1)-C(2)	110.8(2)
C(1)-C(2)-C(3)	120.9(2)
C(1)-C(2)-C(8)	111.6(2)
C(3)-C(2)-C(8)	94.6(2)
C(10)-C(3)-C(2)	101.2(2)
C(10)-C(3)-C(4)	106.66(19)
C(2)-C(3)-C(4)	98.2(2)
C(5)-C(4)-C(7)	105.3(2)
C(5)-C(4)-C(3)	116.9(2)
C(7)-C(4)-C(3)	102.9(2)
O(1)-C(5)-N(1)	124.6(3)
O(1)-C(5)-C(4)	128.4(3)
N(1)-C(5)-C(4)	107.0(3)
O(2)-C(6)-N(1)	124.0(3)
O(2)-C(6)-C(7)	128.6(3)
N(1)-C(6)-C(7)	107.4(3)
C(6)-C(7)-C(4)	105.0(2)
C(6)-C(7)-C(8)	114.6(2)
C(4)-C(7)-C(8)	104.6(2)
C(11)-C(8)-C(9)	116.2(2)
C(11)-C(8)-C(7)	119.7(2)
C(9)-C(8)-C(7)	104.5(2)
C(11)-C(8)-C(2)	116.1(2)
C(9)-C(8)-C(2)	99.0(2)
C(7)-C(8)-C(2)	97.8(2)
C(10)-C(9)-C(8)	109.2(2)
C(9)-C(10)-C(3)	107.9(2)
C(19)-C(11)-C(8)	115.4(2)
C(19)-C(11)-C(12)	114.4(2)
C(8)-C(11)-C(12)	108.0(2)
N(2)-C(12)-C(25)	108.1(2)
N(2)-C(12)-C(11)	111.3(2)
C(25)-C(12)-C(11)	112.3(2)
C(18)-C(13)-C(14)	119.2(3)
C(18)-C(13)-C(1)	119.0(2)

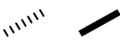
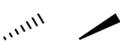
C(14)-C(13)-C(1)	121.6(3)
C(13)-C(14)-C(15)	119.8(3)
C(16)-C(15)-C(14)	119.0(2)
C(15)-C(16)-C(17)	122.5(3)
C(15)-C(16)-Br	120.2(2)
C(17)-C(16)-Br	117.3(2)
C(16)-C(17)-C(18)	118.3(3)
C(17)-C(18)-C(13)	121.1(2)
C(24)-C(19)-C(20)	117.7(2)
C(24)-C(19)-C(11)	123.7(2)
C(20)-C(19)-C(11)	118.6(2)
C(21)-C(20)-C(19)	121.8(2)
C(22)-C(21)-C(20)	120.4(2)
C(21)-C(22)-C(23)	118.0(2)
C(21)-C(22)-C(28)	120.6(2)
C(23)-C(22)-C(28)	121.4(3)
C(24)-C(23)-C(22)	122.1(2)
C(23)-C(24)-C(19)	120.0(2)
O(3)-C(25)-O(4)	123.4(3)
O(3)-C(25)-C(12)	126.0(3)
O(4)-C(25)-C(12)	110.5(3)
C(6)-N(1)-C(5)	114.7(3)
C(6)-N(1)-C(27)	123.1(3)
C(5)-N(1)-C(27)	122.0(3)
C(1)-N(2)-C(12)	111.5(2)
C(25)-O(4)-C(26)	113.9(2)

Symmetrietransformationen wurden verwendet um äquivalente Atome zu erzeugen.

Abkürzungsverzeichnis

$[\alpha]_D^{RT}$	Drehwert
Ac ₂ O	Essigsäureanhydrid
AcOH	Essigsäure
äq	Äquatorial
Äquiv.	Äquivalent
ax	Axial
ber.	berechnet
BIOS	<i>Biology Oriented Synthesis</i> (Biologie-orientierte Synthese)
CuBF ₄	Cu(CH ₃ CN) ₄ BF ₄
CuPF ₆	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆
ΔE	Elektronische Energie
ΔG	Gibbs-Energie
d	Dublett
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMSO	Dimehtylsulfoxid
DNP	<i>Dictionary of Natural Products</i> (DNP),
d.r.	<i>diastereomeric ration</i> (Diastereomeren-Verhältnis)
e.e.	<i>enantiomeric excess</i> (Enantiomerenüberschuss)
Et	Ethyl
<i>et al.</i>	<i>et alii</i> (und andere)
Et ₃ N	Triethylamin
Et ₂ O	Diethylether
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
EWG	<i>Electron Withdrawing Group</i> (Elektronenziehende Gruppe)
FT-IR	Fouriertransformierte Infrarot-Spektroskopie
g	Gramm
GC-MS	<i>Gas Chromatography-Mass Spectrometry</i>
gef.	gefunden
h	Stunden
HH	<i>Hedgehog</i>

H ₂ O ₂	Wasserstoffperoxid
HPLC	<i>High-Performance Liquid Chromatography</i> (Hochleistungsflüssigkeitschromatographie)
HRMS	<i>High Resolution Mass Spectrometry</i> (Hochauflösende Massenspektroskopie)
HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i> (Höchstes unbesetztes Molekülorbital)
Hz	Hertz
IC ₅₀	<i>half maximal inhibitory concentration</i> (Halbmaximale Inhibierungskonzentration)
iso	Isomer
<i>J</i>	Kopplungskonstante
Kat	Katalysator
LC-MS	<i>Liquid Chromatography-Mass Spectrometry</i>
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LM	Lösungsmittel
Ln	Ligand
LUMO	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i> (Niedrigstes unbesetztes Molekülorbital)
<i>m</i>	<i>meta</i>
m	Multipllett
Me	Methyl
MeCN	Acetontril
MeOH	Methanol
mg	Milligramm
Min	Minuten
mL	Milliliter
MS	Molekularsieb
MW	Molekulargewicht
μw	<i>microwave</i> (Mikrowelle)
N ₂	Molekularer Stickstoff
NaOMe	Natriummethanolat
n.b.	nicht bestimmt
<i>n</i> BuOH	<i>n</i> Butanol
n.d.	nicht detektiert

NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy</i> (Kernspinresonanzspektroskopie)
NOE	Nuclear Overhauser Effect
<i>o</i>	<i>ortho</i>
O ₂	Molekularer Sauerstoff
OAc	Acetat
OTf	Trifluormethansulfonat
<i>p</i>	<i>para</i>
PPh ₃	Triphenylphosphin
ppm	<i>parts per million</i>
PSSC	<i>Protein Structure Similarity Clustering</i> (Proteinstrukturähnlichkeitsclustering)
<i>p</i> TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
q	Quartett
R _f	Retentionsfaktor
r.r.	<i>regioisomeric ratio</i> (Regioisomeren-Verhältnis)
RT	Umgebungstemperatur ~ 20°C
s	Singulett
SCONP	<i>Structural Classification of Natural Products</i> (Strukturelle Klassifikation von Naturstoffen)
SiO ₂	Silica
t	Triplett
T	Temperatur
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl
TFA	Trifluoacetat
THF	Tetrahydrofuran
t _R	Retentionszeit
Ts	Tosyl
TS	<i>Transition State</i> (Übergangszustand)
UV	Ultraviolettstrahlung
VCD	<i>Vibrational Circular Dichroism</i>
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl
δ	chemische Verschiebung
	Relative Konfiguration
	Absolute Konfiguration

Literaturverzeichnis

-
- [1] R. B. Silverman, *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, Elsevier Academic Press, **2005**, Seiten 1-4.
- [2] G. M. Cragg, D. J. Newman, *Biochimica Et Biophysica Acta* **2013**, *1830*, 3670-3695.
- [3] K. Nakanishi, in *Comprehensive Natural Products Chemistry*, Vol. 1-8 (Ed.: K. Nakanishi, D. H. R. Barton, O. Meth-Cohn), Elsevier, **1999**, Seiten 1-31.
- [4] C. Tan, H. Tasaka, K. P. Yu, M. L. Murphy, D. A. Karnofsk, *Cancer* **1967**, *20*, 333-353.
- [5] P. A. Stryckma, J. Manaster, F. Lachapel, M. Socquet, *J. Clin. Invest.* **1973**, *52*, 126-133.
- [6] A. C. Allison, *Immunopharmacology* **2000**, *47*, 63-83.
- [7] T. F. Molinski, D. S. Dalisay, S. L. Lievens, J. P. Saludes, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2009**, *8*, 69-85.
- [8] A. Martins, H. Vieira, H. Gaspar, S. Santos, *Mar. Drugs* **2014**, *12*, 1066-1101.
- [9] A. M. S. Mayer, K. B. Glaser, C. Cuevas, R. S. Jacobs, W. Kem, R. D. Little, J. M. McIntosh, D. J. Newman, B. C. Potts, D. E. Shuster, *Trends in Pharmacol. Sci.* **2010**, *31*, 255-265.
- [10] R. Montaser, H. Luesch, *Future Med. Chem.* **2011**, *3*, 1475-1489.
- [11] F. E. Koehn, G. T. Carter, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2005**, *4*, 206-220.
- [12] G. M. Cragg, D. J. Newman, *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 7-24.
- [13] M. Kaiser, S. Wetzel, K. Kumar, H. Waldmann, *Cell. Mol. Life Sci.* **2008**, *65*, 1186-1201.
- [14] C. M. Dobson, *Nature* **2004**, *432*, 824-828.
- [15] R. S. Bon, H. Waldmann, *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1103-1114.
- [16] S. Wetzel, R. S. Bon, K. Kumar, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10800-10826; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 10990-11018.
- [17] H. Waldmann, *Nachrichten aus der Chemie* **2003**, *51*, 126-131.
- [18] R. Breinbauer, I. R. Vetter, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2879-2890; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3002-3015.
- [19] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 311-335.
- [20] T. Leßmann, M. G. Leuenberger, S. Menninger, M. Lopez-Canet, O. Müller, S. Hümmer, J. Bormann, K. Korn, E. Fava, M. Zerial, T. U. Mayer, H. Waldmann, *Chem. Biol.* **2007**, *14*, 443-451.
- [21] O. Barun, K. Kumar, S. Sommer, A. Langerak, T. U. Mayer, O. Müller, H. Waldmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4773-4788.

- [22] A. Nören-Müller, I. Reis-Corrêa, Jr., H. Prinz, C. Rosenbaum, K. Saxena, H. J. Schwalbe, D. Vestweber, G. Cagna, S. Schunk, O. Schwarz, H. Schiewe, H. Waldmann, *PNAS* **2006**, *103*, 10606-10611.
- [23] J. Knabe, *Pharmazie in unserer Zeit* **1995**, *24*, 324-330.
- [24] J. McConathy, M. J. Owens, *Primary Care Companion J. Clin. Psychiatry* **2003**, *5*, 70-73.
- [25] B. S. Sekhon, *Int. J. PharmTechRes.* **2010**, *2*, 1584-1594.
- [26] C. Wolf, in *Dynamic Stereochemistry of Chiral Compounds: Principles and Applications*, Royal Society of Chemistry, **2008**, Kapitel 1, Seiten 1-5.
- [27] P. Richardson, T. Hideshima, K. Anderson, *Annu. Rev. Med.* **2002**, *53*, 629-657.
- [28] K. V. Gothelf, K. A. Jorgensen, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863-909.
- [29] H. Pellissier, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3235-3285.
- [30] L. M. Stanley, M. P. Sibi, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2887-2902.
- [31] C. Najera, J. M. Sansano, M. Yus, *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 377-412.
- [32] T. Curtius, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 2230-2231.
- [33] E. Buchner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1888**, *21*, 2637-2647.
- [34] E. Buchner, M. Fritsch, A. Papendieck, H. Witter, *Liebigs Ann. Chem.* **1893**, 214-231.
- [35] R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2*, 565-598; *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 604-637.
- [36] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 395-397.
- [37] S. Husinec, V. Savic, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2047-2061.
- [38] I. Coldham, R. Hufton, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2765-2809.
- [39] C. Najera, J. M. Sansano, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6272-6276; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6428-6432.
- [40] G. Pandey, P. Banerjee, S. R. Gadre, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4484-4517.
- [41] J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6784-6794.
- [42] J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 12434-12446.
- [43] P. Allway, R. Grigg, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5817-5820.
- [44] A. S. Gothelf, K. V. Gothelf, R. G. Hazell, K. A. Jorgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4236-4238; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4410-4412.
- [45] J. M. Longmire, B. Wang, X. M. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13400-13401.
- [46] C.-J. Wang, F. Gao, G. Liang, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4711-4714.
- [47] C.-J. Wang, G. Liang, Z.-Y. Xue, F. Gao, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17250-17251.
- [48] C.-J. Wang, Z.-Y. Xue, G. Liang, Z. Lu, *Chem. Commun.* **2009**, 2905-2907.

-
- [49] G. Liang, M.-C. Tong, C.-J. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3101-3106.
- [50] Z.-Y. Xue, T.-L. Liu, Z. Lu, H. Huang, H.-Y. Tao, C.-J. Wang, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1727-1729.
- [51] T.-L. Liu, Z.-L. He, H.-Y. Tao, Y.-P. Cai, C.-J. Wang, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2616-2618.
- [52] H.-L. Teng, H. Huang, H.-Y. Tao, C.-J. Wang, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5494-5496.
- [53] T.-L. Liu, Z.-L. He, C.-J. Wang, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9600-9602.
- [54] Q.-H. Li, M.-C. Tong, J. Li, H.-Y. Tao, C.-J. Wang, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 11110-11112.
- [55] T.-L. Liu, Z.-L. He, Q.-H. Li, H.-Y. Tao, C.-J. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1713-1719.
- [56] T.-L. Liu, Z.-L. He, H.-Y. Tao, C.-J. Wang, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8042-8046.
- [57] J. Hernández-Toribio, S. Padilla, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8854-8858; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 8984-8988.
- [58] M. González-Esguevillas, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 2149-2151.
- [59] Y. Yamashita, T. Imaizumi, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4893-4896; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 4995-4998.
- [60] R. Robles-Machín, M. González-Esguevillas, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 233-236.
- [61] M. González-Esguevillas, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4649-4651.
- [62] M. Martín-Rodríguez, C. Nájera, J. M. Sansano, A. de Cózar, F. P. Cossio, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14224-14233.
- [63] M. Martín-Rodríguez, C. Nájera, J. M. Sansano, P. R. R. Costa, E. C. de Lima, A. G. Dias, *Synlett* **2010**, 962-966.
- [64] C. Chen, X. D. Li, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10174-10175.
- [65] C. Nájera, M. de Gracia Retamosa, M. Martín-Rodríguez, J. M. Sansano, A. de Cózar, F. P. Cossío, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5622-5634.
- [66] R. Grigg, D. M. Cooper, S. Holloway, S. McDonald, E. Millington, M. A. B. Sarker, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8677-8685.
- [67] Ö. Dogan, H. Koyuncu, P. Garner, A. Bulut, W. J. Youngs, M. Panzner, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4687-4690.
- [68] W. Z. Gao, X. M. Zhang, M. Raghunath, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4241-4244.
- [69] W. Zeng, Y. G. Zhou, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5055-5058.

-
- [70] X. X. Yan, Q. Peng, Y. Zhang, K. Zhang, W. Hong, X. L. Hou, Y. D. Wu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1979-1983; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2013-2017.
- [71] S. Cabrera, R. G. Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16394-16395.
- [72] S. Cabrera, R. G. Arrayás, B. Martín-Matute, F. P. Cossío, J. C. Carretero, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6587-6602.
- [73] A. López-Pérez, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10084-10085.
- [74] A. López-Pérez, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 340-343; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 346-349.
- [75] J. Hernández-Toribio, R. Gomez Arrayás, B. Martín-Matute, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 393-396.
- [76] C. V. Galliford, K. A. Scheidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8748-8758; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8902-8912.
- [77] C.-B. Cui, H. Kakeya, H. Osada, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12651-12666.
- [78] A. P. Antonchick, C. Gerding-Reimers, M. Catarinella, M. Schürmann, H. Preut, S. Ziegler, D. Rauh, H. Waldmann, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 735-740.
- [79] A. P. Antonchick, H. Schuster, H. Bruss, M. Schürmann, H. Preut, D. Rauh, H. Waldmann, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 10195-10202.
- [80] W. Zhang, Y. Lu, S. Geib, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2269-2272.
- [81] Q. Lu, G. Song, J. P. Jasinski, A. C. Keeley, W. Zhang, *Green Chem.* **2012**, *14*, 3010-3012.
- [82] M. Potowski, *Enantioselektive Katalyse von 1,3-dipolaren Cycloadditionen mit chiralen Kupferkomplexen*, Master-Arbeit (TU Dortmund), **2010**.
- [83] M. Potowski, M. Schürmann, H. Preut, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Nat. Chem. Biol.* **2012**, *8*, 428-430.
- [84] R. Narayan, M. Potowski, Z.-J. Jia, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1296-1310.
- [85] W. M. Daniewski, M. Gumulka, D. Przesmycka, K. Ptaszynska, E. Bloszyk, B. Drozd, *Phytochemistry* **1995**, *38*, 1161-1168.
- [86] B. M. Fraga, A. González-Coloma, C. Gutiérrez, D. Terrero, *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 880-883.
- [87] G. Corea, E. Fattorusso, V. Lanzotti, P. Di Meglio, P. Maffia, G. Grassia, A. Ialenti, A. Ianaro, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7055-7062.

-
- [88] S.-H. Luo, Q. Luo, X.-M. Niu, M.-J. Xie, X. Zhao, B. Schneider, J. Gershenzon, S.-H. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4471-4475; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 4573-4577.
- [89] D. M. Cooper, R. Grigg, S. Hargreaves, P. Kennewell, J. Redpath, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7791-7808.
- [90] H.-J. Li, Y.-L. Xie, Z.-L. Xie, Y. Chen, C.-K. Lam, W.-J. Lan, *Mar. Drugs* **2012**, *10*, 627-638.
- [91] T. Opatz, H. Kolshorn, J. Birnbacher, A. Schüffler, F. Deininger, T. Anke, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5546-5550.
- [92] X. C. Cheng, M. Varoglu, L. Abrell, P. Crews, E. Lobkovsky, J. Clardy, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6344-6348.
- [93] J.-M. Huang, R. Yokoyama, C.-S. Yang, Y. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6111-6114.
- [94] J.-M. Huang, C.-S. Yang, M. Tanaka, Y. Fukuyama, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4691-4698.
- [95] I. Kouno, K. Mori, N. Kawano, S. Sato, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7451-7452.
- [96] I. Kouno, K. Mori, S. Okamoto, S. Sato, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 3060-3063.
- [97] C. Zhang, S.-B. Yu, X.-P. Hu, D.-Y. Wang, Z. Zheng, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5542-5545.
- [98] G. Maier, L. H. Franz, H.-G. Hartan, K. Lanz, H. P. Reisenauer, *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 3196-3204.
- [99] F. Gaviña, A. M. Costero, P. Gil, B. Palazón, S. V. Luis, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1797-1798.
- [100] F. Gaviña, A. M. Costero, P. Gil, S. V. Luis, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2077-2080.
- [101] S. Velusamy, T. Punniyamurthy, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8955-8957.
- [102] J. De Houwer, K. A. Tehrani, B. U. W. Maes, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2745-2748; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 2799-2802.
- [103] Y. Wang, J. O. Bauer, C. Strohmam, K. Kumar, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7514-7518; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 7644-7648.
- [104] B. L. Ryland, S. S. Stahl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8824-8838; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 8968-8983.
- [105] S. E. Allen, R. R. Walvoord, R. Padilla-Salinas, M. C. Kozlowski, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6234-6458.
- [106] A. E. Wendlandt, A. M. Suess, S. S. Stahl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11062-11087; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 11256-11283.

- [107] M. Potowski, C. Merten, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 4913-4917.
- [108] Spartan 14, Wavefunction Inc., Irvine, CA, USA, **2014**.
- [109] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. J. A. Montgomery, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2013**.
- [110] J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999-3093.
- [111] B. F. Gherman, C. J. Cramer, *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 723-753.
- [112] S. Itoh, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2006**, *10*, 115-122.
- [113] M. Suzuki, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 609-617.
- [114] C. J. Cramer, W. B. Tolman, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 601-608.
- [115] E. A. Lewis, W. B. Tolman, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1047-1076.
- [116] L. M. Mirica, X. Ottenwaelder, T. D. P. Stack, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1013-1045.
- [117] A. Matsuo, S. Yuki, M. Nakayama, *Chem. Lett.* **1983**, 1041-1042.
- [118] A. J. Singh, J. D. Dattelbaum, J. J. Field, Z. Smart, E. F. Woolly, J. M. Barber, R. Heathcott, J. H. Miller, P. T. Northcote, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 8041-8051.
- [119] H. Masuda, K. Ohtani, K. Mizutani, S. Ogawa, R. Kasai, O. Tanaka, *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 1382-1384.
- [120] L.-G. Lin, H. Xie, H.-L. Li, L.-J. Tong, C.-P. Tang, C.-Q. Ke, Q.-F. Liu, L.-P. Lin, M.-Y. Geng, H. Jiang, W.-M. Zhao, J. Ding, Y. Ye, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4419-4429.
- [121] H. Ishii, H. Koyama, K. Hagiwara, T. Miura, G. Xue, Y. Hashimoto, G. Kitahara, Y. Aida, M. Suzuki, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 1469-1474.
- [122] Y. L. Zhou, J. H. Ye, Z. M. Li, Z. H. Huang, *Planta Med.* **1988**, 315-317.
- [123] S. Jaroch, P. Hölscher, H. Rehwinkel, D. Sülzle, G. Burton, M. Hillmann, F. M. McDonald, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2561-2564.

- [124] R. P. Tripathi, S. S. Bisht, V. P. Pandey, S. K. Pandey, S. Singh, S. K. Sinha, V. Chaturvedi, *Med. Chem. Res.* **2011**, *20*, 1515-1522.
- [125] M. Nyerges, A. Virányi, G. Marth, A. Dancsó, G. Blaskó, L. Töke, *Synlett* **2004**, 2761-2765.
- [126] A. Virányi, G. Marth, A. Dancsó, G. Blaskó, L. Töke, M. Nyerges, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8720-8730.
- [127] M. Ghandi, A. Taheri, A. Abbasi, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6744-6748.
- [128] L.-P. Fan, W.-J. Yang, D.-C. Xu, X.-S. Li, J.-W. Xie, *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 3376-3384.
- [129] V. S. Moshkin, V. Y. Sosnovskikh, P. A. Slepukhin, G.-V. Röschenhaler, *Mendeleev Commun.* **2012**, *22*, 29-31.
- [130] V. S. Moshkin, V. Y. Sosnovskikh, G.-V. Röschenhaler, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5884-5892.
- [131] B. C. Raju, A. K. Tiwari, J. A. Kumar, A. Z. Ali, S. B. Agawane, G. Saidachary, K. Madhusudana, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 358-365.
- [132] M. Potowski, C. Golz, C. Strohmam, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Bioorg. Med. Chem.*, im Durck: DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2015.02.044>.
- [133] J. H. Rigby, in *Advances in Cycloaddition* (Ed.: M. Harmata), JAI PRESS INC., Stamford, Connecticut, United States of America, **1999**, Seiten 97-118.
- [134] V. Nair, K. G. Abhilash, in *Synthesis of Heterocycles via Cycloadditions II* (Ed.: R. R. Gupta, A. Hassner), Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Deutschland, **2008**, Seiten 173-200.
- [135] B.-C. Hong, Y.-J. Shr, J.-L. Wu, A. K. Gupta, K.-J. Lin, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2249-2252.
- [136] T. Ishizu, M. Mori, K. Kanematsu, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 526-531.
- [137] B.-C. Hong, S.-S. Sun, Y.-C. Tsai, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7717-7725.
- [138] J. Barluenga, S. Martínez, A. L. Suárez-Sobrino, M. Tomás, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11113-11114.
- [139] J. Barluenga, S. Martínez, A. L. Suárez-Sobrino, M. Tomás, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5696-5700.
- [140] B.-C. Hong, H.-I. Sun, Z.-Y. Chen, *Chem. Commun.* **1999**, 2125-2126.
- [141] B.-C. Hong, Z.-Y. Chen, W.-H. Chen, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2647-2649.
- [142] B.-C. Hong, A. K. Gupta, M.-F. Wu, J.-H. Liao, G.-H. Lee, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1689-1692.
- [143] D. Arbain, L. T. Byrne, J. R. Cannon, V. A. Patrick, A. H. White, *Aust. J. Chem.* **1990**, *43*, 185-190.

-
- [144] A. Panthong, D. Kanjanapothi, Y. Thitiponpunt, T. Taesotikul, D. Arbain, *Planta Med.* **1998**, *64*, 530-535.
- [145] J. Kobayashi, D. Watanabe, N. Kawasaki, M. Tsuda, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9236-9239.
- [146] A. Takahashi, S. Kurasawa, D. Ikeda, Y. Okami, T. Takeuchi, *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1556-1561.
- [147] A. Takahashi, D. Ikeda, H. Nakamura, H. Naganawa, S. Kurasawa, Y. Okami, T. Takeuchi, Y. Iitaka, *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1562-1566.
- [148] K. Komiyama, S. Takamatsu, Y.-P. Kim, A. Matsumoto, Y. Takahashi, M. Hayashi, H. B. Woodruff, S. Omura, *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 1086-1089.
- [149] S. Takamatsu, Y.-P. Kim, M. Hayashi, K. Furuhashi, H. Takayanagi, K. Komiyama, H. B. Woodruff, S. Omura, *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 1090-1094.
- [150] Y. Kumarasamy, P. J. Cox, M. Jaspars, L. Nahar, S. D. Sarker, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6403-6407.
- [151] Y.-M. Chi, W.-M. Yan, D.-C. Chen, H. Noguchi, Y. Iitaka, U. Sankawa, *Phytochemistry* **1992**, *31*, 2930-2932.
- [152] Y.-M. Chi, W.-M. Yan, J.-S. Li, *Phytochemistry* **1990**, *29*, 2376-2378.
- [153] M. Nakamura, Y.-M. Chi, W.-M. Yan, Y. Nakasugi, T. Yoshizawa, N. Irino, F. Hashimoto, J. Kinjo, T. Nohara, S. Sakurada, *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1293-1294.
- [154] M. Nakamura, Y.-M. Chi, W.-M. Yan, A. Yonezawa, Y. Nakasugi, T. Yoshizawa, F. Hashimoto, J. Kinjo, T. Nohara, S. Sakurada, *Planta Med.* **2001**, *67*, 114-117.
- [155] K. J. Stone, R. D. Little, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1849-1853.
- [156] N. Coskun, I. Erden, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 8607-8614.
- [157] M. Potowski, J. O. Bauer, C. Strohmman, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9512-9516; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9650-9654.
- [158] K. V. Radhakrishnan, K. S. Krishnan, M. M. Bhadbhade, G. V. Bhosekar, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4785-4788.
- [159] K. S. Krishnan, M. Smitha, E. Suresh, K. V. Radhakrishnan, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 12345-12350.
- [160] M. Potowski, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7800-7802.
- [161] Z.-L. He, H.-L. Teng, C.-J. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2934-2938; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 3006-3010.
- [162] H.-Y. Tao, C.-J. Wang, *Synlett* **2014**, *25*, 461-465.
- [163] N. Barker, H. Clevers, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2006**, *5*, 997-1014.
- [164] A. Klaus, W. Birchmeier, *Nat. Rev. Cancer* **2008**, *8*, 387-398.

-
- [165] L. L. Rubin, F. J. de Sauvage, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2006**, *5*, 1026-1033.
- [166] N. Mahindroo, C. Punchihewa, N. Fujii, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 3829-3845.
- [167] J. M. Y. Ng, T. Curran, *Nat. Rev. Cancer* **2011**, *11*, 493-501.
- [168] S. Park, J. Gwak, M. Cho, T. Song, J. Won, D.-E. Kim, J.-G. Shin, S. Oh, *Mol. Pharmacol.* **2006**, *70*, 960-966.
- [169] X. Wu, S. Ding, Q. Ding, N. S. Gray, P. G. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14520-14521.
- [170] S. Sinha, J. K. Chen, *Nat. Chem. Biol.* **2006**, *2*, 29-30.
- [171] A. D. Lim, J. A. Codelli, S. E. Reisman, *Chem. Sci* **2013**, *4*, 650-654.
- [172] H. Takayama, Z.-J. Jia, L. Kremer, J. O. Bauer, C. Strohmam, S. Ziegler, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12404-12408; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 12630-12634.
- [173] R. Narayan, J. O. Bauer, C. Strohmam, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12892-12896; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 13130-13134.
- [174] S. Choi, N. Reixach, S. Connelly, S. M. Johnson, I. A. Wilson, J. W. Kelly, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1359-1370.
- [175] A. Lopez-Perez, M. Segler, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1945-1948.
- [176] T. Llamas, R. G. Arrayás, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1795-1798.
- [177] B. Seashore-Ludlow, S. Torssell, P. Somfai, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3927-3933.
- [178] T. Achard, Y. N. Belokon, J. A. Fuentes, M. North, T. Parsons, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5919-5930.
- [179] K. Mori, T. Kawasaki, S. Sueoka, T. Akiyama, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1732-1735.

Danksagung

Zunächst möchte ich mich ausdrücklich bei Herrn Prof. Dr. Herbert Waldmann für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis und die exzellenten Arbeitsbedingungen bedanken. Vielen Dank für die interessante Aufgabenstellung, die Unterstützung und das mir entgegengebrachte Vertrauen während der letzten Jahre.

Bei Herrn Prof. Dr. Norbert Krause bedanke ich mich für die freundliche Übernahme des Koreferats.

Bei Herrn Dr. Andrey P. Antonchick möchte ich mich für seine Hilfsbereitschaft sowie für die zahlreichen Diskussionen und seine hilfreichen Denkanstöße bedanken.

Des Weiteren gilt mein Dank Prof. Dr. Carsten Strohmann, Dr. Markus Schürmann, Dr. Hans Preut, Dr. Jonathan O. Bauer, Christopher Golz und Manuela Schulte (TU Dortmund) für die Durchführung der Röntgenstrukturanalysen. Herrn Dr. Christian Merten (Ruhr-Universität Bochum) danke ich für die durchgeführten VCD-Experimente und Simulationen.

Dem *Compound Management and Screening Center* (COMAS) in Dortmund danke ich für die Durchführung und Auswertung der zellbasierten Assays.

Bei Chantale Martin und Katharina Kuhr bedanke ich mich für die zahlreichen HRMS-Messungen.

Meinen Azubis Dominik Lüdke, Florian Brühl und Nina von Spreckelsen sei gedankt für die tatkräftige Unterstützung.

Den gesamten Mitgliedern des Arbeitskreises Waldmann danke ich für das angenehme Arbeitsklima und die freundliche Zusammenarbeit. Dies gilt insbesondere für meine Kollegen in den Universitätslaboren.

Für die kritische Durchsicht des Manuskripts und hilfreiche Anmerkungen bedanke ich mich bei Dr. Stephan Klopries, Michael Sheremet und Luis Bering.

Dem Fonds der chemischen Industrie gilt mein Dank ich für die finanzielle Unterstützung im Rahmen eines Chemiefonds-Stipendiums.

Meinem langjährigen Studienkollegen und Freund Dr. Stephan Klopries danke ich für den gemeinsam gegangenen Weg.

Meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, danke ich für die Unterstützung während des gesamten Studiums. Vielen Dank!

Zu guter Letzt danke ich meiner Frau Rosemarie. Ohne ihre Unterstützung, ihr Verständnis und ihre Geduld wäre diese Promotion nicht möglich gewesen.

Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Name: Potowski, Marco
Geburtsdatum: 27.12.1984
Geburtsort: Lünen
Staatsangehörigkeit: Deutsch

Schul- und Hochschulbildung

Seit 11.2010 Doktorarbeit, Thema: Entwicklung enantioselektiver Synthesen zur Darstellung polycyclischer Naturstoff-Analoga
Max-Planck-Institut für Molekulare Physiologie, Dortmund
Arbeitskreis: Prof. Dr. H. Waldmann

04.2010 – 09.2010 Masterarbeit; Titel: Enantioselektive Katalyse von 1,3-dipolaren Cycloadditionen mit chiralen Kupferkomplexen
Max-Planck-Institut für Molekulare Physiologie, Dortmund
Arbeitskreis: Prof. Dr. H. Waldmann

10.2008 – 09.2010 Studium der Chemischen Biologie, *Technische Universität Dortmund*
Abschluss: Master of Science

04.2008 – 09-2008 Bachelorarbeit; Titel: Synthese von ThioStrepton-Derivaten für biochemische Anwendungen
Max-Planck-Institut für Molekulare Physiologie, Dortmund
Arbeitskreis: Prof. Dr. H.-D. Arndt

10.2005 – 09.2008 Studium der Chemischen Biologie, *Technische Universität Dortmund*
Abschluss: Bachelor of Science

08.1995 – 06.2004 *Heisenberg-Gymnasium, Dortmund*
Abschluss: „Allgemeine Hochschulreife“

Auszeichnungen

2011 Chemiefonds-Stipendium des Verbandes der Chemischen Industrie

2011 „Fakultätspreis für herausragende Studienleistungen“ der Fakultät Chemie und Chemische Biologie; *Technische Universität Dortmund*

Eidesstattliche Versicherung

Potowski Marco

Name, Vorname

118026

Matrikel-Nr.

Belehrung:

Wer vorsätzlich gegen eine die Täuschung über Prüfungsleistungen betreffende Regelung einer Hochschulprüfungsordnung verstößt, handelt ordnungswidrig. Die Ordnungswidrigkeit kann mit einer Geldbuße von bis zu 50.000,00 € geahndet werden. Zuständige Verwaltungsbehörde für die Verfolgung und Ahndung von Ordnungswidrigkeiten ist der Kanzler/die Kanzlerin der Technischen Universität Dortmund. Im Falle eines mehrfachen oder sonstigen schwerwiegenden Täuschungsversuches kann der Prüfling zudem exmatrikuliert werden, § 63 Abs. 5 Hochschulgesetz NRW.

Die Abgabe einer falschen Versicherung an Eides statt ist strafbar.

Wer vorsätzlich eine falsche Versicherung an Eides statt abgibt, kann mit einer Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren oder mit Geldstrafe bestraft werden, § 156 StGB. Die fahrlässige Abgabe einer falschen Versicherung an Eides statt kann mit einer Freiheitsstrafe bis zu einem Jahr oder Geldstrafe bestraft werden, § 161 StGB.

Die oben stehende Belehrung habe ich zur Kenntnis genommen:

Bottrop, 28.04.15

Ort, Datum

Unterschrift

Ich versichere hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel „**Entwicklung von enantioselektiven Synthesen zur Darstellung polycyclischer Naturstoff-Analoga**“ selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe angefertigt habe. Ich habe keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt sowie wörtliche und sinngemäße Zitate kenntlich gemacht.

Die Arbeit hat in gegenwärtiger oder in einer anderen Fassung weder der TU Dortmund noch einer anderen Hochschule im Zusammenhang mit einer staatlichen oder akademischen Prüfung vorgelegen.

Bottrop, 28.04.15

Ort, Datum

Unterschrift

Anhang

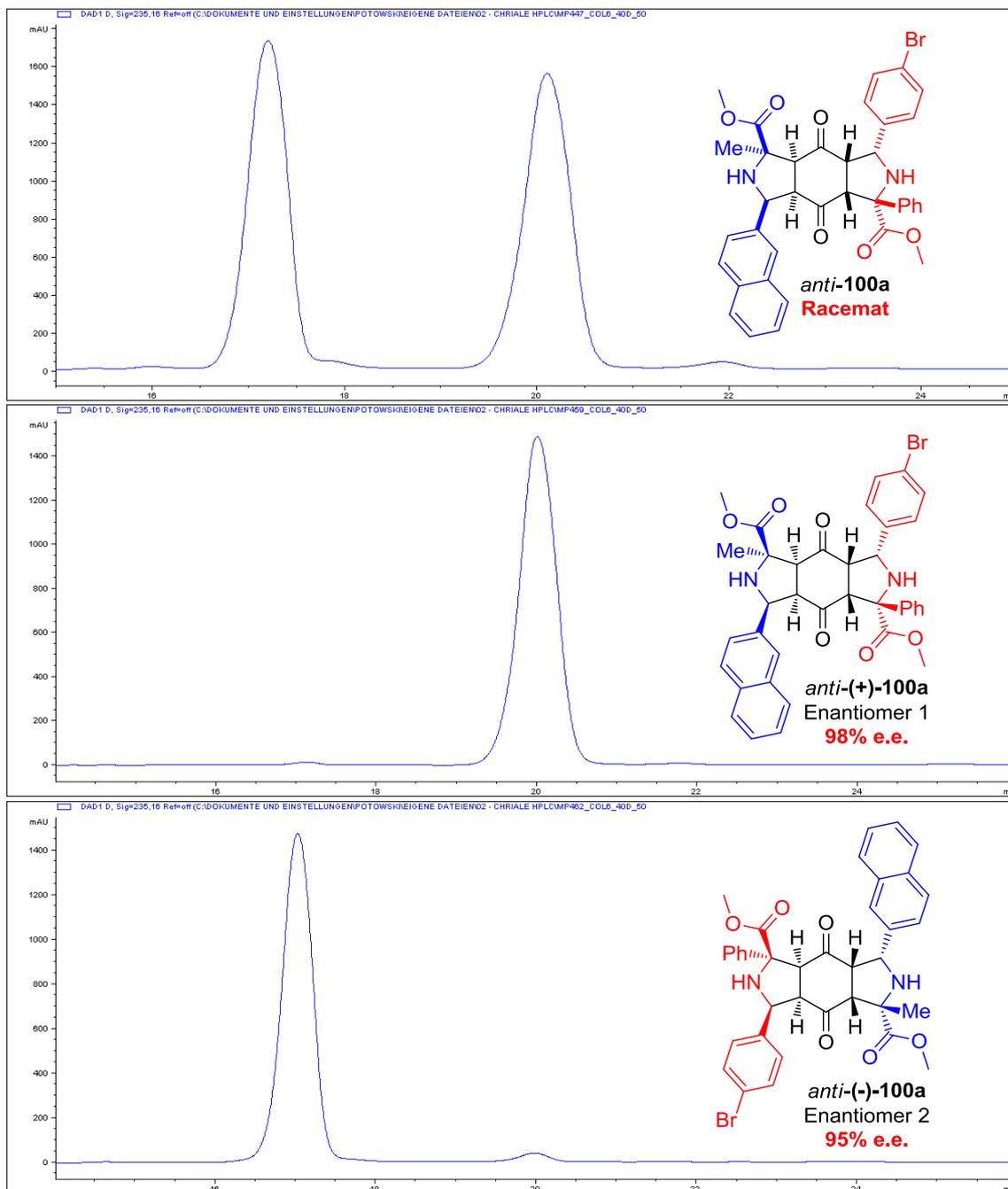


Abbildung A.1 – Chromatogramme der HPLC-Analyse an chiraler Phase für die *anti*-Cycloaddukte **100a** der reversen, gemischten, asymmetrischen 1,3-dipolare Cycloaddition von 1,4-Benzochinon **80** mit zwei unterschiedlichen α -Iminoestern **38ca** und **38bm**.

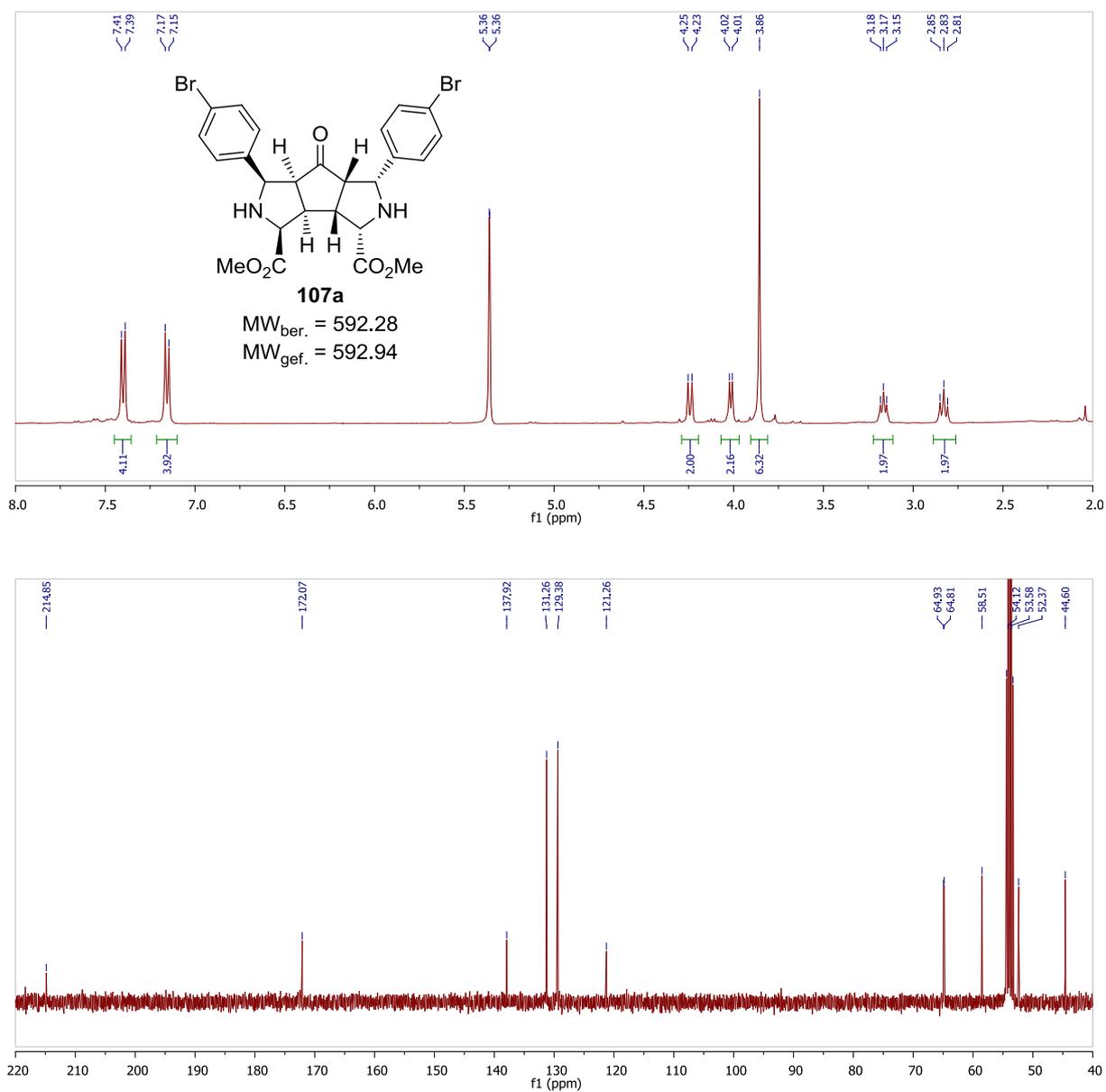


Abbildung A.2 – ¹H- (oben) und ¹³C-NMR (unten) des isolierten Reaktionsproduktes sowie die Ergebnisse der ESI-MS Analyse.